

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

**Binokulare Steigerung und geschlechtsspezifische Unterschiede im
multifokalen VEP mit Mehrkanal-Messung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Mathias Krämer
aus Würzburg

Würzburg, Januar 2005

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. F. Grehn
Koreferent: Prof. Dr. F. Schardt
Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Februar 2007

Der Promovend ist Arzt.

Gewidmet:

**meiner Frau Christine
meinen Kindern Lena und Annika**

Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens
endet nicht mit einem Schlußpunkt, sondern mit Fragezeichen.

Ein Plus an Wissen bedeutet ein Plus an Fragestellungen,
und jede von ihnen wird immer wieder
von neuen Fragestellungen abgelöst.

Hermann Hesse

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Das Sehsystem aus elektrophysiologischer Sicht	3
2.1.1	Aufbau der Retina	3
2.1.2	Lichtverarbeitung und Impulsauslösung	5
2.1.3	Impulsverarbeitung und -weiterleitung	6
2.1.4	Impulsverarbeitung im visuellen Cortex	11
2.2	Ophthalmologische Elektrophysiologie	13
2.2.1	Elektrookulogramm (EOG)	13
2.2.2	Elektroretinogramm (ERG)	15
2.3	Das VEP	18
2.3.1	Blitz-VEP	19
2.3.2	Muster-VEP	20
2.3.3	Transiente und steady-state Messung	21
2.3.4	Leuchtdichte und Kontrast	21
2.3.5	Binokulare versus monokulare Messungen	22
2.4	Das multifokale VEP	27
2.4.1	M-Sequenz	30
2.4.2	Das Veris TM -System	31
2.4.3	Objektivierung der Einzel-Antworten	32
2.4.4	Andere Anwendungen beim mfVEP	35

3	Methoden	37
3.1	Vorversuche	37
3.2	Versuchspersonen	41
3.3	Versuchsaufbau	42
3.3.1	VEP	42
3.3.2	Multifokales VEP	43
3.4	Aufzeichnung der Daten	46
3.4.1	Elektrodenpositionen	46
3.4.2	Kanäle	46
3.4.3	Hard- und Software	47
3.4.4	Artefakte und Oszillationen	48
3.5	Auswertung der Daten	48
3.5.1	VEP	48
3.5.2	Multifokales VEP	49
4	Ergebnisse	55
4.1	Vergleich binokular/monokular	55
4.1.1	VEP	55
4.1.2	Multifokales VEP	56
4.1.3	Binokulare Steigerung und Stereopsis	62
4.2	Vergleich VEP und multifokales VEP	63
4.2.1	Latenz	63
4.2.2	Amplitude	63
4.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede im VEP und mfVEP	64
4.3.1	Latenz	64
4.3.2	Amplitude und RMS	65
4.4	Multifokales VEP	68
4.4.1	Variation des multifokalen VEP	68
4.4.2	Symmetrie- und Asymmetrieverhalten	72
4.4.3	Interokularer Vergleich des mfVEP	77

4.4.4	Verifizieren der Einzel-Potenziale durch RMS und Signal-Rausch-Verhältnis	78
4.4.5	Verbesserte Antworten der einzelnen Felder durch Mehrkanal-Messung	78
4.4.6	Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Mittelung einzelner Felder	80
5	Diskussion	83
5.1	VEP mit binokularer und monokularer Messung	84
5.1.1	Amplitudenvergleich durch den Faktor R	85
5.1.2	Latenz	85
5.2	Binokulare Messung und multifokales VEP	86
5.3	VEP und multifokales VEP im Vergleich	88
5.4	Das multifokale VEP	88
5.4.1	Besonderheiten bei Normalpersonen	88
5.4.2	Vereinheitlichung des mfVEP durch SNR	93
5.4.3	Fortschritte beim mfVEP	94
5.5	Eigene Kritikpunkte und Schwierigkeiten	96
5.6	Schlussfolgerungen	98
5.7	Ausblick	98
5.7.1	Klinische Anwendbarkeit	99
5.7.2	Weitere mögliche Forschungsschwerpunkte	101
6	Zusammenfassung	105
	Abbildungsverzeichnis	108
	Tabellenverzeichnis	108
	Literaturverzeichnis	109

Kapitel 1

Einleitung

Das visuell evozierte Potenzial (VEP) wird im Occipitallappen des Gehirns von Zellen der Sehrinde nach Stimulierung des Auges erzeugt. Es kann mittels Elektroden am Hinterkopf gemessen werden und bietet damit eine objektive und reproduzierbare Messmethode, die die Funktion des gesamten Sehsystems, einschließlich des visuellen Cortex im Occipitallappen, darstellt. Das VEP wird schon seit Jahren in der klinischen Diagnostik und in Studien zu Erkrankungen des Sehsystems eingesetzt. Jedoch ist bisher sein Einsatz bei Gesichtsfeldausfällen begrenzt, da es keine topographische Aufteilung ermöglicht, sondern immer nur das gesamte gereizte Netzhautareal zusammen gemessen wird.

Eine relativ neue Methode stellt das multifokale VEP dar (Sutter, 1987, 1988; Baseler *et al.*, 1994), dessen Vorteil in einer topographischen Aufschlüsselung liegt. Es können damit viele einzelne Bereiche (meistens 60) des Gesichtsfeldes gleichzeitig gemessen werden. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, Gesichtsfeldausfälle, wie z.B. beim Glaukom, mit dem multifokalen VEP zu erkennen. Die Messungen des multifokalen VEP sind jedoch mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Bei Normalpersonen werden nicht in allen Regionen des Gesichtsfeldes optimale Antwortkurven aufgezeichnet. Dies mag vor allem an der unterschiedlichen Projektion der einzelnen Abschnitte des Gesichtsfeldes im visuellen Cortex liegen, weswegen manche Potenziale über die Elektrodenanordnung nicht gut abgeleitet werden können. Außerdem besteht ein großer interindividueller Unterschied bezüglich Form und Am-

plitudenhöhe der multifokalen VEP-Antworten, wie er schon beim VEP beschrieben ist. Unterschiedliche Kalottendicken und die große Variation der Faltung der Sehrinde werden als die wichtigsten Ursachen hierfür angesehen.

Um die Ergebnisse des multifokalen VEP zu verbessern, wurde bei unseren Messungen eine Mehrkanal-Anordnung angewendet. Die Idee besteht in einem verbesserten Erkennen der Potenzialdipole mit mehreren Kanälen.

Mit den durchgeführten Versuchsreihen an 30 Normalpersonen sollen hauptsächlich folgende Fragestellungen näher untersucht werden:

- Wie verhält sich das multifokale VEP im Vergleich zum VEP, welches unter Standardbedingungen abgeleitet wurde?
- Wie fällt der erstmals durchgeführte Vergleich des multifokalen VEP unter binokularen und monokularen Bedingungen aus? Ergeben sich ähnliche Ergebnisse, wie sie schon beim VEP in der Literatur beschrieben sind?
- Welche Vorteile ergeben sich aus der Mehrkanal-Messung, die in den Experimenten genutzt wurde? Können mit Hilfe dieser Anordnung objektive Normwerte des multifokalen VEP entwickelt werden? Ist es möglich einen geschlechtsunabhängigen Standard des multifokalen VEP zu erreichen?

Zuerst wird jedoch das Sehsystem näher beschrieben. Dabei wird vor allem Wert auf die Anteile des visuellen Systems gelegt, welche aus elektrophysiologischer Sicht wichtig erscheinen. Danach werden die elektrophysiologischen ophthalmologischen Messmethoden näher dargestellt, wobei ein größeres Augenmerk auf das VEP und vor allem auf das multifokale VEP gelegt wird. Diese Methoden stellen die bei unseren Messungen genutzten Verfahren dar.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Das Sehsystem aus elektrophysiologischer Sicht

Das Sehsystem besteht aus drei verschiedenen Anteilen. Zuerst wird das Licht mittels des *dioptrischen Apparates* (Cornea, Kammerwasser, Linse und Glaskörper) auf die lichtverarbeitende Ebene, die *Retina* (Netzhaut) scharf abgebildet. Die Aufgabe des dioptrischen Apparates besteht in der Lichtweiterleitung - er stellt das optische System der Sehbahn dar. Daran schließen sich die lichtverarbeitenden, impulsauslösenden und -weiterleitenden Anteile des Sehsystems an. Da sie die beiden aus elektrophysiologischer Sicht wichtigeren Anteile des Sehsystems darstellen, werden sie in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

2.1.1 Aufbau der Retina

Die Beschreibung des Aufbaus der Retina bezieht sich auf die Veröffentlichung von Kahle (1986). Die Netzhaut besteht, beginnend mit der lichtabgewandten Seite, aus einer Pigmentepithelschicht, dem *Stratum pigmentosum*, welches fest mit der sogenannten *Lamina vitrea* (auch Bruchsche Membran, Basalmembran) verbunden ist, welche die Grenzschicht zur gefäßführenden Aderhaut *Choroidea* darstellt. Daran schließt sich das *Stratum nervosum* (Nervenzellschicht) an. Die Schicht der Photorezeptoren, das *Stratum neuroepitheliale*, enthält die ersten Nervenzellen des Stratum

nervosum. Sie liegen eingebettet in die Pigmentepithelschicht und werden von ihr ernährt. Eine weitere Aufgabe des Pigmentepithels besteht darin, das Licht, welches nicht von den Photorezeptoren verarbeitet wird, mit dem schwarzen Pigment *Melanin* zu absorbieren, das sich in den Pigmentepithelzellen befindet. Dadurch verringert sich das Streulicht im Auge, welches die Abbildungsschärfe verschlechtern würde. Im Stratum pigmentosum werden abgebaute Fragmente aus den Photorezeptoren phagozytiert und mittels einer biochemischen Kaskade zu Vitamin A, einem wichtigen Teil des Sehfärbstoffs, resynthetisiert.

Das Stratum neuroepitheliale ist für die Umwandlung der Lichtreize in elektrische Impulse verantwortlich. Hier befinden sich zwei verschiedene Arten von Photorezeptoren, *Zapfen* und *Stäbchen*, die unterschiedliche Aufgaben wahrnehmen (siehe Kapitel 2.1.2).

Die elektrischen Impulse werden von ihnen an die sich nach innen anschließenden *Bipolarzellen*, die sich im *Stratum ganglionare retinae* befinden, weitergeleitet. Als dritte Zellart sind die *Ganglienzellen* im *Stratum ganglionare nervus optici* nachgeschaltet. Sie befinden sich im Stratum nervosum am nächsten zur Linse. Ihre Axone bilden den *Nervus opticus* (Sehnerven), der den Augapfel an der *Papille* (sog. Blinder Fleck) verlässt und die Signale an übergeordnete Zentren im Gehirn weiterleitet. Da sich an der Austrittsstelle des Nervus opticus aus dem Augapfel keine Photorezeptoren befinden, können hier auch keine Lichtsignale wahrgenommen werden.

Das Licht muss vor dem Auftreffen auf die Photorezeptorschicht erst alle anderen Retinaschichten durchdringen. Die proximalen Neuronenschichten der Retina sind nicht myelinisiert, und in der *Fovea centralis*, der Stelle des schärfsten Sehens, sind sie sogar zur Seite verlagert, um eine schärfere Abbildung zu ermöglichen.

Zwischen Photorezeptor und Ganglienzellen haben *Assoziationszellen* (*Horizontal- und Amakrinzellen*) die Aufgabe der retinalen Signalverarbeitung. Die Horizontalzellen bilden in der sogenannten *äußeren plexiformen Schicht* synaptische Verbindungen mit den Photorezeptoren und Bipolarzellen, während die Amakrinzellen in der *inneren plexiformen Schicht* verantwortlich sind für die Verschaltung von Bipolar- und Ganglienzellen.

Die *Müllerzellen* haben Stütz- und Stoffwechselfunktion in der Retina. Sie sind Gliazellen, durchziehen alle Abschnitte des Stratum nervosum und bilden mit ihren Enden die Abgrenzung zum Pigmentepithel (*Membrana limitans externa*) und zum Glaskörper (*Membrana limitans interna*).

2.1.2 Lichtverarbeitung und Impulsauslösung

Die Beschreibung im folgenden Kapitel orientiert sich an Kandel *et al.* (1996).

Die beiden Photorezeptortypen des Stratum neuroepitheliale haben unterschiedliche Eigenschaften. Während die Zapfen für das *photopische Sehen* (Tagessehen) verantwortlich sind, sind die Stäbchen nötig, um auch bei schwachem Licht noch gut sehen zu können (*skotopisches Sehen* oder Dämmerungs- und Nachtsehen). Da sie mehr und empfindlicheres Sehpigment enthalten als die Zapfen, sind sie so sensibel, dass schon ein Photon ausreicht, um sie zu erregen. Die Zapfen benötigen dagegen einige hundert Photonen, bis sie ein elektrisches Signal abgeben. Zusätzlich sind die Stäbchen konvergent mit den Bipolarzellen verschaltet, d.h. die Signale vieler Stäbchen werden in einer Bipolarzelle gesammelt und dadurch summiert an die nachgeschaltete Ganglienzelle weitergegeben. Die Zapfen hingegen bieten eine höhere räumliche Auflösung, da nur wenige mit einer Bipolarzelle verschaltet sind, und da sie 20 mal häufiger als die Stäbchen sind. Die drei verschiedenen Pigmente der Zapfen wirken in unterschiedlichen Spektralbereichen und ermöglichen so das *chromatische Sehen* (Farbsehen). Die Stäbchen hingegen, ausgestattet mit nur einer Pigmentart, können keine Farben unterscheiden, sondern nur Hell-Dunkel-Abstufungen. Da die Zapfen auf Licht mit einer viel schnelleren Reaktion antworten, können sie auch besser zeitlich auflösen. Stäbchen hingegen reagieren langsamer mit einer kontinuierlichen Änderung des Membranpotenzials. Sie summieren die Wirkung von Photonen auf, die sie während 100 *ms* absorbiert haben.

Aufbau der Photorezeptoren

Der Aufbau der beiden Photorezeptortypen ist funktionell gleich. Sie bestehen aus einem sogenannten *Außensegment*, das die lichtabsorbierenden Photopigmente in

sog. *Disks* enthält, einem Verbindungsglied (*Cilium*) und dem *Innensegment*, in welchem sich der Zellkern befindet und wo alle biosynthetischen Prozesse ablaufen. An das Innensegment schließt sich die synaptische Endigung als Verbindung zu den Bipolarzellen an.

Die Disks sind Einstülpungen der Plasmamembran und ordnen sich geldstückrollenartig an. Sie werden in der Nähe des Ciliums kontinuierlich erneuert, während sie an der Spitze des Außensegments abgestoßen werden und von den Pigmentepithelzellen phagozytiert werden. In den Stäbchen befinden sich die Disks als freie Organellen intrazellulär, bei den Zapfen ordnen sie sich fingerförmig an, da sie noch Kontakt zur Plasmamembran haben. In den Membranen der Disks befinden sich die verschiedenen Sehpigmente, *Rhodopsin* bei den Stäbchen und *Zapfenopsin* bei den Zapfen. Der Unterschied zwischen beiden ist, dass es drei Isoformen des Zapfenopsins gibt, die für verschiedene Spektralbereiche des Lichts verantwortlich sind und das Farbsehen ermöglichen. Zusätzlich dauert der Zerfall und die Resynthese des Rhodopsins deutlich länger als die Verarbeitung des Zapfenopsins.

Phototransduktion

In beiden Pigmenten, Rhodopsin und Zapfenopsin, befindet sich als lichtabsorbierender Anteil das *Retinal*, das bei Reizung durch Licht eine biochemische Kaskade durchläuft, bei der ein G-Protein beteiligt ist. Vermittelt über *cGMP* hyperpolarisiert die Zelle, was zu einer verzögerten Transmitterfreisetzung an der Synapse des Photorezeptors führt.

Ohne Lichteinwirkung depolarisiert die Photorezeptorzelle und bewirkt eine vermehrte Transmitterausschüttung an der Synapse.

2.1.3 Impulsverarbeitung und -weiterleitung

Die verringerte Transmitterfreisetzung an der Synapse des Photorezeptors bei Erregung durch Licht bewirkt eine weniger starke Hemmung der Bipolarzellen, sodass die Bipolarzellen ihrerseits das Signal an die Ganglienzellen weiterleiten. Das erste Aktionspotenzial entsteht erst in den mit langen Axonen ausgestatteten Ganglien-

zellen. Bis zu den Ganglienzellen handelt es sich nur um postsynaptische Potenziale.

Intraretinale Verschaltung

Während die Zapfenimpulse direkt über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weitergegeben werden, werden die Signale der Stäbchen über *stäbchenamakrine* Zellen auf die *zapfenbipolaren* Zellen weitergeleitet. Der Weg der Informationen beider Photorezeptoren läuft also von den Ganglienzellen an gleichermaßen weiter.

- **Rezeptive Felder**

Jede Ganglienzelle erhält Impulse von einer bestimmten Anzahl Photorezeptoren. Das Gesichtsfeld, welches von einer Ganglienzelle repräsentiert wird, nennt man auch *rezeptives Feld*. In der Fovea centralis finden sich sehr kleine rezeptive Felder, nur je ein Zapfen gibt seine Information an eine Ganglienzelle weiter. So erklärt sich auch die hohe Sehschärfe in diesem Bereich. In der Peripherie werden die rezeptiven Felder deutlich größer, sodass viele Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle weitergeschaltet werden.

Die rezeptiven Felder sind konzentrisch aufgebaut. Sie teilen sich auf in ein inneres Zentrum, dessen Information direkt über Bipolarzellen zu den Ganglienzellen weitergeleitet wird (*vertikale Bahnen*), und einen äußeren Ring (Umfeld). Informationen aus dem Umfeld werden zwar auch auf die Bipolarzellen geleitet, jedoch verläuft die Übermittlung der Information indirekt über Horizontal- und Amakrinzellen als sogenannte *laterale Bahnen* (Kandel *et al.*, 1996).

- **On- und Off-Zentrum System**

Es gibt zwei verschiedene Arten von Bipolarzellen, *On-* und *Off-Zentrum-Zellen*. Sie werden beide von denselben Zapfen mit Impulsen versorgt. Während die On-Zentrum-Zellen auf Lichtreize von den Zapfen angeregt werden, verhalten sich die Off-Zentrum-Zellen genau gegenläufig. Die Bipolarzellen leiten die Impulse an entsprechende On- und Off-Zentrum-Ganglienzellen weiter.

Im Zentrum und in der Peripherie eines rezeptiven Feldes verhalten sich die

Bipolarzellen genau antagonistisch, z.B. bewirkt eine Lichtreizung der Peripherie die Hemmung der On-Zentrum Zelle und die Erregung der Off-Zentrum Zelle im Zentrum des rezeptiven Feldes (Schmidt, 1995).

Signalweiterleitung

Alle Ganglienzellen der Retina ziehen mit ihren Axonen zur Papille. Hier werden sie myelinisiert und bilden den Nervus opticus (Sehnerv). Beide Sehnerven treffen sich am *Chiasma opticum* (Sehnervenkreuzung), wo die Axone der nasalen Retinahälften beider Augen zur gegenüberliegenden Seite kreuzen, die Axone der temporalen Retinaanteile nicht. Zusammen bilden sie den rechten und linken *Tractus opticus*, der zu subcorticalen Arealen zieht. Nur die Verschaltung im *Corpus geniculatum laterale* im Thalamus ist wichtig für die weitere visuelle Verarbeitung. Die anderen subcorticalen Schaltstellen im *Prätectum*, *Colliculus superior* und *Hypothalamus* (im Mittelhirn) sind verantwortlich für die Pupillenreflexe, für visuell vermittelte Augenbewegungen und über die Vermittlung des Tageslichtwechsels auch für den endokrin gesteuerten zirkadianen Rhythmus und Schlaf-Wach-Rhythmus (Schmidt & Thews, 1995).

Im *Tractus opticus* befinden sich also Fasern von Netzhautarealen beider Augen. Sie repräsentieren jeweils die kontralaterale Gesichtsfeldhälfte, z.B. wird von links einfallendes Licht sowohl von nasalen Retinaabschnitten des linken Auges als auch von temporalen Retinaabschnitten des rechten Auges wahrgenommen, die beide mit ihren Fasern den rechten *Tractus opticus* bilden.

Die Axone der retinalen Ganglienzellen sind im *Corpus geniculatum laterale* topographisch angeordnet, wobei wichtigere Areale der Retina auch stärker repräsentiert sind. So macht die *Fovea centralis*, der Ort des schärfsten Sehens, und ihre nähere Umgebung etwa die Hälfte der Neuronenmasse aus. Im *Corpus geniculatum laterale* erfolgt die Verschaltung auf genikuläre Schaltzellen, deren Axone ohne weitere Verschaltung als *Radiatio optica* (Sehstrahlung) in den *primär visuellen Cortex*, die Sehrinde (auch *Brodmansche Area 17* oder *visuelle Area* kurz *V1* genannt), am hinteren Pol der Großhirnhemisphären ziehen. Auch hier ergibt sich die Aufteilung

2.1. DAS SEHSYSTEM AUS ELEKTROPHYSIOLOGISCHER SICHT

der Gesichtsfeldhälften, wie schon im Corpus geniculatum laterale. In der jeweiligen Hemisphäre befinden sich nur Neurone, die aus dem kontralateralen Gesichtsfeld gereizt werden. Wie in Abbildung 2.1 ersichtlich, werden zusätzlich Teile des oberen Gesichtsfeldes in Areale unterhalb des *Sulcus calcarinus* (Furche in der Sehrinde) projiziert, und anders herum (Wong & Sharpe, 1999).

Die Dominanz zentraler Retinaanteile ist auch in der Sehrinde deutlich, da ca. 50% der Neuronenmasse aus der Fovea centralis und ihrer näheren Umgebung gespeist wird (siehe Abbildung 2.1).

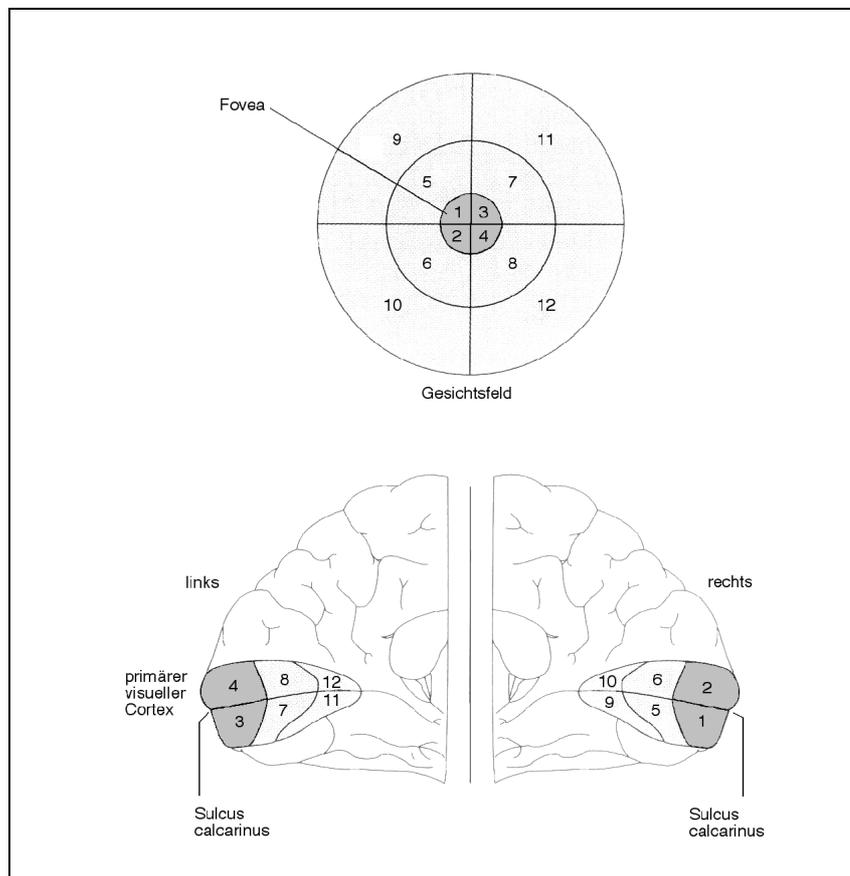


Abb. 2.1: **Retinale Projektion im visuellen Cortex**

Aufteilung der retinalen Gesichtsfeldabschnitte im visuellen Cortex (nach Kandel *et al.*, 1996). Nach Wong & Sharpe (1999) werden in dem dargestellten Bereich des Cortex insgesamt 60° des gemeinsamen Gesichtsfeldes verarbeitet.

Magno- und Parvozelluläres System

Schon auf retinaler Ebene gibt es zwei unterschiedliche Arten von Ganglienzellen, die beide von gleichen Photorezeptoren gespeist werden. Das *magnozelluläre* (großzellige) System hat große rezeptive Felder. Es wird verantwortlich gemacht für Kontrast- und Bewegungswahrnehmungen und macht ca. 10% der Ganglienzellen aus. Dagegen repräsentiert das *parvozelluläre* (kleinzellige) System nur kleine rezeptive Felder. Dies ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung, Formanalyse und eine erhöhte Farbempfindlichkeit. Das parvozelluläre System stellt ca. 80% der Ganglienzellen. Beide Systeme werden parallel zum Corpus geniculatum laterale geleitet und teilen sich hier in sechs Schichten. Die ersten beiden Schichten repräsentieren das magnozelluläre System der Retinahälften beider Augen, die weiteren vier Schichten sind vom parvozellulären System besetzt, wobei sie sich so anordnen, dass sich Bereiche gleicher Gesichtsfeldabschnitte, aber unterschiedlicher Netzhautareale (verschiedener Augen) nebeneinander befinden.

Als magnozelluläre bzw. parvozelluläre Bahn (M- bzw. P-Bahn) ziehen sie entlang der Radiatio optica zur Sehrinde (Connolly & Van Essen, 1984; Kandel *et al.*, 1996). Die restlichen 10% der Ganglienzellen sind eine heterogene Gruppe von kleinen retinalen Zellen des sog. *koniozellulären* Systems. Sie senden ihre Fasern vorwiegend ins Mittelhirn (Präectum und Colliculus superior).

Shapley *et al.* (1981) und Purpura *et al.* (1988) konnten die Antworten der parvozellulären und magnozellulären Bahn mittels VEP bei unterschiedlichem Kontrast beim Primaten darstellen. Tassinari *et al.* (1994), Valberg & Rudvin (1997) und Rudvin *et al.* (2000) stellten mit ihren Experimenten die unterschiedlichen Eigenschaften des M- und P-Systems im VEP beim Menschen dar. Gordon & McCulloch (1999) zeigten die Reifung des M- und P-Systems bei Kindern.

Baseler & Sutter (1997) und Klistorner *et al.* (1997) konnten im multifokalen VEP für beide Systeme eine VEP-Komponente extrahieren. Während die Komponente des M-Systems schon bei geringem Kontrast sättigte, zeigte das P-System erst eine Sättigung bei deutlich höherem Kontrast zwischen 53 und 95%. Baseler & Sutter (1997) konnten die Komponente des magnozellulären Systems zeitlich vor der parvo-

zellulären Komponente messen. Das Verhältnis parvozellulärer zu magnozellulärer Verteilung nahm mit zunehmender Exzentrizität ab.

2.1.4 Impulsverarbeitung im visuellen Cortex

Anatomischer Aufbau der Sehrinde

Die Beschreibung des Aufbaus der Sehrinde bezieht sich auf die Veröffentlichung von Lund (1988). Wie der gesamte Neocortex ist auch der primär visuelle Cortex aus sechs Schichten aufgebaut. Die Haupteingangsschicht der Axone aus dem Corpus geniculatum laterale ist Schicht 4. Sie unterteilt sich in vier Unterschichten (4A, 4B, 4C α und 4C β). In Schicht 4C α endet die magnozelluläre Bahn. Von hier aus werden die Informationen für die Bewegungswahrnehmung in höhere kognitive Zentren weitergeleitet. Die parvozelluläre Bahn endet hauptsächlich in Schicht 4C β . In den Schichten 2 und 3 enden Fasern aus den Interlaminarzonen des Corpus geniculatum laterale, wo sie Zellansammlungen, sog. *Blobs* innervieren, die für die Farbanalyse zuständig sind.

Die in Schicht 4C gelagerten Sternzellen projizieren die Information sowohl der M- als auch der P-Bahn in die Schichten 4B, 2 und 3. Von dort projizieren die Pyramidenzellen in höhere extrastriäre visuelle Zentren (V2, V3, V4, mediotemporaler Cortex (MT)). Zusätzlich geben sie Axonkollateralen in die Schicht 5 ab, wo die Pyramidenzellen wiederum Kollateralen in Schicht 6 weitergeben. Die Pyramidenzellen aus Schicht 5 ziehen zum Colliculus superior, zur Pons und Pulvinar, aus Schicht 6 senden sie Axone zurück zum Corpus geniculatum laterale und Claustrum.

Weiterhin gibt es Axonkollateralen aus Schicht 5 zurück zu den Schichten 2, 3 und zwischen Schicht 6 und 4C. Schicht 1 enthält vorwiegend corticocorticale Axone.

Funktioneller Aufbau des visuellen Cortex

Auch im visuellen Cortex ist die retinotopie Organisation zu finden. Er ist funktionell in *Kolumnen* oder *Säulen* gegliedert, welche sich durch alle sechs Schichten des visuellen Cortex ziehen. Die Zellen der einzelnen Säulen sind für ein bestimm-

tes Areal des Gesichtsfeldes verantwortlich, also für entsprechende Retinaabschnitte beider Augen. Für jede linienabhängige Orientierungsachse gibt es eine entsprechende Säule, sodass das Spektrum von 360° abgedeckt ist. Die Säulen werden regelmäßig von Blobs unterbrochen, die keine Orientierungssensitivität zeigen. Sie dienen vor allem der Farbanalyse im entsprechenden Gesichtsfeldbereich. Neben den Säulen zur Analyse von Linienorientierung befinden sich in dieser Anordnung noch sog. *Augendominanzsäulen*. Jede Augendominanzsäule erhält Informationen von je einem Auge. Gleiche Gesichtsfeldabschnitte beider Augen projizieren in benachbarten Augendominanzsäulen, welche ihre Informationen an höhergelegene *binokulare* Neurone weitergeben. Die Information der Augendominanzsäulen und deren Verarbeitung durch die binokularen Neurone ist für das Binokular-Sehen verantwortlich, welches eine wichtige Rolle bei der Tiefenwahrnehmung einnimmt.

Die Säulen aller Orientierungsachsen zusammen mit den Blobs und linker und rechter Augendominanzsäule bilden sog. *Hyperkolumnen*. Sie enthalten sämtliche Informationen der Bewegungs- und Orientierungsrichtungen, das Farbsehen und Informationen für die Stereopsis eines bestimmten Gesichtsfeldes beider Augen. Benachbarte Gesichtsfelder projizieren in benachbarte Hyperkolumnen. Eine Säule ist ca. $30 - 100 \mu m$ breit, eine Hyperkolumne nimmt eine Fläche von ca. $1 mm^2$ des visuellen Cortex ein (Hubel & Wiesel, 1968; Kandel *et al.*, 1996).

Die Entwicklung des Binokular-Sehens

Das binokulare Sehvermögen entwickelt sich erst im Laufe der ersten Monate. Die Axone der Geniculatum-Zellen sind bei Geburt noch nicht voll ausgebildet. Sie wachsen unspezifisch bis in die Schicht 4C der Area striata vor. Dort kommt es im Verlauf von Monaten zur Entwicklung der Augendominanzsäulen, indem sich die Axone für die verschiedenen Augen in einer Konkurrenzsituation befinden, während Axone aus dem gleichen Auge kooperierend wirken. So kommt es schließlich zur strengen Aufteilung nach Herkunft der Geniculatum-Axone aus unterschiedlichen Augen in Schicht 4C. Die Verschaltung in die weiteren Regionen erfolgt auch in Form von Säulen, aber es werden Axonkollateralen aus einer Augendominanzsäule in die

entsprechende andere geleitet, um diese binokulare Information weiter verarbeiten zu können (LeVay *et al.*, 1980; Miller *et al.*, 1989).

Tiefenwahrnehmung

Das binokulare Sehvermögen stellt die Voraussetzung für die Tiefenwahrnehmung der Augen dar. Da sich die Augen an unterschiedlichen Stellen befinden, werden Gegenstände auf unterschiedliche korrespondierende Retinaabschnitte abgebildet. Ein Gegenstand, der sich weiter vor oder hinter der fokussierten Ebene befindet, wird seitlich der korrespondierenden Retinaabschnitte projiziert. Corticale Zellen errechnen mittels dieser *Querdisparation* die Tiefe im Raum (Schmidt, 1995).

2.2 Ophthalmologische Elektrophysiologie

Die einzelnen Abschnitte des Sehsystems lassen sich gut durch unterschiedliche elektrophysiologische Verfahren messen. Abbildung 2.2 zeigt die verschiedenen Messverfahren und ihre erregenden Strukturen im Sehsystem. Im folgenden Abschnitt soll näher auf die einzelnen Verfahren eingegangen werden.

2.2.1 Elektrookulogramm (EOG)

Mit dem EOG kann man die Funktion des Pigmentepithels messen. Sie basiert auf dem sog. *Bestandspotenzial*, welches durch die Potenzialdifferenz zwischen vorderem (Cornea) und hinterem Augenpol entsteht. An der Bruchschens Membran wird die Pigmentepithelschicht von Ionenkanälen versorgt, die ein ca. 6 mV großes Potenzial bewirken. Die unterschiedlichen lichtabhängigen Stoffwechsellanforderungen der Photorezeptoren führen zu unterschiedlichen Bestandspotenzialen, die zur Auswertung des EOG genutzt werden.

Gemessen wird das EOG mittels links und rechts an den Lidwinkeln angelegten Elektroden. Beim Hin- und Herblicken ergibt sich an den beiden Augen eine wechselnde Potenzialdifferenz. Sie wird zuerst, nach erfolgter Adaptation mit Raumhelligkeit, 15 Minuten in vollkommener Dunkelheit (*EOG-Dunkeltal*) durchgeführt.

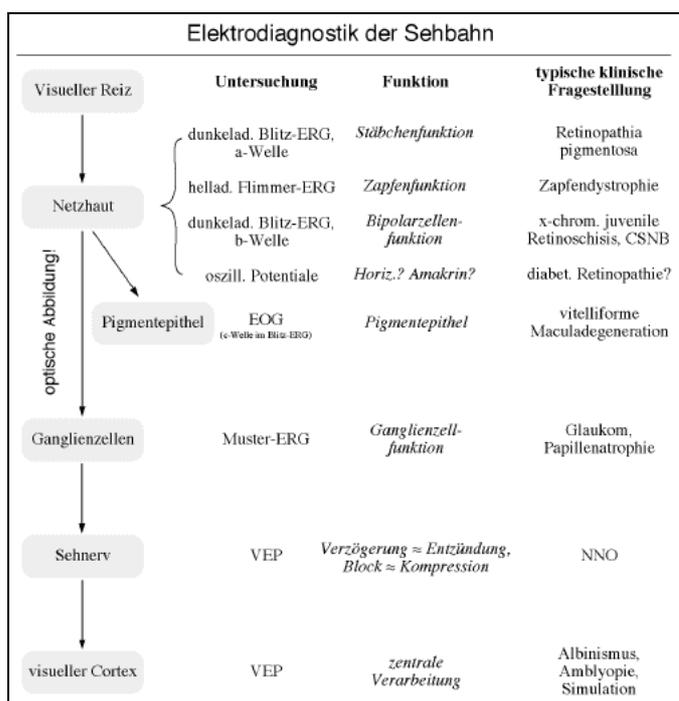


Abb. 2.2: **Elektrodiagnostik der Sehbahn**

Es sind die verschiedenen etablierten ophthalmologischen elektrophysiologischen Untersuchungen und die Teile der Sehbahn, die jeweils untersucht werden, dargestellt. In der letzten Spalte stehen typische ophthalmologische Erkrankungen, die mit Hilfe der elektrophysiologischen Messverfahren näher diagnostiziert werden können (nach Bach & Kellner, 2000).

Danach folgt die sofortige 15-minütige Hellphase. Während beider Phasen werden regelmäßige Blickwechsel (*Sakkaden*) durchgeführt, wobei man gleichzeitig das Bestandspotenzial an den Elektroden misst. Die Blickwinkel sind meist durch Leuchtdioden vorgegeben.

Ca. 6 – 8 Minuten nach Beginn der Hellphase steigt die EOG-Amplitude auf ihr Maximum, den *Hellgipfel*, der als Quotient zum Dunkeltal (*Arden-Quotient*) ausgedrückt wird, um die starke interindividuelle Unterschiedlichkeit zu reduzieren. Bei normal funktionierenden Photorezeptoren stellt der Arden-Quotient ein Maß der Pigmentepithelfunktion da. Normwerte liegen laborabhängig oberhalb Werten von 1,8 – 2 (Arden *et al.*, 1962; Brigell *et al.*, 1998).

Sollen nur Augenbewegungen gemessen werden, nutzt man die beim EOG vorhandenen elektrophysiologischen Bedingungen und leitet bei konstanten Lichtverhältnissen

das sog. *Elektronystagmogramm (ENG)* ab.

2.2.2 Elektroretinogramm (ERG)

Das ERG misst Potenziale, die im Stratum nervosum der Retina entstehen. Sie werden mittels Corneaelektroden und einer Hautelektrode am äußeren Lidrand abgeleitet. Es stehen mehrere Elektrodentypen zu Verfügung, z.B. Haftelektroden oder Goldfolien-Elektroden. Häufiger werden die sog. *DTL-Faden-Elektroden* benutzt, die in den unteren Bindehautsack eingelegt werden. Sie haben den Vorteil, dass keine Lokalanästhesie zur Applikation notwendig ist und durch sie eine gute Ableitung des *Muster-ERG* und *multifokalen ERG* gewährleistet ist.

Für ERG-Ableitungen ist eine maximale Mydriasis notwendig, die medikamentös hergestellt wird. Je nach Reiz, der dem Auge mittels eines Monitors oder Ganzfelds präsentiert wird, gibt das ERG die Funktion von unterschiedlichen Zellen der Retina an.

Helladaptiertes Blitz- und Flimmer-ERG

Dieses Verfahren wird eingesetzt, um eine reine Zapfen-Antwort zu erhalten. Dies wird erreicht, indem die Stäbchen durch ein dauernd leuchtendes Hintergrundlicht gesättigt werden und somit die Blitzreize nur von den Zapfen verarbeitet werden (sog. *Photopisches ERG*), was einer 10-minütigen Adaptation des Auges an die Helligkeit bedarf. Bei einzelnen aufeinanderfolgenden Blitzen werden zwei unterschiedliche Wellen erzeugt:

- *a-Welle*: Sie entsteht direkt an den Außensegmenten der Photorezeptoren, die durch den Lichtreiz hyperpolarisiert werden, und ist cornea-positiv. Sie wird ausgemessen von der dem Blitz vorausgegangenen Nulllinie zum tiefsten Punkt der a-Welle.
- *b-Welle*: Voraussetzung für eine b-Welle ist die Aktivität der Photorezeptoren (a-Welle). Die a-Welle wird aber häufig von der größeren b-Welle überlagert, sodass nur die b-Welle zu erkennen ist. Sie ist cornea-negativ und entsteht aus

einem komplexen System in der Retina, an dem hauptsächlich Bipolarzellen beteiligt sind. Sie zeigt direkt die Funktion der Bipolarzellen und wird als Amplitude zwischen tiefstem Punkt der a-Welle und höchstem Punkt der b-Welle angegeben.

Werden dem Auge nun Blitzreize in höherer Frequenz (30 Hz) dargeboten, entsteht das sog. *Flimmer-ERG*. Die einzelnen Wellen verschmelzen zu einer sinusförmigen Kurve. Auch hier erhält man eine reine Zapfenantwort, da die Stäbchen den schnellen Blitzreizen nicht mehr folgen können. Die Amplituden werden vom Tal zum Gipfel der Wellen bestimmt, die Gipfelzeit vom Blitzbeginn bis zum ersten Gipfel der Kurve.

Dunkeladaptiertes Blitz-ERG

Beim dunkeladaptierten Blitz-ERG werden nach einer halbstündigen Dunkeladaptation Blitze in steigender Intensität dargeboten. Mit diesen Reizbedingungen werden die Stäbchen und ihre Bipolarzellen angeregt. Im ERG können wieder die a- bzw. b-Wellen unterschieden werden, jedoch erkennt man bei niedriger Blitzintensität nur die b-Welle, welche die vorhandene a-Welle überlagert. Neue Erkenntnisse laut Tian & Slaughter (1995) und Shiells & Falk (1999) besagen, dass die b-Welle ausschließlich eine Stäbchenbipolar-Antwort darstellt. Sieving *et al.* (1994) erklären die überlagerte a-Welle mit dem sog. *push-pull model*, wobei sowohl depolarisierende als auch hyperpolarisierende Anteile der b-Welle zur Darstellung kommen.

Bei höheren Intensitäten wird die a-Welle wieder erkennbar, da helleres Licht ein schnelleres Reagieren der Photorezeptoren zur Folge hat. Ausgemessen werden die Gipfel wie beim helladaptierten Blitz-ERG. Je höher die Lichtintensität der Blitze, desto größere Wellen werden erreicht und desto kürzer sind die Gipfelzeiten. Bei hohen Lichtintensitäten erhält man schließlich ein gemischtes ERG aus Stäbchen- und Zapfen-Antwort.

Oszillatorische Potenziale

Vor allem bei dunkeladaptiertem ERG befinden sich auf der Flanke von a- zu b-Welle kleine schnelle Auslenkungen. Sie können durch Filtereinstellungen, die hohe Frequenzen um $70 - 300 \text{ Hz}$ isolieren, sichtbar gemacht werden und werden *oszillatorische Potenziale* genannt. Ihr Ursprungsort wird in den Amakrin- und Horizontalzellen vermutet.

Muster-Elektroretinogramm (Muster-ERG)

Beim *Muster-ERG* (engl. pattern ERG kurz *PERG*) werden dem Auge statt Blitzen Musterreize angeboten. Etabliert haben sich Schachbrettmuster, bei denen helle und dunkle Bereiche des Reizes wechseln. Dadurch bleibt die mittlere Helligkeit gleich, wodurch sich die Zapfenantworten des Blitz-ERG gegenseitig auslöschen. Da die mittlere Helligkeit des Musterreizes über der Stäbchensättigung liegt, ist von ihnen keine Antwort zu erwarten. Was bleibt ist ein Signal, das bei jeder Reizumkehr entsteht und welches von den retinalen Ganglienzellen erzeugt wird. Da es sich um sehr kleine Potenziale im Bereich $1 - 5 \mu\text{V}$ handelt, bedarf es einer Mittelungstechnik, die mehrere Reizumkehrungen miteinbezieht.

Im typischen PERG erhält man drei verschiedene Gipfel. Der *N35* ist eine kleine negative Komponente zum Zeitpunkt 35 ms nach Reizumkehr. Es folgt ein positiver Gipfel nach ca. 50 ms (*P50*), der einen weiteren negativen Gipfel (*N95*) nach 95 ms nach sich zieht. Der Normwert für die Amplitude des *P50* liegt, abhängig von den Reizparametern, bei $3 - 7 \mu\text{V}$ (Alexandridis & Krastel, 1997).

Holder (2001) konnte eine unterschiedliche Gewichtung von Nervus opticus-Anteilen beim *P50* und *N95* feststellen. Während der *N95* ganz durch die Aktivität des Nervus opticus erzeugt wird, gibt es beim *P50* eine Komponente (ca. 30%), die durch die retinale Bipolar- und Ganglienzellfunktion erklärt wird.

Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)

Das von Sutter (1987) und Sutter & Tran (1992) entwickelte multifokale ERG ermöglicht eine unabhängige gleichzeitige Messung einzelner Netzhautabschnitte.

Da wir dieses System auch beim multifokalen VEP nutzen, wird es im folgenden Kapitel 2.4 ausführlicher erklärt. Die Retina wird mit 61 oder 103 Sechsecken (Hexagons), die zwischen weiß und schwarz wechseln, gereizt. Man erhält 61 bzw. 103 Kurven als Antworten, die orts aufgelöst die Funktion der Retina widerspiegeln (ca. 40° des Gesichtsfeldes). In der klinischen Anwendung befindet sich bereits die multifokale Blitzreizung, die die Summe der Zapfen und Zapfenbipolarzellen der Retina darstellt. Natürlich kann auch hier durch Musterreize mit gleichbleibender mittlerer Helligkeit die Ganglienzellschicht aktiviert werden und so ein ganglienzellabhängiges mfPERG gemessen werden (Klistorner *et al.*, 2000; Bach, 2001).

Die Kombination aus Ganzfeld-ERG und multifokalem ERG kann gut als Möglichkeit für die Unterscheidung von zentralen oder peripheren retinalen Erkrankungen genutzt werden (Bach & Kellner, 2000).

Auf die in unseren Experimenten wichtigen elektrophysiologischen ophthalmologischen Verfahren *VEP* und *multifokales VEP*, die die Reizweiterleitung in den visuellen Cortex darstellen, soll in den nächsten Abschnitten ausführlicher eingegangen werden.

2.3 Das VEP

Visuell evozierte Potenziale (*VEP*), sind am Hinterkopf (Occipitalpol), also über dem visuellen Cortex, abgeleitete Spannungsdifferenzen, die nach Stimulation des Auges mit einem visuellen Reiz entstehen. Sie werden hauptsächlich von corticalen Neuronen der Sehrindenareale *V1 – V3* erzeugt. Nachdem die durch Dawson (1954) entwickelte Summations- und Mittelungstechnik schon in den somatosensorischen Potenzialen (*SEP*) genutzt wurde, konnte sie auch auf das VEP angewandt werden. Sie ermöglichte eine Trennung des am occipitalen Pol abgeleiteten VEP von der Grundaktivität des EEG. Erst dadurch konnte man die bis heute standardisierte Aufgliederung des VEP beschreiben. Es handelt sich um eine Kurve mit zwei negativen Gipfeln *N75* und *N135* und dazwischen einem positiven Gipfel *P100*, wobei

die Zahlen die ungefähre Verzögerung nach dem Reizbeginn in Millisekunden darstellen. Dies wird auch *Latenz* genannt. Die in der Literatur z.B. bei Harding *et al.* (1996) beschriebenen gängigen Amplitudenmaße *A1* und *A2* beziehen sich auf die Potenzialdifferenzen zwischen *N75* und *P100* (kurz *N75 – P100*) sowie *P100* und *N135* (kurz *P100 – N135*). Abbildung 2.3 zeigt das Musterumkehr-VEP einer Normalperson aus unserer VEP-Messreihe, in dem die Gipfel, Latenzen und Amplituden beschrieben werden.

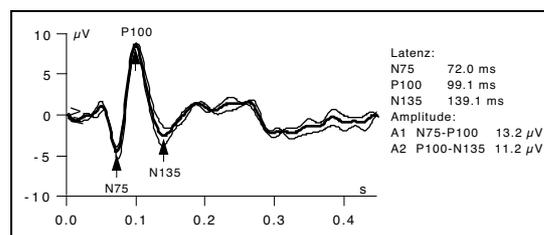


Abb. 2.3: **Standard-VEP unter Musterumkehr-Bedingungen**

VEP einer Normalperson aus der VEP-Messreihe. Die hervorgehobene Kurve ist die Mittelung aus zwei Einzelmessungen.

Das VEP ist eine in der Medizin etablierte Methode. So wird zum Beispiel die bei Multipler Sklerose durch Neuritis nervi optici (NNO) auftretende Latenzverlängerung schon lange als diagnostischer Parameter beim VEP genutzt. Auch die Entwicklung und Reifung der Sehbahn wurde mittels VEP vor allem bei Kindern sehr gut untersucht (siehe Kapitel 2.3.5).

Das VEP hängt nicht nur von pathologischen Gegebenheiten infolge Erkrankungen ab, sondern hat schon aus physiologischer Sicht eine große Anzahl variabler Parameter, die es sowohl in der Form, als auch in Latenz und Amplitude verändern können. Durch Änderung der Reizbedingungen lässt sich eine deutliche Veränderung des VEP herbeiführen.

2.3.1 Blitz-VEP

Beim Blitz-VEP wird das Auge mit einem kurzen Lichtblitz (maximal 5 ms) gereizt, auf den man eine spezifische Antwort erhält. Sie hängt direkt ab von der Länge des Blitzes und seiner Lichtintensität (Regan & Spekreijse, 1986). Das Antwortverhalten

des VEP liegt vor allem an einer Komplettreizung des beteiligten Netzhautareals, wodurch also keine strenge Fixation oder Akkomodation nötig ist. Deshalb wird das Blitz-VEP vor allem bei Kindern und Patienten mit Fixations- und Akkomodationsschwierigkeiten (z.B. Nystagmus) eingesetzt. Das erste abgeleitete VEP wurde von Cobb & Dawson (1960) mittels eines Blitzreizes erzeugt.

2.3.2 Muster-VEP

Beim Muster-VEP ändert ein Muster bei gleichbleibender mittlerer Helligkeit in bestimmter Zeit seine Konfiguration. Hier resultiert die Antwort aus dem Kontrastunterschied der Flächen (meistens Schachbrettmuster). Man unterscheidet, ob der Reiz ständig wechselt (*Musterumkehr*, engl. reversal), oder ob zwischen dem Muster eine „Ruhebedingung“ eingeschoben ist, in der der Kontrast null ist. Diese Form nennt man *On-Offset* Muster-VEP.

Die Antwort des Musterumkehr-VEP ist von mehreren Parametern abhängig: der Karogröße, der Frequenz des Musterwechsels, des Kontrastes zwischen schwarz und weiß und der mittleren Leuchtdichte.

Karogröße

Die Karogröße wird angegeben als Schwinkel α . Er zeigt an, wieviel Grad der Retina von einer Karoseite beleuchtet werden und errechnet sich aus dem Abstand l des Auges vom Reiz in cm und der Größe d des Karos in cm .

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

Maximale Amplituden werden bei einer Karogröße von 10 – 20' im Schachbrettmuster erreicht. Bei kleineren und größeren Karos nimmt die Amplitude wieder ab (Harter, 1970). Erklärt wird dies durch die Reizung von unterschiedlichen corticalen rezeptiven Feldern, die bei einer Karogröße zwischen 10 – 20' ein Optimum an Gesamtantwort liefern. Bradnam *et al.* (1992) untersuchten den Effekt der Karogröße auf die VEP-Antworten bei unterschiedlich großen Gesichtsfeldern. Bei kleinen Ge-

sichtsfeldern ($4^\circ \times 4^\circ$, $6^\circ \times 6^\circ$) wurden maximale VEP-Amplituden bei Reizung mit einer Karogröße zwischen 30–60' gemessen, bei größeren Gesichtsfeldern ($12^\circ \times 12^\circ$) ergab die Reizung mit Karogrößen von 90' die größten VEP-Amplituden.

2.3.3 Transiente und steady-state Messung

Beim VEP unterscheidet man *transiente* von *steady-state* Messungen. Bei einem transienten VEP wird nach einem Reiz Zeit zur Regeneration gegeben, während bei steady-state Messungen durch schnelle Aufeinanderfolge von Reizen die Antwort schließlich in eine sinusförmige Kurve mündet. Man kann diese beiden Messungen sowohl mit Blitz- als auch mit Muster-Reizen durchführen. Beim Musterumkehr-VEP läßt sich die Entwicklung von transienten zu steady-state Messungen durch eine langsame Erhöhung der Frequenz des Musterwechsels anschaulich darstellen. Ab einer Frequenz von ca. 8 Hz kann man dann den typisch sinusförmigen Verlauf der steady-state-VEP-Kurve beobachten. Typische transiente Messungen beim Musterumkehr-VEP werden bei einer Frequenz von 0,3 – 1,0 Hz durchgeführt.

2.3.4 Leuchtdichte und Kontrast

Leuchtdichte

Die Leuchtdichte eines visuellen Reizes gibt an, wieviel Licht pro Fläche senkrecht abgestrahlt wird. Sie wird in Candela pro Quadratmeter (cd/m^2) angegeben. Um zu wissen, wieviel Licht vom Gesamtreiz (z.B. Schachbrettmuster) ausgeht, wird die mittlere Leuchtdichte L_{mittel} herangezogen. Sie errechnet sich aus dem Mittelwert der Leuchtdichte der hellen Felder (L_{max}) und der dunklen Felder (L_{min}), wie in Formel 2.2 beschrieben. Mit zunehmender Leuchtdichte werden die Amplituden bei steady-state-Messungen größer, die Latenzen des VEP verkürzen sich. Auch bei transienten Messbedingungen wird die Amplitude des VEP mit zunehmender Leuchtdichte größer, und die Latenzen kürzer (Bach *et al.*, 1985).

$$L_{mittel} = \frac{L_{max} + L_{min}}{2} \quad (2.2)$$

Kontrast

Vom Kontrast C in Prozent (%) eines Reizes hängt beim Musterumkehr-VEP ein großer Teil der Antwort ab, da die mittlere Leuchtdichte konstant ist. Er errechnet sich aus den maximalen und minimalen Leuchtdichten, wie in Formel 2.3 gezeigt.

$$C = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \cdot 100 \quad (2.3)$$

Die Amplituden des VEP verhalten sich proportional zum Logarithmus des Kontrastes (Campbell & Kulikowski, 1972), bis zu einem Sättigungsbereich bei etwa 80 – 90% (Celesia *et al.*, 1993). Danach ist keine weitere Steigerung der Amplituden mehr zu erwarten. Die Latenz wird mit höherem Kontrast kürzer (Diener & Zimmermann, 1985).

2.3.5 Binokulare versus monokulare Messungen

In der Literatur finden sich Arbeiten von verschiedenen Gruppen, die sich mit binokularem VEP beschäftigt haben, wie Apkarian *et al.* (1981), Hara (1984), Katsumi *et al.* (1985), Sutija *et al.* (1990), Heravian-Shandiz *et al.* (1992) und di Summa *et al.* (1997). Sie kommen zu teilweise gegensätzlichen Ergebnissen, vor allem in Bezug auf die Steigerung zwischen binokularen zu monokularen Messungen (Regan, 1989). Hier wird am häufigsten folgender Vergleichswert R gebildet:

$$R = \frac{A1(binokular)}{\frac{A1(rechtesAuge) + A1(linkesAuge)}{2}} \quad (2.4)$$

$A1$ ist jeweils die Amplitude $N75 - P100$ der einzelnen Messungen (vgl. Abbildung 2.3). Es ergeben sich für unterschiedliche Versuchsbedingungen laut Apkarian *et al.* (1981) fünf unterschiedliche Ergebnisse für R :

- **Verstärkung** ($R > 2$)

Die binokulare Antwort ist größer als die Summe der beiden monokularen Antworten (engl. *facilitation*).

- **Summation** ($R = 2$)

Die binokulare Antwort ist gleich der Summe der monokularen Antworten beider Augen (engl. *summation*).

- **Steigerung** ($R > 1$)

Die binokulare Antwort ist größer als der Mittelwert aus beiden monokularen Antworten (engl. *enhancement* oder *partial summation*).

- **Gleichheit** ($R = 1$)

Die binokulare Antwort entspricht dem Mittelwert der beiden monokularen Antworten (engl. *zero summation*).

- **Unterdrückung** ($R < 1$)

Die binokulare Antwort ist geringer als der Mittelwert beider monokularen Antworten (engl. *suppression*).

In der Literatur wird die Steigerung des binokularen VEP am häufigsten beschrieben, wobei Werte zwischen 1,1 – 1,6 für R vorkommen. Je nachdem, welche Bedingungen der Messungen vorliegen, erhält man aber auch die Verstärkung oder Unterdrückung. Die beiden Werte $R = 1$ und $R = 2$ für Gleichheit und Summation kommen statistisch nur theoretisch vor. Sie sind der Vollkommenheit halber bei Apkarian *et al.* (1981) auch erwähnt.

Elektrophysiologische Entwicklung des Binokular-Sehens

Vor allem bei Kindern wurden binokulare Messungen im Verlauf der Entwicklung des Sehsystems durchgeführt. Leguire *et al.* (1991) stellten bei vergleichenden binokularen und monokularen Messungen einen Gipfel des binokular/monokularen Vergleichswertes R im dritten Monat fest, der bis zu Verstärkung ($R > 2$) reichte. Im weiteren Verlauf der Entwicklung reduziert sich die binokulare Steigerung im Alter von fünf Jahren auf Werte Erwachsener. Die in Kapitel 2.1.3 beschriebene Ausreifung der Axone in Schicht 4C erklärt die starke Erhöhung der binokularen VEP im Vergleich zu monokularen bei Kindern zwischen 0 – 2 Jahren. LeVay

et al. (1980) zeigten beim Affen, dass die Aufteilung in Augendominanzsäulen auch sechs Wochen nach Geburt noch nicht abgeschlossen ist. Während die unspezifisch wachsenden Axone im frühen Kindesalter allesamt Aktionspotenziale in den Cortex liefern, arbeitet das ausgereifte System mit den spezialisierten Säulen deutlich effektiver, was man an dem im Vergleich zu monokularer Messung geringeren binokularen VEP merkt. Die im ganz frühen Kindesalter nicht maximalen Steigerungen des Binokular-VEP können mit den noch nicht ganz in den visuellen Cortex vorgeachsenen Axonen der Inputzellen für die Augendominanzsäulen erklärt werden. Auch Held (1984) und Shimojo *et al.* (1986) erklären die Entwicklung des Binokularsehens in den ersten Monaten mit der Teilung der Augendominanzsäulen in der Sehrindenschicht 4.

Shea *et al.* (1987) untersuchten sowohl Kinder im Alter von 2–10 Monaten als auch Erwachsene mit normalem und gestörtem Stereosehen mittels Muster-VEP. Zum einen erhielten sie Verstärkung ($R > 2$) bei Kindern unter fünf Monaten, konform mit Leguire *et al.* (1991), zum anderen zeigten die stereogesunden Erwachsenen eine Steigerung ($R > 1$) (vgl. Sloper & Collins, 1998), wohingegen Erwachsene mit verschlechtertem Stereosehen nicht alle eine Steigerung zeigten. Sie erklärten die geringere Steigerung von binokularen zu monokularen Messungen bei Erwachsenen mit einer schnelleren Sättigung der binokularen VEP-Amplitude. Für die Steigerung seien zwei unabhängige Systeme von monokularen corticalen Zellen verantwortlich, die bei binokularen Messungen stärker reagierten, und die bei Kindern noch größer ausgebildet sind. Aus ihren Messungen vor allem mit erwachsenen Probanden ohne Stereopsis, aber signifikanter Steigerung schließen sie, dass Steigerung nicht die Aktivierung binokularer Neurone beinhaltet.

Sloper & Collins (1998) zeigten mittels VEP eine Verringerung der Steigerung des binokularen VEP zum monokularen VEP bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern. Sie erklärten diesen Unterschied mit der Reifung des normalen Stereosehens. Durch die Reifung werden nur noch geringere binokulare VEP-Amplituden erzeugt.

Weiterhin verkürzen sich die Latenzen laut McCulloch & Skarf (1991) im Laufe der Sehbahnentwicklung, da die Neurone im Säuglingsalter noch nicht myelinisiert sind

und somit die Impulse langsamer weitergeleitet werden.

VEP bei okulärem/okulokutanem Albinismus

Die Axone der ganglionären Nervenzellen orientieren sich beim Wachstum an Pigmentzellen. Sie fehlen als Wegweiser bei an Albinismus erkrankten Menschen. Das führt zu einer stärkeren Kreuzung der retinalen Axone in die kontralateralen Gehirnareale. Apkarian *et al.* (1984) konnten mittels Muster-VEP bei 100% von 78 an Albinismus Erkrankten eine fehlerhafte Projektion der Retinaabschnitte im Gehirn feststellen. Creel *et al.* (1981) testeten verschiedene VEP-Verfahren. Beim Muster-VEP zeigte sich die Fehlleitung der optischen Bahn am deutlichsten. Bouzas *et al.* (1994) zeigten bei monokularer Stimulation den höchsten Ausschlag an der am weitesten kontralateral angelegten Elektrode bei an Albinismus erkrankten Patienten. Ein Großteil des Auges projiziert also seine Informationen in die kontralaterale Gehirnhälfte, daraus folgt, dass entsprechende Retinaabschnitte beider Augen (Gesichtsfeldabschnitte) nicht in gleiche Gehirnbezirke projiziert werden, was zu einem gestörten Binokular-Sehen führt (Regan, 1989). Apkarian & Shallo-Hoffmann (1991), Shallo-Hoffmann & Apkarian (1993) und Apkarian (1994) konnten mit on-offset-Musterreizen (40 ms onset/460 ms offset) bessere Messungen bei Patienten mit Albinismus als mit Musterwechsel-Bedingungen erzielen, und sehen in on-offset-Musterbedingungen des VEP die bessere Reizart bei Albinismus-Patienten.

Binokularität beim Erwachsenen

Der Vergleich des binokularen VEP mit dem monokularen VEP ist von vielen Variablen abhängig, die unterschiedlich auf den Vergleichswert R wirken. Katsumi *et al.* (1986) erkannten eine Abhängigkeit des Faktors R von der mittleren Helligkeit. Bei geringer werdender mittlerer Helligkeit erhöhte sich die Steigerung des binokularen VEP im Vergleich zu monokularen Messungen. Eine Veränderung des Kontrasts bewirkte eine maximale Steigerung bei 20%, während höhere Kontraste immer geringere Steigerungen erzielten. Bei sehr hohen Kontrasten ergab sich keine binokulare Steigerung mehr. Die binokularen Latenzen verkürzten sich bei niedri-

gem Kontrast im Vergleich zu monokularen Messungen, und zeigten keinen signifikanten Unterschied bei hohem Kontrast (Katsumi *et al.*, 1985). Katsumi *et al.* (1988) zeigten auch eine größer werdende Steigerung der binokularen Antwort bei kleiner werdender Karogröße. Sie erreichten eine Steigerung der Binokular-Antwort bei getesteter Karogröße von $100'$ bis $7,5'$, wobei die höchsten Werte für R ($1,65$) bei einer Karogröße von $7,5'$ erreicht wurden. Auch eine Erhöhung der zeitlichen Frequenz (Musterwechsel) ergab eine bessere binokulare Antwort. Während transiente Bedingungen ($1,5 - 3$ Musterwechsel pro Sekunde) nur geringe binokulare Steigerung erreichten ($R = 1,15 - 1,29$) wurden bei höheren steady-state Frequenzen ($6 - 12$ Musterwechsel pro Sekunde) Werte für R bis $1,34$ erreicht.

Adachi-Usami & Lehmann (1983) zeigten, dass die binokulare Verschaltung eher in Area 18 (ober- und unterhalb von Area 17) stattfindet, in dem sie obere und untere Halbfeldreize als Stimulus anboten, die bei binokularer Messung jeweils den höchsten Ausschlag über der jeweiligen Area 18 oberhalb und unterhalb des Sulcus calcarinus lieferten.

di Summa *et al.* (1999) zeigten eine Steigerung der binokularen VEP im Vergleich zu monokularen VEP zwischen $25 - 30\%$ bei transienten Muster-VEP mit unterschiedlichen Karogrößen ($15'$ und $40'$ Karos), bei gleichbleibenden Latenzen in den binokularen und monokularen Messungen. Dagegen erhielten McKerral *et al.* (1995) eine signifikant niedrigere Latenz des $P100$ bei binokularen im Vergleich zu monokularen Messungen. Sie reizten mittels transientem Muster-VEP mit $30'$ Karogröße.

Alle diese Arbeiten zeigen, dass die vermehrte binokulare Reaktion auf Reize vor allem von den Reizparametern abhängt und es durchaus Anordnungen gibt, bei denen kein Amplitudenunterschied zwischen monokularer und binokularer Messung zu erkennen ist, aber bei der Mehrzahl der getesteten Anordnungen signifikante Werte für die Steigerung gefunden werden konnten.

2.4 Das multifokale VEP

Sutter (1987) entwickelte eine Technik, die es erlaubt, mehrere Regionen des Gesichtsfeldes unabhängig voneinander zu messen. Er führte sowohl Experimente mit dem ERG (Sutter & Tran, 1992) als auch mit dem VEP (Sutter, 1988) als multifokales ERG und multifokales VEP (*mfVEP*) durch. Die Technik des mfVEP ist eine Fortführung des VEP, die es ermöglicht, verschiedene Teile des Gesichtsfeldes während einer Messung unabhängig voneinander zu stimulieren und dadurch auch eine unabhängige simultane VEP-Messung verschiedener Gesichtsfeldareale zu erhalten. Erreicht wird dies mit einer nichtlinearen Analysetechnik, die binäre M-Sequenzen (siehe Kapitel 2.4.1) nutzt. Im Gegensatz zum VEP, wo man nur eine Kurve als Ergebnis erhält, erhält man beim mfVEP mehrere Kurven (normalerweise 60 Kurven), die jeweilige Gesichtsfeldabschnitte repräsentieren. Die M-Sequenz ermöglicht es, jedes einzelne Feld unabhängig von den anderen zu messen. Während ein Feld sein Muster wechselt, löschen sich die Musterwechsel der restlichen Felder im Mittel gegenseitig aus. Beim mfVEP werden im Gegensatz zum multifokalen ERG hauptsächlich Musterwechsel-Reize dargeboten.

Da zentrale Bereiche der Retina auf ein deutlich größeres Areal der Sehrinde projizieren, sind die einzelnen Felder exzentrizitätsabhängig mit einem corticalen Vergrößerungsfaktor skaliert, der im Abschnitt „Exzentrizitätsabhängig skalierte Stimuli“ näher beschrieben wird. So erreicht man ein ähnliches Antwortverhalten unterschiedlich in der Sehrinde repräsentierter Netzhautareale. Netzhautzentrale Regionen werden aus diesem Grund mit kleineren Feldern als netzhautperiphere Regionen gereizt. Der Abstand des Reizes zum Auge kann variiert werden, sodass es bei Versuchen möglich ist, ein Netzhautareal mit einem Radius von bis zu 32° messbarer Exzentrizität zu erfassen (Goldberg *et al.*, 2002).

Elektrodenposition beim mfVEP

Zur Potenzialmessung werden standardmäßig bipolare Ableitungen genutzt, die um das *Inion*, der Protuberantia occipitalis externa des Hinterhauptbeins, angeordnet

sind. Beim VEP hingegen wird meistens monopolar gemessen, mit einer Referenz an der Stirn (F_{P_z}) und einer Messelektrode oberhalb des Inions. Das Inion wird gerne als Vergleichspunkt für die Elektrodenanordnung gewählt, da es gut am Hinterkopf zu tasten ist.

Die unterschiedlichen Forschungsgruppen bevorzugen verschiedene Punkte für die Elektrodenposition. Hood & Zhang (2000) setzen die beiden Elektroden 4 cm über das Inion (etwa O_z) und auf das Inion, Klistorner *et al.* (1998) nennen ihre Elektrodenanordnung *BOS* (bipolar occipital straddle). Hierbei befinden sich die Elektroden 2 cm ober- und unterhalb des Inions. In jüngster Literatur werden häufiger Elektrodenpositionen beschrieben, die wie eine Raute um das Inion angeordnet sind. Aus diesen vier Positionen lassen sich mehrere Kanäle ableiten. Klistorner & Graham (2001) beschreiben Elektrodenpositionen 2,5 cm oberhalb und 4,5 cm unterhalb und jeweils 4 cm links und rechts des Inions. Hood *et al.* (2002b) verfahren anders. Sie setzen eine Elektrode auf das Inion, eine 4 cm darüber und die zwei anderen Elektroden je 1 cm höher und 4 cm weiter links und rechts neben das Inion. Bengtsson (2002) misst das mfVEP mittels vier Elektroden, die jeweils 4 cm um das Inion angeordnet sind. Nur die Elektrode oberhalb des Inions setzt er auf etwa O_z (ca. 3 cm oberhalb des Inions).

Exzentrizitätsabhängig skalierte Stimuli

In Kapitel 2.1.3 wurde die Verteilung der einzelnen Retinaabschnitte im primären visuellen Cortex besprochen. Baseler *et al.* (1994) entwickelten für das mfVEP einen Stimulus, der diese unterschiedliche Repräsentation im Cortex berücksichtigt. Nach Horton & Hoyt (1991) ist der lineare Vergrößerungsfaktor M umgekehrt proportional zur Exzentrizität E (siehe Formel 2.5).

$$M = \frac{17,3}{E + 0,75} \quad (2.5)$$

Baseler *et al.* (1994) skalierten sechs konzentrische Ringe einer Wurfscheibe (*Dart-board*) nach der Exzentrizität, indem sie die corticale Vergrößerung der zentralen Retinaabschnitte kompensierten. Sie berechneten die Radien der Ringe mittels des

in Formel 2.5 errechneten corticalen Vergrößerungsfaktor und erhielten eine corticale zweidimensionale Ausdehnung, die zum einen abhängig ist vom Radius (abhängig von der Exzentrizität) des Stimulus (siehe Formel 2.7), zum anderen vom Sektorenwinkel A (siehe Formel 2.8). Die beiden Parameter Δr_{rad} und Δr_{tan} sind die radialen und tangentialen Abmessungen (in mm) des jeweils von einem Feld eines bestimmten Ringes gereizten corticalen Areals. Sie werden berechnet wie in den Formeln 2.7 und 2.8 beschrieben, und stellen die erste Ableitung von Formel 2.5 dar.

$$\Delta r_{rad} = 17,3 \Delta \ln (E + 0,75) \quad (2.6)$$

$$\sim 17,3 \Delta E / (E + 0,75) \quad (2.7)$$

$$\Delta r_{tan} \sim 17,3 E \Delta A (E + 0,75) \quad (2.8)$$

Eine doppelte Integration über beide Formeln 2.7 und 2.8 ergibt dann das cortical gereizte Areal pro Feld eines bestimmten Ringes (siehe Formel 2.9 nach Baseler *et al.*, 1994).

$$Areal = 300 \cdot \frac{2\pi}{360} \cdot A \cdot \left[\frac{-0,75\Delta E}{(E1 + 0,75)(E2 + 0,75)} - \ln \left(\frac{E1 + 0,75}{E2 + 0,75} \right) \right] \quad (2.9)$$

Das corticale Areal ist in mm^2 angegeben, A ist der Sektorenwinkel eines Feldes in Grad, der durch Multiplikation mit $2\pi/360$ in Bogengrad umgerechnet werden kann. $E1$ und $E2$ sind die Exzentrizitäten für den jeweiligen Ring. Sie beschreiben den inneren Radius $E1 = E(n - 1)$ und den äußeren Radius $E2 = E(n)$ des jeweiligen Ringes n und stellen somit die radialen Begrenzungen der Felder dar.

Erkenntnisse durch das mfVEP

Gut beschrieben ist die gegenläufige Polarität von Kurven aus dem oberen Halbfeld zum unteren Halbfeld bei bipolarer, vertikaler Messung des mfVEP um das Inion (Klistorner *et al.*, 1998). Dabei wird deutlich, wieviel Antwort bei einem normalen VEP allein nur durch diesen Polaritätsunterschied verloren geht. Das normale VEP

scheint der Mehranteil aus den höheren Potenzialen vom unteren Halbfeld zu sein. Ähnliche Feststellungen wurden auch schon mit Halbfeldstimuli beim normalen VEP gemacht (Lehmann & Skrandies, 1979; Adachi-Usami & Lehmann, 1983).

Es besteht eine starke Variabilität der multifokalen VEP verschiedener Probanden. Nicht nur Kurvenform und Amplitude variieren bei den Versuchspersonen, sondern es gibt bei den vielen Antwortkurven immer wieder Felder, an denen die VEP-Kurve nicht von Hintergrundaktivität zu unterscheiden ist. Vor allem der obere Gesichtsfeldbereich gibt häufig nur sehr kleine Antwortkurven (Zhang *et al.*, 2002). Jüngst werden Versuche unternommen, mit Mehrkanal-Ableitungen um das Inion bessere Ergebnisse für alle Felder des multifokalen VEP zu erhalten. Theoretischer Hintergrundgedanke dabei ist, dass durch die Fältelung der Hirnrinde manche Potenzialdipole auf der einen Ableitung senkrecht stehen und sie somit nicht erkennbar sind. Eine Ableitung, die in anderem Winkel zu dem Potenzialdipol steht, ermöglicht aber ein gutes Erkennen des VEP (Goldberg *et al.*, 2002; Hood *et al.*, 2002b; Bengtsson, 2002).

2.4.1 M-Sequenz

Grundlage der multifokalen Technik ist das Prinzip der System-Reizung mit weißem Rauschen (sog. *white noise approach*), welches Marmarelis (1977) umfassend beschrieben hat.

Zierler (1959) veröffentlichte die erste theoretische Arbeit über binäre M-Sequenzen, die in der ophthalmologischen Elektrophysiologie von Sutter (1987), Sutter (1988), Sutter & Tran (1992) und Baseler *et al.* (1994) genutzt wurden, um multifokale Messungen am Auge durchführen zu können. Unterstützend wirkte auch der technische Fortschritt mit der Weiterentwicklung des Computers, um die langen und aufwendigen Sequenzen verarbeiten zu können. Die binäre M-Sequenz beschreibt eine bestimmte Abfolge zweier unterschiedlicher Situationen (z.B. zwei Zahlen: 1, 0). Sie wird erzeugt durch sogenannte Register. Die Länge der Register n gibt auch die maximale Länge der M-Sequenz an ($2^n - 1$), z.B. hat ein Register der Länge 2 eine M-Sequenz mit drei verschiedenen Änderungen zur Folge. 1 – 0, 0 – 1, 1 – 1.

Nur die 0–Konfiguration (0 – 0) wird nicht in die Sequenz aufgenommen (Sutter, 1991, 1992).

Im Falle des mfVEP sind die beiden Parameter der M-Sequenz das Muster und das umgekehrte Muster. Die Länge der M-Sequenz für die mfVEP-Messungen ist normalerweise $2^{15} - 1$.

2.4.2 Das VerisTM-System

Das VerisTM-System wurde von Sutter & Tran (1992) entwickelt, um multifokale Messungen zu ermöglichen. Es wird für den klinischen Alltag vor allem bei multifokalen ERG-Messungen eingesetzt, eröffnet aber auch auf dem Gebiet der objektiven Perimetrie mittels mfVEP neue Möglichkeiten.

Für die multifokalen Messungen wird die M-Sequenz auf die unterschiedlichen Felder übertragen. M-Sequenzen sind vorstellbar als Endlosschleifen. Für jedes Feld des mfVEP wird ein anderer Startpunkt auf der M-Sequenz festgelegt, was zusammen mit der Eigenschaft der M-Sequenz selber die Unabhängigkeit jedes einzelnen Feldes gewährleistet. Das gemessene Ergebnis wird mit der M-Sequenz aller Felder kreuzkorreliert, womit man die Antwortpotenziale der einzelnen Felder erhält (siehe Abbildung 2.4).

In der Auswertung sind sogenannte *Kerne* (englisch *kernels*) wichtig. Einen großen Vorteil der Messung mittels binären M-Sequenzen stellt das gleichzeitige Messen von Kernen verschiedener Ordnungen dar.

Die erste Ordnung der Antwort (*Kern erster Ordnung*) bezieht sich auf die zum Zeitpunkt t_0 gezeigten Muster. Es wird der Unterschied, ob das eine oder das andere Muster präsentiert wird, berechnet. Zusätzlich muss noch berücksichtigt werden, wie sich das Muster zum Zeitpunkt davor verhalten hat. Deshalb gibt es für jedes Muster zwei Bedingungen (vgl. Abbildung 2.5). Da beim mfVEP jedoch der *Musterwechsel* die entscheidende Antwort zur Folge hat, benutzt man für die Auswertung die zweite Ordnung (*Kern zweiter Ordnung*), die die Antwort des Sehsystems auf den Musterwechsel darstellt. Der Kern zweiter Ordnung vergleicht die Antworten auf einen Musterwechsel mit denen ohne Musterwechsel zum Zeitpunkt

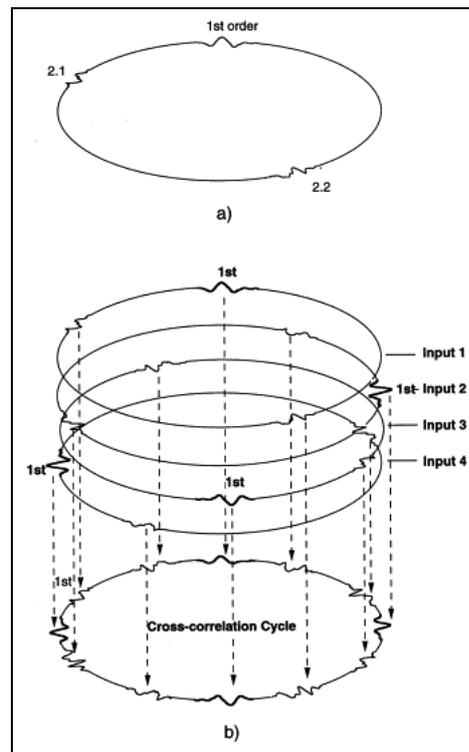


Abb. 2.4: **Kreuzkorrelation mit der M-Sequenz**

Die Messung wird mit der entsprechenden M-Sequenz gekreuzkorreliert. Hier werden exemplarisch vier stimulierende Felder mit der einfach gemessenen Kurve verrechnet, um auf die vier einzelnen Potenzialkurven zu kommen. Die vier Felder sind in der M-Sequenz jeweils um $1/4$ des Kreises verschoben, sodass es keine Überschneidungen gibt (nach Sutter, 2001).

t_0 . Da die Antworten für einen Musterwechsel mit negativem Vorzeichen in die Rechnung miteinbezogen werden (siehe Abbildung 2.6), ergibt sich für die Kurve des Kerns zweiter Ordnung eine spiegelbildliche Polarität. Die *Abschnitte* (engl. *slices*) sind eine weitere Aufteilung der Kerne. Sie geben an, welche Positionen der M-Sequenz miteinander verarbeitet werden sollen. Der erste Abschnitt des Kerns zweiter Ordnung zeigt also den Unterschied zwischen zwei nebeneinander liegenden Positionen der M-Sequenz an, während der zweite Abschnitt den nächst späteren Teil der M-Sequenz miteinbezieht (Sutter, 2000).

2.4.3 Objektivierung der Einzel-Antworten

Hood *et al.* (2000b) nutzten die Möglichkeiten des mfVEP um möglichst in jedem Ge-

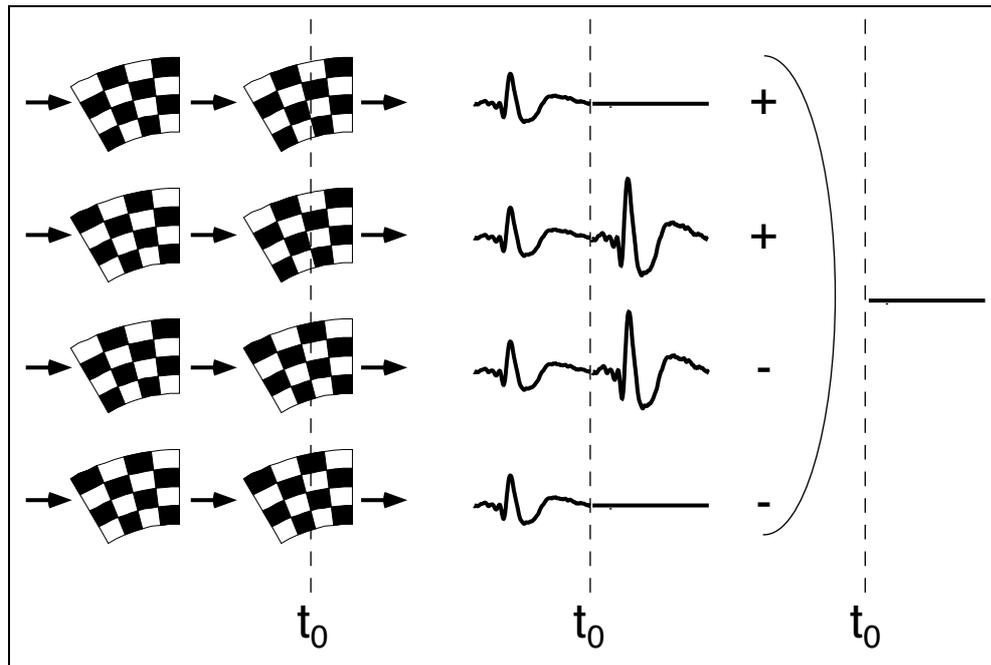


Abb. 2.5: **Kern erster Ordnung bei Musterwechsel-Reiz**

Die erste Ordnung beschreibt den Unterschied zwischen der Antwort auf das eine und andere Muster. Da der Unterschied zwischen den Mustern nur der Karowechsel ist, erhält man beim mfVEP keine Antwort durch den Kern erster Ordnung. t_o ist der Zeitpunkt einer Musterpräsentation.

sichtsfeldbereich eine objektive Kurve zu erhalten. Sie reizten die inneren $44,5^\circ$ des Gesichtsfeldes mittels eines musterwechselnden Schachbrett-Dartboards. Sie mitteilten die Kurven von zwei Messungen für jedes Auge (Dauer ca. 7 Minuten, das entspricht einer M-Sequenz der Länge $2^{15} - 1$).

Root Mean Square

Da die niedrigen Amplituden und sehr unterschiedlichen Kurvenformen eine Auswertung mittels Gipfelsetzen (peak-to-through) nicht möglich machten, bestimmten Hood *et al.* (2002b) für jedes einzelne Feld des mfVEP den Root Mean Square (*RMS*) der jeweiligen Potenzialkurve in μV , um zu objektiven Ergebnissen zu kommen. Der *RMS*-Wert stellt ein Maß der mittleren Signalamplitude dar und es handelt sich um eine Standardverfahren der Signalverarbeitung (Backhaus *et al.*, 2003). Er berechnet sich als Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung der Amplitudenwerte (in μV) vom Mittelwert entsprechend Formel 2.10. Hood *et al.* (2002b) und Zhang

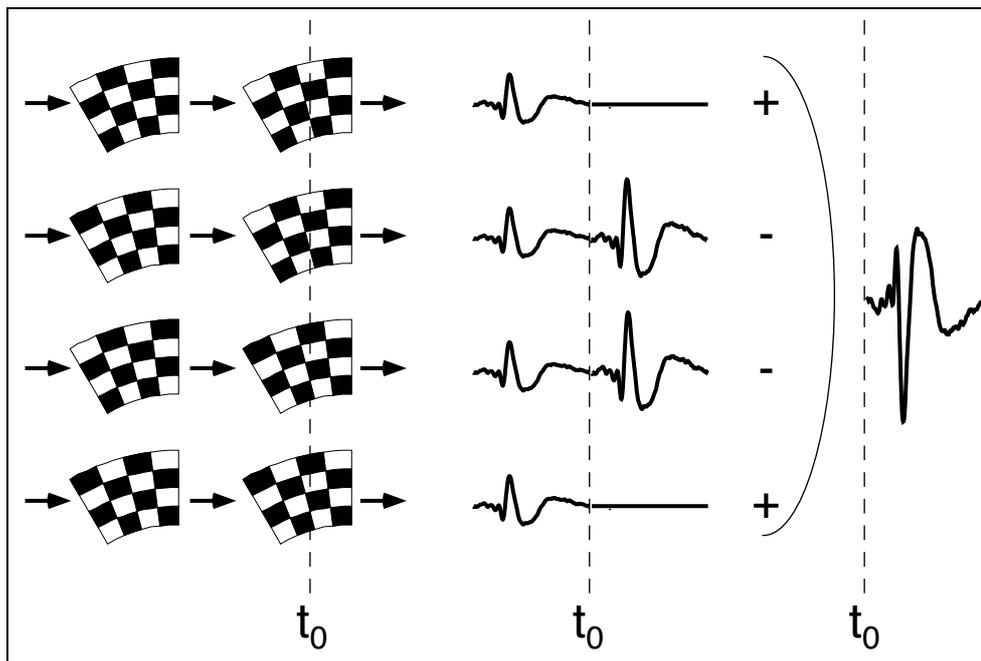


Abb. 2.6: Kern zweiter Ordnung bei Musterwechsel-Reiz

Beim mfVEP ist der Musterwechsel der entscheidende Faktor, dessen Ergebnis mittels des Kerns zweiter Ordnung berechnet wird. Da die Antworten auf Musterwechsel negativ gerechnet werden, ergibt sich eine in der Polarität spiegelbildliche Kurve. t_o ist der Zeitpunkt einer Musterpräsentation.

et al. (2002) berechneten die *RMS*-Werte im Zeitraum von 45 – 150 *ms*. Durch diese Auswertung wird die Aktivität jedes Feldes zwischen 45 – 150 *ms* beschrieben.

$$RMS = \left[\frac{\sum_{t_1}^{t_2} (R_t - \mu)^2}{N} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.10)$$

Zusätzlich wurde der RMS zwischen 325 und 430 *ms* ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt nach Stimulation erwartet man kein Antwortpotenzial mehr. Man misst somit ein reines Rauschfenster als Vergleichswert.

Signal-Rausch-Verhältnis

Mit den ermittelten RMS-Werten wurde ein Signal-Rausch-Verhältnis (in %) für das Signal- und das Rauschfenster gebildet, wie in den Formeln 2.11 und 2.12 zu erkennen ist (Zhang *et al.*, 2002).

$$mnSNR_{ij}(Signal) = \frac{RMS_{ij}(45 - 150ms)}{\frac{\sum_i RMS_{ij}(325-430ms)}{n}} - 1 \quad (2.11)$$

$$mnSNR_{ij}(Rauschen) = \frac{RMS_{ij}(325 - 430ms)}{\frac{\sum_i RMS_{ij}(325-430ms)}{n}} - 1 \quad (2.12)$$

Das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis (engl.: mean signal-to-noise-ratio) $mnSNR$ für das Signalfenster ergibt sich aus dem RMS von Feld i bei Proband j geteilt durch über die (60) Felder gemittelten RMS-Werte im Rauschfenster beim selben Probanden geteilt durch die Anzahl der Felder n (hier 60). Die Differenz mit 1 wurde gewählt als Ausgleich wegen multipler Messungen, um bei Ergebnissen nahe des Rauschens, bei denen kein Signal abgeleitet wird, im Mittel in die Nähe von 0 zu kommen. Aus dem ermittelten Signal-Rausch-Verhältnis des Rauschfensters konnte man einen Wert ermitteln, der größer ist als 95% der Rauschantworten. Dieser Wert diente als Vergleichswert für das Signalfenster. Es handelt sich also um eine *signifikante* Antwort, wenn sie größer als 95% der Rauschantworten ist. Statistisch gesehen erhält man also zu 5% ein Ergebnis, obwohl nur eine Rauschantwort gemessen wurde. Hood *et al.* (2002b) erreichten mit ihren Messungen mit einem Kanal zu 79,9% signifikant erkannte Felder, deren Signalantworten höher waren als 97,5% der Rauschantworten. Durch Verwenden von mehreren Kanälen und durch Zusammenführen mehrerer Felder zu insgesamt 16 gemittelten Feldern wurde ein zusätzlicher Gewinn erzielt, sodass sogar bei bis zu 97% der Felder signifikante Antworten erkannt wurden.

2.4.4 Andere Anwendungen beim mfVEP

Objektive Perimetrie mittels mfVEP

Graham *et al.* (1999) stellten einen Vergleich von Quadranten des mfVEP mit dem Humphrey Perimeter an und erzielten ein signifikantes Übereinstimmen von Glaukomausfällen in der Perimetrie mit Amplitudenrückgang des mfVEP in einzelnen Quadranten, jedoch konnte das mfVEP durch die Mittelung zu Quadranten nur noch eine grobe objektive Perimetrie darstellen.

Interokularer Vergleich

Graham *et al.* (2000) entwickelten die Auswertung ihrer mfVEP-Messungen weiter, indem sie einen interokularen Asymmetriekoeffizienten (*RAC*) für die 60 Felder des mfVEP bildeten. Sie stellten signifikante Unterschiede zwischen glaukomveränderten Gesichtsfeldabschnitten des einen Auges mit gesunden Abschnitten des anderen Auges fest. Auch Hood *et al.* (2000b) und Hood & Zhang (2000) verglichen beide Augen mittels eines Koeffizienten. Dieser wurde aus den *RMS* (zwischen 45 – 120 *ms*) der einzelnen Kurven beider Augen gebildet. Abweichungen des Koeffizienten zeigten eine Veränderung in einem Auge an, wie es z.B. bei einem Skotom bei der Glaukomerkrankung möglich ist.

Der Vorteil des interokularen Vergleichs besteht darin, dass die interindividuellen Unterschiede des mfVEP umgangen werden können und es dennoch eine objektive Möglichkeit zum Erkennen von Gesichtsfeldausfällen gibt. Der Nachteil des interokularen Vergleichs ergibt sich aus der Auswertung. Um einen Gesichtsfeldausfall zu erkennen, muss jeweils das andere Auge in diesem Bereich Normalwerte liefern. An Glaukom erkrankte Patienten zeigen aber sehr häufig Gesichtsfeldausfälle in entsprechenden Bereichen, die mit dem Asymmetriekoeffizienten Normalwerte liefern. Diese Technik bleibt also monokularen Gesichtsfeldausfällen vorbehalten.

Kapitel 3

Methoden

Das Experiment bestand aus zwei Versuchsanordnungen, bei denen ein Standard-VEP als Vergleichswert und ein multifokales VEP als Hauptexperiment gemessen wurden. Für das VEP wurden die in der Literatur gängigen Bedingungen gewählt (siehe Kapitel 3.3).

Um das multifokale VEP an mehreren Probanden messen zu können und optimale Ergebnisse für die Auswertung zu erreichen, bedurfte es einer Reihe von Vorversuchen. Nicht nur die Ergebnisse des mfVEP bei unterschiedlicher Versuchsanordnung wurden verglichen, sondern es wurden auch die Durchführbarkeit des Experiments (vor allem Zeit pro Messung), der Vergleich zum VEP und in der Literatur angegebene Versuchsanordnungen mit in Betracht gezogen. Die verwendeten Versuchsparmeter für das mfVEP werden in Kapitel 3.3 erläutert.

3.1 Vorversuche

Elektrodenposition

Um die optimalen Elektrodenpositionen für die Ableitungen zu erreichen, wurden verschiedene Positionen am Hinterkopf untersucht, mit unterschiedlichem Abstand zum Inion und teilweise einer Elektrodenposition auf dem Inion. Gute Ergebnisse erzielte eine rautenartige Positionierung der Elektroden um das Inion (siehe auch Klistorner & Graham, 2000; Bengtsson, 2002). Der optimale Abstand der Elektro-

den vom Inion für das mfVEP wurde durch einen Versuch mit 2 und 4 cm Abstand ermittelt. Man erhielt dann folgende Ableitungen für den Vorversuch:

1. A (4 cm oberhalb des Inion)- D (4 cm unterhalb des Inion)
2. A' (2 cm oberhalb des Inion)- D' (2 cm unterhalb des Inion)
3. B (4 cm links des Inion)- C (4 cm rechts des Inion)
4. B' (2 cm links des Inion)- C' (2 cm rechts des Inion)

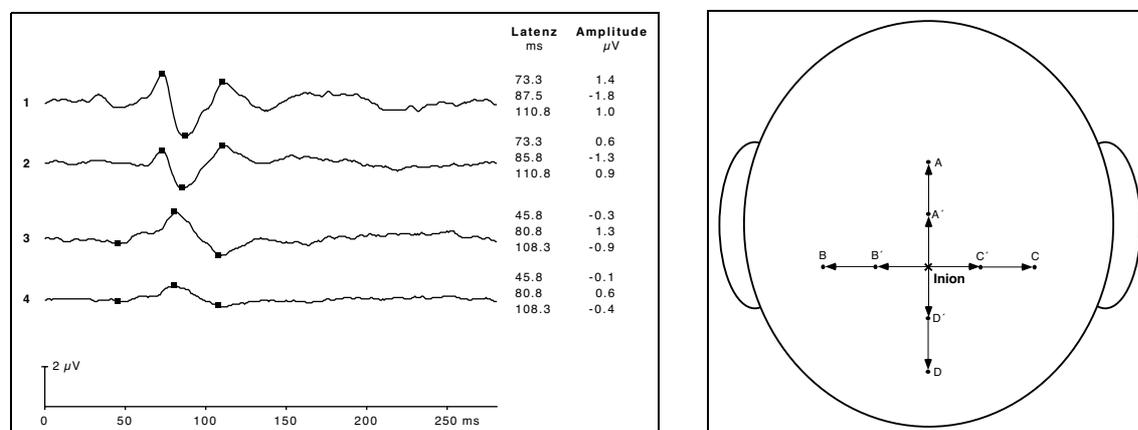


Abb. 3.1: **Testmessung zur Bestimmung der optimalen Elektrodenpositionen**

Multifokale VEP-Testmessung von Proband TM. Die 60 Einzelpotenziale wurden zu einem Ganzfeld-VEP summiert. Links von oben nach unten: Ableitungen 1 ($A - D$), 2 ($A' - D'$), 3 ($B - C$) und 4 ($B' - C'$). Rechts sind die Ableitungspositionen der Testmessungen und der endgültigen Messungen schematisch dargestellt.

Bei der Auswertung von drei Probanden zeigte sich eine deutliche Amplitudenzunahme bei den Ableitungen 1 und 3 gegenüber den Ableitungen 2 und 4 (siehe Abbildung 3.1), die 60 einzelnen Antworten wurden zu einem Ganzfeld-VEP summiert. Die Artefakte und die Hintergrundaktivität bei den Ableitungen 1 und 3 waren nicht größer, obwohl sie über eine größere Strecke ableiteten. Auch die möglichen Artefakte durch die Nackenmuskulatur bei der tief angebrachten Elektrode D verschlechterten nicht die Messungen. Daraus ergaben sich die Elektrodenpositionen und Ableitungen für die Messreihe an allen Probanden (siehe Kapitel 3.4.2).

Test des Messprogrammes VerisTM

Um darzustellen, wie genau das VerisTM-System erkennt, welche Gesichtsfeldregion angeregt wird, wurde die rechte Hälfte des Musters (Dartboard) abgedeckt. Man konnte erkennen, dass die abgedeckte Hälfte keinerlei Potenziale bewirkte, während auf der anderen normale Antworten erschienen (siehe Abbildung 3.2).

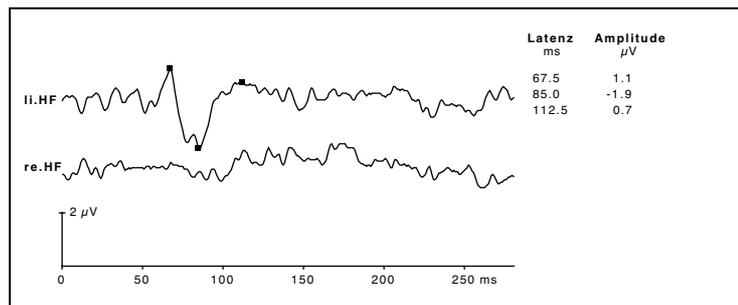


Abb. 3.2: **Messung mit rechtem Halbfeld abgedeckt**

Testmessung von Proband MK. Die jeweils 30 Einzelkurven wurden zu einem Halbfeld-VEP zusammengemittelt. Man erkennt ein deutliches Signal auf der gereizten linken Seite (Kurve oben), bei keinem erkennbaren VEP aus der abgedeckten rechten Seite (Kurve unten).

Reproduzierbarkeit

Zwei Personen wurden doppelt gemessen, Proband TM am gleichen Tag, Probandin AF an unterschiedlichen Tagen. Sie erzielten in beiden Messungen sehr ähnliche Kurven, wie in Abbildung 3.3 zu erkennen ist. Die 60 Antworten des Dartboards wurden zu sechs Sektoren (siehe Abbildung 3.5 auf Seite 53) zusammengemittelt. Man erkennt die starke Übereinstimmung von zwei Messungen der einzelnen Probanden (übereinandergelegte Kurven), auch in Latenz und Amplitude. Anschaulich ist auch die starke Variabilität des multifokalen VEP bei unterschiedlichen Probanden mit verschiedenem Geschlecht (vgl. linke mit rechten Kurven).

Reizbedingungen

Es wurde unter verschiedenen Reizbedingungen gemessen: einmal mit Musterumkehr zum anderen mit on-offset-mfVEP. Reizung der Augen unter Musterumkehrbedingungen ergab höhere Amplituden im gesamten gemessenen Gesichtsfeldbereich, bei

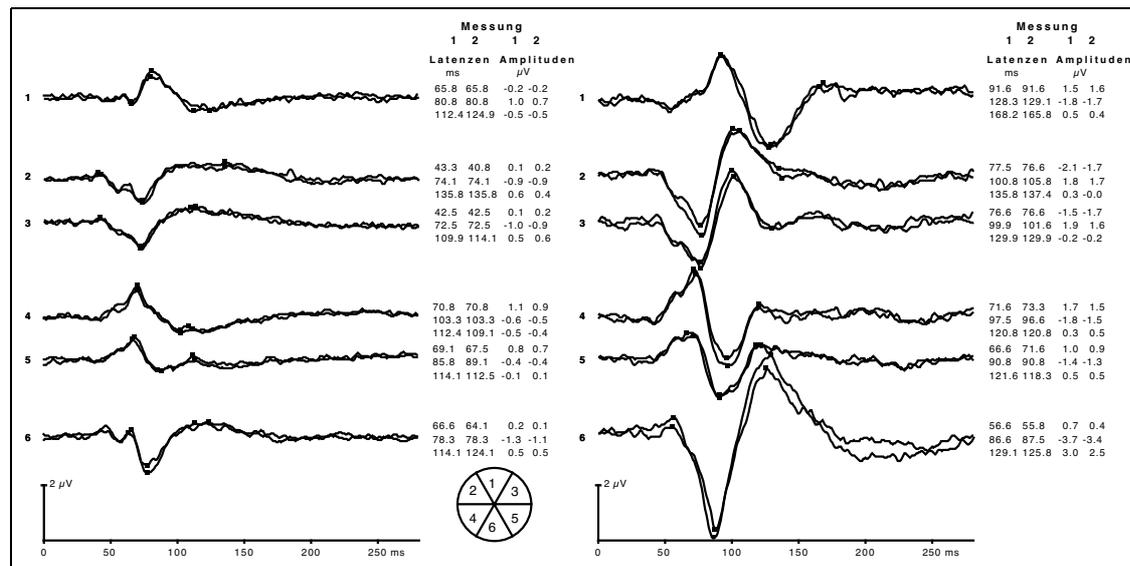


Abb. 3.3: Wiederholungsmessung des multifokalen VEP bei zwei Probanden

Die einzelnen Kurven sind zu Sektoren zusammengemittelt, wobei die Sektoren 1 und 6 aus 12 Einzelfeldern, die restlichen Sektoren aus 9 Einzelfeldern gemittelt sind. Latenz und Amplitude sind jeweils für beide Wiederholungsmessungen 1 und 2 angegeben. Es sind links die Messungen von Proband TM und rechts die Messungen von Probandin AF dargestellt.

ähnlicher Artefaktbildung. Zusätzlich dauerte bei unseren Vorversuchen eine on-offset-Messung bei vergleichbar langer m-Sequenz doppelt so lange, sodass Musterumkehr als Reizbedingung für die Versuchsreihe eingestellt wurde, passend zum Vergleich mit dem Standard-VEP, und mit den meisten mit mfVEP arbeitenden Gruppen (vgl. Baseler *et al.*, 1994; Hood *et al.*, 2000b; Klistorner & Graham, 2000; Bengtsson, 2002; Goldberg *et al.*, 2002). Hoffmann *et al.* (2003) konnten gute Ergebnisse mit on-offset-Reizen erzielen, bei einer mit unseren Messungen vergleichbaren Messzeit, die aber dennoch doppelt so lang wie bei ihren zum Vergleich durchgeführten Musterumkehr-Messungen war.

Monokulare Messungen versus binokulare Messungen

Schon bei den Vorversuchen zeigte sich eine starke Amplitudenerhöhung bei binokularer Messung des mfVEP gegenüber monokularer Messung bei nicht veränderter Latenz. Da bisher noch keine Vergleiche zwischen binokularen und monokularen

mfVEP-Messungen gezogen wurden, nahmen wir beide Versuchsbedingungen in unsere Messreihe auf. Zusätzlich konnten diese Werte dann sehr gut mit denen des binokularen und monokularen VEP verglichen werden.

3.2 Versuchspersonen

Insgesamt wurden 15 Männer und 15 Frauen im Alter von 24 bis 55 Jahren gemessen. Es handelte sich ausschließlich um Normalpersonen, bei denen keine Augenkrankungen bekannt waren. Alle hatten einen Nahvisus von mindestens 0,8 auf beiden Augen, der mit Hilfe von *Landoltringen* bestimmt wurde. Der Abstand zu den Tafeln war mit 40 cm so gewählt, dass er dem Abstand zum Monitor bei den multifokalen VEP-Messungen entsprach. Zusätzlich wurde das Stereosehen anhand des *TNO-Tests* oder ggf. *Bagolini-Tests* untersucht, wenn der Proband kein erkennbares Stereosehen beim TNO-Test zeigte. 27 Probanden hatten einen Stereogrenzwinkel zwischen 15 – 60 Bogenminuten (anhand des TNO-Tests). Drei der Probanden hatten kein Stereosehen, auch nicht im Bagolini-Test. Die Pupillenweite wurde medikamentös nicht verändert, stattdessen hatten die Probanden die physiologische Pupillenweite für einen mit gedämpftem Licht ausgeleuchteten Raum.

Die Testpersonen wurden aufgefordert, eine entspannte Sitzposition einzunehmen; vor allem bei der multifokalen Messung war eine Entspannung der Nackenmuskulatur erwünscht. Dies wurde durch Fallenlassen des Kopfes nach vorn in die Kinn-Stirn-Stütze erreicht. Bei einem Probedurchlauf wurden unterschiedliche Sitzpositionen ausprobiert und anhand der Artefakte und Oszillationen (siehe Kapitel 3.4.4) die optimale Position für die anschließenden Messungen erreicht. Bei den monokularen Messungen wurde den Probanden das andere Auge mit einer schwarzen Augenklappe verdeckt.

3.3 Versuchsaufbau

Das gesamte Experiment umfasste pro Proband zwei unterschiedliche Messreihen und Versuchsanordnungen. Diese bestanden aus dem VEP als Vergleichswert und dem mfVEP als Hauptexperiment, das den Hauptteil der Experimente ausmachte.

3.3.1 VEP

Reizdarbietung

Zuerst wurde ein transientes Musterumkehr-VEP gemessen, wie bei Harding *et al.* (1996) beschrieben. Es stellte somit ein Standard-VEP dar, was gut als Vergleichswert herangezogen werden konnte. Als visueller Reiz diente hierbei ein schwarz-weißes Schachbrettmuster (99,7% Kontrast zwischen weiß und schwarz siehe Formel 2.3) mit einer Karogröße von $0,4^\circ$ (siehe Formel 2.1). Es ergab sich eine mittlere Leuchtdichte von $45,25 \text{ cd/m}^2$ errechnet durch Formel 2.2, bei $90,4 \text{ cd/m}^2$ für weiß und $0,11 \text{ cd/m}^2$ für schwarz. Sie wurde mit einem Leuchtdichtemessgerät der Firma Gossen Fabrikat Mayo-Monitor gemessen. Die Reizfrequenz war eingestellt auf $1,1 \text{ Hz}$, das Muster wechselte also alle $0,45 \text{ s}$ und wurde auf einem Apple[©] Multiple Scan 1705 Display Monitor mit Bildschirmdiagonale $15,8 \text{ Zoll}$ und einer Bildfrequenz von $66,7 \text{ Hz}$ erzeugt. Die Probanden saßen im Abstand von 114 cm zum Monitor, den Kopf aufgelegt in einer Kinn-Stirn-Stütze. Dadurch konnte ein Gesichtsfeld mit einem Areal der Größe $15,3^\circ$ (horizontal) x $11,5^\circ$ (vertikal) gereizt werden.

Messung

Eine Messreihe bestand aus sechs Messungen. Zuerst wurden beide Augen monokular gemessen, danach folgte eine binokulare Messung. Die nächsten drei Messungen wurden in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt. Die Versuchspersonen wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, die mit unterschiedlichem Auge starteten.

Eine Messung dauerte ungefähr 1 Minute, was 120 Durchläufen entsprach, sodass eine Gesamtmesszeit von ungefähr 10 Minuten erreicht wurde (mit Erholung zwischen

den Messungen und Abdeckung der Augen).

3.3.2 Multifokales VEP

Es wurde das von E. E. Sutter entwickelte Programm VERISTM Science 4.1d16 der Firma EDI Inc. verwendet. Diese Messreihe nahm den größten Zeitraum des Versuchs in Anspruch.

Reizdarbietung

Als visueller Reiz diente ein Dartboard mit 60 Feldern (siehe Abbildung 3.4). Die einzelnen Felder enthielten ein musterwechselndes (reversal) schwarz-weiß Schachbrett bestehend aus 16 Karos. Durch die M-Sequenz (siehe Abschnitt 2.4.1) wurde erreicht, dass jedes einzelne der 60 Felder unabhängig voneinander gemessen werden konnte. Die Helligkeit der Karos des Schachbretts wurde auf 172 cd/m^2 für weiß und auf $0,2 \text{ cd/m}^2$ für schwarz eingestellt, sodass der Michelson-Kontrast bei 99,8% (errechnet durch Formel 2.3) lag. Das ergab eine mittlere Helligkeit des Dartboards von $86,1 \text{ cd/m}^2$. Der Hintergrund des Monitors wurde auf dieselbe Helligkeit eingestellt, ebenso das Fixationskreuz in der Mitte, welches in den inneren drei Grad des Blickfeldes lag. Das Licht im Raum wurde auf eine feste Einstellung gedimmt. Der Abstand der Probanden betrug 40 cm , woraus sich ein Blickwinkel von $38,0^\circ$ sowohl horizontal als auch vertikal auf der Retina ergab. Es wurde ein 21 Zoll großer Monitor der Firma Northern Imaging Technologies des Typs UHR 21L mit einer Frequenz von 75 Hz verwendet.

Skalierung des Dartboards

Das Dartboard wurde von Baseler *et al.* (1994) nach der Exzentrizität skaliert, wie in Kapitel 2.4 besprochen. Sie nutzten den von Horton & Hoyt (1991) dargestellten Vergrößerungsfaktor und konnten somit auf das gereizte visuelle Areal schließen. In Tabelle 3.1 sind die Werte unserer Messanordnung dargestellt. Die Fläche des corticalen Areals wurde mittels Formel 2.9 berechnet.

RingNr.	A (Grad)	E(n) (Grad)	ΔE (Grad)	corticales Areal (mm^2)
1	90	0,9	0,9	108,0
2	45	2,1	1,3	89,7
3	30	4,9	2,7	84,0
4	30	8,2	3,4	66,4
5	30	12,7	4,4	58,8
6	30	19,0	6,3	58,0

Tab. 3.1: **Exzentrizitätsabhängige Skalierung des Dartboards**

Angegeben sind der Sektorenwinkel A (in den beiden inneren Ringen 90° bzw. 45° , da hier weniger Felder pro Ring angeordnet sind, im Vergleich zu den anderen Ringen 3 – 6), die Exzentrizität des äußeren Randes eines Ringsektors $E(n)$, die Ringbreite der einzelnen Ringsektoren ΔE ($\Delta E = E_{\text{außen}} - E_{\text{innen}}$, $E_{\text{außen}} = E(n)$, $E_{\text{innen}} = E(n - 1)$), jeweils in Grad, und das pro Feld gereizte corticale Areal in mm^2 . Alle Werte sind von der jeweiligen Ringnummer n abhängig.

Im innersten Ring, der nur vier Felder enthält, ist die corticale Dimension im Vergleich zu den anderen Ringen etwas zu groß. Die weiter äußeren Ringe sind cortical trotz der Skalierung unterrepräsentiert.

Messung

Es wurden drei Messungen durchgeführt: zwei monokulare Messungen und dazwischen eine binokulare Messung, wobei je eine Hälfte der Probanden mit dem linken Auge startete, die andere Hälfte mit dem rechten Auge. Eine Messung bestand aus 32 Segmenten, die jeweils 27,29 Sekunden dauerten. Daraus ergab sich eine reine Messzeit von 14,33 Minuten. Da sich die Probanden jedoch zwischen den Einzelsegmenten entspannten und jeweils eine Sekunde vor jeder Messung als Gewöhnungsphase festgelegt war, dauerte eine Messung ca. 30 Minuten.

Die Länge der Messung ergab sich aus der Länge der binären M-Sequenz ($2^{16} - 1$). Mit Anlegen der Elektroden, Erklärungen über den Ablauf der Messungen und den Erholungszeiten zwischendurch dauerte der gesamte Versuch ca. zwei Stunden.

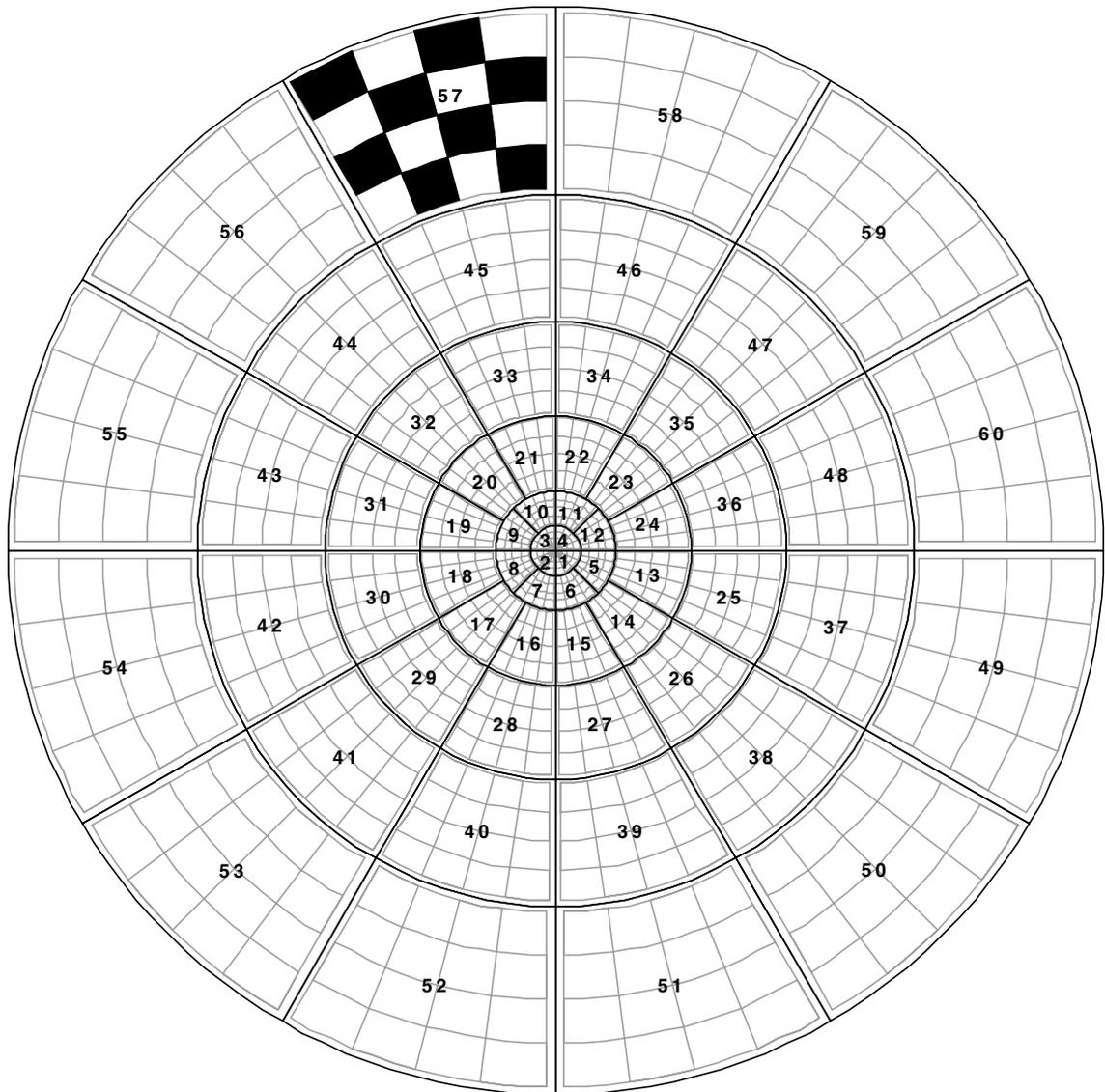


Abb. 3.4: **Reizmuster beim multifokalen VEP (Dartboard)**

In jedem nummerierten Feld befindet sich ein Schachbrettmuster mit 16 Feldern, exemplarisch dargestellt in Feld 57. Die Nummerierung geht dem Uhrzeigersinn nach von innen nach außen und ist für die spätere Mittelung von einzelnen Feldern nötig. Sie ist im VerisTM-Programm integriert. Während einer Messung wechseln alle Felder das Muster entsprechend der Stelle auf der M-Sequenz.

3.4 Aufzeichnung der Daten

3.4.1 Elektrodenpositionen

Insgesamt wurden den Probanden sechs Elektroden am Kopf positioniert. Um einen niedrigen Elektrodenwiderstand zu erreichen, wurde vorher den Probanden die Kopfhaut mittels einer speziellen Paste gereinigt und die Elektroden mit einem EEG-Kontaktgel an der Kopfhaut befestigt. Die sogenannten Napf-Elektroden wurden an folgenden Positionen angebracht (siehe auch Abbildung 3.1):

1. Fp_z (Mitte Stirn)
2. A (4 *cm* über dem Inion)
3. B (4 *cm* links des Inions)
4. C (4 *cm* rechts des Inions)
5. D (4 *cm* unterhalb des Inions)

Die Elektroden A bis D ergaben eine Rautenform am Hinterkopf, deren Zentrum das Inion war. Als Erdung diente eine Standard Ohren-Klipp-Elektrode die am linken oder rechten Ohrläppchen angelegt wurde.

Es wurden die Widerstände der einzelnen Elektroden bestimmt, die zwischen 2 – 10 $k\Omega$ lagen. Bei jedem einzelnen Probanden lagen die Widerstände der einzelnen Elektroden nie mehr als 3 $k\Omega$ auseinander.

3.4.2 Kanäle

Über diese fünf Messelektroden wurden folgende vier Kanäle abgeleitet:

1. $A - Fp_z$
2. $A - D$
3. $A - B$

4. $B - C$

Kanal 1 wurde gewählt, um eine gute Vergleichsmöglichkeit mit dem Standard-VEP zu haben, die anderen drei Kanäle ergaben sich aus den Vorversuchen und den in der Literatur gemachten Angaben (vgl. Klistorner *et al.*, 1998; Klistorner & Graham, 2001; Hood *et al.*, 2002b; Bengtsson, 2002).

3.4.3 Hard- und Software

1. VEP

Während der VEP-Messungen wurden nur Kanal 1 und 2 abgeleitet. Aufgezeichnet wurden die Daten über einen DC-Verstärker der Firma Erich Jäger GmbH. Für alle Messungen wurde ein Bandpassfilter verwendet, welcher Frequenzen zwischen $1 - 100 \text{ Hz}$ (-3dB) isolierte. Zur Datenerfassung diente ein Apple[©]-Rechner (Power Mac). Die installierte Messkarte PCI 1200 der Firma NiDAQ digitalisierte die Daten.

Die Mess- bzw. Auswerteprogramme des VEP, sowie die Reizdarbietung und Rohdatenspeicherung wurden von Dr. rer. nat. Thomas Meigen (Dipl. Phys.), dem Leiter des elektrophysiologischen Labors der Augenklinik entwickelt und kontrolliert. Dem Auswertungsprogramm diente das kommerziell erhältliche Igor Pro[©] 3.12 der Firma Wavemetrics Inc. als Grundlage. Weitere statistische Analysen und Vergleiche mit dem mfVEP wurden mit dem Statistikprogramm Statview[©] 5.0 der Firma SAS Institute Inc. durchgeführt.

2. mfVEP

Die Daten aller vier Kanäle wurden über einen Verstärker des Typs RA-200 der Firma Tomey Corporation aufgezeichnet. Sie wurden 100.000 fach verstärkt, über einen Frequenzfilter von $1 - 100 \text{ Hz}$ (-3dB) konnte man den für das mfVEP interessanten Bereich eingrenzen. Auch hier wurden die Daten mittels installierter Messkarte PCI 1200 der Firma NiDAQ digitalisiert, und auf einen Apple[©] Rechner (Typ G3) gespeichert.

Als Messprogramm und zur Reizdarbietung diente das von E. E. Sutter ent-

wickelte VERISTM Science 4.1d16 der Firma EDI Inc. Erste Auswertungen wurden in VERISTM durchgeführt, aber der Hauptteil fand durch zusätzliche Programmierungen von Dr. rer. nat. Thomas Meigen im Programm Igor Pro[©] statt. Weitere Statistik wurde mit Statview[©] durchgeführt.

3.4.4 Artefakte und Oszillationen

VEP und mfVEP werden häufig von Artefakten überlagert. Hier stellen sich als besondere Probleme Wimpernschläge, starkes Anspannen der Kaumuskelatur bei unbewusstem Bewegen der Zähne und angespannte Nackenmuskulatur dar. Auch die hohe Grundaktivität des EEG verschlechtert die Ergebnisse der Messungen. Da bei unseren Messungen hauptsächlich auf die Ableitungen über dem Occipitallappen Wert gelegt wurde, spielten häufige Wimpernschläge keine große Rolle. Interessant war aber, eine bequeme Sitzposition zu erreichen, die ein Entspannen sowohl der Kau- als auch Nackenmuskulatur gewährleistete. Die optimale Sitzposition wurde durch Probemessungen, die sog. *Oszillationen* sichtbar machten, beim VEP gefunden. Oszillationen am Bildschirm zeigen die elektrische Aktivität in der Umgebung der Elektroden an. Je ruhiger die Oszillationen, desto kleiner war die Hintergrundaktivität, und umso bessere nachfolgende Messungen konnte man erzielen.

Während der Messung des mfVEP konnte jede der 32 Einzelmessungen wiederholt werden, wenn zu viele Artefakte aufgenommen wurden. Das erkannte man an einer uneinheitlichen Messung, welche im Programm visuell deutlich gemacht wurde.

Unter Berücksichtigung dieser Hilfen erreichte man ruhigere Gesamtmessungen beim VEP und mfVEP.

3.5 Auswertung der Daten

3.5.1 VEP

Die sechs Messungen pro Proband wurden exportiert und in das Auswertungsprogramm importiert. Hier wurden die beiden Messungen für die jeweilige Bedingung

gemittelt, danach mittels Gipfelsetzen für $N75$, $P100$ und $N135$ die Latenzen und Amplituden bestimmt. Als Latenz wurde die Zeit vom Anfang des Bildaufbaus am Monitor bis zu den jeweiligen Maxima bestimmt. Die Potenzialdifferenz der Maxima $N75$ und $P100$ bildete die Amplituden $A1$ (siehe auch Kapitel 2.3, Abbildung 2.3). Alle weitere Auswertung wurde in Statview[©] durchgeführt.

3.5.2 Multifokales VEP

Zuerst wurden die Daten in VerisTM gesichtet, wobei kein Mittelungsverfahren genutzt wurde und der erste Abschnitt (slice) des Kerns zweiter Ordnung eingestellt war. Die im Veris-Programm gespeicherten Kurven wurden mit einer Länge von 430 ms exportiert und in Igor Pro[©] importiert. Die weiteren Analysen wurden mit Igor Pro[©] durchgeführt. Die statistischen Auswertungen wurden im Programm Statview[©] durchgeführt. Mit den Daten aller Versuchspersonen wurden vor allem Varianzanalysen mit gepaarter Testung (ANOVA) durchgeführt (5%-Signifikanzniveau). Bei den verschiedenen Vergleichen zwischen VEP und mfVEP und binokularen und monokularen Messungen diente die Varianzanalyse als hilfreiches Instrument, um signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen zu erkennen. Um VEP und mfVEP besser miteinander vergleichen zu können, wurden alle 60 Kurven des mfVEP zu einem Ganzfeld-mfVEP (*GF-mfVEP*) gemittelt. Bei den dadurch erhaltenen Kurven wurden wie beim VEP die Latenzen $N75$ und $P100$ und Amplituden $A1$ bestimmt. Da jedoch die Messung beim mfVEP korrigiert wird und erst startet, wenn schon das halbe Monitorbild aufgebaut ist, ergibt sich eine um 6,6 ms (Dauer bis der Elektronenstrahl die Bildschirmmitte erreicht) kürzer gemessene Latenz für die GF-mfVEP im Vergleich zum VEP. Um also identische Voraussetzungen beim Latenzvergleich zwischen VEP und mfVEP zu erreichen, wurden die 6,6 ms beim mfVEP zu den ermittelten Latenzen addiert.

Errechnen von anderen Kanalpositionen

Neben den vier gemessenen Kanälen konnte man sechs weitere ausrechnen:

Ableitung 5 ($A - C$) aus Kanal 3 und 4: $(A - B) + (B - C)$

Ableitung 6 ($D - F_{pz}$) aus Kanal 1 und 2: $(A - F_{pz}) - (A - D)$

Ableitung 7 ($B - F_{pz}$) aus Kanal 1 und 3: $(A - F_{pz}) - (A - B)$

Ableitung 8 ($C - F_{pz}$) aus Kanal 1, 3, 4: $(A - F_{pz}) - (A - B) - (B - C)$

Ableitung 9 ($B - D$) aus Kanal 2 und 3: $(A - D) - (A - B)$

Ableitung 10 ($C - D$) aus Kanal 2, 3, 4: $(A - D) - (A - B) - (B - C)$

Zusätzlich errechneten wir noch den Unterschied zwischen einer und den umgebenden Elektrodenpositionen (jeweils für Position A , B , C , D)

Ableitung 11 $3A - (B + C + D)$ aus Ableitung 2, 3, 5: $(A - B) + (A - D) + (A - C)$

Ableitung 12 $3B - (A + C + D)$ aus Ableitung 3, 4, 9: $(B - C) + (B - D) - (A - B)$

Ableitung 13 $3C - (A + B + D)$ aus Ableitung 4, 5, 10: $(C - D) - (A - C) - (B - C)$

Ableitung 14 $3D - (A + B + C)$ aus Ableitung 2, 9, 10: $-(A - D) - (B - D) - (C - D)$

und die Summe aus den zwei senkrecht aufeinander stehenden Ableitungen 2 und 4

Ableitung 15 $(A - D) + (B - C)$

Bei einer rein graphischen Vorauswertung wurden dann nur die Ableitungen 1–5 und 11 – 15 ausgewählt, da sich hier sehr gute Ergebnisse zeigten. Die restlichen Kanäle erzielten schon bei der graphischen Darstellung der 60 Kurven keine prägnanten Antworten und lieferten beim Erkennen von signifikanten Antworten mittels SNR (siehe Kapitel 2.4.3) weniger Information als die restlichen Ableitungen.

Root Mean Square

Der RMS wurde berechnet wie in Kapitel 2.4.3 Formel 2.10 beschrieben. Die Messungen wurden exportiert und im Programm Igor Pro[©] wurde der RMS für das Signal- (RMS_s) und das Rauschfenster (RMS_r) für jede Bedingung (binokular, monokular links und rechts) für jedes Feld berechnet (vgl. Hood *et al.*, 2002b; Zhang *et al.*, 2002). Man erhielt somit bei 30 Versuchspersonen mit Reizung von 60 Einzel-feldern jeweils 1800 Werte für den RMS_s und RMS_r für eine Bedingung und einen Kanal.

Signal-Rausch-Verhältnis

Aus den je 1800 RMS-Werten wurden dann die Signal-Rausch-Verhältnisse für Signal- (SNR_s) und Rauschfenster (SNR_r) gebildet (siehe Formeln 2.11 und 2.12 in Kapitel 2.4.3). Aus diesen Werten konnte über die 95igste Perzentile für jede Bedingung und jeden Kanal (und später auch über mehrere Kanäle zusammen) das Signal-Rausch-Verhältnis bestimmt werden, bei dem zu 5% eine signifikante Antwort erreicht wird, obwohl nur Rauschen gemessen wird (siehe Kapitel 2.4.3). Die Signalantwort ist dann höher als 95% aller Rauschantworten.

SNR mittels mehrerer Kanäle

Der Vorteil von Mehrkanal-Messungen ergibt sich aus deren unterschiedlicher Anordnung zur Sehrinde und folglich auch aus deren unterschiedlicher Anordnung in Bezug auf die Potenzialdipole. Mit mehreren Kanälen steigen die Möglichkeiten, Potenziale optimal zu erkennen. Um diese Möglichkeiten zu nutzen, wurde für jedes einzelne der 60 Felder der beste SNR_s -Wert aus den gewählten Kanälen gesucht und

mit dem höchsten SNR_r verglichen, d.h. es wurde bei Mehrkanal-Messung immer das strengste Kriterium für das Erkennen von signifikanten Antworten gewählt. Diese Auswertung macht also vorher keine Annahmen über eine mögliche Abhängigkeit der Rauschantworten der verschiedenen Kanäle voneinander.

Mitteln von einzelnen Feldern

Es wurden die Antworten einzelner benachbarter Felder zusammengemittelt, um zu sehen ob größere Felder ein besseres Erkennen von signifikanten Antworten ermöglichen. Es wurde versucht, das Dartboard ähnlich der Sektoren aufzuteilen (siehe Abbildungen 3.3 und 3.5). Daraus ergab sich in den innersten beiden Kreisen folgendes: Die jeweiligen seitlichen Felder wurden einzeln belassen (Felder 5, 8, 9, 12 in Abbildung 3.4), die restlichen acht Felder oberhalb und unterhalb der Mittellinie zusammengefasst zu vier weiteren gemittelten Feldern (Felder 1, 6 und 2, 7 unterhalb und 3, 10 und 4, 11 oberhalb der Mittellinie). Bei den äußeren Ringen wurden streng nach den Sektoren jeweils vier Felder zusammengemittelt (vgl. Abbildungen 3.4 und 3.6). Insgesamt kam man dann auf 20 gemittelte Felder und entsprechend 20 berechnete Kurven. Diese Anordnung unterscheidet sich lediglich in den inneren beiden Ringen von dem Mittelungsprinzip bei Hood *et al.* (2002b). Man mußte die Ergebnisse der einzelnen Felder noch durch 2, die Ergebnisse der zwei zusammengemittelten Felder durch $\sqrt{2}$ teilen, um auf einheitliche SNR_r und SNR_s für alle 20 gemittelten Felder zu kommen. Ansonsten erhält man für die einzelnen und die zwei gemittelten Felder falsch zu hohe Werte, die zu falschen Werten beim SNR_r und SNR_s führen. Wie bei den 60 Feldern ergab sich für den SNR_s ein Wert, der erreicht werden mußte, damit eine signifikante Antwort vorlag.

Vergleich binokulare mit monokularen Messungen

Zum Vergleich binokularer Messungen mit monokularen beim VEP und mfVEP wurde der in Kapitel 2.3.5 beschriebene Vergleichswert R herangezogen.

Beim mfVEP wurde zusätzlich noch der Vergleich zwischen binokularen und monokularen Messungen mittels des RMS-Wertes durchgeführt, und zwar sowohl beim

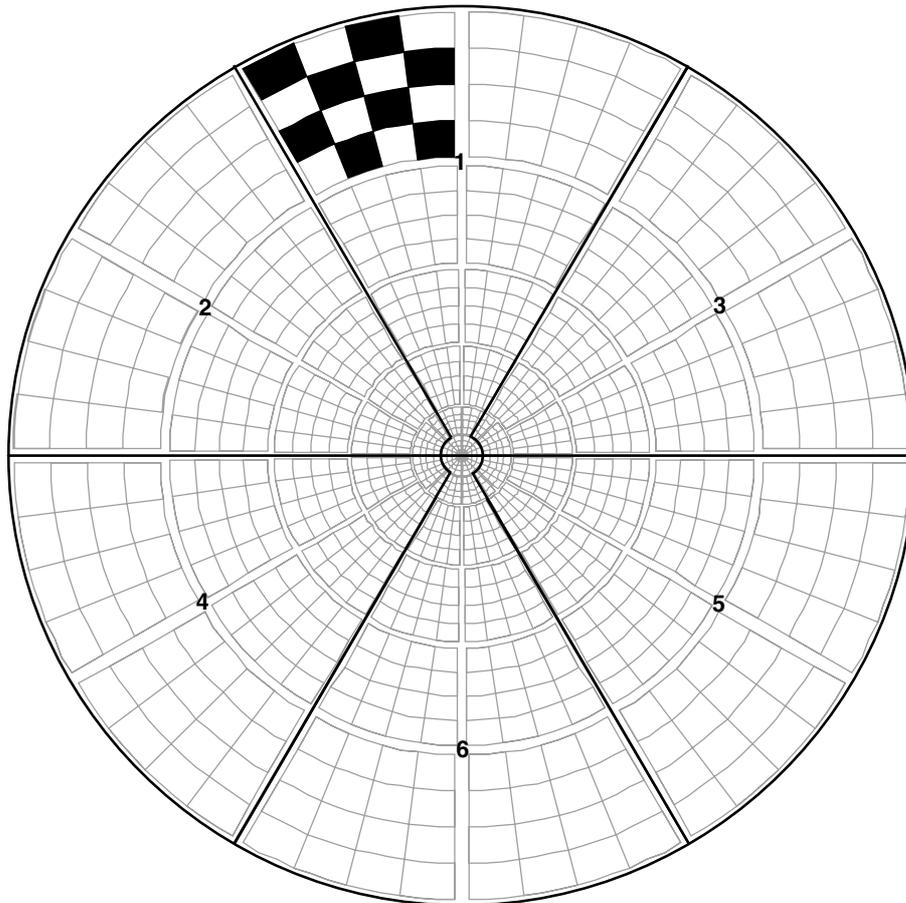


Abb. 3.5: **Dartboard zu sechs Sektoren gemittelt**

Für die beiden mittleren oberen und unteren Sektoren wurden die Antworten von je 12 Feldern zusammengemittelt. Die vier äußeren Sektoren 2-5 werden aus je 9 Feldern gebildet (vgl. Abbildung 3.4).

Ganzfeld-mfVEP, als auch der Unterteilung in Sektoren und 20 Felder. Man erreichte somit eine gesichtsfeldbezogene Aufteilung von R . R_{RMS} wurde errechnet aus dem RMS des Signalfensters der binokularen Messung geteilt durch den Mittelwert aus beiden monokularen RMS , wie Formel 3.1 verdeutlicht.

$$R_{RMS} = \frac{RMS(binokular)}{\frac{RMS(rechtesAuge) + RMS(linkesAuge)}{2}} \quad (3.1)$$

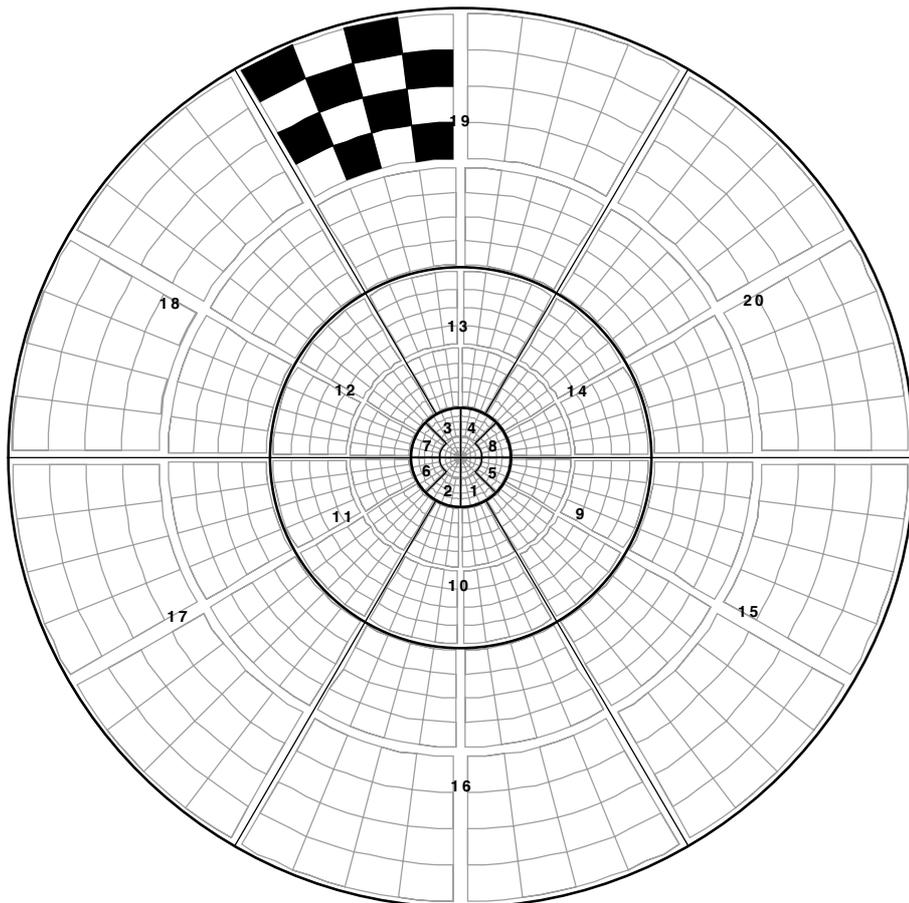


Abb. 3.6: Dartboard zu 20 Feldern gemittelt

Die Mittelung zu 20 Feldern orientierte sich stark an den Sektoren. Deshalb mussten im innersten Ring manche Felder (hier 5, 6, 7 und 8) einzeln belassen werden. Die anderen vier Felder des innersten Ringes stellen die Mittelung aus zwei Feldern dar, während in den beiden äußeren Ringen jeweils vier Felder miteinander kombiniert wurden (vgl. Abbildung 3.4).

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Vergleich binokular/monokular

Es wurden die Latenz des $P100$ und $A1$ als Amplitudenmaß (vgl. Abbildung 2.3) sowohl für das VEP als auch für das mfVEP herangezogen. Beim mfVEP mittelten wir alle 60 Felder zu einem Ganzfeld-VEP und bestimmten dann die Latenzen und Amplituden. Es konnten nur Daten der zwei im VEP genutzten Kanäle ausgewertet werden, also Kanal 1 ($A - F_{pz}$) und Kanal 2 ($A - D$).

4.1.1 VEP

Die Latenz des $P100$ war binokular im Mittel $101,9 \pm 5,4$ ms in Kanal 1 bzw. $106,2 \pm 7,9$ ms in Kanal 2, monokular wurden $101,9 \pm 4,6$ ms bzw. $103,2 \pm 5,9$ ms gemessen. In der Varianzanalyse (ANOVA), die die monokularen und binokularen Latenzen verglich, zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Latenz des $P100$ zwischen binokularer und monokularer Messung ($p = 0,957$ für Kanal 1 und $p = 0,074$ für Kanal 2).

Die Amplitude $A1$ des VEP wurde bei monokularer Messung im Mittel mit $11,42 \pm 4,09$ μV in Kanal 1 bzw. $6,17 \pm 2,79$ μV in Kanal 2 gemessen. Bei binokularer Messreihe ergaben sich $12,83 \pm 4,54$ μV bzw. $6,91 \pm 3,11$ μV . Es ergaben sich Werte für R (vgl. Formel 2.4) von 1,15 bei Kanal 1 und 1,16 bei Kanal 2. Die

durchgeführte ANOVA zeigte keine Signifikanz ($p = 0,203$ für Kanal 1 bzw. $0,333$ für Kanal 2) zwischen den monokularen und binokularen Amplituden. Dies lässt sich so erklären, dass es einige Probanden gab, die annähernd gleiche Amplituden für monokulare und binokulare Messungen hatten, oder sogar größere Amplituden bei den monokularen Messungen. Von den 30 Probanden zeigten acht kleinere Amplituden bei binokularer Messung in Kanal 1, neun Versuchspersonen hatten kleinere binokulare Amplituden in Kanal 2, wobei nur sechs Versuchspersonen sowohl in Kanal 1 als auch in Kanal 2 kleinere binokulare Amplituden zeigten. Obwohl also ein Amplitudenzuwachs bei binokularen Messungen zu verzeichnen war, konnte er nicht über alle Versuchspersonen bestätigt werden (siehe Tabelle 4.2). Die Daten der drei Probanden ohne Stereopsis zeigten vergleichbare VEP-Amplituden und einen mit den restlichen Versuchspersonen vergleichbaren Steigerungsfaktor R . Zusätzlich bewirkte ein Weglassen der Daten der drei Probanden keinerlei Änderung der Ergebnisse, daher wurden die Daten mit in die Berechnungen einbezogen.

Kanal	Messung	P100(bi)	P100(mono)	p (ANOVA)
1	VEP	$101,9 \pm 5,4$	$101,9 \pm 4,6$	0,957
2	VEP	$106,2 \pm 7,9$	$103,2 \pm 5,9$	0,074
1	GF-mfVEP	$90,0 \pm 4,3$	$91,8 \pm 4,4$	0,143
2	GF-mfVEP	$88,7 \pm 4,3$	$90,4 \pm 6,9$	0,335

Tab. 4.1: **Vergleich binokularer und monokularer Latenzen**

$P100(bi)$ ist die Latenz des $P100$ in ms bei binokularer Messung, $P100(mono)$ die gemittelte Latenz des $P100$ in ms von den Einzelmessungen beider Augen. GF-mfVEP ist das zum Ganzfeld gemittelte multifokale VEP. Es konnten weder im VEP noch im mfVEP signifikante Latenzunterschiede zwischen binokularen und monokularen Messungen ermittelt werden (ANOVA).

4.1.2 Multifokales VEP

Das Ganzfeld-mfVEP zeigte zahlenmäßig eine kürzere Latenz bei binokularer Messung im Vergleich zu monokularer Stimulation. Binokular wurden $90,0 \pm 4,3 ms$ in

Kanal	Messung	A1(bi)	A1(mono)	R	p (ANOVA)
1	VEP	12,83 ± 4,54	11,42 ± 4,09	1,15 ± 0,26	0,203
2	VEP	6,91 ± 3,11	6,17 ± 2,79	1,16 ± 0,28	0,333
1	GF-mfVEP	5,69 ± 2,62	3,78 ± 1,82	1,59 ± 0,52	0,001 (s)
2	GF-mfVEP	3,09 ± 1,60	2,05 ± 1,00	1,57 ± 0,59	0,001 (s)

Tab. 4.2: **Vergleich binokularer und monokularer Amplituden**

$A1(bi)$ ist die Amplitude $A1$ ($N75-P100$) in μV bei binokularer Messung, $A1(mono)$ die gemittelte Amplitude $A1$ ($N75 - P100$) in μV von den Einzelmessungen beider Augen. GF-mfVEP ist das zum Ganzfeld gemittelte multifokale VEP. R ist der Steigerungsfaktor zwischen binokularen und monokularen Messungen (siehe Formel 2.4).

Kanal 1 bzw. $88,7 \pm 4,3$ ms in Kanal 2 gemessen, monokular wurden Latenzen von $91,8 \pm 4,4$ ms bzw. $90,4 \pm 6,9$ ms erzielt. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den binokularen und monokularen Latenzen in der ANOVA ($p = 0,143$ für Kanal 1 und $p = 0,335$ für Kanal 2).

Die mittleren Amplituden $A1$ des GF-mfVEP für binokulare Messungen waren mit $5,69 \pm 2,62$ μV für Kanal 1 bzw. $3,09 \pm 1,60$ μV für Kanal 2 deutlich höher, verglichen mit den mittleren Amplituden der monokularen Messungen von $3,78 \pm 1,82$ μV bzw. $2,05 \pm 1,00$ μV (siehe Tabelle 4.2). Aus den Unterschieden der einzelnen Probanden zwischen monokularer und binokularer Messung errechnete sich eine Steigerung der mittleren Amplitude $A1$ der binokularen Messung zur gemittelten monokularen Messung um 59% bei Kanal 1 bzw. 57% bei Kanal 2 ($R = 1,59 \pm 0,52$ bzw. $1,57 \pm 0,59$). Die ANOVA zeigte für beide Kanäle signifikante Unterschiede in der Amplitudenhöhe zwischen monokularer und binokularer Messung (p jeweils 0,001), obwohl auch hier ein Proband in Kanal 1 und fünf Probanden in Kanal 2 niedrigere Amplituden bei der binokularen Messung zeigten. Auch beim mfVEP zeigten die drei Probanden ohne Stereopsis vergleichbare Werte und das Weglassen der Werte dieser Messungen ergab keinen Unterschied. Daher wurden die Daten mitverrechnet.

Um die Gesamtaktivität des Ganzfeldes zu untersuchen und noch eine zweite Möglich-

Kanal	Messung	RMS(bi)	RMS(mono)	R	p (ANOVA)
1	GF-mfVEP	$0,122 \pm 0,033$	$0,093 \pm 0,023$	$1,30 \pm 0,14$	0,0001 (s)
2	GF-mfVEP	$0,099 \pm 0,030$	$0,074 \pm 0,021$	$1,34 \pm 0,14$	0,0001 (s)
1	20F-mfVEP	$0,081 \pm 0,051$	$0,060 \pm 0,035$	$1,36 \pm 0,41$	0,0001 (s)
2	20F-mfVEP	$0,070 \pm 0,043$	$0,051 \pm 0,029$	$1,39 \pm 0,39$	0,0001 (s)

Tab. 4.3: **Vergleich binokularer und monokularer RMS-Werte**

GF-mfVEP bedeutet Ganzfeld-mfVEP, *20F-mfVEP* ist das zu 20 Feldern gemittelte mfVEP. *RMS(bi)* bzw. *RMS(mono)* sind die RMS-Werte in μV von binokularer Messung, bzw. der Mittelwert aus den beiden monokularen Messungen. *R* ist der Steigerungsfaktor zwischen binokularen und monokularen Messungen (siehe Formel 2.4).

keit des Vergleichs binokularer und monokularer Messungen zu haben, wurde zusätzlich zum Amplitudenmaß *A1* der *RMS* zwischen 45 – 150 *ms* für das Ganzfeld-mfVEP bestimmt: Es ergaben sich Werte für den Mittelwert der beiden monokularen Messreihen von $0,093 \pm 0,023 \mu V$ für Kanal 1 bzw. $0,074 \pm 0,021 \mu V$ für Kanal 2. Bei binokularer Messung wurden $0,122 \pm 0,033 \mu V$ bzw. $0,099 \pm 0,030 \mu V$ erreicht (siehe Tabelle 4.3). Die sehr geringen errechneten Werte erklären sich, da die sehr kleinen 60 Einzelwerte herangezogen wurden und nur die Zeitspanne zwischen 45 – 150 *ms* berücksichtigt wurde. Ähnlich der Ganzfeld-mfVEP-Amplituden *A1* verhielt sich also auch der *RMS*. Es wurden 30% bzw. 34% höhere Werte bei binokularen Messungen im Vergleich zu monokularer Messung bei Kanal 1 bzw. Kanal 2 erreicht ($R = 1,30 \pm 0,14$ bzw. $1,34 \pm 0,14$). Die ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied in der Höhe des *RMS* zwischen binokularer und monokularer Messreihe ($p < 0,0001$ für Kanal 1 sowie Kanal 2). Beim *RMS* zeigte sich auch eine große Einheitlichkeit über alle Probanden. In beiden Kanälen erreichten alle Versuchspersonen bei den binokularen Messungen die größeren RMS-Werte. Da der *RMS* die Fläche unter der Antwortkurve mit einbezieht, erreichten alle binokularen Ganzfeld-mfVEP die größere Fläche, und somit eine Kurve mit größeren Ausschlägen im Vergleich zu monokularen Messungen. Die sechs Probanden, die beim Amplitudenvergleich mittels *A1* des binokularen und monokularen mfVEP keine Steigerung

erzielten, zeigten eine Erhöhung von R somit beim RMS des Ganzfeld-mfVEP. Der gesamte Kurvenverlauf ergab also eine Steigerung des binokularen mfVEP bei allen 30 Probanden.

Neben dem Ganzfeld-RMS wurden die RMS-Werte der 20 gemittelten Felder des mfVEP herangezogen, und auch hier wurde untersucht, ob sich ein Unterschied zwischen binokularer und monokularer Messung darstellen lässt. Die ANOVA zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$ für Kanal 1 sowie Kanal 2). Die RMS-Werte für monokulare Messungen lagen im Mittel bei $0,060 \pm 0,035 \mu V$ für Kanal 1 bzw. $0,051 \pm 0,029 \mu V$ für Kanal 2, bei der binokularen Messreihe erhielten wir Werte von $0,081 \pm 0,051 \mu V$ für Kanal 1 und $0,070 \pm 0,043 \mu V$ für Kanal 2. Aus den monokularen und binokularen Ergebnissen errechnete sich eine Steigerung der binokularen RMS-Werte um 36% bei Kanal 1 bzw. 39% bei Kanal 2 im Vergleich zu den gemittelten monokularen Messungen ($R = 1,36 \pm 0,41$ bzw. $1,39 \pm 0,39$).

Mit den 20 gemittelten Feldern ergab sich die Möglichkeit zu untersuchen, wie sich der binokular/monokulare Vergleichsfaktor R innerhalb des Gesichtsfeldes verhält. Die errechneten Werte R für die 20 einzelnen Felder weisen teilweise signifikante Unterschiedlichkeit in ihrer Höhe auf, es ergibt sich aber keine topographisch sinnvolle Aufteilung im Gesichtsfeldbereich (siehe Abbildung 4.1). Die Untersuchung wurde mittels eines gepaarten T-Tests durchgeführt, der die binokularen und monokularen RMS -Werte der 20 einzelnen Felder miteinander verglich. Um für multiple Testungen zu korrigieren wurde ein Fisher post hoc Test durchgeführt. Unterschiede wurden ab einem p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Abbildung 4.1 zeigt Bereiche, wo R signifikant größer als in anderen Gesichtsfeldbereichen ist, und Bereiche wo R signifikant kleiner ist als in anderen Arealen des Gesichtsfeldes. Vor allem die beiden äußersten oberen und unteren Felder 19 und 16 zeigen signifikant niedrigere Werte für R ($1,16$ bzw. $1,25$) als andere Felder, was jedoch auf deren generell schlechtere Ergebnisse in der Nähe zum Rauschen beim mfVEP zurückzuführen ist. Die Ergebnisse des mfVEP von Kanal 2 dienten hierbei als Grundlage.

Es ergeben sich keine Unterschiede von R bei verschiedenen Exzentrizitäten. Zen-

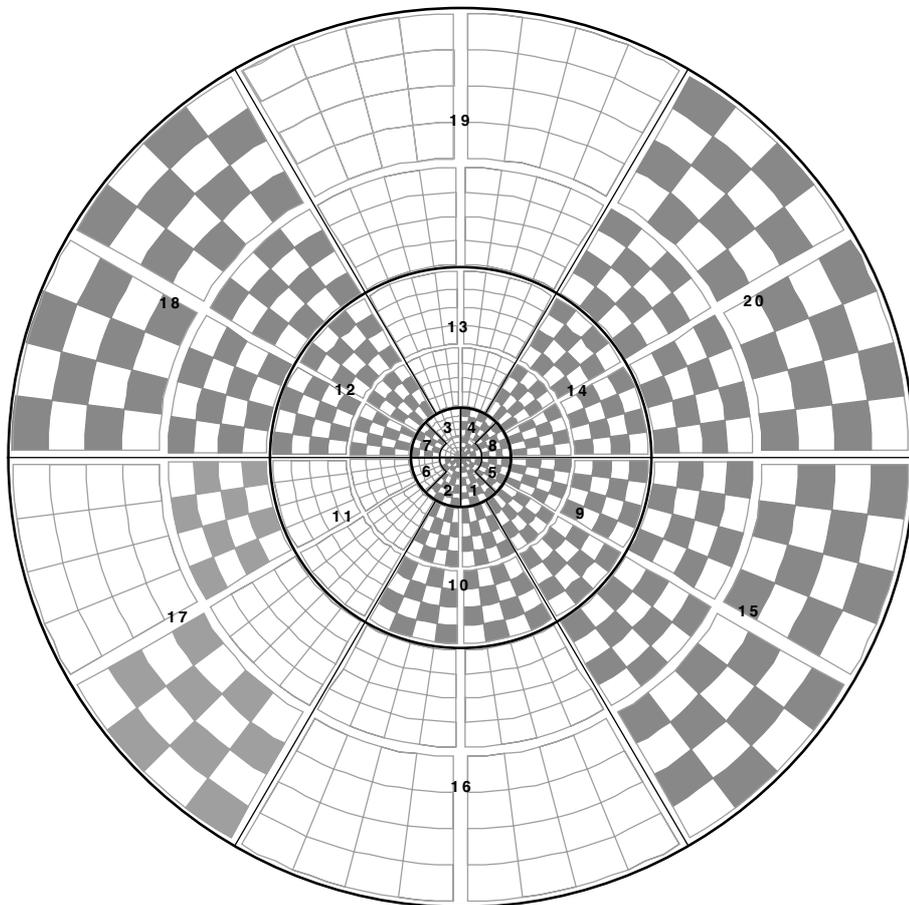


Abb. 4.1: Vergleich des Faktors R über das Gesichtsfeld

Als Grundlage der Graphik diente ein gepaarter T-Test, der die monokularen und binokularen *RMS*-Werte von Kanal 2 der einzelnen Felder miteinander verglich. Felder mit komplettem Schachbrettmuster weisen signifikant höhere Werte für R auf im Vergleich mit anderen Arealen des Gesichtsfeldes; Felder ohne Muster (z.B. Felder 16 und 19) zeigen signifikant kleinere Werte für R als andere Felder des Gesichtsfeldes; Feld 17 nimmt eine Mittelstellung ein, R ist hier weder signifikant höher noch niedriger als in den anderen Feldern, da sich in diesem Feld ein Wert für R von 1,35 ergibt, der fast dem Mittelwert von $R = 1,36$ für alle Felder entspricht. Es wird daher auch nur mit einer halben Schachbrettmusterung dargestellt (Genaue Ergebnisse für R siehe Tabelle 4.4). Man erkennt eine uneinheitliche Aufteilung von R im Gesichtsfeld (Dartboard), lediglich die beiden äußersten vertikalen Felder 16 und 19 verhalten sich ähnlich, da sie jeweils geringere Ergebnisse für R liefern. Für deren niedrigere Werte für R machen wir die generell schlechtere Ableitung des mfVEP in diesen Bereichen des Gesichtsfeldes verantwortlich.

Feld	R	Feld	R	Feld	R
1	$1,53 \pm 0,64$	9	$1,51 \pm 0,58$	15	$1,41 \pm 0,29$
2	$1,47 \pm 0,42$	10	$1,43 \pm 0,31$	16	$1,25 \pm 0,32!$
3	$1,33 \pm 0,32$	11	$1,31 \pm 0,32$	17	$1,35 \pm 0,29$
4	$1,40 \pm 0,39$	12	$1,42 \pm 0,23$	18	$1,48 \pm 0,31$
5	$1,40 \pm 0,45$	13	$1,30 \pm 0,28$	19	$1,16 \pm 0,33!$
6	$1,32 \pm 0,43$	14	$1,30 \pm 0,29$	20	$1,50 \pm 0,42$
7	$1,40 \pm 0,37$				
8	$1,42 \pm 0,37$				

Tab. 4.4: **Topographische Auflösung des binokularen Vergleichswertes R**

R errechnet sich aus dem RMS der binokularen Messung geteilt durch den Mittelwert der Summe aus den RMS -Werten von beiden monokularen Messungen (siehe Formel 3.1).

trale Regionen der Retina (Ring 1) reagieren auf binokulare Stimulation genau wie periphere Gebiete der Retina (Ringe 2 und 3, vgl. Tabelle 4.5). Die statistische Auswertung mittels ANOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede des Wertes R zwischen verschiedenen Exzentrizitäten ($p = 0,813$ zwischen Ringen 1 und 2, $p = 0,179$ zwischen 1 und 3 und $p = 0,297$ zwischen 2 und 3).

Die Ergebnisse von R der sechs Sektoren des Dartboards (siehe Abbildung 3.5) sind vergleichbar mit den Werten von R der Felder und Ringe (siehe Tabelle 4.6). In der Varianzanalyse ergeben sich signifikante Werte für den Vergleich von R zwischen Sektor 5 und allen anderen Sektoren (p zwischen 0,004 und 0,025). Wir schließen dadurch aber nicht auf Unterschiede im Binokularverhalten zwischen Sektor 5 und allen anderen, sondern machen das schlechtere Antwortverhalten des mfVEP im oberen Anteil von Sektor 5 für diesen Unterschied verantwortlich, da bei kleiner werdenden Signalwerten das Rauschen immer wichtiger wird, und sich R bei rauschähnlichen Signalwerten dem Wert 1 annähert.

Aus allen durchgeführten Berechnungen für R in verschiedenen Gesichtsfeldbereichen schließen wir, dass sich das gesamte gemessene retinale Gesichtsfeld einheitlich bei der Verarbeitung binokularer Reizung verhält, einschließlich Fovea centralis und

Ring	R
Innerer Ring (1)	$1,41 \pm 0,43$
Mittlerer Ring (2)	$1,40 \pm 0,35$
Äußerer Ring (3)	$1,36 \pm 0,37$

Tab. 4.5: **Exzentrizitätsabhängige Auflösung des binokularen Vergleichswertes R**

R errechnet sich aus dem *RMS* der binokularen Messung geteilt durch den Mittelwert der Summe aus den RMS-Werten von beiden monokularen Messungen. Der innere Ring wird aus den Feldern 1–8 gebildet. Mittlerer und äußerer Ring bestehen aus den jeweils sechs Feldern 9–14 und 15–20 (siehe Abbildung 4.1). R verhält sich bei verschiedenen Exzentrizitäten gleich.

peripherer Bereiche.

Sektoren (Unteres HF)	R	Sektoren (Oberes HF)	R
1 (Felder 5,9 und 15)	$1,38 \pm 0,46$	4 (Felder 7, 12 und 18)	$1,38 \pm 0,39$
2 (Felder 1, 2, 10 und 16)	$1,37 \pm 0,44$	5 (Felder 3, 4, 13 und 19)	$1,28 \pm 0,44$
3 (Felder 6, 11 und 17)	$1,36 \pm 0,38$	6 (Felder 8, 14 und 20)	$1,37 \pm 0,43$

Tab. 4.6: **Topographische Auflösung des Wertes R nach Sektoren**

Man sieht nur eine kleine Variabilität der Werte für R zwischen den Sektoren. Die Sektoren sind dem Uhrzeigersinn nach nummeriert, beginnend im rechten unteren Sektor.

4.1.3 Binokulare Steigerung und Stereopsis

Drei Probanden unserer Messreihe zeigten kein Binokular-Sehen (Stereopsis) nach TNO- und Bagolini-Test. Der binokular/monokulare Vergleichswert R zeigte aber keine Abweichung vom Normalwert, weder beim VEP, noch beim mfVEP. Lediglich Probandin UB (keine Stereopsis) zeigte Gleichheit des VEP bei binokularem gegenüber monokularem Messen. Die Werte von R im mfVEP waren niedrig normal. Das wirft die Frage auf, ob die Steigerung des VEP bei binokularer Messung überhaupt Binokular-Sehen voraussetzt. Darauf wird in der Diskussion noch näher

eingegangen.

Die Latenzen der drei Probanden verhielten sich allesamt gleich der Latenzen der restlichen Probanden mit Binokular-Sehen, sowohl beim VEP als auch mfVEP.

4.2 Vergleich VEP und multifokales VEP

Das in Abschnitt 4.1 schon beschriebene Ganzfeld-mfVEP wurde mit dem Standard-VEP verglichen. Bei der graphischen Darstellung konnte eine unterschiedliche Polarität der beiden Kurven ermittelt werden, was auf die in Kapitel 2.4.2 beschriebene Verrechnung des mfVEP mittels des Kerns zweiter Ordnung zurückzuführen ist. Im Folgenden wurden sowohl Latenz als auch Amplitude der beiden VEP-Verfahren verglichen.

4.2.1 Latenz

Trotz der Angleichung des mfVEP an das VEP, wie in Kapitel 3.5.2 beschrieben, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der die Latenzen von VEP und mfVEP vergleichenden ANOVA. Der $P100$ des VEP erschien im Mittel $4,34 \pm 5,59 \text{ ms}$ bzw. $8,55 \pm 8,25 \text{ ms}$ später als beim mfVEP in Kanal 1 bzw. Kanal 2. Durch die höhere mittlere Leuchtdichte beim mfVEP werden die Photorezeptoren schneller maximal gereizt und geben dadurch den Impuls schneller an die Ganglienzellen weiter, was sich im Latenzunterschied zwischen VEP und mfVEP ausdrücken mag.

4.2.2 Amplitude

Beim Vergleich der Amplituden $A1$ stellten wir in beiden Kanälen deutlich höhere Werte beim VEP fest. Bei monokularer Messung waren die VEP-Amplituden $3,8 \pm 2,7$ bzw. $3,6 \pm 2,2$ mal größer als die Amplituden des Ganzfeld-mfVEP, bei den binokularen Messungen ergab sich eine Erhöhung um das $2,8 \pm 1,8$ - bzw. $3,2 \pm 3,9$ -fache. Die exemplarisch für monokulare Messung des Kanal 2 durchgeführte

ANOVA, die die VEP- und mfVEP-Amplituden verglich, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen VEP- und mfVEP-Amplituden ($p < 0,0001$).

4.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede im VEP und mfVEP

Durch die ausgeglichene Zahl an weiblichen und männlichen Probanden ergaben sich gute Möglichkeiten zum Vergleich des VEP und mfVEP der beiden Geschlechter.

4.3.1 Latenz

Die Auswertungen zeigten kürzere Latenzen bei Frauen im Vergleich zu Männern sowohl bei binokularen als auch monokularen Messungen. Es konnten aber weder beim VEP noch mfVEP signifikante geschlechtsspezifische Latenzunterschiede (ANOVA) festgestellt werden, wie es in Tabelle 4.7 zu sehen ist.

Kanal	Messung	Latenz P100(w)	Latenz P100(m)	p (ANOVA)
1	VEP_{bi}	$101,0 \pm 4,3$	$102,7 \pm 6,3$	0,385
1	VEP_{mono}	$101,6 \pm 3,9$	$102,3 \pm 5,2$	0,652
1	$mfVEP_{bi}$	$89,6 \pm 4,9$	$90,5 \pm 3,8$	0,584
1	$mfVEP_{mono}$	$91,1 \pm 3,9$	$92,6 \pm 4,8$	0,345
2	VEP_{bi}	$104,7 \pm 8,4$	$107,7 \pm 7,3$	0,306
2	VEP_{mono}	$103,3 \pm 6,0$	$103,1 \pm 6,0$	0,910
2	$mfVEP_{bi}$	$87,9 \pm 5,2$	$89,5 \pm 3,3$	0,332
2	$mfVEP_{mono}$	$90,7 \pm 9,2$	$90,0 \pm 3,7$	0,806

Tab. 4.7: Geschlechtsabhängigkeit der VEP-Latenzen

Untersucht wurden die Kanäle 1 ($A - F_{p_z}$) und 2 ($A - D$). Bei den monokularen Werten wurde jeweils der Mittelwert aus den beiden einzelnen monokularen Messungen herangezogen. $P100(w)$ bzw. $P100(m)$ stellt die Latenz P100 in ms der weiblichen bzw. männlichen Probanden dar. Zu Erkennen sind kürzere Latenzen bei Frauen im Vergleich zu Männern, aber ohne statistische Signifikanz.

4.3.2 Amplitude und RMS

Beim Geschlecht zeigt sich die - schon in der Literatur beschriebene - im Mittel bei Frauen größere Amplitude, die sich auch als größerer *RMS* darstellt (Mitchell *et al.*, 1987; Klistorner & Graham, 2001). In unseren Versuchsreihen (sowohl VEP als auch mfVEP) stellten sich signifikant höhere Amplituden bzw. RMS-Werte dar, wie in den Tabellen 4.8 und 4.9 ersichtlich, wobei sich die höchsten Unterschiede bei Kanal 2 und Auswertung mittels Amplitudenmaß *A1* zeigten. Bei den Berechnungen mittels *RMS* wurden nur Unterschiede im Bereich von 30% deutlich (siehe Tabelle 4.9). Trotzdem gab es für alle Bedingungen signifikante Unterschiede in der Varianzanalyse der verglichenen Amplituden und RMS-Werte von Frauen und Männern (siehe Tabellen 4.8 und 4.9 letzte Spalte). Bei dem Quotienten der beiden geschlechtsspezifischen Amplituden, der aus den Amplitudenmittelwerten der weiblichen und männlichen Versuchspersonen gebildet wurde, wurde auf die Berechnung der Standardabweichung verzichtet. Er dient der Dokumentation der unterschiedlichen VEP-Amplitudenhöhen von Frauen und Männern. Genauso verhält es sich mit den Quotienten der RMS-Werte für das Signal- und Rauschfenster.

Erklärbar sind diese Potenzialunterschiede durch die bei Frauen geringere Kalottendicke. Dadurch können höhere Potenziale durch die Elektroden abgegriffen werden und so höhere Amplituden erreicht werden. Das zeigt sich allerdings nicht nur in den Signalfenstern, sondern auch im Hintergrundrauschen also in den Rauschfenstern. Beim Vergleich der RMS-Rausch-Werte zwischen Männern und Frauen ergaben sich Werte, die mit den im Signalfenster zwischen 45 – 150 *ms* ermittelten Quotienten vergleichbar sind (siehe Tabelle 4.10). Bei den vor den Versuchen gemessenen Elektrodenimpedanzen konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden (ANOVA, $p = 0,368$). Der Mittelwert der Impedanzen war bei den weiblichen Probanden $5,05 \pm 1,65 \text{ k}\Omega$, bei den männlichen Probanden $4,87 \pm 1,48 \text{ k}\Omega$.

Kanal	Messung	A1(w)	A1(m)	$\frac{A1(w)}{A1(m)}$	p (ANOVA)
1	VEP_{bi}	$15,15 \pm 3,85$	$10,51 \pm 4,04$	1,44	0,003 (s)
1	VEP_{mono}	$13,42 \pm 3,71$	$9,42 \pm 3,52$	1,42	0,005 (s)
1	$mfVEP_{bi}$	$6,84 \pm 1,93$	$4,55 \pm 2,06$	1,50	0,014 (s)
1	$mfVEP_{mono}$	$4,68 \pm 1,93$	$2,86 \pm 1,16$	1,61	0,006 (s)
2	VEP_{bi}	$8,57 \pm 2,95$	$5,24 \pm 2,33$	1,64	0,002 (s)
2	VEP_{mono}	$7,63 \pm 2,83$	$4,72 \pm 1,88$	1,62	0,003 (s)
2	$mfVEP_{bi}$	$3,82 \pm 1,70$	$2,36 \pm 1,14$	1,61	0,010 (s)
2	$mfVEP_{mono}$	$2,61 \pm 1,01$	$1,50 \pm 0,61$	1,74	0,001 (s)

Tab. 4.8: Geschlechtsabhängige VEP-Amplituden

Untersucht wurden die Kanäle 1 ($A - F_{p_z}$) und 2 ($A - D$). Bei den monokularen Werten wurde jeweils der Mittelwert aus den beiden einzelnen monokularen Messungen herangezogen. $A1(w)$ bzw. $A1(m)$ stellen die Amplituden $A1$ ($N75 - P100$) in μV der weiblichen bzw. männlichen Probanden dar. Zu Erkennen sind 44 – 74% höhere Amplituden (je nach Kanal und Messreihe) bei Frauen im Vergleich zu Männern, sowohl beim VEP als auch beim mfVEP.

Kanal	Messung	$RMS_s(w)$	$RMS_s(m)$	$\frac{RMS(w)}{RMS(m)}$	p (ANOVA)
1	$mfVEP_{bi}$	$0,136 \pm 0,080$	$0,108 \pm 0,066$	1,26	0,015 (s)
1	$mfVEP_{mono}$	$0,105 \pm 0,055$	$0,082 \pm 0,043$	1,28	0,006 (s)
2	$mfVEP_{bi}$	$0,113 \pm 0,065$	$0,085 \pm 0,054$	1,33	0,010 (s)
2	$mfVEP_{mono}$	$0,084 \pm 0,046$	$0,065 \pm 0,035$	1,29	0,011 (s)

Tab. 4.9: Geschlechtsabhängige RMS-Werte des Signalfensters

Untersucht wurden die Kanäle 1 ($A - F_{p_z}$) und 2 ($A - D$). Bei den monokularen Werten wurde jeweils der Mittelwert aus den beiden einzelnen monokularen Messungen herangezogen. $RMS_s(w)$ bzw. $RMS_s(m)$ stellt den RMS des Signalfensters in μV für das Ganzfeld-mfVEP der weiblichen bzw. männlichen Probanden dar. Beim Vergleich der VEP nach Geschlechtern mittels RMS ergeben sich nur Erhöhungen zwischen 26 – 33% bei den Frauen, gegenüber der Berechnung mit Amplitudenmaßen.

4.3. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IM VEP UND MFVEP

Kanal	Messung	RMS _r (w)	RMS _r (m)	$\frac{\text{RMS}(w)}{\text{RMS}(m)}$	p (ANOVA)
1	<i>mfVEP_{bi}</i>	0,052 ± 0,025	0,039 ± 0,015	1,33	< 0,0001 (s)
1	<i>mfVEP_{mono}</i>	0,049 ± 0,019	0,040 ± 0,013	1,23	< 0,0001 (s)
2	<i>mfVEP_{bi}</i>	0,031 ± 0,014	0,024 ± 0,010	1,29	< 0,0001 (s)
2	<i>mfVEP_{mono}</i>	0,031 ± 0,013	0,024 ± 0,009	1,29	< 0,0001 (s)

Tab. 4.10: **Geschlechtsabhängige RMS-Werte des Rauschfensters**

Untersucht wurden die Kanäle 1 ($A - F_{p_z}$) und 2 ($A - D$). Bei den monokularen Werten wurde jeweils der Mittelwert aus den beiden einzelnen monokularen Messungen herangezogen. $RMS_r(w)$ bzw. $RMS_r(m)$ stellt den RMS des Rauschfensters in μV für das Ganzfeld-mfVEP der weiblichen bzw. männlichen Probanden dar. Deutlich werden geschlechtsspezifische Unterschiede vergleichbar mit denen des Signalfensters.

Um die erhaltenen RMS-Signal-Werte besser beurteilbar zu machen wurde in den Kapiteln 2.4.3 und 3.5.2 der signal-to-noise-ratio (SNR) eingeführt. Vergleiche des SNR_r zwischen beiden Geschlechtern mittels ANOVA lieferten keine signifikanten Unterschiede beim Rauschfenster mehr in allen Kanälen und Bedingungen (immer $p > 0,9999$). Beim Signalrauschverhältnis des Signalfensters (SNR_s) wurden exemplarisch die SNR_s -Werte von Frauen und Männern in Kanal 2 ($A - D$) mittels ANOVA untersucht. Während die binokulare und rechte mfVEP-Messung keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden zeigten ($p = 0,304$ bzw. $p = 0,432$), ergab sich für die Messung mit linkem Auge ein signifikanter Unterschied in der Varianzanalyse ($p = 0,043$).

Um zu wirklich einheitlichen, geschlechtsunabhängigen Werten des mfVEP zu kommen, musste noch der Rauschanteil des Signalfensters vom sog. *echten* Signal getrennt werden. Dieser Wert kann durch folgende Formel errechnet werden:

$$SNR_{s \text{ echt}} = \sqrt{(SNR_s)^2 - (SNR_r)^2} \quad (4.1)$$

Der *echte* SNR_s zeigte nun keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern mehr bei allen drei Versuchsreihen (Varianzanalyse binokular $p = 0,457$, monokular rechts $p = 0,456$, monokular links $p = 0,171$). Beim Berechnen des *echten*

SNR_s durch Formel 4.1 konnte in ca. 8% der Fälle kein Ergebnis erreicht werden, da im Rauschfenster größere Werte des SNR_r als im Signalfenster (SNR_s) erzielt wurden. Das *echte Signal* wurde in diesen Fällen gleich 0 gesetzt. Aus diesem Grund wurde dieses Verfahren auch nur im Vergleich der beiden Geschlechter eingesetzt, und nicht für die weiteren Analysen, z. B. beim Objektivieren von Einzelantworten.

4.4 Multifokales VEP

4.4.1 Variation des multifokalen VEP

Von den vier gemessenen Ableitungen ergab Ableitung 2 ($A - D$) bei den Probanden die besten Kurven. Dennoch zeigte sich eine große Variation des multifokalen VEP zwischen den Versuchspersonen, welche durch die unterschiedliche Anatomie der Probanden (Kalottendicke, Fältelung der Gehirnoberfläche, unterschiedliche Projektion auf die Anordnung der Elektroden um das Inion) erklärbar ist. In Abbildung 4.2 sind Kurven der Ableitung 2 ($A - D$) von verschiedenen Probanden und die Kurve aus dem Mittelwert aller Probanden dargestellt. Man erkennt gut die individuellen Unterschiede der einzelnen Kurven. Es ist aber auch erkennbar, dass sich selbst in den Kurven der „besten“ Probanden vereinzelt Stellen im Dartboard zeigen, an denen eine VEP-Kurve nicht sicher erkennbar ist (siehe Abbildung 4.2 z.B. erste Graphik obere Kurven). Das lässt sich verbessern, indem man alle Ableitungen des Probanden mit einbezieht, da mehrere Kanäle die Möglichkeit erhöhen, den Potenzialdipol an dieser Stelle besser messen zu können. Näheres wird im Kapitel 4.4.5 auf Seite 78 beschrieben. Die über alle Probanden gemittelten Kurven machen deutlich, dass das oberste Areal des Dartboards, nämlich die Felder 45, 46, 57, 58 (siehe Abbildung 3.4), bei allen Versuchspersonen nur sehr geringe Antworten bietet (vgl. Klistorner & Graham, 2001; Hood *et al.*, 2002b). Hier hilft auch die Mehrkanal-Messung wenig weiter. Um diese „niedrigen“ Antworten zu verifizieren, also ob sie wirklich Reaktionen auf angebotene Reize darstellen, wurde das sogenannte Signal-Rausch-Verhältnis in Kapitel 2.4.3 eingeführt und in Kapitel 4.4.4 die damit erreichten Aussagen über die einzelnen Kurven erklärt. Graphisch sind

alle Ableitungen der Mehrkanal-Messung in den Abbildungen 4.3 und 4.4 dargestellt. Es handelt sich dabei sowohl um die gemittelten Kurven aller Probanden der gemessenen vier Kanäle, als auch um die daraus errechneten Kanäle 5 – 8. Man erkennt Stellen, an denen in der einen Ableitung nur eine kleine Antwort zu sehen ist, in einer anderen Ableitung jedoch eine schöne Kurve sichtbar wird. Im Hinblick auf Erkennen von Gesichtsfeldausfällen durch verschiedene Erkrankungen durch das multifokale VEP sollte aber bei Normalpersonen an möglichst vielen Stellen des Dartboards eine zu erkennende Antwort erreicht werden. Diesem Ziel kommt man mit der Mehrkanal-Messung einen großen Schritt näher.

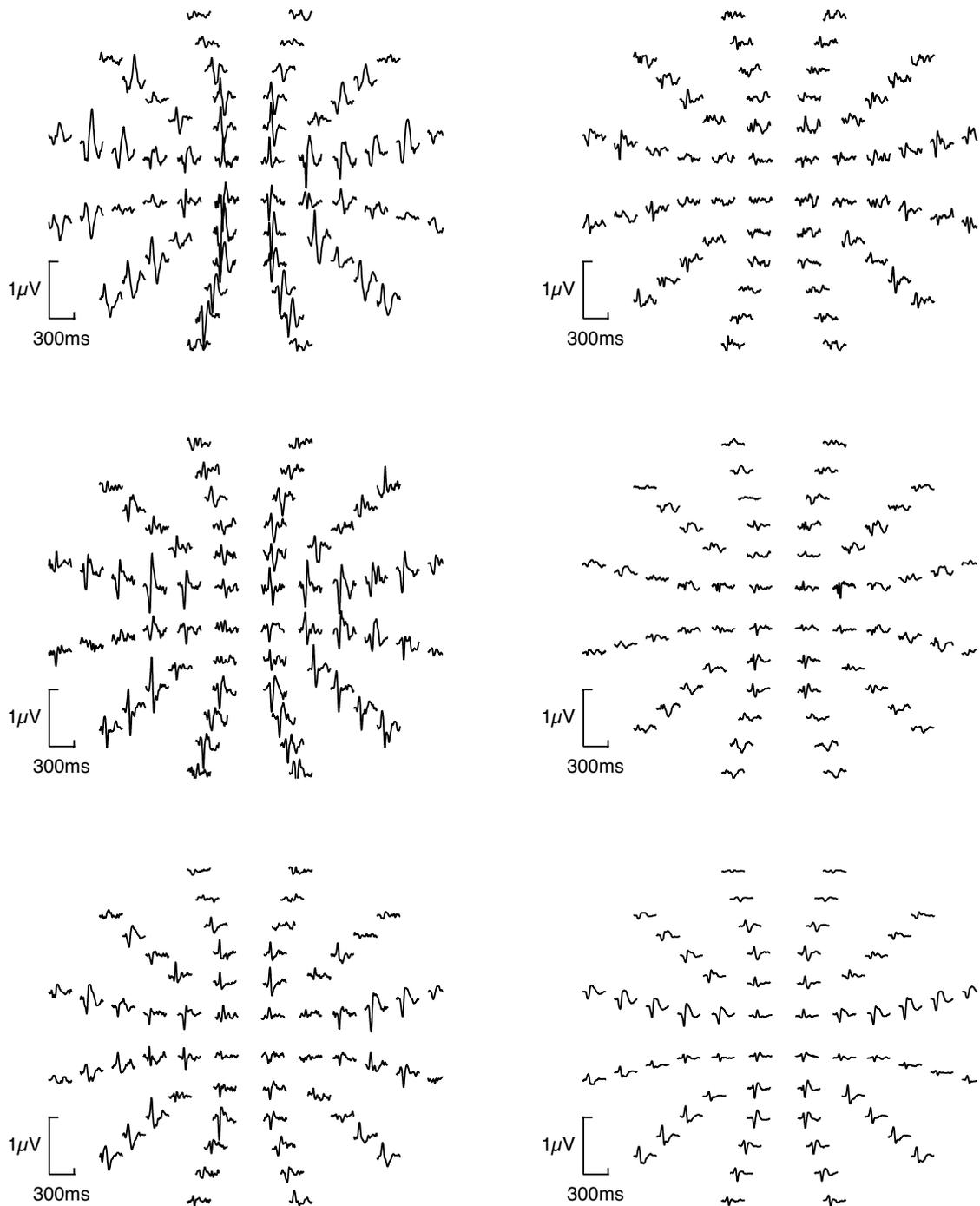


Abb. 4.2: Vergleich des mfVEP von Kanal 2 verschiedener Probanden.

Die ersten fünf Kurvengraphiken zeigen Beispiele des mfVEP von den Probanden SK, MJ, AF, FH und MK, mit Kanal 2 abgeleitet. Deutlich werden die starken individuellen Unterschiede. Rechts unten ist die Kurvengraphik des gemittelten mfVEP von Kanal 2 von allen 30 Versuchspersonen dargestellt.

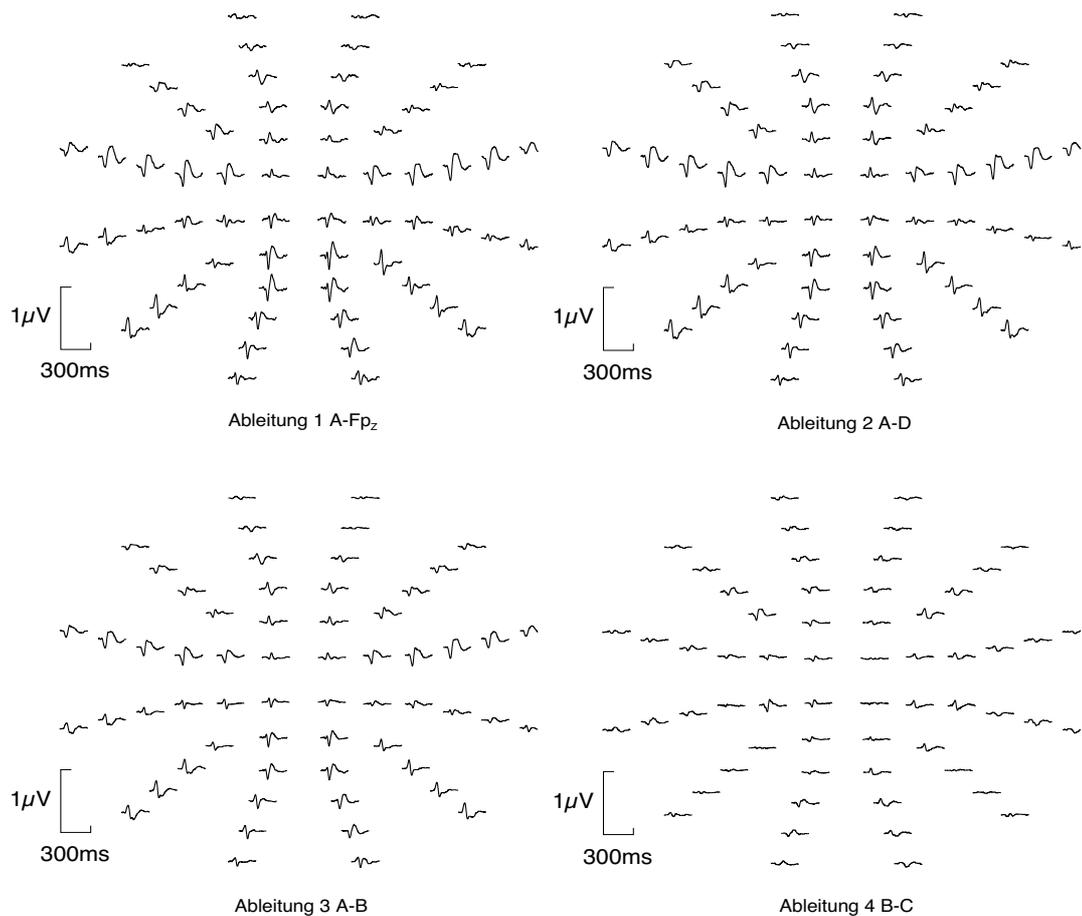


Abb. 4.3: **Kurvengraphiken der gemittelten Werte aller 30 Probanden aller gemessenen Kanäle**

Von oben nach unten sind die Graphiken für die gemessenen Kanäle 1 bis 4 dargestellt. Kanal 4 zeigt vor allem den Unterschied der linken und rechten Gehirnregion, jedoch in den Einzel-Kurven sehr kleine Amplituden.

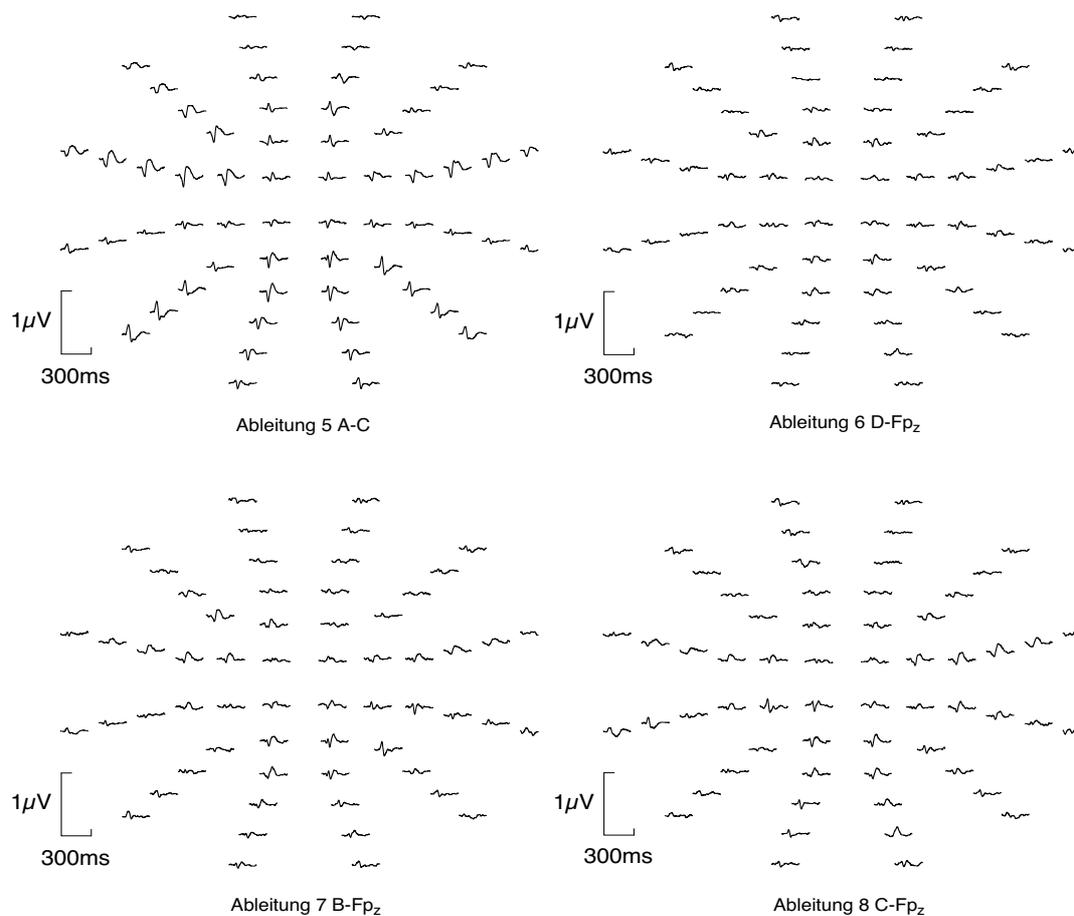


Abb. 4.4: Kurvengraphiken der gemittelten Werte aller 30 Probanden der errechneten Ableitungen 5-8

Von oben nach unten sind die errechneten Ableitungen 5-8 dargestellt. Es wurden jeweils die Werte aller Probanden gemittelt. Während Ableitung 5 noch gute Ergebnisse liefert, zeigen die anderen Ableitungen 6-8 nur noch schwache Kurven.

4.4.2 Symmetrie- und Asymmetrieverhalten

Was schon in vorhergehenden Arbeiten bei Klistorner *et al.* (1998), Klistorner & Graham (2000), Hood *et al.* (2000a), Klistorner & Graham (2001) und Kikuchi *et al.* (2002) beschrieben wurde, hat sich auch bei diesen Messreihen bestätigt. Erkennbar wird ein Unterschied zwischen oberem und unterem Halbfeld des Dartboards in Form einer Polaritätsänderung, sehr deutlich vor allem in Ableitung 2. Betrachtet man die Potenziale jedoch eingehender, zeigt sich nicht nur dieser Unterschied, sondern es haben die Kurven auch innerhalb eines solchen Halbfeldes einen sehr unterschiedli-

chen Verlauf. Sehr anschaulich ist das in Abbildung 4.5 zu erkennen. Die Amplitude der einzelnen Kurven ist in Form von Grautönen dargestellt. Helle Bereiche stellen dabei positive Potenziale dar (max. $0,2 \mu V$), dunkle Bereiche negative Potenziale (min. $-0,2 \mu V$). Auf den jeweiligen Dartboards ist der Unterschied zwischen oberem und unterem Halbfeld gut zu erkennen (vor allem bei *P100*), jedoch auch die Veränderung der Potenziale in den Halbfeldern in Form von Sektoren ist deutlich erkennbar (*N75* und *N135*). Links sieht man die stärkere Kontrastierung bei einem Probanden (*SK*), rechts, bei der Mittelung aller Versuchspersonen, zeichnen sich die Grenzen der Sektoren besser ab, der Kontrast und damit die Potentialdifferenzen zwischen den Sektoren nimmt jedoch ab.

Es wurden die jeweiligen Maxima *N75*, *P100*, *N135* dargestellt, um zu verdeutlichen, wie viel man verliert, wenn man über ganze Halbfelder mittelt oder auch Quadranten wählt. Will man einzelne Kurven zusammenmitteln, so bietet sich bei Ableitung zwei die Form von Sektoren an, wie es in Abbildung 4.5 erkennbar ist. Da nur sehr ähnliche Kurven zusammengefasst werden, geht am wenigsten Information durch das Mitteln verloren. Abbildung 4.6 zeigt die graphische Ausführung. Es wurden bei den einzelnen Probanden die 60 Felder zu Sektoren zusammenaddiert wie in Abbildung 3.5 zu sehen ist, und dann die gemittelten Kurven aller Probanden graphisch dargestellt.

Sehr gut erkennbar ist die Einheitlichkeit der jeweiligen lateralen Sektoren im oberen und unteren Halbfeld, sodass sie in zukünftigen Auswertungen auch zusammengefasst werden könnten. Zusätzlich wird auch die ähnliche Kurvenform der mittleren Sektoren und lateralen Sektoren des jeweiligen anderen horizontalen Halbfeldes deutlich (Sektoren 1, 3 und 5 und 4, 6 und 2), bei deutlich kürzerer Latenz der lateralen Sektoren. Die beiden medialen Sektoren (2 und 5) verhalten sich spiegelbildlich zueinander, bei kürzerer Latenz des unteren Sektors.

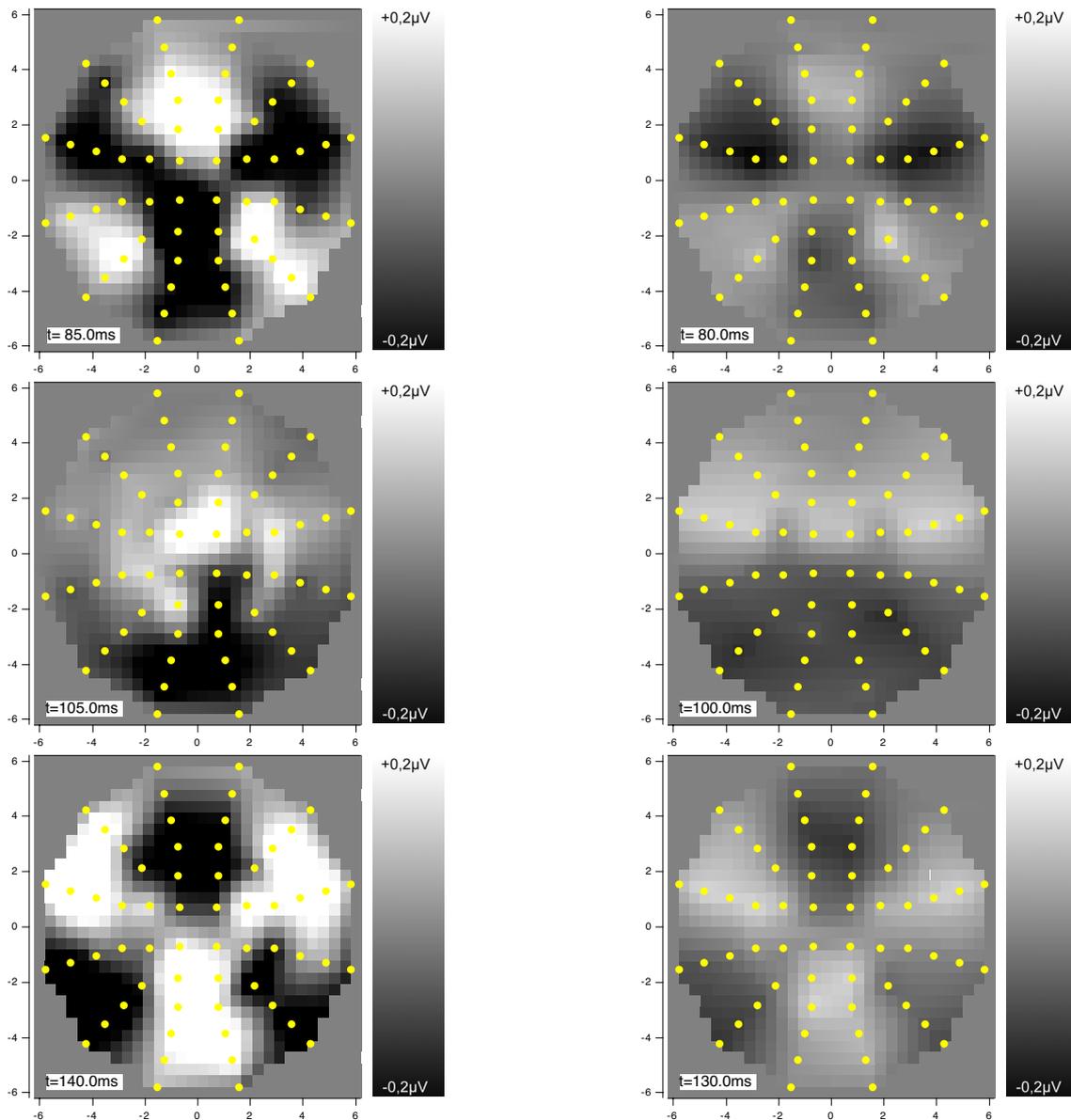


Abb. 4.5: Asymmetrieverhalten bei Kanal 2 (A-D)

Darstellung der 60 Einzelpotentiale mit Grautönen, wobei dunkel für negative (min. $-0,2 \mu V$) und hell für positive Werte (max. $0,2 \mu V$) steht. Auf der linken Seite sind die Potentiale des Probanden SK zu den Zeitpunkten 85 ms ($N75$), 105 ms ($P100$) und 140 ms ($N135$) als Grauwerte dargestellt, rechts die Mittelung von allen Probanden zu den Zeitpunkten 80 ms , 100 ms und 130 ms . Auf beiden Seiten sieht man deutlich die sektorenartige Ausbreitung gleicher Potenzialhöhen zum Zeitpunkt $N75$ und $N135$. Beim Zeitpunkt $P100$ zeigt sich eine Umkehr der Potentiale zwischen oberem und unterem Halbfeld.

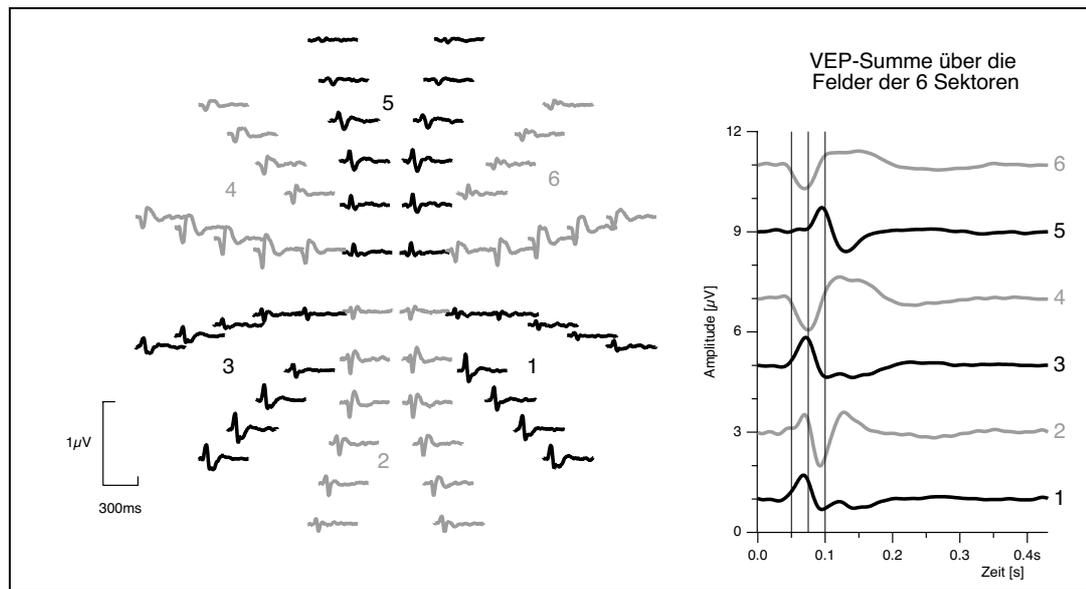


Abb. 4.6: **Asymmetrieverhalten innerhalb des Dartboards in Form von Sektoren**

Die linke Abbildung zeigt das mfVEP aller Probanden von Kanal 2. Rechts sind die 60 Felder in Form von Sektoren zusammengemittelt und graphisch dargestellt. Man erkennt eine Einheitlichkeit der lateralen Sektoren 1 und 3 und 4 und 6 bei unterschiedlicher Polarität. Auch die beiden medialen vertikalen Sektoren verhalten sich spiegelbildlich zueinander. 1 Unterer rechter Sektor, 2 Unterer mittlerer Sektor, 3 Unterer linker Sektor, 4 Oberer linker Sektor, 5 Oberer mittlerer Sektor, 6 Oberer rechter Sektor.

Dagegen sieht man in Ableitung vier ein Asymmetrieverhalten zwischen linkem und rechtem Halbfeld, was durch Abbildung 4.7 verdeutlicht wird. Da Ableitung vier durch Elektroden über der linken und rechten Hemisphäre abgegriffen wird, zeigt sich hier der Unterschied zwischen beiden Sehrindenhälften, und es wird deutlich, dass Potenziale, die in der rechten bzw. linken Sehrinde entstehen durch Reize aus unterschiedlichen vertikalen Gesichtsfeldern erzeugt werden. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist das jeweilige kontralaterale Gesichtsfeld für die Reizung der entsprechenden Sehrindenhälfte zuständig (vgl. Kapitel 2.1). Man kann also mit Hilfe dieser Ableitung die Verarbeitung visueller Reize in der kontralateralen Gehirnhälfte darstellen, und mögliche Fehlverarbeitungen (z.B. bei Albinismus) erkennen.

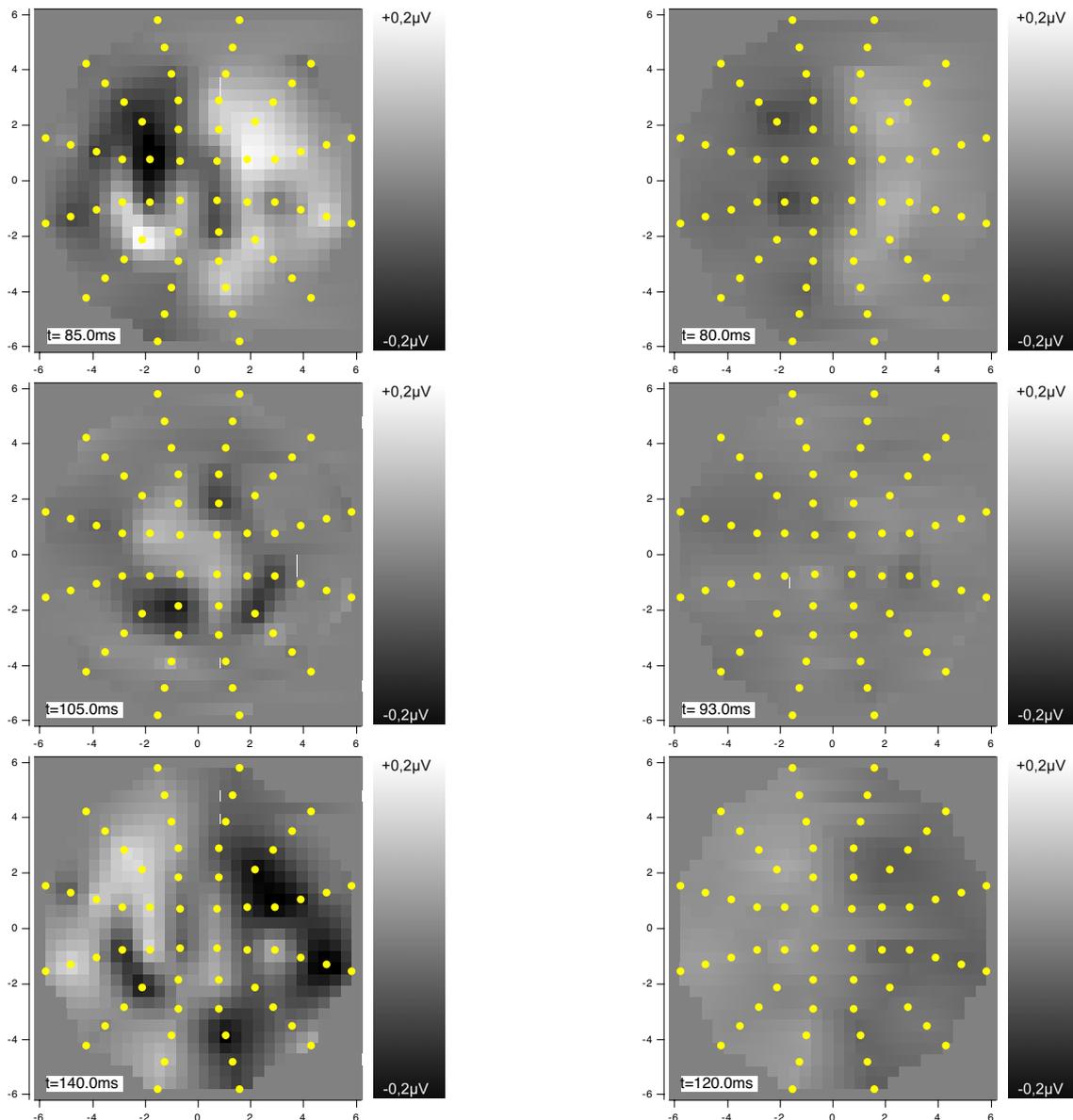


Abb. 4.7: **Asymmetrieverhalten bei Kanal 4 (B-C)**

Darstellung der 60 Einzelpotenziale mit Grautönen, wobei dunkel für negative (min. $-0,2 \mu V$) und hell für positive Werte (max. $0,2 \mu V$) steht. Links zu erkennen ist die Darstellung der Potenziale von Kanal 4 des Probanden SK in Grauwerten zu den Zeitpunkten 85 ms ($N75$), 105 ms ($P100$) und 140 ms ($N135$). Rechts die entsprechende Ableitung gemittelt über alle Probanden zu den Zeitpunkten 80 ms , 93 ms und 120 ms . Zu Erkennen sind umgekehrte Potenziale auf den linken und rechten Halbfeldern zu den Zeitpunkten $N75$ und $N135$. Zum Zeitpunkt des $P100$ sind die Potenziale sehr ausgeglichen, was man vor allem auf der Darstellung der gemittelten Potenziale sieht. Die Unterschiede der Halbfelder lassen sich durch die Projektion der Gesichtsfelder in unterschiedliche Gehirnhemisphären erklären. Da man die Elektroden links und rechts über den beiden Sehrindenhemisphären positioniert hat, erklärt sich die unterschiedliche Polarität.

4.4.3 Interokularer Vergleich des mfVEP

Korrespondierende Gesichtsfeldbereiche beider Augen projizieren in gleiche Sehrindenareale (vgl. Kapitel 2.1). Daher sollten sich die beiden monokularen mfVEP ähnlich verhalten. Der von uns durchgeführte Vergleich zeigte nicht in allen Bereichen eine totale Ähnlichkeit der monokularen Kurven des mfVEP. Exemplarisch wurde der Vergleich von Proband TM dargestellt, der eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden monokularen Messungen zeigt, gut sichtbar in der unteren Kurve (siehe Abbildung 4.8).

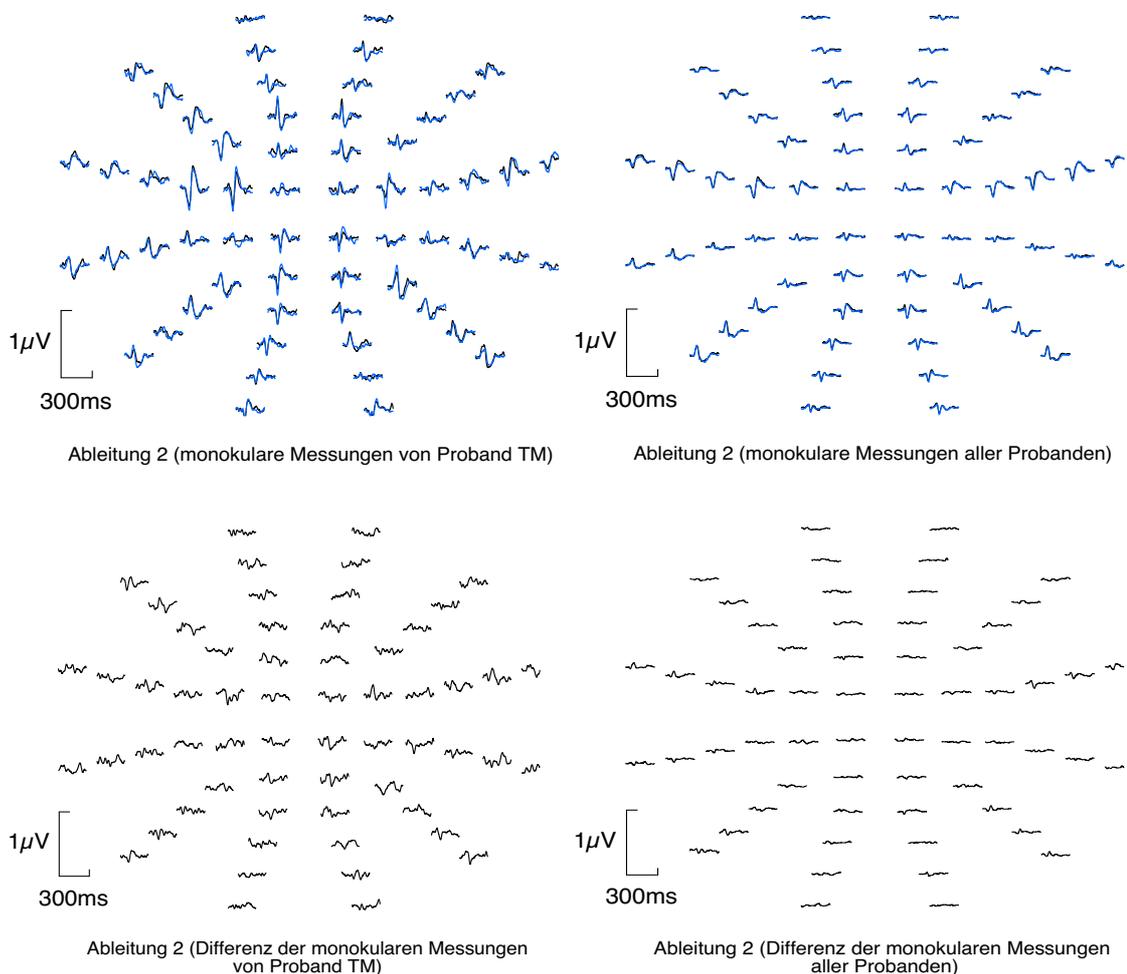


Abb. 4.8: Interokularer Vergleich des mfVEP

Dargestellt ist links der Vergleich beider Augen von Proband TM. Die rechte Graphik zeigt den Interokularvergleich des Mittelwertes aller Probanden. Blau stellt die Kurven des linken Auges dar, schwarz des rechten Auges. Die unteren beiden Graphiken stellen die Differenz der monokularen Messungen beider Augen dar.

Aber es werden auch größere Unterschiede gemessen, sichtbar an einem größeren Ausschlag der unteren Kurve (z.B. im unteren rechten Sektor). Selbst in Abbildung 4.8 rechts, die den Mittelwert der monokularen Messungen aller Probanden darstellt, lassen sich noch Unterschiede zwischen den einzelnen Augen ausmachen.

4.4.4 Verifizieren der Einzel-Potenziale durch RMS und Signal-Rausch-Verhältnis

Da es bei den verschiedenen Probanden immer wieder Felder gibt, bei denen man keine sichere VEP-Kurve erkennt, wurde die Antwort der einzelnen Felder mittels *RMS* und *SNR* (siehe Kapitel 3.5 auf Seite 51) besser evaluierbar gemacht. Man erhält so eine Aussage darüber, wieviele Felder des mfVEP eine signifikante Antwort liefern. Bei unseren Messungen wurden monokular bei Kanal 3 bzw. Kanal 2 die besten Ergebnisse erzielt. 76,4% bzw. 76,3% aller Felder wurden als signifikante Antworten erkannt. Das heißt also, dass 24,6% der mfVEP-Antworten aller Probanden mit nur einem Kanal nicht vom Hintergrundrauschen unterschieden werden konnten. Bei binokularen Messungen ergaben mit nur einem Kanal 86,3% (Kanal 3 $A - B$) oder 85,7% (Kanal 2 $A - D$) der Kurven eine signifikante Antwort. Das heißt, dass bei einer monokularen Messung von Normalpersonen im Mittel 24,6% der Felder (des Gesichtsfeldes) nicht erkannt werden, obwohl ein Normalsehen ohne registrierte Gesichtsfeldausfälle vorliegt.

4.4.5 Verbesserte Antworten der einzelnen Felder durch Mehrkanal-Messung

Durch die Anwendung von Mehrkanal-Messungen können bei mehr Feldern des Dartboards signifikante Antworten erreicht werden. Um das zu erreichen wurde das in Kapitel 3.5 auf Seite 51 beschriebene Verfahren angewendet. Schon zwei mögliche Kanäle erhöhen das Erkennen von mfVEP-Antworten deutlich: Es ergeben sich zwei gute Möglichkeiten für Zweikanal-Messungen, die beide einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Einkanal-Messungen bieten.

Kanäle 3 (A-B) und 5 (A-C)

Schon durch das zusätzliche Anordnen einer Elektrode (hier Position C), und das Messen von einem weiteren Kanal ($A - C$), erreicht man Werte von 82,6% für monokulare Messungen. Bei binokularen Messungen lassen sich 91,6% signifikante Antworten erzielen. Bei dieser Elektrodenanordnung befindet sich je ein Kanal über einer Sehrindenhemisphäre.

Kanäle 2 (A-D) und 4 (B-C)

Diese Zweikanal-Anordnung hat den Vorteil, dass die beiden gemessenen Ableitungen genau senkrecht aufeinander stehen und so Potenzialdipole, die bei der einen Ableitung komplett ausgelöscht wären, da sie senkrecht auf der Ableitung stehen, bei der anderen Ableitung voll abgegriffen werden können. Mit diesen beiden Kanälen kommt man monokular auf Werte von 83,8% signifikant erkannter Antworten. Binokular ergibt sich ein Wert von 92,9%. Der sich ergebende Vorteil aus dieser zweiten Zweikanal-Anordnung ist, dass zusätzlich noch die sehr interessante Ableitung 15 ($A - D$) + ($B - C$) errechnet werden kann, welche die Informationen aus beiden Kanälen kombiniert. Zusammen mit dieser dritten Ableitung ergeben sich signifikante Antwortwerte von 84,4% für monokulare und 93,2% für binokulare Messungen.

Insgesamt bringt die Anwendung von zwei Kanälen bei monokularer Messung einen Vorteil von 8% mehr signifikant erkannter mfVEP-Antworten und auch statistisch einen signifikanten Unterschied zwischen Einkanal- und Zweikanal-Messungen ($p < 0,0001$), in der die Höhe der signifikanten Antworten bei Einkanal- und Mehrkanal-Messung vergleichenden ANOVA. Dabei wurden die Ergebnisraten der einzelnen Mehrkanal-Anordnungen miteinander verglichen. Die Zweikanal-Anordnung unterschied sich in den Ergebnisraten signifikant von Einkanal-Messungen. Jeder zusätzliche Kanal lieferte aber keinen signifikanten Nutzen zur Erhöhung des Erkennens signifikanter Antworten. So werden also bei Normalpersonen im Mittel nur noch 15,6% der Einzel-VEP nicht als signifikante Antwort erkannt.

Die Verwendung von zusätzlichen Kanälen hat zwar nur noch kleine Effekte, man

sollte sie wenn möglich jedoch auch nutzen. Gerade die Verwendung der drei Kanäle 2 ($A - D$), 3 ($A - B$), und 4 ($B - C$) benötigt keinen großen Aufwand, es lassen sich aus diesen drei Kanälen jedoch noch zusätzliche Kanäle errechnen, die einen weiteren Informationsgewinn bieten. Durch die drei gemessenen Kanäle 2 ($A - D$), 3 ($A - B$) und 4 ($B - C$) erreicht man signifikante Antworten von 85,3% bei monokularer Messung. 93,7% der Felder bei binokularer Messung werden mit signifikanten Antworten erkannt. Zusätzlich mit den errechneten Kanälen 5 ($A - C$), 11 ($A - B$) + ($A - C$) + ($A - D$) und 15 ($A - D$) + ($B - C$) erreicht man Werte von 86,2% für monokulare und 94,6% für binokulare Messungen. Bei monokularen Messungen werden also nur noch 13,8% der Antworten als nicht signifikant erkannt, obwohl lediglich drei Kanäle gemessen wurden. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zweikanal- und der Dreikanal-Anordnung ($p = 0,952$), gemessen in der oben beschriebenen ANOVA. Wir schließen daraus, dass bei Mehrkanal-Messung vor allem der zweite Kanal den signifikanten Informationsgewinn ausmacht. Jeder weitere Kanal bringt nur noch geringfügigen Nutzen mit keiner statistischen Relevanz.

4.4.6 Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Mittelung einzelner Felder

Eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erreicht man auch durch Mittelung der 60 Felder zu größeren Feldern. Wir hielten uns an die Aufteilung des Dartboards in Sektoren wie in den Abbildungen 4.5 und 4.6 zu erkennen, und unterteilten das Dartboard in 20 Felder, wie in Kapitel 3.5 beschrieben und in den Abbildungen 3.6 und 4.1 zu sehen ist. Bei der Einkanal-Messung lassen sich mit den 20 Feldern nun Werte für signifikante Antworten des mfVEP in Höhe von 89,2% bei Kanal 3 bzw. 88,7% bei Kanal 2 bei monokularen Messungen erreichen (12,8% bzw. 12,4% Gewinn gegenüber Messung mit 60 Feldern). Binokulare Messungen ergeben Trefferquoten von 95,3% bzw. 94,5%. Durch diese Form des Mitteln erreicht man also bei monokularen Einkanal-Messungen, dass nur noch 10,8% der Antworten als

nicht signifikant gelten, mit der Einschränkung, dass statt der 60 Punkte des Gesichtsfeldes nur noch 20 größere Areale untersucht werden.

Von den in unserem mfVEP-Experiment gemessenen Kanälen profitiert nur Kanal 4 ($B - C$) unterproportional von der Mittelung der Felder, was an der für diesen Kanal nicht optimalen Anordnung der 20 Felder in Sektorenform liegt. Wie in Abbildung 4.7 ersichtlich, gibt es bei diesem Kanal eine starke Asymmetrie zwischen linkem und rechtem Halbfeld. Es werden mit der benutzten Mittelungsform Felder kombiniert, die gegensätzliche Polarität haben, was eine Verkleinerung des *RMS* und somit schlechtere Trefferquoten zur Folge hat. Aus Gründen der Vereinfachung wurde aber trotzdem für alle Kanäle die oben beschriebene Anordnung der 20 Felder genutzt. Zukünftig kann man bei den beiden relevanten Sektoren 1 und 6 die Felder des einen Halbfeldes mit entgegengesetzter Polarität in die Mittelung miteinbeziehen und verliert so auch in Kanal 4 keine Information durch die Sektoren-Mittelung.

Das Einbinden von zwei Kanälen, wie oben beschrieben, in die Mittelung zu 20 Feldern ergab für Anordnung 1 (Kanal 3 und 5) Trefferquoten von 93,2% für monokulare und 97,2% für binokulare Messungen. Bei der Mittelung war die zweite Anordnung (Kanal 2 und 4) selbst mit dem dazugerechneten Kanal 15 nicht vergleichbar erfolgreich, da Kanal 4 wie bereits oben erwähnt weniger von der Mittelung der Felder profitiert.

Mit noch zusätzlich gemessenen Kanälen wurden die Trefferquoten nur noch wenig verbessert. Das beste Ergebnis wurde erzielt mit den gemessenen Kanälen 2, 3 und 4 und den zusätzlich errechneten Kanälen 5, 11 und 15. Es wurden bei monokularer Messung nur noch 6% aller mfVEP Antworten nicht signifikant erkannt, bei binokularer Messung waren es sogar nur noch 2,8%. Bei der Auswertung mit 20 Feldern zeigt sich genauso der zusätzliche Gewinn durch Mehrkanal-Messung wie schon bei 60 Feldern beschrieben. Den signifikanten Unterschied macht aber nur der zweite Kanal aus. Weitere Kanäle bringen zwar noch einen kleinen Vorteil, aber ohne statistische Relevanz.

Insgesamt wird deutlich, dass sich der Aufwand sowohl mit Mehrkanal-Messung als auch mit Mittelung von Feldern lohnt. Dadurch konnten die Trefferquoten bei

monokularer Messung von 76,4% auf 94% signifikant erkannter Antworten erhöht werden. Das entspricht einem Gesamt-Zugewinn von 18,7%. Zusammen mit den Signalkennwerten RMS und SNR konnten somit Normwerte geschaffen werden, auf die weitere Forschung und eventuell auch klinische Anwendung des mfVEP aufgebaut werden können.

Kapitel 5

Diskussion

Es wurde ein mfVEP bei 30 Normalpersonen (je 15 weiblich und männlich) mit einer Vierkanal-Anordnung abgeleitet, orientiert an den Arbeiten von Graham *et al.* (1999), Graham *et al.* (2000), Klistorner & Graham (2000), Bengtsson (2002), Goldberg *et al.* (2002), Hood *et al.* (2002b) und Hood & Greenstein (2003). Zum Vergleich wurde noch ein Standard-VEP bei allen Versuchspersonen abgeleitet. In beiden Versuchsreihen wurde sowohl unter monokularen als auch binokularen Bedingungen abgeleitet. Die verschiedenen durchgeführten Messreihen ergaben eine Vielfalt an Daten und eröffneten eine Menge von Vergleichsmöglichkeiten. Das VEP konnte mit dem multifokalen VEP in Verbindung gesetzt werden. Der Einfluss von binokularer Messung im Vergleich zu monokularer Messung auf beide elektrophysiologischen Messmethoden, VEP und mfVEP, wurde näher untersucht. Zum anderen konnte das multifokale VEP von Normalpersonen gut mit seinen Variationen und Besonderheiten dargestellt werden und es wurden Normwerte des mfVEP etabliert, von denen man pathologische Veränderungen abgrenzen kann. Der Geschlechtsunterschied des mfVEP fällt vor allem durch unterschiedlich hohe Amplituden auf, vermutlich bedingt durch eine unterschiedliche Abschirmung der Potenziale durch unterschiedlich dicke Kalotten. Durch Vergleich der SNR-Werte konnte der Geschlechtsunterschied des mfVEP ausgeglichen werden, sodass man einheitliche Werte für Frauen und Männer erhielt. Die Einführung eines objektiven Kriteriums, welches es ermöglichte, die 60 Einzelkurven des mfVEP als signifikante Antworten zu differenzieren, eröffnet

zukünftig die Möglichkeit, Ausfälle bestimmter Gesichtsfeldregionen objektiv mittels mfVEP zu beurteilen, ohne dass ein Vergleich mit dem jeweiligen anderen Auge nötig ist.

Durch die Messung mehrerer Kanäle konnte eine verbesserte Ableitung der Potentiale der 60 Felder erzielt werden gegenüber Messung mit nur einem Kanal. Einen weiteren Fortschritt brachte die Zusammenfassung der 60 Einzelfelder zu 20 gemittelten Feldern, wobei wir uns bei der Mittelung der Felder an die Sektorenaufteilung hielten, die sich wegen der zwischen den Sektoren unterschiedlichen Kurvenformen anbot. Natürlich ergab das Mitteln mehrerer Felder einen Informationsverlust, da das gemessene Gesichtsfeld in größere Areale unterteilt wurde. So konnte man aber einen Zugewinn bei signifikant erkannten Antworten verzeichnen. Für zukünftige Messreihen bietet sich ein Reizmuster an, welches nur die 20 größeren Felder enthält, wie sie in Kapitel 4.4.6 beschrieben werden. Dadurch könnten die Kurven sofort untersucht werden, und es bedürfte keiner weiteren Mittelung. Diese Anordnung macht vermutlich auch eine deutlich kürzere Messdauer möglich, die in der klinischen Anwendung von Nutzen wäre. Weitere Versuche in dieser Richtung müssen zeigen, ob diese Bedingungen dieselben Ergebnisse erzielen, wie die hier dargestellten mfVEP-Auswertungen. Natürlich hängt die klinische Anwendbarkeit von der jeweiligen Fragestellung ab. Die Diagnostik bei Erkrankungen mit größeren Gesichtsfeldausfällen, wie z.B. Quadrantenausfällen, kann von einer weniger detaillierten Stimulation eher profitieren.

5.1 VEP mit binokularer und monokularer Messung

Es wurden bei den 30 Versuchspersonen VEP abgeleitet, welche Amplituden und Latenzen lieferten, die mit den in der Literatur (Regan & Spekreijse, 1986; Regan, 1989; Harding *et al.*, 1996) beschriebenen Werten vergleichbar sind. Die Messanordnung orientierte sich eng an Standardmessmethoden des VEP, wie bei Harding *et al.* (1996) beschrieben.

5.1.1 Amplitudenvergleich durch den Faktor R

Die zwar erhöhte ($R = 1,16 \pm 0,28$ in Kanal 2) aber nicht signifikant höhere Binokularantwort im Vergleich zu monokularer Messung ist mit Experimenten anderer Gruppen vergleichbar. Katsumi *et al.* (1985), Katsumi *et al.* (1986) und Katsumi *et al.* (1988) zeigten in ihren Arbeiten, dass bei geringerer mittlerer Helligkeit, höherer Zahl von Musterwechseln (optimal 6–12 Hz) und geringem Kontrast (20%) eine größere Steigerung der binokularen Antwort zu erwarten ist. Die Reizbedingungen unserer VEP-Versuche waren mit zu hoher mittlerer Helligkeit (45,25 cd/m²), zu geringen Musterwechseln (0,45 Hz) und zu hohem Kontrast (99,7%) nicht optimal für die Steigerung von R , was die geringe Steigerung des binokularen VEP erklärt.

di Summa *et al.* (1997) erhielten eine mit unseren Messungen übereinstimmende Amplitudenvergrößerung bei binokularer Messung mit vergleichbaren Karogrößen von 21'. Sie reizten mit unterschiedlichen Karogrößen zwischen 15' und 81' und erhielten höhere Steigerungswerte bei kleinen Karogrößen. Die binokulare Amplitude war signifikant höher als das „schlechtere“ Auge aber nicht signifikant höher als das „bessere“ Auge bei monokularer Messung. Sie erklären den Effekt der Steigerung mit Änderungen der Dipolursprünge im visuellen Cortex bei binokularer Messung. Der Effekt kleinerer Karogrößen beruhe auf einem stärkeren Ansprechen foveal angeregter corticaler Areale im Vergleich mit größeren Karos, d. h. kleinere Karogrößen im Reizmuster bewirken eine größere Erregung in foveal angeregten corticalen Arealen, die sich in einer höheren Steigerung von R bemerkbar macht.

5.1.2 Latenz

Johansson & Jakobsson (1993) stellten eine Latenzverkürzung des $P100$ bei binokularen Messungen im Vergleich zu monokularen Messungen bei Normalpersonen fest. Zusätzlich bemerkten sie eine binokulare Latenzverlängerung bei stereoblinden Versuchspersonen. Sie untersuchten aber nur 10 Probanden und die Unterschiede der Latenzen bewegten sich in Bereichen zwischen 3–4 ms. In unseren VEP-Messreihen

konnte weder eine signifikante Latenzverkürzung des $P100$ bei Normalpersonen, die binokular gereizt wurden, festgestellt werden, noch eine Latenzverlängerung bei den drei stereoblinden Versuchspersonen unserer Messreihe, was für statistische Tests ein zu geringe Zahl bedeutet, obwohl die Messbedingungen der beiden Versuchsreihen vergleichbare Voraussetzungen boten. Auch di Summa *et al.* (1997) zeigten eine verkürzte Latenz des $N75$ und $P100$ bei binokularer Messung im Vergleich zu den monokularen Messungen und konnten eine signifikante Latenzverkürzung der Gipfel binokularer Messung bei allen Messbedingungen feststellen, einschließlich der mit unseren Ergebnissen vergleichbaren Messung mit $21'$ Karogröße. Adachi-Usami & Lehmann (1983) stellten eine Latenzverkürzung des $P100$ bei binokularer Messung fest. Zusätzlich zeigten sie, dass es binokulare Aktivität in den angrenzenden corticalen Arealen 18 gibt, indem sie obere und untere Halbfeldreize anboten und mit mehreren oberhalb und unterhalb des Inions angebrachten Elektroden ableiteten. Damit wird die These unterstützt, dass es sich bei den binokularen Antworten nicht nur um eine Kombination separater monokularer Signale handelt, sondern dass die Zellen des visuellen Cortex Informationen von beiden Augen erhalten, welche dann in höher gelegenen Arealen weiterverarbeitet werden.

5.2 Binokulare Messung und multifokales VEP

Der Einfluss der Binokularität wurde bisher beim mfVEP noch nicht untersucht. Die festgestellte signifikante Steigerung ($R = 1,57 \pm 0,59$ in Kanal 2) zwischen binokularer und monokularer Messung mittels Ganzfeldsummierung und Amplitudenbestimmung durch Setzen von Gipfeln des $N75$ und $P100$ (peak-to-through-Amplitude) lässt sich trotz der sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen mit dem VEP in Verbindung bringen, obwohl es sich beim mfVEP um kein wirkliches transientes VEP handelt, da der angebotene Reiz eher ein Flimmerbild ist. Das corticale Netzwerk wird bei der schnellen Aufeinanderfolge der Reize übersättigt, aber dennoch zeigt sich bei binokularer Reizung eine deutlich höhere Antwort, was für eine Interaktion der beiden Augen spricht. Eine mögliche Erklärung für die deutliche

Steigerung der binokularen Messungen des mfVEP im Vergleich zu der Steigerung beim VEP ist der deutlich schnellere Musterwechsel in einem Feld beim mfVEP. Insgesamt ist das Reizmuster auch viel unruhiger. Obwohl nicht direkt vergleichbar mit dem mfVEP erreichten auch Katsumi *et al.* (1988) beim VEP höhere Werte für R bei Reizung mit höherer Musterwechselfrequenz von 12 Hz.

James (2003) führte Messungen mittels Muster-gepulstem mfVEP durch, wobei er den selben Grundreiz (Dartboard) nutzte. Er erhielt bei seinen Versuchen eine binokulare Steigerung von $R = 1,30$ bei Vergleich der Einzelkurven von binokularer und monokularer Messung mittels *RMS*. Bei unseren Berechnungen mittels *RMS* ergibt sich für R eine Steigerung von $1,30 \pm 0,14$ bzw. $1,34 \pm 0,14$ (Kanal 1 bzw. 2), was die gute Vergleichbarkeit dieser beiden Messverfahren verdeutlicht, und zeigt, dass es beim mfVEP eine deutliche Steigerung der Binokularantwort mit Werten zwischen $R = 1,30 - 1,59$ gibt.

Die Untersuchung des Verhaltens des binokularen Vergleichsfaktors R im Gesichtsfeld zeigte eine Einheitlichkeit sowohl zwischen den sechs Sektoren (ausgenommen Sektor 5, wegen der generell schlechteren Ableitung der oberen mittleren Felder) als auch zwischen unterschiedlichen Exzentrizitäten (drei Ringe siehe Abbildungen 3.6 und 4.1). Bei der Aufteilung in 20 Felder ergaben sich zwar signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Feldern, es gab aber keine sinnvolle Aufteilung innerhalb des Gesichtsfeldes. Vor allem die beiden äußersten oberen und unteren mittleren Felder 19 und 16 zeigten signifikant niedrige Werte für R , was aber auf deren generell schlechtes mfVEP-Antwortverhalten zurückzuführen ist. Im gesamten Gesichtsfeld scheint die binokulare Information also gleich verarbeitet zu werden. di Summa *et al.* (1997) führten einen Großteil der Binokularantwort und somit des Faktors R auf die Reizung foveal angeregter corticaler Areale zurück. Sie reizten aber auch mit kleinen Karomustern ($21'$), die die Fovea centralis bevorzugt vor peripheren Gebieten erregen. Bei den M-skalierten Reizbedingungen des *mfVEP* wird eine gleich starke Anregung von Fovea centralis und Peripherie angestrebt (siehe auch Kapitel 4.1.2).

Die binokularen und monokularen Latenzen des $P100$ zeigten keine signifikanten

Unterschiede ($p = 0,143$ in Kanal 1 bzw. $p = 0,335$ in Kanal 2). Es ergab sich aber eine kürzere Latenz für die mittlere binokulare Antwort aller Probanden im Vergleich zu monokularer Messung (vgl. Kapitel 5.1.2).

5.3 VEP und multifokales VEP im Vergleich

Die im mfVEP ermittelten Werte für das Ganzfeld wurden mit denen des VEP verglichen.

Das Standard-VEP lieferte etwa drei mal so große Amplituden im Vergleich zum gemittelten mfVEP, obwohl das mfVEP eine größere Fläche der Retina reizte (vgl. Hood & Greenstein, 2003). Es könnte sich beim mfVEP eine Adaptation des Sehsystems an die hohe Leuchtdichte und die hohe Musterwechselfrequenz ergeben, sodass keine weitere Amplitudensteigerung mehr möglich wäre. Das VEP hingegen ermöglicht mit einem Musterwechsel von $1,1 \text{ Hz}$, dass das Sehsystem nicht übersättigt, und so immer wieder eine maximale Antwort entstehen kann, im Gegensatz zum schnell gereizten mfVEP.

James (2003) zeigte mittels gepulstem Muster-mfVEP, dass bis zu 15 mal größere Amplituden erzeugt werden können, wenn nicht so häufig und in geringerer mittlerer Leuchtdichte von 10 cd/m^2 gereizt wird. Das Sehsystem bekommt somit eine Erholungsphase und kann beim nächsten Reiz wieder den maximalen Impuls weitergeben. Ein ähnlicher Mechanismus wird sich zwischen dem VEP und mfVEP verbergen, da die Musterumkehr-Rate und die mittlere Leuchtdichte des Standard-VEP deutlich kleiner sind.

5.4 Das multifokale VEP

5.4.1 Besonderheiten bei Normalpersonen

Die Auswertung der mfVEP-Messungen konnte viele schon beschriebene Besonderheiten des mfVEP bestätigen:

Unterschiedliche Kurvenformen in Feldern verschiedener Gesichtsfeldbereiche

- Die jeweils 30 Kurven der oberen und unteren Halbfelder verhalten sich spiegelbildlich bei bipolarer, vertikaler Ableitung des mfVEP in der Umgebung des Inions, wie schon bei Klistorner *et al.* (1998) und Kikuchi *et al.* (2002) beschrieben. Zusätzlich macht sich noch ein Latenzunterschied zwischen den Potenzialen der beiden horizontal getrennten Halbfelder bemerkbar. Schon Adachi-Usami & Lehmann (1983) erhielten unterschiedliche Latenzen für die beiden horizontalen Halbfelder bei Messung mit oberen und unteren Halbfeldreizen. Auch Lehmann & Skrandies (1979) zeigten mittels VEP eine signifikant kürzere Latenz bei Reizung des oberen retinalen Halbfeldes (unteren Gesichtsfeldes) im Vergleich mit Reizung des unteren Halbfeldes (oberen Gesichtsfeldes). Da beim mfVEP das untere Gesichtsfeld eine kürzere Latenz aufweist, stimmen die Ergebnisse des mfVEP mit denen von Lehmann & Skrandies (1979) überein.

Die unterschiedliche Polarität ergibt sich durch die anatomische Lage von V1 ober- bzw. unterhalb der Sulcus calcarinus für das untere bzw. obere Gesichtsfeld (vgl. Abbildung 2.1).

- Ein Mitteln der 60 Felder des mfVEP in Form von Sektoren (vgl. Abbildungen 3.5, 4.5 und 4.6) zeigt jedoch stark unterschiedliche Kurvenformen zwischen den Sektoren. Man erkennt vor allem Unterschiede in Latenz und Form zwischen dem mittleren und den beiden lateralen Sektoren, sowohl im oberen als auch unteren Halbfeld. Es stellt sich eine deutliche Variation zwischen Kurven des oberen mittleren Sektors und denen des unteren mittleren Sektors dar, die sich neben einer spiegelbildlichen Polarität vor allem in einer Latenzverlängerung im oberen Abschnitt unterscheiden, was die vorhergehenden Arbeiten von Lehmann & Skrandies (1979) und Adachi-Usami & Lehmann (1983) in ihrer Grundthese bestätigt.

Die unterschiedliche Latenz und Kurvenform der beiden vertikalen mittleren

und der lateralen Sektoren könnte für anatomisch unterschiedliche corticale Verschaltungsstellen des mfVEP sprechen, es kann aber auch an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Felder liegen.

- Klistorner *et al.* (1998) und Klistorner & Graham (2000) verwendeten sowohl Sektoren als auch Quadranten als Mittelungsverfahren. Während sich die Quadranten aus klinischer Sicht gut mit perimetrischen Daten vergleichen lassen und man sich an die anatomischen Gegebenheiten des Sehsystems anpasst, geht durch diese Mittelungsform sehr viel Information verloren, da sehr unterschiedliche Kurvenformen miteinander gemittelt werden, und sich so ein Teil der Potenziale gegenseitig auslöscht. Die Wahl der Sektoren als Form der Mittelung hat sich bei unseren Messungen wiederum als besonders gut herausgestellt, da bei den Sektoren ähnliche Kurvenformen addiert werden, und so der Informationsverlust deutlich geringer ist (siehe Abbildungen 4.5 und 4.6). Bei weiteren mfVEP-Messungen könnte sich ein großer Vorteil durch Messungen mit Sektoren ergeben.

Auch Betsuin *et al.* (2001) mittelten das mfVEP zu Quadranten und untersuchten neben Normalpersonen zusätzlich Personen, mit klinisch eindeutigen Ausfallerscheinungen, welche über die Quadranten gut zu erkennen waren. Sie fanden jedoch bei den Normalpersonen zwischen den einzelnen Quadranten deutliche Unterschiede in Latenz und Amplitude, die vor allem zwischen den oberen und unteren Quadranten deutlich wurden. Eine Analyse mittels Sektoren zeigt, wie oben schon erwähnt, dass Teile des oberen Halbfeldes eine längere Latenz als die des unteren Halbfeldes haben, die aber durch das Mitteln in Quadranten mit anderen Kurvenformen der Randsektoren kombiniert werden (vgl. Abbildungen 4.5, 4.6 und Klistorner & Graham, 2000). Für zukünftige klinische Evaluation schon gesicherter Gesichtsfeldausfälle sollten, trotz schlechterer Vergleichbarkeit mit der quadrantenorientierten Perimetrie, Sektoren angewendet werden, die auch schon im Reizmuster eingestellt sein könnten. Dadurch würden bei geringem Informationsverlust deutlich kürzere Messzeiten erzielt.

- Ein weiterer wichtiger Punkt der Asymmetrie konnte bei unseren Messungen durch Ableitung 4 geklärt werden. Hier zeigte sich keine Asymmetrie in horizontaler sondern in vertikaler Richtung (vgl. Kikuchi *et al.*, 2002), da die linken und rechten Gesichtsfeldabschnitte in die jeweilige kontralaterale Sehrindenregion projiziert werden und eine Ableitung, die über beiden Regionen positioniert ist, die Antworten dann unterschiedlich polarisiert aufnimmt. Diese Ableitung kann beim Erkennen von Fehlprojektionen des Gesichtsfeldes in die Sehrinde, wie z.B. bei Albinismus, hilfreich sein.
- Die Amplituden des mfVEP nehmen trotz der corticalen Skalierung mit zunehmender Exzentrizität ab, vor allem in den beiden äußeren Ringen des Dartboards, was durch die Fältelung des Cortex erklärbar ist. Weiter außen im Gesichtsfeld gelegene Regionen sind tiefer im Sulcus calcarinus repräsentiert und ergeben aus elektrophysiologischer Sicht schon dadurch geringere Antworten (vgl. Abbildung 2.1). Bereiche hoher Exzentrizität sind zusätzlich trotz der Skalierung noch cortical unterrepräsentiert (vgl. Balachandran *et al.*, 2003).
- Auch variieren die Amplituden in Regionen gleicher Exzentrizität. Sie sind jedoch nicht optimal zu vergleichen, da sie in unterschiedlichen Sektoren angesiedelt sind und sich daher die Kurvenform deutlich unterscheidet. Ein weiterer Aspekt für die Unterschiede in der Amplitudenhöhe ist die schon erwähnte Faltung des visuellen Cortex, welche es in manchen Regionen erschwert, optimale Antworten mit den Elektroden abzuleiten (vgl. Hood & Greenstein, 2003).

Geringere Amplituden im oberen Halbfeld

Im Vergleich zwischen oberem und unterem Halbfeld wurde ein Unterschied der Amplituden festgestellt, den auch Hood *et al.* (2000b) und Klistorner & Graham (2001) beim mfVEP und Lehmann & Skrandies (1979) beim VEP bestätigen. Vor allem die oberen Felder 56, 57, 58 und 59 tragen wenig zur Amplitude des oberen Halbfeldes bei (vgl. Abbildungen 3.4 und 4.2), und können bei der Objektivierung

mittels SNR häufiger nicht vom Hintergrundrauschen unterschieden werden als die restlichen Felder. Die von Klistorner *et al.* (1998) und uns gewählte Elektrodenanordnung mit jeweils 4 cm um das Inion ergab jedoch einheitlichere Werte für die Amplituden der oberen und unteren Halbfelder als eine Elektrodenanordnung, bei der die untere Elektrode auf dem Inion plaziert war oder als die monopolare Ableitung nach F_{pz} .

Eine Vergrößerung der Reizfläche für den äußeren Ring, in dem sich die oben genannten Felder befinden, könnte eine Verbesserung der Antworten liefern, vor allem da weiter außen befindliche Ringe geringere Amplituden liefern (Balachandran *et al.*, 2003). Die Vergrößerung würde auch eine verbesserte Präsentation dieser cortical unterrepräsentierten Areale bedeuten.

Große interindividuelle Unterschiede

Genau wie bei Messungen des VEP ergeben sich beim mfVEP große interindividuelle Unterschiede in den Kurvenformen, die die Auswertung und Standardisierung erschweren. Dies wird von allen mit mfVEP arbeitenden Forschungsgruppen berichtet. Als Ursache werden die unterschiedlichen anatomischen Voraussetzungen, wie Kalottendicke (vor allem unterschiedlich zwischen den Geschlechtern) und unterschiedliche Fältelung der Gehirnrinde gesehen. Zusätzlich befindet sich das Inion, als anatomische Erhabenheit, bei verschiedenen Probanden in unterschiedlichem Abstand zum Sulcus calcarinus, der die obere von der unteren Sehrinde trennt, sodass sich am Inion orientierend angeordnete Elektrodenpositionen bei den einzelnen Probanden nicht im selben Abstand zu den einzelnen Sehrindenarealen befinden (Hood & Zhang, 2000).

Auch ergeben die 60 Felder uneinheitliche Antworten, die auf die unterschiedliche Sehrindenfaltung zurückzuführen sind. Es konnte aber eine einheitliche Kurvenform der Felder in den unterschiedlichen Sektoren des Dartboards ermittelt werden (vgl. Abbildungen 4.5, 4.6 und Hood *et al.*, 2000b; Klistorner & Graham, 2000), die bei allen Probanden nachweisbar war, wie sie im Abschnitt „Unterschiedliche Kurvenformen in Feldern verschiedener Gesichtsfeldbereiche“ schon näher erläutert

wurde.

5.4.2 Vereinheitlichung des mfVEP durch SNR

Um die unterschiedlichen Amplitudenhöhen der Probanden zu vereinheitlichen, verrechneten Klistorner & Graham (2001) das mfVEP mit dem Hintergrund-EEG der Probanden, und kamen so auf interindividuell gut vergleichbare Werte. Vor allem die geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden so ausgeglichen. Bei unseren Messreihen zeigten sich die typischen geschlechtsspezifischen Unterschiede des mfVEP bei der Analyse mittels Amplitudenmaß $A1$ und RMS . Auch das Hintergrundrauschen RMS_r (als Wert für das EEG) zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede vergleichbar mit denen des Signalfensters (RMS_s). Durch die Einführung des SNR ergaben sich keine Unterschiede mehr im Rauschfenster (SNR_r). Die ANOVA ergab Werte für $p > 0,9999$ für den Vergleich der Ergebnisse weiblicher mit den männlicher Probanden des SNR_r . Im Signalfenster führte erst das Herausrechnen des Hintergrundrauschens zu einem $SNR_{s\ echt}$ (siehe Kapitel 3.5.2 Formel 3.1) zu einheitlichen Werten zwischen den beiden Geschlechtern ($p = 0,457$ für monokular rechte Messung, $p = 0,171$ für monokular linke Messung und $p = 0,456$ für die binokulare Messung, jeweils für den Vergleich der Messungen von weiblichen und männlichen Probanden)(vgl. Kapitel 4.3). Also erreichte man durch unsere Auswertung auch ein geschlechtsunabhängiges mfVEP, aus dem die individuelle EEG-Aktivität herausgerechnet wurde (sog. EEG-skaliertes mfVEP, vgl. Klistorner & Graham (2001)). Diese Normwerte können nun als Ausgangspunkt zum Erkennen von pathologischen Veränderungen des mfVEP genutzt werden. Ob jedoch allein durch diese Skalierung nicht signifikante Antworten vor allem aus dem oberen Gesichtsfeldbereich besser erkannt werden können, bleibt fraglich. Für die Vergleichbarkeit des mfVEP zwischen den Probanden stellt dieser Prozess auf jeden Fall einen Fortschritt dar.

Das von Klistorner & Graham (2001) weiterentwickelte multifokale System (sog. ObjectiVision) nutzten Goldberg *et al.* (2002) zur Glaukomdiagnostik. Die bisher erfolversprechenden Daten sollen ein frühes Erkennen von Glaukomschäden ermöglichen.

5.4.3 Fortschritte beim mfVEP

Objektivierung von Einzelantworten

Die starke Unterschiedlichkeit des mfVEP zwischen einzelnen Probanden und auch die Differenzen von Kurven innerhalb des mfVEP stellen die großen Probleme der Auswertung des mfVEP und der Standardisierung des mfVEP für Normalpersonen dar. Die Einführung eines objektiven Kriteriums für die Stärke der Einzelantworten (SNR) ermöglicht es, die 60 erhaltenen Kurven des mfVEP als signifikante Antworten vom Hintergrundrauschen zu unterscheiden (vgl. Zhang *et al.*, 2002). Hood *et al.* (2002b) erreichten bei ihren Messungen eine höhere Felderzahl mit signifikant erkannten Antworten, da vor allem das zugrundeliegende Hintergrundrauschen (RMS_r) geringere Werte erreichte, was für ruhigere Messungen im Vergleich zu unseren Experimenten spricht.

Mehrkanal-Ableitung

Beim mfVEP gibt es bei den einzelnen Probanden in unterschiedlichen Feldern immer wieder kleine bis nicht erkennbare Antwort-Kurven. Der Gedanke der Mehrkanal-Messung ist, dass die Dipole der einzelnen Potentiale auf einer Ableitung senkrecht stehen, und so nicht erkannt werden. Mehrere Kanäle ermöglichen es, diesen Dipol in einem anderen Kanal besser abzugreifen, und so ein besseres Ergebnis in diesem Feld zu bekommen. Mit der Anordnung der Elektroden um das Inion gelang uns ein Informationsgewinn durch Mehrkanal-Messung um bis zu 10%. Zwar beinhalten die Ableitungen 2 ($A - D$) und 3 ($A - C$) die meisten Felder, deren Amplitude mittels SNR als signifikant erkannt werden, es können aber durchaus größere Amplituden in anderen Kanälen erkannt werden (vgl. Hood *et al.*, 2002b) und einige Felder, deren Amplitude als nicht signifikant erkannt wurde, über einen anderen Kanal besser abgeleitet werden. Klistorner & Graham (2000) erreichten mit ihren ähnlich um das Inion positionierten Elektroden und der entsprechenden Mehrkanal-Anordnung kleinere Unterschiede zwischen dem mfVEP des jeweils rechten und linken Auges von verschiedenen Probanden als mit einer Einkanal-Messung, und konnten vorher mit-

tels Perimetrie ermittelte Gesichtsfeldausfälle bei Glaukompatienten in allen Fällen durch den Vergleich des mfVEP der beiden Augen in Form eines Asymmetriekoeffizienten (RAC) erkennen (siehe Kapitel 2.4.4).

Hood *et al.* (2002b) kombinierten das objektivierende Verfahren mittels SNR mit Mehrkanal-Messungen. Aus den drei gemessenen Kanälen konnten sie noch drei weitere Ableitungen errechnen. Der ermittelte SNR_r , der zur Abgrenzung vom Hintergrundrauschenherangezogen wurde, wurde jedoch nicht für die verwendeten sechs Kanäle berechnet, sondern nur für einen Kanal, und es ergab sich dadurch eine zu hohe Felderzahl mit signifikant erkannten Antworten. Anders als Hood *et al.* (2002b) und Zhang *et al.* (2002) liegt unserer Auswertung keinerlei Annahme zugrunde, ob jeder Kanal das genau gleiche Hintergrundrauschen aufzeichnet. Wir gehen davon aus, daß nicht das gleiche Rauschen aufgezeichnet wird, die Kanäle also 100-prozentig voneinander unabhängig sind. Daher sind unsere SNR_r -Werte im Vergleich mit Hood *et al.* (2002b) wohl höher, und somit werden geringere Raten von signifikanten Antworten beim mfVEP erzielt. In der Realität werden die Rauschantworten von mehreren Kanälen zu einem gewissen Prozentsatz voneinander abhängig sein. Die wohl etwas zu hohen Werte von Hood *et al.* (2002b) lassen sich aber dennoch sehr gut mit unseren Berechnungen vergleichen. Vor allem ergibt sich bei beiden Experimenten ein ähnlicher Zugewinn der signifikant erkannten Antworten durch Mehrkanal-Ableitung.

Noch bessere Ergebnisse im objektiven Erkennen von Einzelantworten erreichten Hoffmann *et al.* (2003) durch die zusätzliche Messung von monokularen on-offset mfVEP, was aber nur durch eine erhebliche Verlängerung der Experimentdauer ermöglicht wurde. On-offset-Bedingungen reizten stärker die zentrale Region, während die Musterwechsel in der Peripherie die besseren Antworten ergaben. Sie folgern daraus, dass die beiden verschiedenen Reizbedingungen zwar gleiche Regionen der Sehrinde aktivieren, aber dass sie unterschiedliche neuronale Mechanismen in Gang setzen.

Mitteln von Feldern

Die 60 Felder wurden zu 20 Feldern zusammengemittelt (siehe Abbildung 3.6). Eine ähnliche Form (16 Felder) wählten Hood *et al.* (2000b), um bei dem Vergleich beider Augen auf einheitlichere Werte des Koeffizienten zu kommen. Der dabei von uns erzielte Fortschritt bei monokularer Einkanal-Messung lag bei 12,8% zusätzlich signifikant erkannter Antworten. Wurde eine Mehrkanal-Ableitung gewählt, ergab das Mitteln zu 20 Feldern 10,6% (Kanäle 3 und 5), 7,1% (Kanäle 2,4 und 15) bzw. 8,7% (Kanäle 2, 3, 4, 5, 11 und 15) zusätzlich signifikant erkannte Antworten. Die von Hood *et al.* (2002b) durchgeführten Experimente zeigen genauso den Vorteil der Mittelungstechnik. Sie erzielten mit ihrem 16-Felder-Verfahren bei monokularen Messungen bis zu 97% signifikant erkannter Antworten, durch Kombination aus Mehrkanal-Verfahren und Mittelung. Die Ergebnisse sind aber mit dem gleichen Fehler behaftet, der im vorherigen Abschnitt schon beschrieben wurde. Bis zu 17% mehr signifikant erkannter Antworten durch Mittelungstechnik bei ihren Experimenten verdeutlichen jedoch, welchen zusätzlichen Informationsgewinn man mit Mehrkanal-Ableitungen und Mittelung erzielen kann.

Auf jeden Fall konnte so ein Standard des mfVEP definiert werden, der die monokularen Antworten des mfVEP von Normalpersonen bei unseren Messungen zu 94% erkennen kann. Es ergibt sich jetzt die Möglichkeit, Gesichtsfeldausfälle bei Erkrankungen wie z.B. Glaukom, ausgehend von diesen Normwerten, erkennen zu können.

5.5 Eigene Kritikpunkte und Schwierigkeiten

Da sich die Reizbedingungen des mfVEP nicht direkt mit denen des Standard-VEP vergleichen lassen, hätte man eine zusätzliche Messreihe mit einem vergleichbaren schnelleren Musterwechsel-VEP in Form eines Dartboards durchführen können. Somit wären einheitliche Musterwechselbedingungen im VEP und mfVEP erreicht worden. Jedoch hätte man mit anderen Reizbedingungen keine optimale VEP-Antwort erhalten. Auch der unterschiedliche Abstand der Probanden vom Reiz mit 40 *cm*

bzw. 114 *cm* erschwert den Vergleich, da unterschiedlich große Regionen der Retina gereizt wurden. Da das Standard-VEP aber im Abstand 114 *cm* abgeleitet wird, und dieser Abstand beim mfVEP ein zu geringes Netzhautareal aktiviert hätte, mussten wir diesen Kompromiss aus Zeitgründen eingehen.

Um Binokularität im VEP besser zu untersuchen, wären Messungen mit niedrigerem Kontrast nötig gewesen, da es einen Sättigungsgipfel für die Binokularantwort gibt. Dieser Sättigungsgipfel ist ein Grund, warum im VEP keine signifikante Amplitudenerhöhung bei der Binokularantwort im Vergleich zu monokularer Anwendung gemessen werden konnte. Zusätzliche VEP-Messungen hätten natürlich eine längere Messdauer bedeutet.

Eine perimetrische Gesichtsfeldbestimmung hätte weitere Vergleichsmöglichkeiten des mfVEP eröffnet. Diese hätte aber den zeitlichen Rahmen für die einzelnen Probanden gesprengt.

Die bei der Objektivierung von Antworten des mfVEP beste Ableitung A-C hätte statt Ableitung B-C eventuell direkt gemessen werden können, aber uns interessierte gerade der Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre, der durch diese Ableitung deutlich gemacht werden konnte.

Eine zusätzliche Messung des mfVEP mit einfacherer Reizanordnung (nur sechs sektorenartige Felder mit Schachbrettmuster) hätte eine einfachere Auswertung und kürzere Messzeit für eine Messung bedeutet. Zuerst bedurfte es jedoch der Auswertung der Daten, um die sektorenartige Gesichtsfeldaufteilung des mfVEP zu erkennen.

Die Schwierigkeiten der Experimente bestanden neben der für die Probanden langen Messzeiten vor allem in ihrer Auswertung. Schon früh wurde klar, dass bei den mfVEP-Messungen große Datenmengen entstehen würden, die folglich nur über automatisierte Verfahren untersucht werden konnten. Bei 30 Probanden mit jeweils drei Messungen (zwei monokulare plus eine binokulare) von 60 Einzelfeldern mit einer Vierkanal-Ableitung ergaben sich insgesamt 21600 Einzelkurven. Mit den von uns zusätzlich errechneten 10 Kanälen wurden daraus sogar 75600 Einzelkurven. Natürlich konnte man bei dieser Datenmenge nicht allen Möglichkeiten nachkom-

men, besonders interessant wäre noch der Vergleich der Einzel-Potenziale in den sechs verschiedenen Sektoren. Sind die Kurven der Felder der einzelnen Sektoren wirklich bei allen Probanden ähnlich? Gibt es festzustellende Latenzunterschiede bei monokularer Messung zwischen den nasal und temporal angeregten Retinahälften, als Ausdruck der möglichen unterschiedlichen anatomischen Verschaltungswege?

5.6 Schlussfolgerungen

Unsere Experimente verdeutlichen und bestätigen viele in der Literatur beschriebenen Besonderheiten des mfVEP. Durch die intensive Analyse des mfVEP konnte das Asymmetrieverhalten des mfVEP noch besser untersucht werden. Im Vergleich binokularer mit monokularer Messungen konnten Steigerungen der Binokularantwort erkannt werden, wie sie in der Literatur auch beim VEP beschrieben sind. Eine Aufschlüsselung des Faktors R über kleinere Bereiche des Gesichtsfeldes (Sektoren und Ringe) ergab ein einheitliches Binokularverhalten im gesamten gemessenen Gesichtsfeld.

Schließlich konnte ein objektives Kriterium für die Einzelantworten des mfVEP eingeführt werden, durch das mit Hilfe von Mehrkanal-Messungen und 20-Felder-Mittelungstechnik, Normwerte des mfVEP entwickelt werden konnten. Gerade die besseren Ergebnisse bei Mehrkanal-Messungen lassen den Schluss zu, dass die unterschiedlichen Amplituden in den einzelnen Feldern auf der Faltung der Sehrinde basieren.

5.7 Ausblick

Das mfVEP, obwohl noch eine recht junge Technik, liefert schon heute wichtige Informationen und hat vor allem in der Glaukomdiagnostik begrenzt Einzug in die klinische Anwendung gefunden. Es bedarf aber noch weiterer Forschung und Etablierung, um es mit der konventionellen Perimetrie gleichzusetzen, die weiterhin den Goldstandard beim Erkennen von glaukombedingten Gesichtsfeldausfällen darstellt.

5.7.1 Klinische Anwendbarkeit

Die sehr langen Messzeiten des multifokalen VEP allein unserer monokularen Versuche mit einem Zeitaufwand von über einer Stunde und 15 Minuten, stellen einen wichtigen Nachteil für die eventuelle klinische Etablierung dar. Zusätzlich gibt es immer wieder Messungen, die durch hohe Hintergrund-Aktivität (alpha-Wellen) oder Muskelaktivität (vor allem im Nacken und Gesichtsbereich) überlagert sind, welche dann schlecht vergleichbare Ergebnisse liefern. Nicht selten hilft dabei ein Feed-back über gut abgelaufene Messungen, z.B. Motivation zwischen den einzelnen Messabschnitten oder Lob bei besonders ruhiger Messung.

Klistorner & Graham (2000) und Graham *et al.* (2000) führten eine objektive Perimetrie beim Glaukom mittels interokularem Vergleich des mfVEP ein. Auch Hood *et al.* (2002a) untersuchten Patienten mit unilateralem Gesichtsfeldausfall mittels interokularem Vergleich des mfVEP, und konnten die Veränderungen gut erkennen. Die von Klistorner & Graham (2001) entwickelte Skalierung des mfVEP mittels EEG ermöglichte es Goldberg *et al.* (2002) eine individuelle objektive Perimetrie der einzelnen Augen mittels mfVEP zu erstellen. Der von ihnen genutzte sog. *ObjectiVision Accumap perimeter* hat auch ein aufgeteiltes Dartboard als visuellen Stimulus. Nur werden die einzelnen Felder nicht durch eine, jeweils zeitverschobene, M-Sequenz angeregt (wie beim Veris-System), sondern durch mehrere ähnliche binäre Sequenzen, die jedes einzelne Feld unabhängig reagieren lassen. Daher sind die wissenschaftlichen Ergebnisse der beiden verschiedenen multifokalen Systeme auch nicht direkt miteinander vergleichbar.

Sie erzielten gute Ergebnisse bei der Glaukomdiagnostik. Bengtsson (2002) nutzte das gleiche System (*ObjectiVision Accumap perimeter*) zur Perimetrie bei Normalpersonen und Glaukompatienten. Die mittleren Amplituden der Normalpersonen waren signifikant größer als die der Glaukompatienten, dennoch ergaben sich Überschneidungen der beiden Kollektiven, sodass er die Gesichtsfeldausfälle bei Glaukompatienten nicht sicher erkannte. Es bedarf also einer weiteren Entwicklung des mfVEP, um es klinisch zur objektiven Perimetrie von glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen einzusetzen. Unsere Auswertung mittels *RMS* und *SNR* ergab eine

EEG-skalierte und dadurch geschlechtsunabhängige Auswertung des mfVEP, wodurch EEG-skalierte Normwerte des mfVEP ermöglicht wurden.

Hood *et al.* (2000a) konnten den Verlauf einer unilateralen Opticus-Neuritis gut mit interokularem Vergleich des mfVEP dokumentieren.

Der wichtigste Vorteil des mfVEP für die weitere klinische Anwendung ist die Objektivität des Verfahrens. Miele *et al.* (2000) konnten bei einem Patienten mit bitemporalem Quadrantenausfall, der perimetrisch gesichert war, und bei dem kein organisches Korrelat in der durchgeführten Magnetresonanztomographie gefunden wurde, ein normales mfVEP ableiten, und schlossen damit auf eine nicht organische Ursache des Ausfalles.

Durch diese Objektivität bieten sich auch andere Krankheitsbilder des Sehsystems zur elektrophysiologischen Untersuchung mittels mfVEP an, gerade nachdem man durch unsere Methode (siehe Kapitel 2.4.3) die Möglichkeit hat, Kurven aus Regionen mit Ausfällen von Antwortkurven nicht erkrankter Gebiete zu unterscheiden. Es können nun auch Krankheiten, die nicht in der Retina anzusiedeln sind sondern im Nervus opticus, in der Radiatio optica oder sogar im primär visuellen Cortex stattfinden, untersucht werden, ähnlich wie es Betsuin *et al.* (2001) durch die einfache Methode mittels Quadrantenmittelung erreicht hat. Chen *et al.* (2002) untersuchten mit der selben Anordnung einen Patienten mit papillorenalem Syndrom. Sie konnten gut korrespondierende Daten zwischen Perimetrie und mfVEP ermitteln. Die verschiedenen Anwendungsgebiete zeigen das große Potenzial des mfVEP auf. Dennoch kann diese Methode die konventionelle Perimetrie im Moment noch nicht ersetzen. Sie kann als ein weiteres, objektives diagnostisches Mittel zur Untersuchung verschiedener ophthalmologischer, neuroophthalmologischer aber auch anderer Krankheitsbilder (z.B. Tumoren im Bereich des sehverarbeitenden Systems) angesehen werden.

Einen wichtigen noch nicht gut verarbeiteten Punkt beim mfVEP stellt die Latenzauswertung dar, da hier bisher gut erkennbare Gipfel in den VEP-Kurven nötig waren, welche die Einzelantworten des mfVEP meist nicht liefern können. Mit einer objektiven Art der Latenzauswertung beim mfVEP könnte man die veränderte Si-

gnalweitergabe im Sehsystem in kleineren Gesichtsfeldabschnitten untersuchen, und so auch kleine erkrankte Regionen des Sehsystems erkennen.

5.7.2 Weitere mögliche Forschungsschwerpunkte

Albinismus

Apkarian *et al.* (1984) untersuchten an Albinismus Erkrankte und zeigten die andere Verschaltung der Sehbahn vom Auge in die Sehrinde mittels VEP. Bouzas *et al.* (1994) konnten die Ergebnisse nicht einheitlich bestätigen, da sie zum Teil nur kleine Antwort-Amplituden erhielten. Dies ist zum einen mit der häufig schlechteren Sehschärfe der Erkrankten zu erklären, zum anderen führt der nicht seltene zusätzliche Nystagmus zu schlechter Fixation und zu deutlich mehr Artefakten.

Mit dem multifokalen VEP besteht die Möglichkeit, das Misrouting der Nervenbahnen bei Albinismus, wie in Abschnitt 2.3.5 beschrieben, noch genauer zu untersuchen. Mit der Messung vieler kleiner Gesichtsfeldbereiche könnten neue Informationen gewonnen werden. Die von uns durchgeführten Untersuchungen mit der horizontalen Ableitung (B-C) zeigen zumindest gut die Verschaltung der einzelnen Gesichtsfeldbereiche bei Normalpersonen und könnten als Vergleichswerte herangezogen werden.

Die oben genannten Probleme für Messungen an Albinismus-Patienten stellen sich beim mfVEP natürlich besonders dar, da mit schnellen Musterwechseln gereizt wird und viele Artefakte (durch häufige Augenbewegungen) ein Erkennen von signifikanten Antworten sehr erschweren.

Objektive Perimetrie

Ziel weiterer Forschung könnte es sein, der objektiven Perimetrie, nicht nur auf dem Gebiet der Glaukomdiagnostik, noch näher zu kommen. Zum Beispiel könnte eine Änderung des Reizmusters in 20 Felder, wie in Abschnitt 3.5.2 beschrieben, die Messdauer reduzieren und es könnten über größere Felder mehr valide Ergebnisse erzielt werden, natürlich immer unter dem Kompromiss einer weniger detaillierten

Aufschlüsselung des Gesichtsfeldes. Eine mögliche Methode wäre die Reizung von Gesichtsfeldregionen, die bei Glaukompatienten am frühesten betroffen sind, um ein frühes Erkennen von Veränderungen mittels mfVEP zu ermöglichen.

Aber nicht nur Glaukomerkrankte können vom mfVEP profitieren. Die Arbeit von Betsuin *et al.* (2001) gibt Aufschluß darüber, dass auch Krankheitsbilder, wie Hypophysenadenome, Neuritis nervi optici, Multiple Sklerose und hämorrhagische subcorticale Blutungen, deren Ursache sich nicht im Auge befinden, mittels mfVEP erkannt werden können. Diese einfache Anwendung mittels Quadranten könnte weiterentwickelt werden mittels der Sektoren oder sogar der Mittelung mit 20 Feldern. Unsere Verarbeitung des mfVEP mittels *SNR* liefert ein geschlechtsunabhängiges EEG-skaliertes Ergebnis wie es auch Klistorner & Graham (2001) bei ihren Berechnungen erreicht haben. Die weitere Etablierung dieser Techniken stellt einen nächsten Schritt für eine in vielen Krankheitsbildern einsetzbare objektive Perimetrie dar.

Eine zusätzliche Möglichkeit für objektive Perimetrie bei der Glaukom-Erkrankung bietet sich auf retinaler Ebene an. Da beim Glaukom hauptsächlich die Ganglienzellen der Retina betroffen sind, kann auch das multifokale Musterwechsel-ERG, welches die Ganglienzell-Antwort misst, als Methode für die objektive Perimetrie eingesetzt werden. Bisherige Experimente zeigen jedoch kein gutes topographisches Erkennen von glaukomatösen Gesichtsfelddefekten (Klistorner *et al.*, 2000; Lindenberg *et al.*, 2003). Lediglich die mittleren Amplituden des multifokalen Muster-ERG sind bei Glaukompatienten geringer. Zudem zeigen die Einzelantworten des multifokalen Musterwechsel-ERG schon bei Normalpersonen sehr geringe Amplituden, was die Auswertung zusätzlich erschwert. Bach *et al.* (1997) untersuchten Patienten mit frühem Glaukom mittels PERG und konventioneller Perimetrie, wobei sie zentrale und periphere Gesichtsfeldareale im PERG einzeln reizten. Sie konnten eine Veränderung des PERG (Amplitudenverlust) feststellen, aber keine genaue Zuordnung zu zentralen oder peripheren Skotomen machen, sodass sie auf eine eher diffuse Veränderung des PERG bei Glaukompatienten schlossen, welche keine objektive Perimetrie ermöglicht.

Veränderungen der Reizbedingungen des mfVEP

Um die geringen Antworten in vielen Feldern zu verbessern, bieten sich gepulste Muster als Reizverfahren an, wie sie James (2003) in seinen Versuchen genutzt hat. Dabei wird das Auge mit einem Muster gereizt (sog. Puls) und zwischen diesen Reizungen für längere Zeit ein neutrales Zwischenbild gezeigt. Man kann ein Muster-gepulstes VEP als on-offset-VEP mit langer offset-Phase beschreiben. Solche Messungen ergeben bis zu 15 mal größere Amplituden bei gut vergleichbaren Kurvenformen. Höhere Amplituden verbessern die Unterscheidung der Antwortkurven vom Hintergrundrauschen, sodass deutlich mehr Kurven als signifikant erkannt werden können. Um vergleichbar viele objektivierbare signifikante Antworten zu erkennen, können die Messzeiten deutlich reduziert werden, was die Ermüdung der Probanden reduziert, und eine klinische Anwendbarkeit erleichtert. Zusätzlich empfinden die Probanden gepulste Reize als weniger anstrengend im Vergleich zu Musterwechsel-Reizen.

Balachandran *et al.* (2003) untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Karogrößen in den Reizbedingungen des mfVEP und stellten fest, dass die Reizung mit 16 Karos pro Segment die größten Amplituden im mfVEP ergab. Diese Reizbedingung wird beim mfVEP standardmäßig genutzt. Die Latenz verlängerte sich bei kleiner werdender Karogröße, vor allem in den inneren beiden Ringen. Eine weitere Erforschung des mfVEP durch Veränderung der Reizparameter (z.B. Änderung des Kontrast oder der mittleren Helligkeit), oder auch die Wahl größerer Felder (z.B. Sektoren), können weiteren Aufschluss über die Verarbeitung der Reize in der Sehirinde geben.

Multifokale visuell evozierte Magnetfelder (mfVEF)

Wang *et al.* (2001) führten erstmals multifokale Magnetfeld-Messungen (*mfVEF*) durch und verglichen sie mit dem mfVEP, wobei sie eine gute Übereinstimmung der beiden Messtechniken feststellten. Das mfVEF konnte aber auch in periphereren Gesichtsfeldbereichen gut abgeleitet werden. Tabuchi *et al.* (2002) erhielten ähnliche

mfVEF-Ergebnisse. Sie reizten mittels Quadranten und konnten die bekannte Organisation der Sehrinde bestätigen. Sie sehen den Vorteil des mfVEF in kürzeren Messzeiten (keine Ermüdung der Probanden) und einem Fehlen von Elektrodeninterferenzen, wie hohen Ableitungswiderständen, Netzbrummen und Artefakten durch Muskelbewegung. Eine Weiterentwicklung des mfVEF könnte vereinfachte Messungen liefern und im weiteren Vergleich mit dem mfVEP zu neuen Informationen verhelfen, vor allem über den Ort der Verarbeitung der Reize aus den verschiedenen Gesichtsfeldbereichen, sowohl bei monokularen als auch bei binokularen Experimenten.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Das VEP ist eine Methode, die schon lange im klinischen Alltag genutzt wird, im Gegensatz zum relativ neuen, noch nicht etablierten mfVEP. Beide erfassen Potenziale, die in der Sehrinde im Occipitallappen erzeugt werden. Um Normalwerte des VEP und mfVEP zu erlangen, bedarf es der normalen Funktion des gesamten Sehsystems. Funktionsstörungen des Sehsystems führen zu Veränderungen im VEP und mfVEP. Dadurch können Ausfälle, wie z.B. beim Glaukom, auch mittels mfVEP erkannt werden. Für unsere Experimente wurden bei 30 Normalpersonen sowohl VEP als auch mfVEP abgeleitet. Dies erfolgte neben monokularer Messung auch binokular. Das VEP zeigte die in der Literatur beschriebenen Werte. Jedoch konnte nur eine geringe, nicht signifikante Steigerung binokularer Messungen gefunden werden. Es konnten bei den Messungen keine Unterschiede zwischen den monokularen und binokularen Latenzen ermittelt werden.

Der erstmalige Vergleich binokularer und monokularer mfVEP lieferte eine Steigerung der Binokularantwort, wie sie in der Literatur beim VEP ähnlich beschrieben ist. Die durchgeführten Vergleiche des Faktors R in unterschiedlichen topographischen Regionen ergaben ein einheitliches Verhalten des gesamten Gesichtsfeldes auf binokulare Reizung. Die Latenzen der binokularen Messungen waren kürzer. Es konnte aber bezüglich der Latenzen keine Signifikanz im Vergleich mit monokularer Messung erzielt werden, anders als in der Literatur beschrieben.

Der Vergleich zwischen den beiden elektrophysiologischen Methoden VEP und mfVEP

ergab eine ca. drei mal höhere Amplitude des VEP. Das mfVEP zeigte dabei kürzere Latenzen. Erklärbar könnte dieses Phänomen durch die Adaptation des Sehsystems beim mfVEP sein, oder retinale Mechanismen spielen hierbei eine Rolle.

Das mfVEP lieferte die in der Literatur beschriebenen Asymmetrien von oberem und unterem Halbfeld und andere Besonderheiten bei Normalpersonen, wie die unterschiedlichen geschlechtsabhängigen Amplitudenhöhen der weiblichen und männlichen Probanden. Zur besseren Auswertung der 60 Felder des mfVEP bot sich eine Sechsektoren-Mittelung an, da so einheitliche Kurven miteinander verrechnet wurden. Es zeigten sich spiegelbildliche aber auch in der Form unterschiedliche Kurven mit Latenzunterschieden vor allem in den beiden mittleren Sektoren (oben und unten), aber auch zwischen den mittleren und lateralen Sektoren, was durch die Faltung der Gehirnrinde erklärbar ist.

Anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses (*SNR* siehe Kapitel 2.4.3) konnten die Einzelantworten des mfVEP auf statistische Signifikanz geprüft werden, und zusammen mit Mehrkanal-Messung und 20-Felder-Mittelung Normwerte errechnet werden, bei denen bis zu 94% der Einzelantworten des monokularen mfVEP als signifikant erkannt wurden. Zusätzlich erreichte man mit dieser Auswertungstechnik ein EEG-skaliertes mfVEP. Geschlechtsspezifische Unterschiede des mfVEP konnten damit ausgeglichen werden.

Unsere Versuche zeigen das große Potenzial des mfVEP auf. Vor allem die Mehrkanal-Messungen bieten einen großen Informationsgewinn. Eine Mittelung des mfVEP zu weniger Feldern (z.B. 20) bietet als Vereinfachung einen Kompromiss aus weniger Auflösung aber höheren Antworten. Eine zukünftige Kombination der Objektivierung von Einzelantworten mit größeren Reizfeldern (Sektoren oder 20 Felder) oder dem Nutzen von Muster-gepulstem mfVEP kann zu weiteren Verbesserungen beim Erreichen eines objektiven Standards für Normalpersonen führen, welcher gut als Basis für die klinische Etablierung des mfVEP dienen könnte.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Retinale Projektion im visuellen Cortex	9
2.2	Elektrodiagnostik der Sehbahn	14
2.3	Standard-VEP unter Musterumkehr-Bedingungen	19
2.4	Kreuzkorrelation mit der M-Sequenz	32
2.5	Kern erster Ordnung bei Musterwechsel-Reiz	33
2.6	Kern zweiter Ordnung bei Musterwechsel-Reiz	34
3.1	Testmessung zur Bestimmung der optimalen Elektrodenpositionen . .	38
3.2	Messung mit rechtem Halbfeld abgedeckt	39
3.3	Wiederholungsmessung des multifokalen VEP bei zwei Probanden . .	40
3.4	Reizmuster beim multifokalen VEP (Dartboard)	45
3.5	Dartboard zu sechs Sektoren gemittelt	53
3.6	Dartboard zu 20 Feldern gemittelt	54
4.1	Vergleich des Faktors R über das Gesichtsfeld	60
4.2	Vergleich des mfVEP von Kanal 2 verschiedener Probanden.	70
4.3	Kurvengraphiken der gemittelten Werte aller 30 Probanden aller gemessenen Kanäle	71
4.4	Kurvengraphiken der gemittelten Werte aller 30 Probanden der errechneten Ableitungen 5-8	72
4.5	Asymmetrieverhalten bei Kanal 2 (A-D)	74
4.6	Asymmetrieverhalten innerhalb des Dartboards in Form von Sektoren	75
4.7	Asymmetrieverhalten bei Kanal 4 (B-C)	76
4.8	Interokularer Vergleich des mfVEP	77

Tabellenverzeichnis

3.1	Exzentrizitätsabhängige Skalierung des Dartboards	44
4.1	Vergleich binokularer und monokularer Latenzen	56
4.2	Vergleich binokularer und monokularer Amplituden	57
4.3	Vergleich binokularer und monokularer RMS-Werte	58
4.4	Topographische Auflösung des binokularen Vergleichswertes R	61
4.5	Exzentrizitätsabhängige Auflösung des binokularen Vergleichswertes R	62
4.6	Topographische Auflösung des Wertes R nach Sektoren	62
4.7	Geschlechtsabhängigkeit der VEP-Latenzen	64
4.8	Geschlechtsabhängige VEP-Amplituden	66
4.9	Geschlechtsabhängige RMS-Werte des Signalfensters	66
4.10	Geschlechtsabhängige RMS-Werte des Rauschfensters	67

Literaturverzeichnis

Adachi-Usami, E. & Lehmann, D. (1983). Monocular and binocular evoked average potential field topography: upper and lower hemiretinal stimuli. *Exp Brain Res*, **50**, 341–346.

Alexandridis, E. & Krastel, H. (1997). *Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie: ein Kompendium für den Augenarzt*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, second edition.

Apkarian, P. (1994). VEP in albinism. *Ophthalmology*, **101**, 1867–1868.

Apkarian, P., Reits, D. & Spekreijse, H. (1984). Component specificity in albino VEP asymmetry: maturation of the visual pathway anomaly. *Exp Brain Res*, **53**, 285–294.

Apkarian, P. & Shallo-Hoffmann, J. (1991). VEP projections in congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism: a comparison study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **32**, 2653–2661.

Apkarian, P. A., Nakayama, K. & Tyler, C. W. (1981). Binocularity in the human visual evoked potential: facilitation, summation and suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **51**, 32–48.

Arden, G., Barrada, A. & Kelsey, J. H. (1962). New clinical test of retinal funktion based upon the standing potential of the eye. *Br J Ophthalmol*, **46**, 449–467.

Bach, M. (2001). Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, **11 Suppl 2**, 41–49.

- Bach, M. & Kellner, U. (2000). Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologe*, **97**, 898–920.
- Bach, M., Sulimma, F. & Gerling, J. (1997). Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol*, **94**, 253–263.
- Bach, M., Waltenspiel, S., Buhler, B. & Röver, J. (1985). Sehbahndiagnostik mit simultaner Registrierung der retinalen und kortikalen Musterpotentiale. *Fortschr Ophthalmol*, **82**, 398–401.
- Backhaus, K., Erickson, B., Plinke, W. & Weiber, R. (2003). *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Springer Verlag, Berlin, 10th edition.
- Balachandran, C., Klistorner, A. I. & Graham, S. L. (2003). Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, **106**, 183–188.
- Baseler, H. A. & Sutter, E. E. (1997). M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vision Res*, **37**, 675–690.
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A. & Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **90**, 65–81.
- Bengtsson, B. (2002). Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*, **80**, 620–626.
- Betsuin, Y., Mashima, Y., Ohde, H., Inoue, R. & Oguchi, Y. (2001). Clinical application of the multifocal VEPs. *Curr Eye Res*, **22**, 54–63.
- Bouzas, E. A., Caruso, R. C., Drews-Bankiewicz, M. A. & Kaiser-Kupfer, M. I. (1994). Evoked potential analysis of visual pathways in human albinism. *Ophthalmology*, **101**, 309–314.

- Bradnam, M., Keating, D., Montgomery, D., Evans, A., Damato, B. & Cluckie, A. (1992). Steady-state visual evoked cortical potentials from stimulation of visual field quadrants. Optimizing pattern variables for the size of the field to be investigated. *Doc Ophthalmol*, **79**, 151–60.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Kawasaki, K. & Kooijman, A. (1998). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. Calibration Standard Committee of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). *Doc Ophthalmol*, **95**, 1–14.
- Campbell, F. W. & Kulikowski, J. J. (1972). The visual evoked potential as a function of contrast of a grating pattern. *J Physiol*, **222**, 345–56.
- Celesia, G. G., Bodis-Wollner, I., Chatrian, G. E., Harding, G. F., Sokol, S. & Spekreijse, H. (1993). Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **87**, 421–436.
- Chen, C. S., Odel, J. G., Miller, J. S. & Hood, D. C. (2002). Multifocal visual evoked potentials and multifocal electroretinograms in papillorenal syndrome. *Arch Ophthalmol*, **120**, 870–871.
- Cobb, W. A. & Dawson, G. D. (1960). The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J Physiol-London*, **152**, 108–121.
- Connolly, M. & Van Essen, D. (1984). The representation of the visual field in parvicellular and magnocellular layers of the lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, **226**, 544–564.
- Creel, D., Spekreijse, H. & Reits, D. (1981). Evoked potentials in albinos: efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **52**, 595–603.
- Dawson, G. D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroen Clin Neuro*, **6**, 65–84.

- Diener, H. C. & Zimmermann, C. (1985). Visuell evozierte Potentiale - Methodische Probleme - Variation der Reizparameter. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, **16**, 155–157.
- Goldberg, I., Graham, S. L. & Klistorner, A. I. (2002). Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol*, **133**, 29–39.
- Gordon, G. E. & McCulloch, D. L. (1999). A VEP investigation of parallel visual pathway development in primary school age children. *Doc Ophthalmol*, **99**, 1–10.
- Graham, S. L., Klistorner, A., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (1999). Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. *Surv Ophthalmol*, **43 Suppl 1**, 199–209.
- Graham, S. L., Klistorner, A. I., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (2000). Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. *J Glaucoma*, **9**, 10–19.
- Hara, Y. (1984). [Studies of binocular summation on the pattern VEP–stimulus parameters and recording position]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **88**, 324–331.
- Harding, G. F., Odom, J. V., Spileers, W. & Spekreijse, H. (1996). Standard for visual evoked potentials 1995. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Vision Res*, **36**, 3567–3572.
- Harter, M. R. (1970). Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of retinal eccentricity. *Vision Res*, **10**, 1365–1376.
- Held, R. (1984). Binocular vision: Behavioral and neuronal development. In J. Mehler & R. Fox, eds., *Neonate Cognition: Beyond the Blooming, Buzzing Confusion*. Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Heravian-Shandiz, J., Douthwaite, W. A. & Jenkins, T. C. (1992). Effect of attention on the VEP in binocular and monocular conditions. *Ophthalmic Physiol Opt*, **12**, 437–442.

- Hoffmann, M. B., Straube, S. & Bach, B. (2003). Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *J Vis*, **3**, 432–439.
- Holder, G. E. (2001). Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*, **20**, 531–561.
- Hood, D. C. & Greenstein, V. C. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, **22**, 201–251.
- Hood, D. C., Greenstein, V. C., Odel, J. G., Zhang, X., Ritch, R., Liebmann, J. M., Hong, J. E., Chen, C. S. & Thienprasiddhi, P. (2002a). Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. *Arch Ophthalmol*, **120**, 1672–1681.
- Hood, D. C., Odel, J. G. & Zhang, X. (2000a). Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **41**, 4032–4038.
- Hood, D. C. & Zhang, X. (2000). Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol*, **100**, 115–137.
- Hood, D. C., Zhang, X., Greenstein, V. C., Kangovi, S., Odel, J. G., Liebmann, J. M. & Ritch, R. (2000b). An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **41**, 1580–1587.
- Hood, D. C., Zhang, X., Hong, J. E. & Chen, C. S. (2002b). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol*, **104**, 303–320.
- Horton, J. C. & Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol*, **109**, 816–824.

- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol*, **195**, 215–243.
- James, A. C. (2003). The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **44**, 879–890.
- Johansson, B. & Jakobsson, P. (1993). VEP Latency - A comparison between normal and defective Binocularity. *Clin Vision Sci*, **8**, 245–251.
- Kahle, W. (1986). *Taschenatlas der Anatomie: Band 3 - Nervensystem u. Sinnesorgane*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, fifth edition.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. (1996). *Neurowissenschaften: Eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.
- Katsumi, O., Hirose, T. & Tanino, T. (1988). Objective evaluation of binocular function with pattern reversal VER. IV. Effect of spatial and temporal frequency. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **66**, 194–200.
- Katsumi, O., Tanino, T. & Hirose, T. (1985). Objective evaluation of binocular function with pattern reversal VER. I. Effect of contrast. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **63**, 706–711.
- Katsumi, O., Tanino, T. & Hirose, T. (1986). Objective evaluation of binocular function using the pattern reversal visual evoked response. II. Effect of mean luminosity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **64**, 199–205.
- Kikuchi, Y., Yoshii, M., Yanashima, K., Enoki, T., Ide, T., Sakemi, F. & Okisaka, S. (2002). Multifocal visual evoked potential is dependent on electrode position. *Jpn J Ophthalmol*, **46**, 533–539.
- Klistorner, A., Crewther, D. P. & Crewther, S. G. (1997). Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP. *Vision Res*, **37**, 2161–2169.

- Klistorner, A. & Graham, S. L. (2000). Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*, **107**, 2283–2299.
- Klistorner, A. I. & Graham, S. L. (2001). Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **42**, 2145–2152.
- Klistorner, A. I., Graham, S. L., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (1998). Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **39**, 937–950.
- Klistorner, A. I., Graham, S. L. & Martins, A. (2000). Multifocal pattern electroretinogram does not demonstrate localised field defects in glaucoma. *Doc Ophthalmol*, **100**, 155–165.
- Leguire, L. E., Rogers, G. L. & Bremer, D. L. (1991). Visual-evoked response binocular summation in normal and strabismic infants. Defining the critical period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **32**, 126–133.
- Lehmann, D. & Skrandies, W. (1979). Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemiretina systems. *Exp Brain Res*, **35**, 151–159.
- LeVay, S., Wiesel, T. N. & Hubel, D. H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol*, **191**, 1–51.
- Lindenberg, T., Horn, F. K. & Korth, M. (2003). Multifokales Steadystate-Musterwechsel-ERG bei Glaukom-Patienten. *Ophthalmologe*, **100**, 453–458.
- Lund, J. S. (1988). Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, **11**, 253–288.
- Marmarelis, V. Z. (1977). A family of quasi-white random signals and its optimal use in biological system identification. Part I: theory. *Biol Cybern*, **27**, 49–56.

- McCulloch, D. L. & Skarf, B. (1991). Development of the human visual system: monocular and binocular pattern VEP latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **32**, 2372–2381.
- McKerral, M., Lachapelle, P., Tremblay, F., Polomeno, R. C., Roy, M. S., Beneish, R. & Lepore, F. (1995). Monocular contribution to the peak time of the binocular pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, **91**, 181–193.
- Miele, D. L., Odel, J. G., Behrens, M. M., Zhang, X. & Hood, D. C. (2000). Functional bitemporal quadrantanopia and the multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol*, **20**, 159–162.
- Miller, K. D., Keller, J. B. & Stryker, M. P. (1989). Ocular dominance column development: analysis and simulation. *Science*, **245**, 605–615.
- Mitchell, K. W., Howe, J. W. & Spencer, S. R. (1987). Visual evoked potentials in the older population: age and gender effects. *Clin Phys Physiol Meas*, **8**, 317–324.
- Purpura, K., Kaplan, E. & Shapley, R. M. (1988). Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **85**, 4534–4537.
- Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Elsevier, New York, Amsterdam, London.
- Regan, D. & Spekreijse, H. (1986). Evoked potentials in vision research 1961–86. *Vision Res*, **26**, 1461–1480.
- Rudvin, I., Valberg, A. & Kilavik, B. E. (2000). Visual evoked potentials and magnocellular and parvocellular segregation. *Vis Neurosci*, **17**, 579–590.
- Schmidt, R. (1995). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, second edition.
- Schmidt, R. & Thews, G. (1995). *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 26th edition.

- Shallo-Hoffmann, J. & Apkarian, P. (1993). Visual evoked response asymmetry only in the albino member of a family with congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **34**, 682–689.
- Shapley, R., Kaplan, E. & Soodak, R. (1981). Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. *Nature*, **292**, 543–545.
- Shea, S. L., Aslin, R. N. & McCulloch, D. (1987). Binocular VEP summation in infants and adults with abnormal binocular histories. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **28**, 356–365.
- Shiells, R. A. & Falk, G. (1999). Contribution of rod, on-bipolar, and horizontal cell light responses to the ERG of dogfish retina. *Vis Neurosci*, **16**, 503–511.
- Shimojo, S., Bauer, J., J., O’Connell, K. M. & Held, R. (1986). Pre-stereoptic binocular vision in infants. *Vision Res*, **26**, 501–510.
- Sieving, P. A., Murayama, K. & Naarendorp, F. (1994). Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci*, **11**, 519–532.
- Sloper, J. J. & Collins, A. D. (1998). Reduction in binocular enhancement of the visual-evoked potential during development accompanies increasing stereoacuity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, **35**, 154–158.
- di Summa, A., Fusina, S., Bertolasi, L., Vicentini, S., Perlini, S., Bongiovanni, L. G. & Polo, A. (1999). Mechanism of binocular interaction in refraction errors: study using pattern-reversal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, **98**, 139–151.
- di Summa, A., Polo, A., Tinazzi, M., Zanette, G., Bertolasi, L., Bongiovanni, L. G. & Fiaschi, A. (1997). Binocular interaction in normal vision studied by pattern-reversal visual evoked potential (PR-VEPS). *Ital J Neurol Sci*, **18**, 81–86.

- Sutija, V. G., Ficarra, A. P., Paley, R. T., Zhang, H., Solan, H. A. & Wurst, S. A. (1990). Age and binocular advantage: A VEP assessment. *Optom Vis Sci*, **67**, 111–116.
- Sutter, E. E. (1987). A practical nonstochastic approach to nonlinear time-domain analysis. In *Proceedings, Biomedical Stimulations Resource, Advanced Methods of Physiological System Modeling*, 303–315. Biomedical Simulations Resource, Los Angeles: University of Southern California.
- Sutter, E. E. (1988). Field topography of the visual evoked response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **29 (Suppl.)**, 433.
- Sutter, E. E. (1991). The fast m-transform: A fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Siam J Comput*, **20**, 686–694.
- Sutter, E. E. (1992). A deterministic Approach to nonlinear Systems Analysis. In R. B. Pinter & N. Bahram, eds., *Nonlinear Vision: Determination of Neural Receptive Fields, Function, and Networks*, 171–220. CRC Press, Boca Ranton, Ann Arbor, London, Tokyo.
- Sutter, E. E. (2000). The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol*, **100**, 49–75.
- Sutter, E. E. (2001). Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res*, **41**, 1241–1255.
- Sutter, E. E. & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vision Res*, **32**, 433–446.
- Tabuchi, H., Yokoyama, T., Shimogawara, M., Shiraki, K., Nagasaka, E. & Miki, T. (2002). Study of the visual evoked magnetic field with the m-sequence technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **43**, 2045–2054.
- Tassinari, G., Campara, D., Balercia, G., Chilosi, M., Martignoni, G. & Marzi, C. A. (1994). Magno- and parvocellular pathways are segregated in the human optic tract. *Neuroreport*, **5**, 1425–1428.

- Tian, N. & Slaughter, M. M. (1995). Correlation of dynamic responses in the ON bipolar neuron and the b-wave of the electroretinogram. *Vision Res*, **35**, 1359–1364.
- Valberg, A. & Rudvin, I. (1997). Possible contributions of magnocellular- and parvocellular-pathway cells to transient VEPs. *Vis Neurosci*, **14**, 1–11.
- Wang, L., Barber, C., Kakigi, R., Kaneoke, Y., Okusa, T. & Wen, Y. (2001). A first comparison of the human multifocal visual evoked magnetic field and visual evoked potential. *Neurosci Lett*, **315**, 13–16.
- Wong, A. M. & Sharpe, J. A. (1999). Representation of the visual field in the human occipital cortex: a magnetic resonance imaging and perimetric correlation. *Arch Ophthalmol*, **117**, 208–217.
- Zhang, X., Hood, D. C., Chen, C. S. & Hong, J. E. (2002). A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Doc Ophthalmol*, **104**, 287–302.
- Zierler, N. (1959). Linear recurring sequences. *J Soc Ind Appl Math*, **7**, 31–48.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F. Grehn danke ich für die Überlassung des Themas.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. F. Schardt bedanken. Für die Übernahme des externen Gutachtens danke ich Herrn Prof. Dr. Hans Strasburger.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Thomas Meigen für die sehr intensive Betreuung der gesamten Arbeit und für die Fähigkeit, sein Team mit Lob und Kritik jederzeit zu motivieren. Er stand stets mit Rat und Tat zur Seite. Zusätzlich möchte ich mich beim gesamten elektrophysiologischen Team für die freundliche Atmosphäre bedanken. Besonders Frau Anneliese Friedrich war mir bei meinen multifokalen Messungen eine große Hilfe.

Großer Dank gilt auch meiner gesamten Familie, die mir den zeitlichen Rahmen dieser Arbeit ermöglichte und besonders meiner Frau, die mir mit konstruktiver Kritik und Ratschlägen zur Seite stand und mich immer wieder für die Arbeit motivierte.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich schließlich allen 30 Probanden aussprechen, die sich für die zeitintensiven und anstrengenden Messungen zu Verfügung gestellt haben und mir diese Arbeit erst ermöglichten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Mathias Krämer
geboren am 11.04.1974 in Mannheim
verheiratet, zwei Kinder,
Fünf und drei Jahre alt

Schulbildung und Zivildienst

Grundschule Neu-Ulm/Pfuhl	1980-1984
Bertha-von-Suttner-Gymnasium Neu-Ulm	1984-1993
Abitur Juli 1993	

Zivildienst im Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Ulm	1993-1995
---	-----------

Hochschulbildung

1995-2003

Studium der Humanmedizin an der Bayerischen
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Examina

Physikum	25.03.1997
1.Staatsexamen	24.03.1998
2.Staatsexamen	03.04.2001
3.Staatsexamen	27.05.2003

Famulaturen

Deutsches Herzzentrum Berlin, Abteilung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, <i>Prof. Dr. med. R. Hetzer</i>	01.10.-31.10.97
---	-----------------

Chirurgische Universitätsklinik Würzburg Abteilung Röntgendiagnostik, <i>Prof. Dr. med. G. Schindler</i>	06.09.-03.10.99
---	-----------------

Missionsärztliche Klinik Würzburg Innere Medizin, <i>Prof. Dr. med. B. Jany</i>	01.03.-31.03.00
--	-----------------

Kinderklinik am Mönchberg Würzburg 01.04.-30.04.00
Dr. med. G. Fricke

Internistisch-nephrologische Praxis und Dialysezentrum Ulm 01.09.-15.09.00
Dr. med. R. Krämer

Praktisches Jahr

1.Tertial Betriebsärztliche Untersuchungsstelle 13.08.-02.12.01
der Universität Würzburg, *Prof. Dr. med. F. Schardt*

2.Tertial Missionsärztliche Klinik Würzburg 22.04.-11.08.02
Innere Medizin, *Prof. Dr. med. B. Jany*

3.Tertial Chirurgische Klinik und Poliklinik 12.08.-01.12.02
der Universität Würzburg, *Prof. Dr. med. A. Thiede*

Promotion seit März 2000

„Binokulare Steigerung und geschlechtsspezifische Unterschiede im multifokalen VEP mit Mehrkanal-Messung.“ im Labor von
Dr. rer. nat. T. Meigen in der Augenklinik der Universität
Würzburg, Promotor *Prof. Dr. med. F. Grehn*

Berufserfahrung

Tätigkeit als anästhesistischer Assistenzarzt 01.09.03-29.02.04
in der Theresienklinik Würzburg

Tätigkeit als chirurgischer Assistenzarzt seit März 2004
in der Theresienklinik Würzburg

Würzburg, den 24. Januar 2005

Mathias Krämer