

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Das multifokale Musterelektroretinogramm
bei Patienten mit Glaukom und
Neuritis Nervi Optici**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Sandra Stiefelmeyer

aus

Kirchheim a. d. Teck

2002

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter Prof. Dr. med Thomas Berninger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. ten Bruggencate

Prof. Dr. A. Straube

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. Günther Rudolph

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2002

Inhaltsverzeichnis

1. Problemstellung	3
2. Grundlagen.....	4
2.1 Entwicklung des Musterelektroretinogramms	4
2.2 Das Musterelektroretinogramm (MERG).....	5
2.2.1 Messverfahren beim Musterelektroretinogramm	6
2.2.2 Ableitung des Musterelektroretinogramms.....	9
2.3 Klinische Anwendung des Musterelektroretinogramms.....	9
2.4 Das Musterelektroretinogramm bei Glaukom.....	10
2.5 Multifokale Stimulation am Beispiel des multifokalen Elektroretinogramms (mfERG).....	11
2.5.1 Multifokales Elektroretinogramm (mfERG).....	11
2.5.2 Funktionsweise der binären m-Sequenz	15
3 Methodik	17
3.1 Multifokales Musterelektroretinogramm (mfMERG)	17
3.1.1 Versuchsaufbau.....	20
3.1.2 Messparameter	21
3.2 Farbsinnuntersuchung.....	22
3.2.1 Arden-Computergraphik-Farbttest	23
3.2.2 Untersuchungsablauf.....	23
3.2.3 Der zentrale Farb-Kontrastwert.....	24
3.2.4 Der periphere Farb-Kontrastwert	24
3.3 Versuchspersonen.....	25
3.4 Statistische Auswertung	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Fallbeispiel glaukomatöser Veränderungen.....	28
4.2 Fallbeispiel einer Neuritis Nervi Optici	31

4.3 Gruppenvergleich der Veränderungen der Patienten mit Glaukom und Neuritis Nervi Optici.....	32
4.3.1 Amplituden	32
4.3.2 Latenzen.....	38
4.4 Korrelation von mfMERG und Aulhornstadien.....	43
4.5 Entwicklung eines prädiktiven Modells zur Glaukomfrüherkennung	46
4.6 Arden-Farbttest bei Glaukom und Neuritis Nervi Optici.....	48
5 Diskussion.....	50
5.1 Gruppenunterschiede im mfMERG	50
5.2 Eignung des mfMERG zur Glaukomfrüherkennung	53
5.3 Nutzen des mfMERG bei Neuritis Nervi Optici (NNO)	54
5.4 Einfluss des Distorsionfaktors	55
5.5 Vergleich des mfMERGs mit dem 2. Kernel des mfERG.....	56
5.6 Streulichteinflüsse	57
5.7 Stellenwert des Arden-Farbttestes.....	58
6 Zusammenfassung	59
7 Abbildungsverzeichnis	60
8 Tabellenverzeichnis	61
9 Literaturverzeichnis	62
Danksagung	74
Tabellarischer Lebenslauf	75

1. Problemstellung

Der Funktionsverlust beim chronischen Glaukom resultiert aus dem Untergang von retinalen Ganglienzellen. Jedoch erscheint ein messbarer Gesichtsfeldausfall erst relativ spät. Nach neueren Schätzungen müssen mindestens 25 % - 35 % der Ganglienzellen zerstört sein, bevor sich mittels automatisierter Schwellentestung Abnormalitäten im Gesichtsfeld nachweisen lassen (Kerrigan-Baumrind et al., 2000; Quigley et al., 1983). Aus diesem Grund besteht nach wie vor ein beträchtliches Interesse an der Entwicklung sensitiverer und verlässlicher Methoden zur Glaukomfrüherkennung.

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass sich die Aktivität von Ganglienzellen mittels der elektrophysiologischen Untersuchungsmethode des Musterelektroretinogramms messen lässt (Arden et al., 1982; Wanger und Persson, 1983; Holder, 1987; Zrenner et al., 1988; Trick et al., 1992; Bach et al., 1992; Falsini et al., 1992). In der Anwendung dieser Methode bei Glaukompatienten zeigt sich, dass eine Amplitudenreduktion auftritt und signifikant mit zunehmender Exkavation der Papille, einer Abnahme des neuroretinalen Randsaumes und mit zunehmenden Gesichtsfelddefekten korreliert (Wanger und Persson, 1983; Korth et al., 1987; Bach und Funk, 1993).

Seit 1992 gibt es die Möglichkeit durch den Einsatz einer binären Funktion, genannt binäre m-Sequenz bzw. multifokale Stimulation, nicht nur flächenabhängige, sondern auch ortsabhängige Schädigungen zu diagnostizieren. Diese Stimulationsmethode wurde erstmals von Sutter und Tran (1992) beim fokalen ERG eingesetzt. Verwendet man die gleiche Methode beim Musterelektroretinogramm, so erhält man das multifokale Musterelektroretinogramm (mfMERG). Mittels dieser Untersuchungstechnik ist es nun erstmals möglich, lokale Störungen der Ganglienzellschicht genauer zu beurteilen.

Ziel dieser Untersuchung war es herauszufinden, welche Veränderungen im multifokalen Musterelektroretinogramm bei Glaukom auftreten, und inwiefern die Methode zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung bei Glaukompatienten geeignet ist. Darüber hinaus sollten Veränderungen bei Patienten mit Sehnervenentzündung (Neuritis Nervi Optici) untersucht werden. Als zusätzliche Methode wurde bei beiden Patientengruppen der Farbttest nach Arden (Arden et al., 1988) angewandt.

2. Grundlagen

2.1 Entwicklung des Musterelektroretinogramms

Eine Musterstimulation bei der Ableitung eines Elektro-retinogramms (ERG) wurde erstmals von Riggs et al. (1964) beschrieben. Das verwendete Muster war ein schwarz-weißes Gitter welches von schwarz nach weiß und umgekehrt wechselte. Riggs und Mitarbeiter (1964) gingen davon aus, dass durch diese Art von Reiz die lokale Leuchtdichte gleich bleibt und somit sich nicht von dem Helligkeits-ERG unterscheidet. Ihre Überlegung wurden durch Untersuchungen von Spekrijse et al. (1973 a,b) bestätigt. Andere Gruppen glaubten, die gewonnene Ableitung repräsentiere sogenannte „ON“ - und „OFF“ - Komponenten. Die „ON“ - Antwort des konventionellen ERGs wird dabei von den Müllerzellen generiert. Die „OFF“ - Antwort stammt von zwei verschiedenen Systemen des Auges: einer Hornhaut - negativen Welle, die das Ende der „ON“ - Antwort signalisiert und einer Hornhaut - positiven Welle, die durch das schnelle Ende des Zapfenpotentials erzeugt wird. Mit der Zeit jedoch mehrten sich Berichte über reduzierte oder erloschene Muster-ERGs bei Optikusatrophien, während das Helligkeits-ERG hierbei unverändert blieb. Diese Befunde ließen vermuten, dass das Muster-ERG in einer anderen Netzhautschicht generiert wird. Groneberg und Treping (1980) beschrieben erstmals einen Zusammenhang des Muster-ERG (MERG) mit der Ganglienzellschicht. Sie untersuchten einen 55 jährigen Mann mit einer Verletzung des Sehnerven. Das MERG wurde drei Tage und drei Monate nach dem Unfall aufgenommen. Anfangs zeigten das MERG und das Blitz-ERG normale Antworten, nach drei Monaten jedoch war das MERG reduziert, während das Blitz-ERG unverändert normal blieb. Dawson et al. (1982) berichtete von ähnlichen Resultaten. Maffei und Fiorentini (1981, 1982) untersuchten eine Katze vor und nach unilateraler Transsektion des Sehnerven. Wieder zeigte sich anfangs ein normales MERG und Blitz-ERG, während sich nach 4 Monaten keine Antwort mehr im MERG bei normalem Blitz-ERG ableiten ließ. Detailliertere Untersuchungen führten Maffei und Mitarbeiter (1985) etwas später an der Netzhaut von Primaten durch. Er konnte zeigen, dass beim Muster-ERG anders als beim Blitz-ERG die dritte neuronale Schicht, sprich die Ganglienzellschicht, für die Antwort entscheidend ist. Auch Holländer et al. (1984), Dawson et al. (1986), Berninger (1990) und Harrison et al. (1987) berichteten von erloschenen MERGs bei Erkrankungen des Sehnerven.

2.2 Das Musterelektroretinogramm (MERG)

Mittels Darbietung von Musterreizen (z.B. Schachbrettmuster), bei denen sich die hellen und dunklen Felder vertauschen, ist es möglich, von der Hornhaut bzw. Bindehaut ein elektrisches Signal abzuleiten. Das abgeleitete Signal stammt von den retinalen Ganglienzellen (Groneberg und Treping, 1980; Maffei und Fiorentini, 1981; Sieving und Steinberg, 1985, 1987; Zrenner et al., 1987; Bach et al., 1992). Diese korneal oder konjunktival abgeleiteten MERG-Potentiale sind gekennzeichnet durch sehr niedrige Amplituden (Kirkham und Coupland, 1983; Johnson et al., 1989). Durch Umgebungsspannungen, zerebrale sowie vor allem motorische Potentiale wie z.B. Lidschläge, Augenbewegungen, Sprechen, überlagern sich die Rohamplituden erheblich. Erst durch die computergestützte Auswertung (Artefaktunterdrückung und Mittelung der Amplituden) kann das MERG-Potential stabil isoliert werden. Die mittlere Helligkeit bleibt beim MERG gleich und somit gleichen sich die On - und Off - Antworten gegenseitig aus.

Folgende Reizparameter des MERG beeinflussen die Amplituden:

1. Reizfläche
2. Ortsfrequenz/Karogröße
3. Helligkeit
4. Kontrast
5. Intensität

(Literatur siehe unter Punkt 2.3)

Die Pupillenweite, Medientrüben, das Alter und der Visus des Patienten sind weitere bekannte Einflussfaktoren auf die Amplitude des MERG.

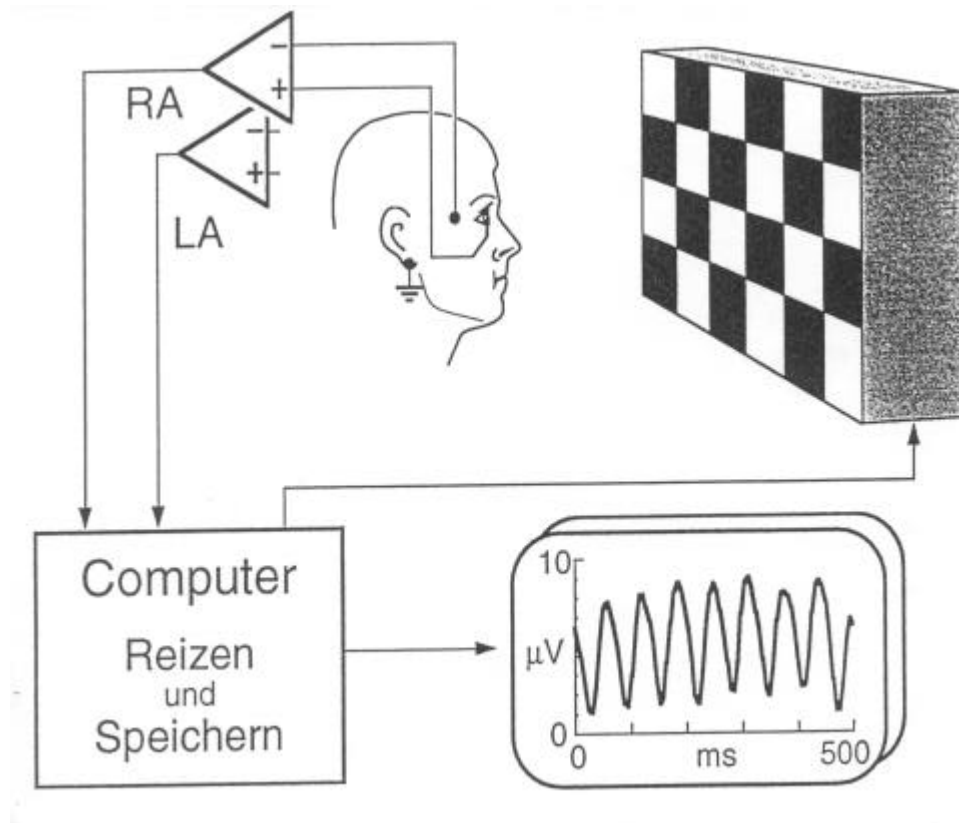


Abbildung 1: Schematische Darstellung der MERG-Ableitung
Dem Patienten wird über einen Bildschirm ein alternierendes Schachbrettmuster als Stimulus dargeboten. Die evozierten Netzhautpotentiale werden über Fadenelektroden von der Bindehaut abgeleitet und ein Computer wertet die Rohamplituden aus.

(entnommen aus Pfeiffer et al., 1991).

2.2.1 Messverfahren beim Musterelektroretinogramm

Man unterscheidet zwei prinzipielle Ableitungsmethoden für das Muster-ERG, die in der Frequenz des Musterwechsels differieren: eine „transiente“ oder „steady-state“ Antwort. Bei einer Umkehrfrequenz des dargebotenen Musters unter 5 Hz erhält man eine transiente, bei einer Frequenz über 5 Hz eine „steady-state“ Antwort.

Amplituden:

Ein transiente Antwort wird beobachtet, wenn die vorhergehende Antwort abgeschlossen ist und erst danach ein Musterwechsel stattfindet (daher „transient“ = vorübergehend). Man findet drei Hauptausschläge der abgeleiteten Kurve (siehe Abb. 2). Die Ausschläge werden in ein N-35 bei 35 ms, in ein P-50 bei 50 ms und in ein N-95 bei 95 ms unterteilt, wobei P für „positiv“ und N für „negativ“ steht.

Zur Auswertung der P-50 und N-95 Komponenten sind jeweils zwei Methoden üblich:

- Für P-50: Die Messung der positiven Komponente erfolgt von der Grundlinie oder von der ersten frühen negativen Antwort aus zum positiven Ausschlag bei 50 ms (P-50 und N-35 nach Holder, 1987)

- Für N-95: Die negative Komponente bei 95 ms (N-95 nach Holder, 1987) wird bestimmt durch die Messung vom Maximum der P-50 Antwort zum Maximum der N-95 Antwort oder von der Grundlinie bis zum Maximum der N-95 Antwort. Erfolgt die Messung von der Grundlinie, ist die N-95 Komponente bei Änderung der P-50 Komponente nicht automatisch mitbetroffen.

Die letztere der beiden Auswertungen ist zwar zu bevorzugen. Jedoch wird in vielen Laboratorien die N-95 Komponente von der Spitze des P-50 Peaks bis zum anschließenden Tal der N-95 Komponente gemessen, da die Amplituden des MERGs klein sind, durch Augen- und Muskelbewegungen leicht beeinflussbar sind, sowie sich die Grundlinie leicht verschiebt.

Wird nun die Reizfrequenz erhöht, so kommt es zu einer sinuswellenartigen „steady-state“ Antwort (konstanter Zustand). Die Amplitude wird dann entweder von der Spitze bis zum Tal ausgemessen oder mittels schneller Fourier-Analyse ausgewertet. Die sogenannte zweite Komponente (sie entspricht der doppelten Reizfrequenz) ist Muster-spezifisch (Odom et al., 1982/3; Odom und Norica, 1984; Baker und Hess, 1984; Hess und Baker, 1984). Der Vorteil der steady-state Antwort liegt in der kürzeren Ableitungszeit für den Patienten. Nachteilig ist, dass P-50 und N-95 Komponenten nicht mehr unterscheidbar sind.

Dies ist insofern nachteilig, als bekannt ist, dass die P-50 Komponenten eher retinale Erkrankungen und N-95 Komponenten eher Optikuserkrankungen betreffen (Holder, 1987). Die negative Komponente wird überwiegend von der juxtafoveolaren Region beeinflusst und die positive, also der leuchtdichte-spezifische Teil wird überwiegend von der Peripherie, sprich der äußeren Netzhaut generiert (Drasdo et al., 1987a,c; Drasdo und Cox, 1987b).

Latenzen:

Als Latenz wird die Zeit zwischen Reizung und Reizantwort bezeichnet. Für jede Komponente wird eine Latenz angegeben. Beim MERG sind die Latenzen der beiden Komponenten sehr stabil und konstant (Berninger und Arden, 1988). Nur wenige Studiengruppen berichten über Veränderungen der Latenzen, welche schwer in ihrer Aussage einordenbar sind. So berichten etwa Marx et al. (1988) über signifikante Verzögerungen der P-50 Latenz bei Patienten mit okulärer Hypertension und Glaukom, Howe und Mitchell (1984) über Verzögerungen der N95 Latenzen bei Patienten mit chronischem Glaukom. Holder (1987) beschrieb signifikante P-50 Verzögerungen bei Netzhautablösungen, entzündlichen Retinopathien, Venenastverschlüsse, Refraktionsfehlern und bei Patienten mit Myxödem.

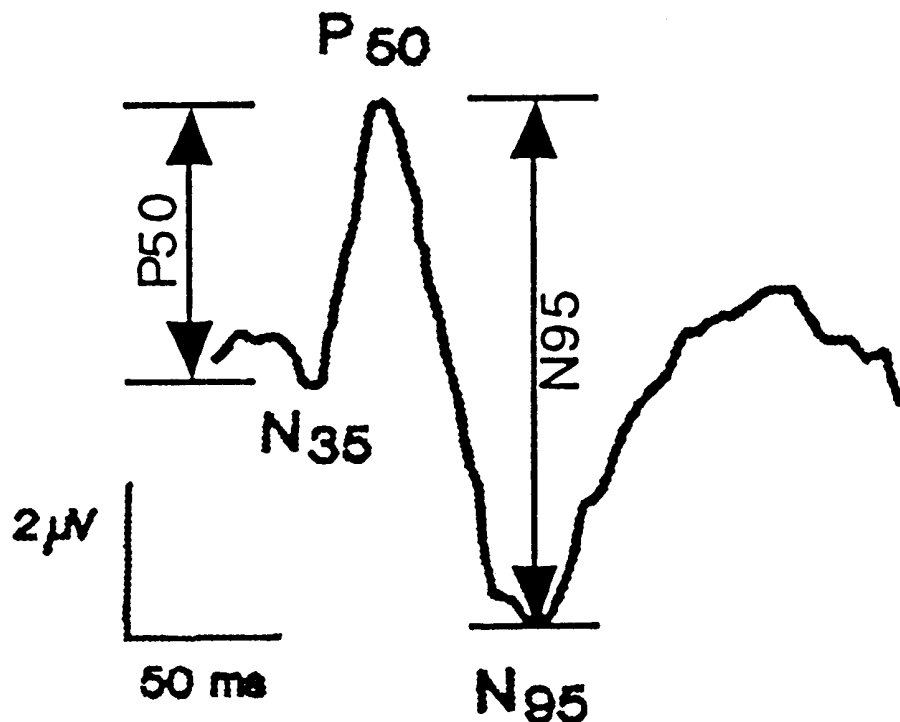


Abbildung 2: Normales transientes Muster-ERG mit den drei Hauptauschlägen und den auszuwertenden Komponenten, N-35, P-50 und N-95 (Pfeile) (aus Berninger und Arden, 1988).

2.2.2 Ableitung des Musterelektroretinogramms

Elektroden:

Um ein Muster-ERG abzuleiten, muss der Patient bequem sitzen und eine gute Sicht auf den Bildschirmmonitor haben. Aus diesem Grund werden leichtgewichtige, zarte Elektroden, bestehend aus verschiedenen Materialien, eingesetzt. Die am häufigsten eingesetzten Typen sind die Goldfolienelektroden (Arden et al., 1982), DTL-Elektroden (nach den Erfindern Dawson, Tricks und Litzkow, 1979) und die sogenannten Burian-Allen-Linsen (Burian und Allen, 1954), welche auf die Hornhaut aufgesetzt werden.

Korneale Elektrodenposition:

Die Variabilität in der Ableitung eines MERG kann zunehmen, wenn die Elektrodenposition wechselt. Bei den DTL-Elektroden besteht die Gefahr eines Verrutschens in die untere Fornix conjunctivae, während Goldfolienelektroden eher beim Blinzeln nach lateral verrutschen. In beiden Fällen fällt die Spannung der aufgenommenen Antworten ab.

Referenzelektroden:

Die Amplituden des MERG sind sehr klein. Es besteht deshalb die Gefahr, dass Artefakte, wie photoelektrische Effekte und kortikale Potentiale die Antworten stören. Hess und Baker (1984) berichteten, dass die Kontamination des MERG durch kortikale Potentiale weniger als 10 % beträgt, wenn die Referenzelektrode auf der ipsilateralen Schläfenseite lokalisiert ist sowie beide Komponenten des MERG evaluiert werden oder wenn steady-state Bedingungen vorherrschen (Hess und Baker, 1984, Yanashima et al., 1986; Berninger, 1986).

2.3 Klinische Anwendung des Musterelektroretinogramms

Indikationen zur Anwendung des MERG sind Makulaerkrankungen sowie Optikusschäden oder Untersuchungen zum Ausschluss von Simulation beziehungsweise Aggravation. Die Hauptindikation für

das MERG stellt die Erkennung von frühen glaukomatösen Schäden dar. Beim Glaukom kommt es zum Untergang von Axonen am Sehnerv und von retinalen Nervenfasern, die letztlich zu fortschreitenden Gesichtsfeldausfällen führen. Allerdings müssen mindestens 25 % - 35 % der Nervenfasern verloren sein, bevor sich auch mit der modernen automatischen Schwellenwert-Perimetrie eine Abnormalität nachweisen lässt (Kerrigan-Baumrind et al., 2000). Deshalb ist es klinisch bei normalem Gesichtsfeld und nur dezenten Veränderungen des Sehnervkopfes oft schwer zu entscheiden, ob es sich um eine sogenannte okuläre Hypertension oder bereits um ein frühes Glaukomstadium handelt.

Das Muster-ERG kann hier helfen, in frühen Stadien die beginnende Schädigung zu erkennen. Es kommt im Vergleich zu Normalprobanden zu einer Reduktion der Amplituden (Wanger und Persson, 1983; Papst et al., 1984; Trick, 1985; Ringens et al., 1986; Price et al., 1988). Hess und Mitarbeiter (1986) berichteten, dass bei Schäden in der zentralen Netzhaut (Fovea) vor allem den Verlust der Kontrastempfindlichkeit für feine Muster im Vordergrund steht. Bei Schäden im Bereich der Parafovea werden bei mittleren, bei Schäden in der Netzhautperipherie werden bei groben Mustern Verluste in der Kontrastempfindlichkeit beobachtet (Porciatti et al., 1987; Marx et al., 1988).

Bei Patienten mit Erhöhung des intraokulären Drucks aber ohne nachweisbare Gesichtsfeldausfälle lassen sich Veränderungen im MERG nachweisen (Trick, 1987; Wanger und Persson, 1987; Weinstein et al., 1988). Um den Teil dieser Patienten zu bestimmen, die im weiteren Verlauf Sehnervenschäden und Gesichtsfeldausfälle entwickeln, ist das MERG als Frühdiagnose-Instrument geeignet (Wanger und Persson, 1985; Pfeiffer et al., 1993). Histologische Untersuchungen von Quigley und Addicks (1980) zeigten, dass beim chronischen Glaukom zunächst Y-Ganglienzellen, die mehr extrafoveal liegen, zerstört werden. Die Y-Ganglienzellen gehören zum magnozellular System und besitzen eine nicht-lineare Verschaltung. Diese Nicht-Linearität ist Voraussetzung, damit sich auf Musterumkehrreize elektrische Potentiale von der Netzhaut ableiten lassen. Dies weist darauf hin, dass das Muster-ERG ein empfindlicher Indikator für derartige glaukomatöse Schäden ist.

2.4 Das Musterelektretinogramm bei Glaukom

Das Musterelektretinogramm ist seit längerem als Hilfsmittel für die Frühdiagnostik des Glaukom etabliert (Groneberg und Treping, 1980; Maffei und Fiorentini, 1981; Zrenner et al., 1987; Bach et al.,

1992). Die auffälligste Veränderung im Vergleich zu Normalprobanden sind die Amplitudenreduktionen. Es zeigt sich bei kleineren Karomustern ($0,8^\circ$) eine größere Amplitudenreduktion als bei großen Karomustern (15°) (Bach et al., 1988; Pfeiffer et al., 1993). Theoretisch sollte die Reduktionen der Amplituden bei kleinen Karomustern direkt proportional zum Ganglienzellverlust sein, wie sich aus histologischen Untersuchungen folgern lässt (Johnson et al., 1989). Für die Zeitfrequenz, d.h. die Anzahl der Musterwechsel ist bekannt, dass es bei Einsatz von hohen Frequenzen (16 Wechsel / s) zu einer größeren Amplitudenreduktion kommt als bei niedrigen (7 Wechsel / s) Frequenzen (Bodis-Wollner, 1989; Price et al., 1988; Bach und Speidel-Fiaux, 1989). Die Latenzen der zwei MERG-Komponenten sind beim Glaukom sehr stabil und kaum reduziert (Berninger und Arden, 1988). Nur wenige Forschungsgruppen berichten einen Trend zu längeren Latenzen, die jedoch klinisch unbedeutend sind (Howe und Mitchell, 1984; van Lith et al., 1984; Trick, 1985).

Setzt man all diese Erkenntnisse um, so lässt sich schlussfolgern, dass um einen glaukomatösen Schaden zu diagnostizieren, kleine Karomuster mit hoher Wechselfrequenz am besten geeignet sind. Als primäres Kriterium ist die Auswertung der Amplituden am ehesten erfolgsversprechend. Dennoch ist aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der MERG-Amplituden im Einzelfall die Diagnose eines Glaukomschadens nicht einfach (Price et al., 1988; Johnson et al., 1989). Die Standards der Durchführung und Auswertung des MERG sind inzwischen international einheitlich von der „International Society for Clinical Electrophysiology of Vision“, kurz ISCEV, festgelegt (Bach et al., 2000).

2.5 Multifokale Stimulation am Beispiel des multifokalen Elektroretinogramms (mfERG)

2.5.1 Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)

Das multifokale Elektroretinogramm wurde von Sutter und Tran (1992) entwickelt. Es erlaubt eine räumliche Kartierung der lokalen Netzhautfunktion des hinteren Augenpols. Während der Ableitung des mfERG fixiert der Patient das Zentrum auf einem Bildschirm. Das darauf dargebotene Stimulusbild besteht aus aneinandergrenzenden hexagonalen Elementen, die meist von innen nach außen mit wachsender Fläche – in etwa invers zur Zapfendichte

der Retina (1:4) – dargeboten werden (Abb. 5 links oben). Meistens werden 61 Hexagone als Stimulus verwendet und mit einem 21 Zoll-Monitor in ca. 30 cm Abstand dargeboten. Damit werden ca. 48° des Gesichtsfeldes = Blickwinkel von 24° erfasst. Die Untersuchung erfolgt in diagnostischer Mydriasis bei ausgeglichenem Refraktionsfehler. Zur Ableitung des multifokalen ERG werden überwiegend DTL-Elektroden verwendet (Bach, 1998). Die abgeleiteten kornealen Potentiale werden circa 100.000 - 200.000fach verstärkt und mit einem Bandpass 10-100 Hz gefiltert. Die Untersuchung dauert insgesamt zwischen 4 und 16 Minuten und ist unterteilt in mehrere Sequenzen mit dazwischen liegenden Pausen. Eventuelle Augenbewegungen werden im vom Auge abgeleiteten Rohsignal erkannt, extrahiert und die Fixation kontinuierlich überwacht.

Die zur Stimulation gezeigten Elemente sind entweder weiß oder schwarz mit einem Kontrast von fast 100%. Im zeitlichen Verlauf ändern die Sechsecke, folgend einer binären m-Sequenz, ihre Polarität. Das bedeutet, jedes Element wechselt von schwarz auf weiß oder umgekehrt, jedoch pseudo-unabhängig von den anderen Elementen. Aus dem an der Hornhaut abgeleiteten Summenpotential werden 61 lokale ERGs mit Hilfe einer Kreuzkorrelationsrechnung - genannt fast-m-Transformation (Sutter, 1991) - errechnet. Ausgewertet wird mit einer linearen Approximation der Gesamtantwort, dem sogenannten Kernel 1. Ordnung. Die Anordnung der Kurven ist analog eines Gesichtsfeldes zu lesen, das heißt die oben abgebildeten ERG-Kurven wurden von oben im Gesichtsfeld lokalisierten Stimuli evoziert und damit in der unteren Retina generiert. Aus der zapfenreichen Fovea wird die höchste Antwortdichte abgeleitet und im blinden Fleck ist eine Senke im multifokalen ERG festzustellen. Zur Peripherie hin fällt die Antwortdichte steil ab. Für die Latenzen gilt, dass die Latenzen des ersten Gipfels in der Fovea am längsten sind und mit steigender Exzentrizität ein Minimum in Ring 3 erreichen (Kretschmann et al., 1998).

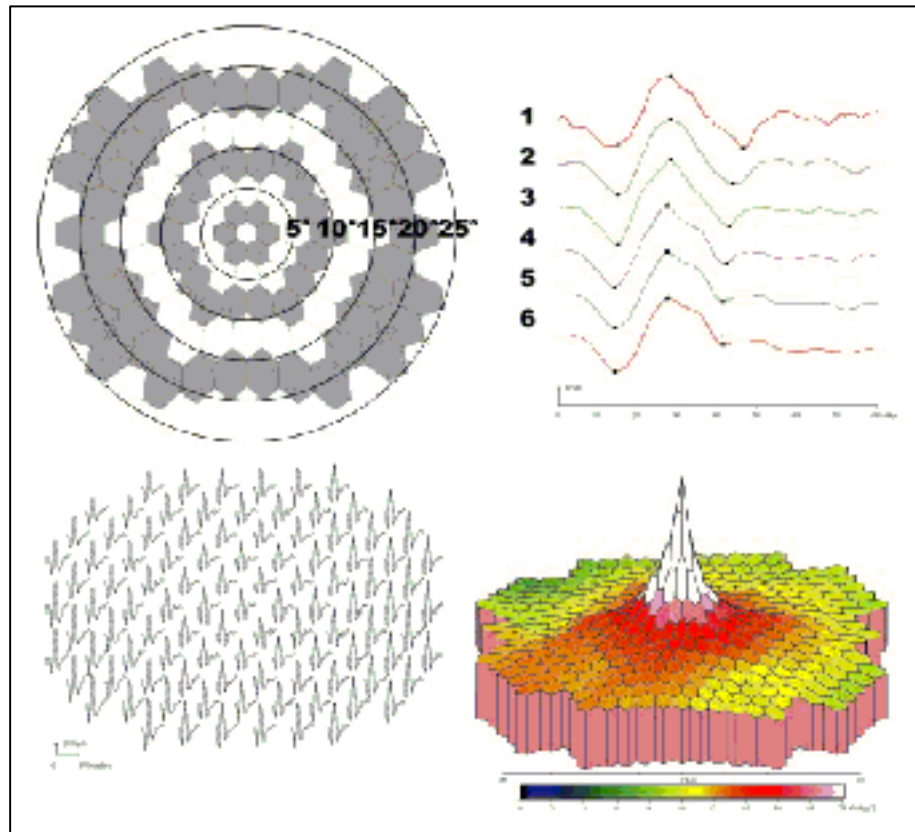


Abbildung 3: Stimulation und Auswertung beim mfERG. Links oben ist ein Stimulations- und Auswertungs-Schema mit hexagonalem Stimulationsmuster abgebildet, links unten sind die Amplitudenausschläge zu jedem Hexagon dargestellt. Rechts oben sind Ringgruppenantworten der vom Zentrum zur Peripherie jeweils zusammengefassten Hexagone und rechts unten die 3-D Darstellung der Antwortdichten gezeigt. Es handelt sich hier um ein repräsentatives Normbeispiel eines gesunden Probanden (entnommen aus Jurklies et al., 2001)

In Abbildung 4 ist der Kernel 1. Ordnung dargestellt (entnommen aus Seeliger et al., 2001). Er errechnet sich aus allen Aufnahmen. Addiert wird folgend der Präsentation des Stimulus als Blitz (z.B. Präsentation eines weißen Feldes), wenn sofort die folgende Nicht-Präsentation subtrahiert wird, so dass die Antwort des Hexagons aufgebaut wird und die der nicht gereizten Hexagone eliminiert wird. Es gibt auch einen Kernel 2. Ordnung. Er ist ein Maß inwiefern die mfERG Antwort von den aufeinanderfolgenden Blitzen beeinflusst wird. Der erste Anteil beschreibt den Effekt des vorangegangenen Blitzes und der zweite Anteil beschreibt den Effekt eines Blitzes zwei Elemente weiter. Anders dargestellt entspricht der Kernel 1. Ordnung den linearen Antworten der äußeren und mittleren Netzhautschicht –

im Normalfall der Zapfenantwort - (Hood et al., 1997) und der Kernel 2. Ordnung spiegelt die nichtlineare Aktivität der innersten Netzhautschicht wider, wobei eine Ganglienzellkomponente dargestellt werden kann (Sutter und Bearse, 1999; Sutter et al., 1999), die sogenannte Optic Nerve Head Component (ONHC).

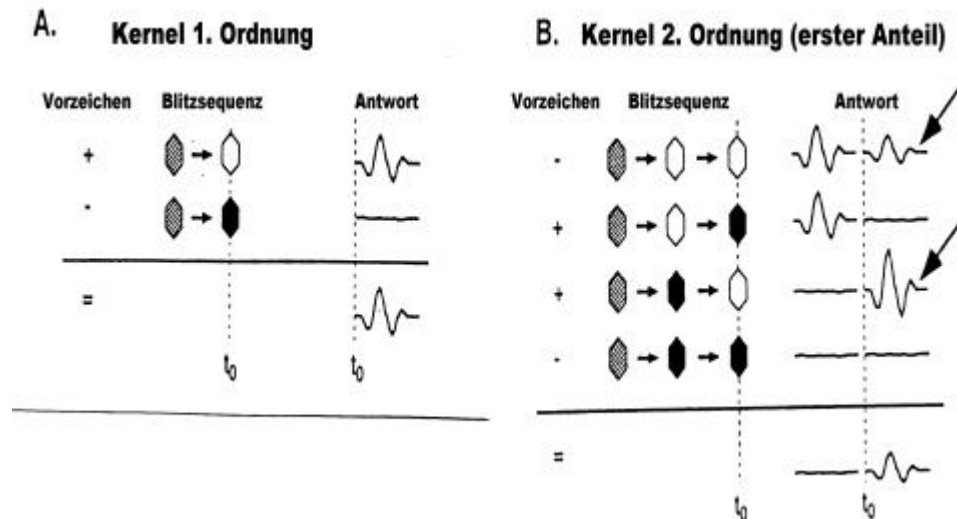


Abbildung 4: Darstellung der Herkunft des Kernels I. Ordnung (a) und des Kernels II. Ordnung (b)

(entnommen aus Seelinger et al., 2001)

Das multifokale ERG wird vor allem bei Makulaerkrankungen und hereditären Netzhauterkrankungen angewandt, bei denen typischerweise keine Veränderung im Ganzfeld-ERG auftreten. Fallstudien berichten über die Aussagekraft des mfERG in der Netzhautfunktionsdiagnostik von Retinitis Pigmentosa Patienten, Retinitis centralis serosa Patienten und von juvenilen und alterbedingten Makulopathien (Bearse und Sutter, 1996; Bearse et al., 1995; Hood und Birch, 1996; Kondo et al., 1995; Kretschmann et al., 1996; Seelinger et al., 1998). Bei verschiedenen Makulopathien zeigen sich zentral reduzierte Antworten bei normaler Peripherie (Kretschmann et al., 1998; Jurklies et al., 2001). Auch Berichte von pathologischen mfERG bei Patienten mit Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit retinalen Ödemen liegen vor (Kretschmann et al., 1998).

2.5.2 Funktionsweise der binären m-Sequenz

Die binäre m-Sequenz hat die Aufgabe, zeitliche und räumliche Unabhängigkeit zu gewährleisten, um multiple retinale Summenantworten zu erhalten. Dies wird erreicht durch einen unterschiedlichen Startpunkt innerhalb eines m-Sequenz-Zyklus, der in einer mathematisch unabhängigen, neuen m-Sequenz resultiert (Sutter, 1987).

Während der Stimulation erscheint der Monitor zuerst als flickerndes Bild, da jedes einzelne Hexagon mit einer pseudo-random Sequenz (m-Sequenz) stimuliert wird und von schwarz auf weiß wechselt. Jedes Hexagon hat eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 schwarz oder weiß zu sein. Das Stimulusbild wechselt alle 13,33 ms mit einer Frequenz von 75 Hz. Jedoch die einzelnen aufleuchtenden, weißen Elemente werden nur einige Millisekunden dargeboten. Die m-Sequenz ist in Abb. 5 schematisch dargestellt. In der Abbildung zeigt der obere doppelköpfige Pfeil auf ein Hexagon mit der Zeit 0 und der untere Pfeil zeigt auf ein schwarzes Hexagon mit ebenfalls der Zeit 0. In diesem Beispiel sind beide Hexagone während der nächsten Stimulation schwarz mit der Zeit + 1. Jedes Hexagon in der Reihe wird zwar mit der gleichen m-Sequenz stimuliert, aber sie starten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Sequenz. Die Kenntnis der m-Sequenz und der verschiedenen Startpunkte ermöglichen es, fokale Reizantworten erster und höherer Ordnung mit Hilfe einer Kreuzkorrelation zu berechnen (Sutter, 1991).

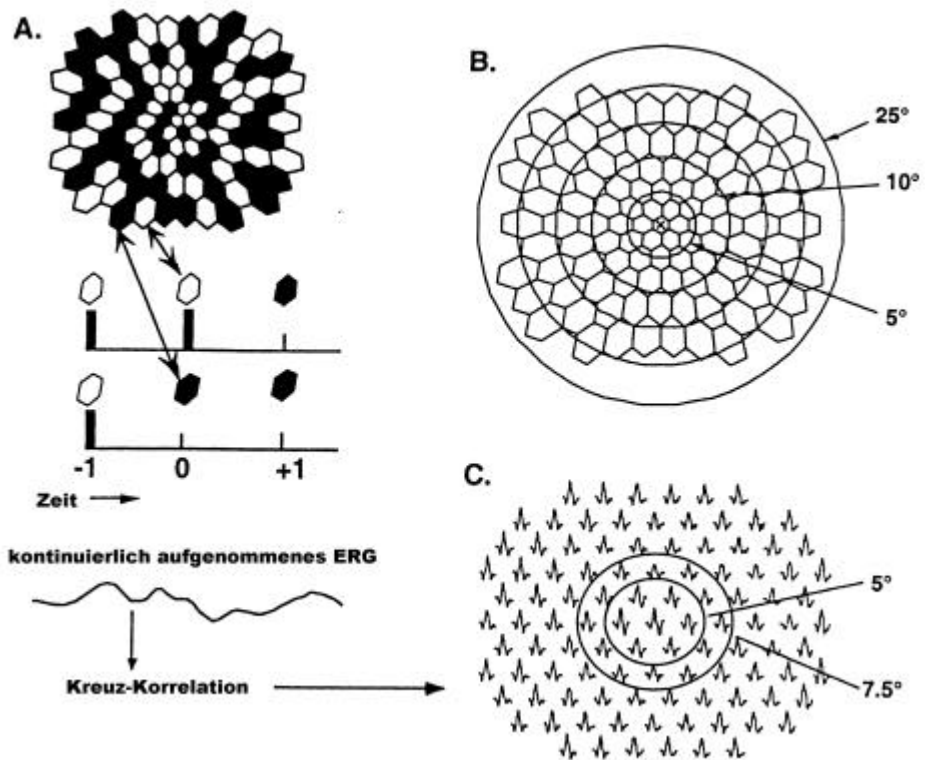


Abbildung 5: Die m-Sequenz nach Sutter

Das Stimulusbild eines mfERG besteht aus schwarz und weißen hexagonalen Feldern (A), die skaliert sind durch einen bestimmten Abstand von einem roten Fixationspunkt (B). Die Hexagone wechseln entsprechend einer pseudo-random Sequenz unabhängig voneinander von schwarz auf weiß und umgekehrt. Nach ca. 5 min. Aufnahme werden die Antworten durch eine Kreuzkorrelation in multiple, einzelne ERGs in Beziehung zu jedem Hexagon gegliedert (C).

(entnommen aus Hood et al., 2000)

3 Methodik

3.1 Multifokales Musterelektroretinogramm (mfMERG)

Das herkömmliche Musterelektroretinogramm erlaubt nur die Analyse der Ganglienzellen der gesamten Netzhaut. Für eine Untersuchung des Ortes der Ganglienzellschädigung ist es jedoch nötig, die Reaktion der einzelnen Bereiche örtlich getrennt zu messen. Eine aufeinanderfolgende Messung einzelner Bereiche würde einen so großen Zeitaufwand erfordern, dass sich die Bedingungen während der Messungen ändern würden und dass damit die einzelnen Teilergebnisse nicht mehr vergleichbar wären. Die Lösung dieses Problems ist der Einsatz der multifokalen Stimulationstechnik beim Musterelektroretinogramm, genannt multifokales MERG (mfMERG). Damit kann die Reaktion einer Vielzahl von örtlichen Bereichen der Ganglienzellen parallel und somit in einem vertretbaren Zeitraum gemessen werden.

Zur Bestimmung des Ortes der Ganglienzellschädigung wird auf einer Monitorfläche ein aus einer Vielzahl von Sechsecken, welche wiederum unterteilt sind in sechs Dreiecke, ein leuchtendes Bild erzeugt. Im Zeitverlauf wird die Helligkeit eines jeden Dreieckes durch eine dem Dreieck zugeordnete binäre m-Funktion gesteuert. Dies ergibt ein in sich flimmerndes Bild, bei dem für jeden Schritt der binären-m-Sequenz (binäre Funktion) sich eine andere Kombination der Dreiecke zeigt (Abb. 6).

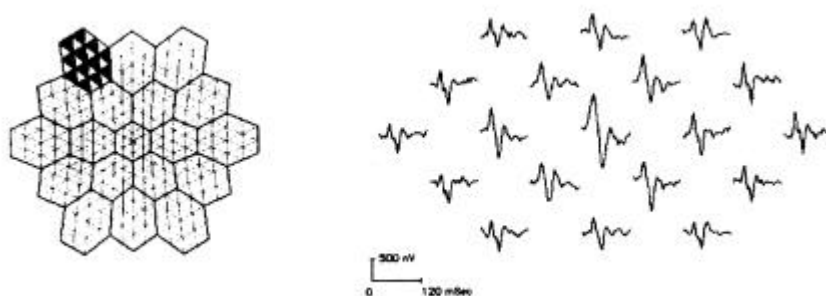


Abbildung 6: Stimulusbild eines mfMERG

Links Stimulusbild von 19 Hexagonen unterteilt in jeweils 6 Dreiecke. Rechts die zu jeder Wabe zugehörigen Ableitungen. (entnommen aus Klistorner et al., 2000)

Geräteaufbau:

Die Ableitung erfolgt mit dem Retiscan-System 3.12.16 von Roland-Consult (Wiesbaden, Deutschland). Dieses Gerät besteht aus mehreren Hauptteilen:

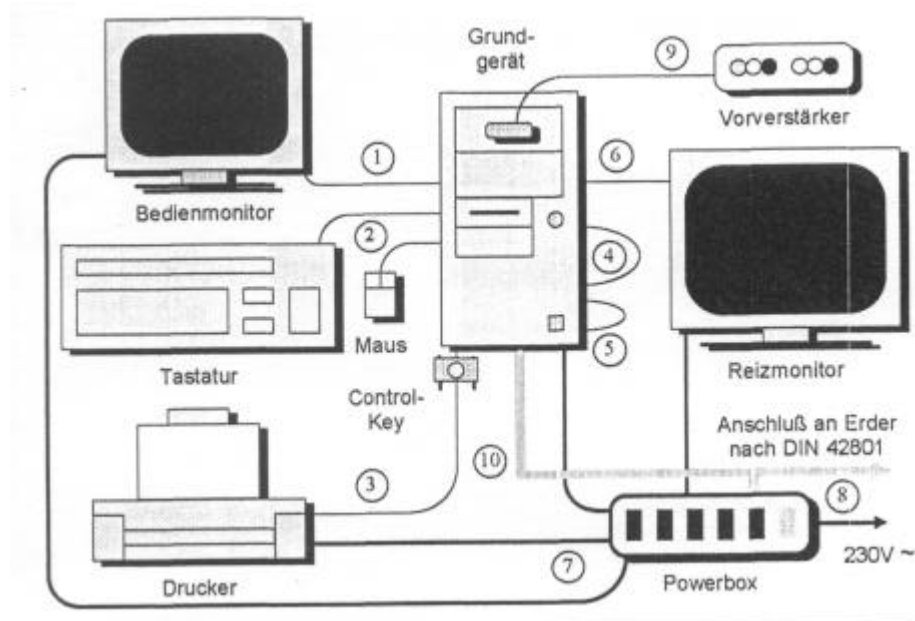


Abb. 7: Aufbau des Einzelsystem für Monitorstimulus

**1: Bedienermonitor, 2: Tastatur und Maus, 3: Drucker,
4+5: Bedienerrechnerkontrollkabel, 6: Reizmonitor,
7: Netzanschlüsse derer, 8: Anschluss ans Netz,
9: Vorverstärker mit Hauptverstärkerkabel,
10: Potentialausgleich (Erdung)**

(aus dem Benutzerhandbuch für das RETIScan-System)

Das System besitzt folgende Parameter:

Impedanz:

Vor jeder Untersuchung sollte eine Impedanzmessung durchgeführt werden. Diese Messung erlaubt die Kontrolle von Funktion, Sitz und Übergangswiderstand der Elektroden. Sie darf nur durchgeführt werden, wenn keine Augenelektroden angeschlossen sind, da der

Übergang der Kontaktnäpfe zur Haut gemessen werden soll. Die ermittelten Impedanzen sollten nicht über 5 kOhm liegen.

Artefaktunterdrückung:

Das System erlaubt die automatische Erkennung und Unterdrückung von Artefakten kurzer und mittlerer Zeitdauer (Lidschläge o. ä.). Die Artefaktzone beschränkt sich auf extreme Ausschläge wie Augenbewegungen oder Lidschläge, um nicht in die normale Bandbreite des Biosignals zu kommen und um die Messung nicht unnötig zu verlängern.

Distorsion (Verzerrung):

Bei der Monitorreizung wird das Reizmuster vom Zentrum nach außen im umgekehrten Verhältnis zur abnehmenden Ganglienzeldichte verzerrt, d.h. die Elemente sind im Zentrum 4,7 mal kleiner als in der Peripherie (1:4). Dies dient dazu, von allen Reizflächen in etwa gleich große Signalamplituden zu erhalten. Durch die Flächennormierung des Ergebnissignals (nV/deg^2) wird diese Verzerrung kompensiert und eine Reaktion bezogen auf eine bestimmte Ganglienzellzahl ermittelt. Der Distorsions-Faktor lässt sich verändern und erlaubt auch eine unverzerrte Ableitung (1:1).

Filter- Grenzfrequenzen:

Die optimalen Grenzfrequenzen für den Bandpassfilter liegen bei 10-100 Hz. Innerhalb dieses Bereiches wird das Rohsignal ohne signifikante Amplitudenverringernungen erfasst. Bei einer weiteren Einengung des Frequenzbandes (z.B. auf 20-50 Hz) sinkt neben der Unterdrückung von Störanteilen durch steigende Dämpfung auch die gemessene Signalamplitude.

Groups:

Für jedes Hexagon wird eine Antwort durch computergesteuerte Kreuzkorrelationsanalyse errechnet (siehe Abb. 6). Zur detaillierten und aussagekräftigen Bewertung des Ableitungsergebnisses ist es sinnvoll diese in Gruppen zusammenzufassen. Jede Wabe, auch Plot genannt, wird einem Ring (Abb. 9C) zugeordnet und zu jedem Ring wird ein gemittelttes Summenpotential errechnet (Abb. 9B).

Plots und 2-D oder 3-D Darstellungen:

Die Plots stellen die gemessenen Kurvenzüge dar. Wenn ein Plot (Wabe) auf dem Monitor markiert wurde, wird daraufhin die Kurve einer gewählten Wabe im Vergleich zu einer Referenzkurve angezeigt. Es ist so möglich, die Messung der Komponenten und Latenzen manuell zu korrigieren. Bei der 2-D Darstellung wird das abgeleitete Bild in eine Ebene gebracht. Mit der 3-D Darstellung wird die Amplitude jeder Wabe räumlich als Höhe abgebildet und man erhält eine typische Gebirgsdarstellung (siehe Abb. 3)

3.1.1 Versuchsaufbau

Zur Registrierung der abgeleiteten Signale müssen am Patienten entsprechende Ableitelektroden befestigt werden. Als Ableitelektroden wurden Loopelektroden verwendet (AVANTA, Lubljana, Slowenien). Diese bestehen aus einem gebogenen Faden welcher im Unterlid liegt, die Referenzelektroden wiederum sind an der Schläfe und an der Stirn befestigt. Um einen geringen Widerstand der Hautelektroden zu erreichen, ist es wichtig, dass die Klebestellen sorgfältig mit einer Reinigungslösung (z.B. OMNI-Prep) vorbehandelt wird (Peeling). Die Elektroden werden danach mit Hilfe einer Klebe-Leitpaste (z.B. TEN-20) an den gesäuberten Positionen befestigt und belegen am Vorverstärker den Minus- und Masseneingang. Zur Verringerung von Störsignalen werden die Elektrodenleitungen dicht nebeneinander geführt und der Verstärker wird hinter dem Patienten platziert (entfernt vom Reizmonitor und anderen Störquellen). Um den Patienten korrekt vor dem Reizmonitor zu positionieren, muss sich die Mitte der waagrechten Linie des dargebotenen Bildes in Augenhöhe des Patienten befinden. Dies ist über die Höhenverstellung des Monitortisches und des Kinnstützenverstellers möglich. Auf eine entspannte Sitzposition des Patienten ist zu achten, da die Messzyklen mehrere Minuten dauern. Weiterhin muss die senkrechte Mitte des Monitors im Zentrum des zu untersuchenden Auges stehen, was durch Rechts- Linksverschiebung der Kinnstütze erreicht wird.

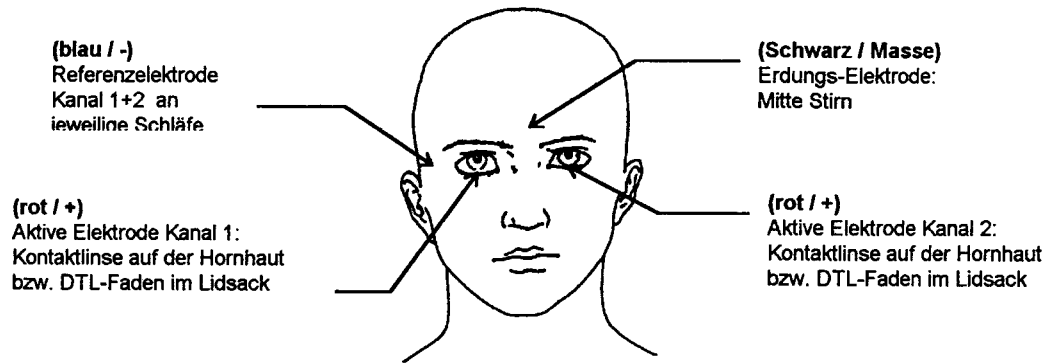


Abbildung 8: Darstellung des korrekten Elektrodensitzes (aus dem Benutzerhandbuch des RETIScan-System)

3.1.2 Messparameter

Zur Ableitung des mfMERG werden die Pupillen des Patienten nicht weitgestellt. Die Konjunktiva wird mit einem Lokalanästhetikum, z.B. mit 0,4% Oxybuprocain (Handelsname: Conjucaïn) betäubt. Das Stimulusbild wird auf einem 21" Monitor in 30 cm Abstand, entsprechend einem 48° Gesichtsfeld dargeboten. Bei Veränderung dieser Parameter müssen entsprechende Änderung für den Sehwinkel, der Reizfläche und der Signalamplituden beachtet werden. Ein eventuell vorhandener Refraktionsfehler wird ausgeglichen. Dem zu Untersuchenden wird ein Stimulusbild, bestehend aus 19 hexagonalen Feldern dargeboten, die wiederum in 6 Dreiecke unterteilt sind. Die Präsentation der einzelnen Stimuli liegt bei ca. 14 ms. Ein 1:1 Distorsionsfaktor wurde verwendet, d.h. die mittleren Felder besitzen die gleiche Größe wie die peripheren. Die Signale wurden zwischen 10 und 100 Hz Bandpass-gefiltert. Die Leuchtdichte betrug annähernd 98 % und die Hintergrundbeleuchtung lag bei 180 cd/cm². Entsprechend der binären m-Sequenz erfolgte die Ableitung unterteilt in 8 Sequenzen, je einer Dauer von 38 ms und mit einer binären Sequenzlänge von 512 in einem Wechsel von 75 Hz innerhalb von 5 Minuten. Die erhaltenen Signale wurden mittels Kreuzkorrelation zwischen den Sequenzstimuli und den kornealen Potentialen in 19 Antworten gegliedert. Ausgewertet wurden die Amplituden in nV/deg². Es folgte eine Glättung und Filterung der Antworten. Die 19 Antworten jedes einzelnen Hexagons wurden topographisch in 3 Ringe gegliedert (Abb. 10 oben rechts): einen zentralen Ring (Nr. 10), einen mittleren Ring (Nr. 5, 6, 9, 11, 14, 15) und einen peripheren Ring (Nr. 1, 2, 3, 7, 12, 16, 19, 18, 17, 13, 8, 4). Zu jedem Ring wurde eine entsprechende Summenantwort errechnet (Abb. 9B). Der zentrale Ring stellt den Bereich der Makula dar, der

mittlere Ring den parafoveolären und der periphere Ring die mittlere Peripherie der Netzhaut.

3.2 Farbsinnuntersuchung (nach Berninger et al., 1999)

Nach der mfMERG-Ableitung wurde jeder Patient einer Farbsinnuntersuchung unterzogen. Farbsinnuntersuchungen unterstützen die Diagnosefindung, sind jedoch nicht zentraler Bestandteil der Fragestellung dieser Arbeit.

Das Farbsehen stellt die größte Leistung unseres visuellen Systems dar. Farbsinn ist definiert als die Fähigkeit **Farbton**, **-helligkeit** und **-sättigung** der Lichtstrahlen einer Wellenlänge zwischen 760 nm (rot) und 380 nm (violett) wahrzunehmen. Diese drei physikalischen Eigenschaften wurden von Camphausen (1993) erläutert. Der Farbton ergibt sich aus der Wellenlänge des Lichtreizes (etwa 200 Farbtöne sind maximal erkennbar), die Sättigung gibt den Grad der Buntheit an (Hunderte von Sättigungsstufen sind differenzierbar) und die Helligkeit entspricht der Anzahl der absorbierten Lichtquanten (20 unterschiedliche Graustufen können auseinandergehalten werden). Durch diese drei Eigenschaften kann das visuelle System insgesamt etwa sieben Millionen Farbvalenzen simultan unterscheiden.

Ein normales Farbunterscheidungsvermögen ist nur bei intaktem Zapfenapparat der Netzhaut möglich. Die Zapfen enthalten drei verschiedene farbspezifische Pigmente, die je nach Wellenlänge des einfallenden Lichtes unterschiedlich gereizt werden und zu einer entsprechenden Farbempfindung führen. Durch die Mischung der drei Pigmente (Rot, Grün, Blau) können nach der Young (1802) – von Helmholtzschen (1852) und – Maxwell (1860) trichromatischen Theorie alle Farbtöne des Spektrums wahrgenommen werden. Erste Beweise für die trichromatische Theorie lieferten 1963 Brown und Wald sowie 1964 Marks und Mitarbeiter. Im Jahr 1925 postulierte Hering in seiner Gegenfarbtheorie paarige Beziehungen zwischen Blau-Gelb, Rot-Grün, Schwarz-Weiß. De Valois und Jones gelang 1961 der Nachweis antagonistischer Neuronensysteme bei Rhesusaffen für Rot-Grün. Beide Theorien haben heute ihre Berechtigung, denn die Systemtheorie von Hassenstein (1968) stellt eine Synthese der trichromatischen und Gegenfarbtheorie dar.

Erworbene Farbsinnstörungen sind ein häufiges Begleit-, und oft sogar Frühsymptom von Augenerkrankungen und Medikamentenintoxikationen. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten diese Störungen zu quantifizieren, wie beispielsweise den

Farnsworth-Munsell 100 Hue Test (1943) oder das Farbdreieck nach DIN 5033. Mit den meisten Methoden lässt sich jedoch nur das zentrale, nicht das periphere Farbsehen untersuchen. Im Jahr 1988 entwickelten Arden und Mitarbeiter eine Computergraphikmethode, die eine Farb-Kontrast-Empfindlichkeits-Messung ermöglicht. Es werden dabei isoluminante Muster erzeugt, welche auf die individuelle spektrale Empfindlichkeit der Testperson abgestimmt wird. Durch die Weiterentwicklung dieser Methode wurde es möglich, auch das periphere Farbsehen zu untersuchen (Falcao-Reis et al., 1990; Yu et al., 1991).

3.2.1 Arden-Computergraphik-Farbttest

Das Ableitungssystem besteht aus einer CSL - 206 - Graphikkarte (gesteuert von einem Personalcomputer), welche ein Bild auf einem Farbmonitor entsprechend einer rechteckigen Matrix von 980 x 760 Bildpunkten (Pixel) generiert. Jeder Pixel hat eine 8-Bit-Nummer, die einer Zahl in einer Tabelle im Computerspeicher entspricht. Drei 8-Bit-Nummern beschreiben je eine Farbe mit je gleicher Leuchtdichte, eine für Grün, eine für Blau und eine für Rot, die gemischt werden können und jeweils maximal 256 Farben ergeben können. Die jeweils gleiche Leuchtdichte geht jedoch auf die Kosten der Farbsättigung. Die Bildaufbaufrequenz des Barco-Farbmonitors beträgt 90 Hz und der Monitor besitzt drei Eingangskanäle für jede Farbe. Der Kontrast und die Leuchtdichte können durch Spannungsänderungen unabhängig justiert werden. Die Kalibrierung jedes einzelnen Kanals erfolgt durch ein spezielles Softwareprogramm.

3.2.2 Untersuchungsablauf

Der Heterochromie-Flimmer-Test ist ein Programm, welches eine individuelle spektrale Empfindlichkeitsfunktion verwendet. Es kalkuliert die Spannung, die notwendig ist, um Farben mit gleicher Helligkeit aber unterschiedlichem Spektrum zu generieren. Mit Hilfe des Heterochromie-Flimmer-Abgleiches lässt sich die Abweichungen der spektralen Empfindlichkeit jedes Patienten und Probanden von der Norm erkennen. Ein 4° großes Quadrat wird in der Bildschirmmitte generiert und entweder vom roten oder grünen, bzw. vom grünen oder blauen Kanal für 40 ms beleuchtet. Das flackernde Feld wird mit den Maus-Tasten so eingestellt, dass es mit

Erniedrigung oder Erhöhung des „Grün“-Anteils am wenigsten flimmert. Der Computer errechnet nun für jede einzelne Person dessen isoluminante Farbe, auch wenn bereits leicht sklerotische Linsen vorhanden sind oder getönte Gläser getragen werden

3.2.3 Der zentrale Farb-Kontrastwert

Der Stimulus, bestehend aus 10 Buchstaben (A,E,H,M,O,T,U,V,X und Y) wird in 1,5 m Abstand mit ca. 8° Grad und für eine Dauer von 200 ms in der Bildschirmmitte dargeboten. Im Vergleich zu den zuvor ermittelten spektralen Empfindlichkeiten haben die Buchstaben und der uniforme Hintergrund die gleiche Leuchtdichte. Je nach Kontrast - Buchstabe zum Bildschirmhintergrund - wird der Kontrast entweder mit 0 oder 100 % angegeben. Drei Farbachsen werden untersucht (Rot-Protan, Grün-Deutan und Blau-Tritan). Der initiale Farbkontrast dieser Untersuchung ist mit 12% festgelegt und die Wiederholungshäufigkeit achtmal pro Kontraststufe. Wurde der erste Buchstabe mit 12% Kontrast erkannt, so wird als nächstes ein Buchstabe mit dem Kontrast von 6% dargeboten. Bei Nichterkennung erhöht sich der Kontrast des nächsten Buchstaben auf 3 %, bei Erkennung reduziert sich dieser auf 9 %. Mit dieser modifizierten binären Suchstrategie ist in etwa 7-9 Schritten die Schwelle bestimmt.

3.2.4 Der periphere Farb-Kontrastwert

Der zu untersuchende Proband wird mittels einer Kinnstützenvorrichtung in einem Abstand von 45 cm (gegebenenfalls mit entsprechender Nahkorrektur) vor dem Bildschirm positioniert. Das Stimulusbild besteht aus einem Ring mit einem Radius von 12,5 Grad und einer Breite von 1 Grad. Dieser Ring ist in Richtung eines der vier Quadranten unterbrochen (45 Grad) und der Patient muss den fehlenden Quadranten identifizieren (rechts unten oder oben, links unten oder oben). Dabei soll jedoch während der Suche der zentral generierte Punkt fixiert werden. Isoluminanz zwischen Ring und dem Hintergrund wird entsprechend nach dem Heterochromie-Flimmer-Abgleich - wie zuvor beschrieben - erreicht. Bei dem peripheren Farbttest wird mit einer Schwelle von 25 % begonnen, ansonsten verläuft die Schwellenwertermittelung analog zur Bestimmung des zentralen Schwellenwerts.

3.3 Versuchspersonen

Die Versuchspersonen setzten sich aus folgenden Gruppen zusammen:

1. Normalprobanden
2. Patienten mit Glaukom
3. Patienten mit akuter Neuritis Nervi Optici

Insgesamt 33 Augen von 19 Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Niederdruckglaukom wurden in die Studie eingeschlossen. Für die speziellen Fragestellungen der Komponentenreduktion und deren Zusammenhang mit der Zunahme des Aulhornstadiums bzw. dem prädiktivem Modell für eine Glaukom-Früherkennung wurden 23 Augen von 13 Patienten mit Glaukom eingeschlossen.

Jeder Patient dieser Gruppe erhielt eine vollständige ophthalmologische Untersuchung und unterzog sich vor Studienaufnahme mindestens dreimal einer Gesichtsfelduntersuchung mit dem 30-2 Programm des Humphrey Field Analyzers (HFA; Humphrey, San Leandro, CA, USA). Jeder Patient wurde mit bester Korrektur und einer minimalen Sehschärfe von 0,5 oder besser zur Testzeit untersucht. Kein Patient hatte eine Anamnese von Diabetes mellitus, oder anderen systemische Erkrankungen sowie keine ophthalmologischen oder neurologischen Operationen, die das visuelle System beeinflussen. Die Deklaration von Helsinki für Forschung am Menschen wurde beachtet.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Glaukom war 65,77 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 9,63 Jahren und einer Spannweite von 41 - 78 Jahren. Insgesamt 17 rechte Augen und 16 linke Augen wurden in die Gesamtauswertung und 12 rechte Augen (RA) und 11 linke Augen (LA) in die spezielle Auswertung aufgenommen.

Für alle Patienten wurde eine Klassifikation der Gesichtsfelddefekte nach Aulhorn vorgenommen (Aulhorn und Karmeyer, 1977). Diese Stadieneinteilung unterscheidet insgesamt 5 Gruppen (1 bis 5) von Gesichtsfelddefekten. Stadium 1 beschreibt ein relatives Skotom. Stadium 2 bezeichnet ein absolutes Skotom ohne Fortsetzung zum blinden Fleck. Im Stadium 3 ist der blinde Fleck in das absolute Skotom mit einbezogen. Beim Stadium 4 liegt ein Gesichtsfeldausfall über mehr als einen Quadranten vor, jedoch ist das Zentrum noch frei. Stadium 5 schließlich beschreibt einen subtotalen Gesichtsfeldausfall mit einer peripheren Restinsel.

Die Klassifizierung der Aulhornstadien wurde von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen. Insgesamt 6 Augen wurden mit dem Aulhornstadium I eingestuft, 9 Augen mit dem Aulhornstadium 2, 3 Augen mit dem Aulhornstadium III und 4 Augen mit dem Aulhornstadium IV. Kein Patient hatte Stadium V. Der mittlere Defekt (MD) der 4 Aulhornstadien in der automatischen Perimetrie war MD ? SD in dB:

Aulhornstadium 1 = -5,68 ? 1,92;

Aulhornstadium 2 = -6,37 ? 2,64;

Aulhornstadium 3 = -13,09 ? 1,92

Aulhornstadium 4 = -17,63 ? 5,83.

Als Kontrollgruppe wurden 52 normalsichtige Augen von 27 Probanden untersucht (27 RA und 25 LA). Sowohl für diese als auch für alle Patienten wurde ein Einverständnis vor der Messung eingeholt. Die durchschnittliche Standardabweichung (SD) des Alters der gesunden Probanden war 36.84 ± 12.42 Jahren (Spannweite von 21 - 72 Jahren). Der intraokulare Druck dieser Gruppe war 21 mm Hg oder weniger und keine Anamnese von erhöhtem intraokularem Druck war bekannt. Die Papille (Sehnerv) erschien bei stereoskopischer Funduskopie regelrecht. Anamnestisch waren keine akuten oder chronischen Erkrankungen oder Augenoperationen bekannt. Die Sehschärfe der Probanden war mit bester Korrektur 0,5 oder besser.

Insgesamt 6 Patienten mit akuter Neuritis Nervi Optici im Alter zwischen 21 und 42 Jahren (3 rechte Augen und 4 linke Augen) wurden ebenfalls mit der multifokalen Musterelektroretinogrammtechnik unter den gleichen Bedingungen untersucht.

Für keine Gruppe wurde eine obere Altersgrenze gesetzt.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Medientrübungen (z.B. Katarakt)
- systemische Erkrankungen wie z.B. Diabetes Mellitus
- systemische, intra- und extraokulare Infektionen, Epileptiker
- ernsthafte Augenerkrankungen (wie z.B. Iritis, Uveitis)

- Refraktionsanomalie von mehr als über +/- 6 dpt.

3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Amplituden (positive und negative Amplitude) und Latenzen (positive und negative Latenzen und den Peak des ersten Tales der Latenzen) herangezogen. Für jedes gemittelte Summenpotential eines Ringes wurde jeweils der Median und die Standardabweichung ermittelt. Die Ergebnisse wurden durch das Computerprogramm SPSS 10.0 für Windows ausgewertet (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In allen Tests wurden $p < 0,05$ als signifikant betrachtet. Soweit nicht anders angegeben wurden für den Vergleich von Mittelwerten der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test zum Vergleich verwendet. Für jede lineare Regression wurden 95 % Vertrauensintervalle errechnet. Um mögliche positive signifikante Faktoren zu erkennen, wurden graphische Analysen durchgeführt und als Boxplot aufgeführt. Ebenfalls wurden Receiver of Operation (ROC) Kurven durch das Programm SPSS 10.0 errechnet.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in mehrere Abschnitte gegliedert. Zunächst werden anhand zweier Einzelfälle typische Veränderungen des multifokalen Musterelektroretinogramms bei Glaukom und Neuritis Nervi Optici beschrieben. Es folgt ein Überblick über die Veränderungen bei diesen beiden Krankheitsbildern an einem größeren Patientenkollektiv. Im nächsten Abschnitt wird näher auf die Eignung des mfMERG zur Früherkennung und Verlaufskontrolle bei Glaukom eingegangen. Abschließend werden die Ergebnisse der Farbsinnprüfung bei beiden Patientengruppen vorgestellt.

4.1 Fallbeispiel glaukomatöser Veränderungen

Patientendaten:

Eine 52jährige, weibliche Patientin mit der Erstdiagnose primäres Offenwinkelglaukom an beiden Augen. Die Patientin hatte zum Untersuchungszeitraum einen Gesichtsfeldschaden entsprechend eines Aulhornstadiums 1 (Abb. 9A). Medientrübungen, andere Augenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen waren zum Untersuchungszeitraum nicht bekannt.

	RA	LA
Visus mit Korrektur	0,8	0,9
C/D Ratio	0,8	0,7
Medikamentös eingestellter Druck in mmHg	9	13

In den Abbildungen 9A-C wird beispielhaft das rechte Auge dargestellt. Abbildung 9C zeigt die 19 abgeleiteten Amplituden der P-50 Komponente. Die dazugehörigen Summenpotentiale zusammengefassten 19 Einzelableitungen sind in Abbildung 9B dargestellt. Es zeigen sich reduzierte Amplituden vor allem im 1. und 2. Ring im Vergleich zu den Normalprobanden. Bei genauerer Betrachtung der 19 abgeleiteten Einzelantworten in 9C ist eine lokale, mäßige Amplitudenreduktion zu erkennen, die den Gesichtsfelddefekten in 9A entspricht. Die ermittelten Latenzen sind im Vergleich zu den Normalprobanden nicht wesentlich verändert.

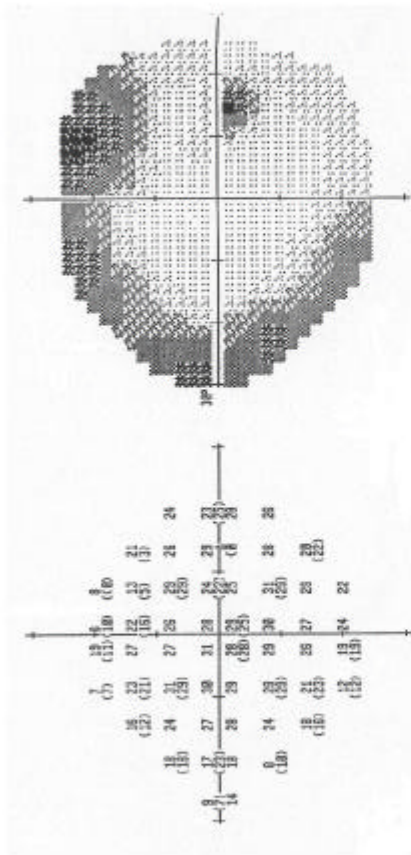
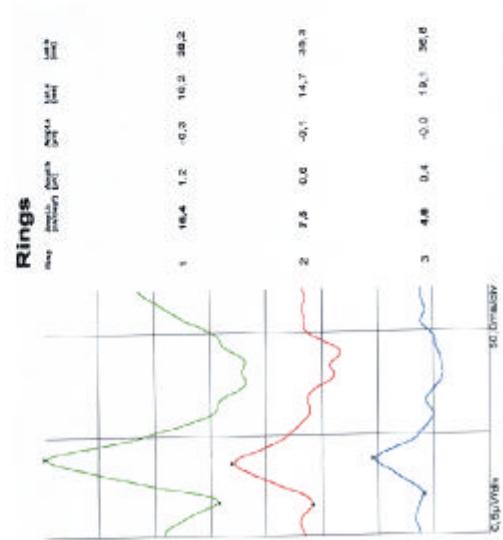
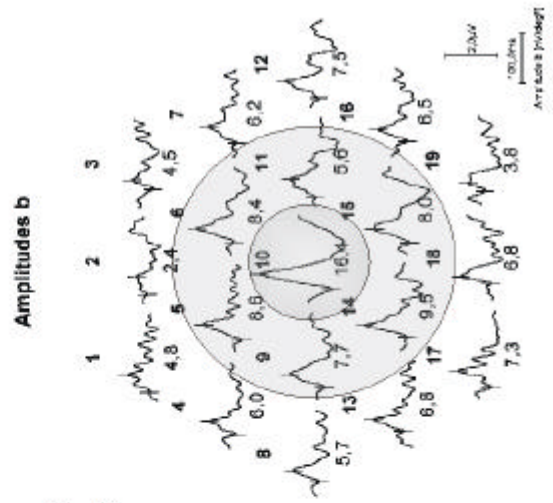
A**B****C**

Abbildung 9: Fallbeispiel einer 52-jährigen Patientin mit chronischem Offenwinkelglaukom, rechtes Auge

- A) Gesichtsfeld, Defekt entsprechend Aulhorn Stadium 1
- B) In 3 Ringen summierte Antworten von P-50
- C) Einzelantworten der 19 Felder von P-50

In Abb.10 ist zum Vergleich die Originalableitung eines rechten Auges einer 40-jährigen Normalperson mit einem bestkorrigierten Visus von 1,0 abgebildet. Bei dieser Patientin war zu diesem Zeitpunkt keine Allgemeinerkrankung oder Augenerkrankung bekannt. Links in der Abbildung sind die jeweiligen Elemente einem Ring zugeordnet. Im Vergleich mit Abbildung 9 sieht man die deutlich höheren Amplituden für die P-50 Komponente.

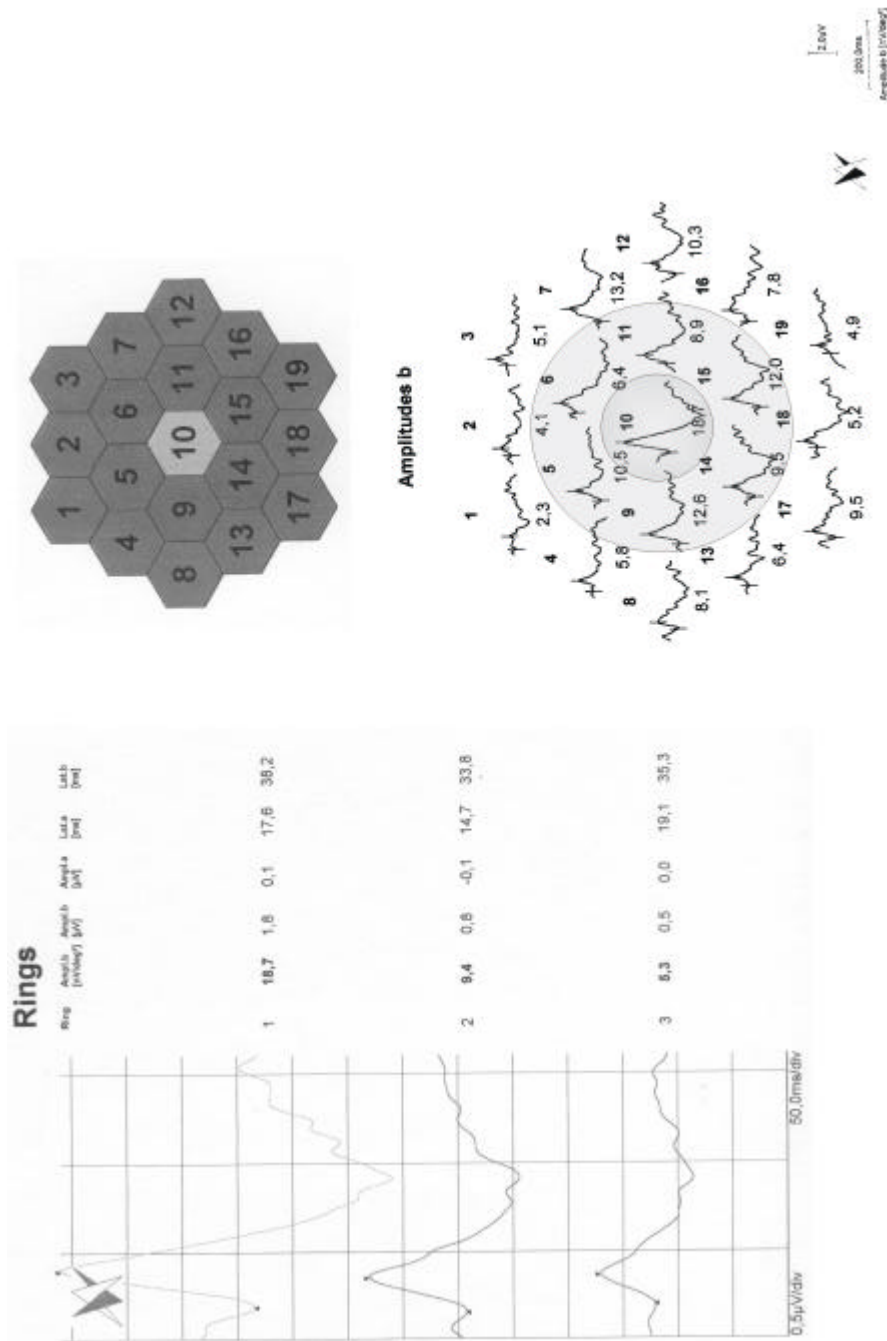


Abbildung 10: Rechtes Auge eines 40-jährigen Normalprobanden (P-50)

4.2 Fallbeispiel einer Neuritis Nervi Optici

Es soll eine 48jährige Patientin mit akuter Neuritis Nervi Optici auf dem rechten Auge vorgestellt werden. Der Visus betrug zum Untersuchungszeitpunkt 0,3. Die selben Untersuchungsbedingungen wie bei den Patienten mit Glaukom wurden angewandt. In Abbildung 11 zeigt sich in den mfMERG-Ableitungen, dass vor allem die zentralen Amplituden reduziert sind. Diese zentrale Reduktion spiegelt den erwarteten Ort der Schädigung, nämlich den Optikus, wider.

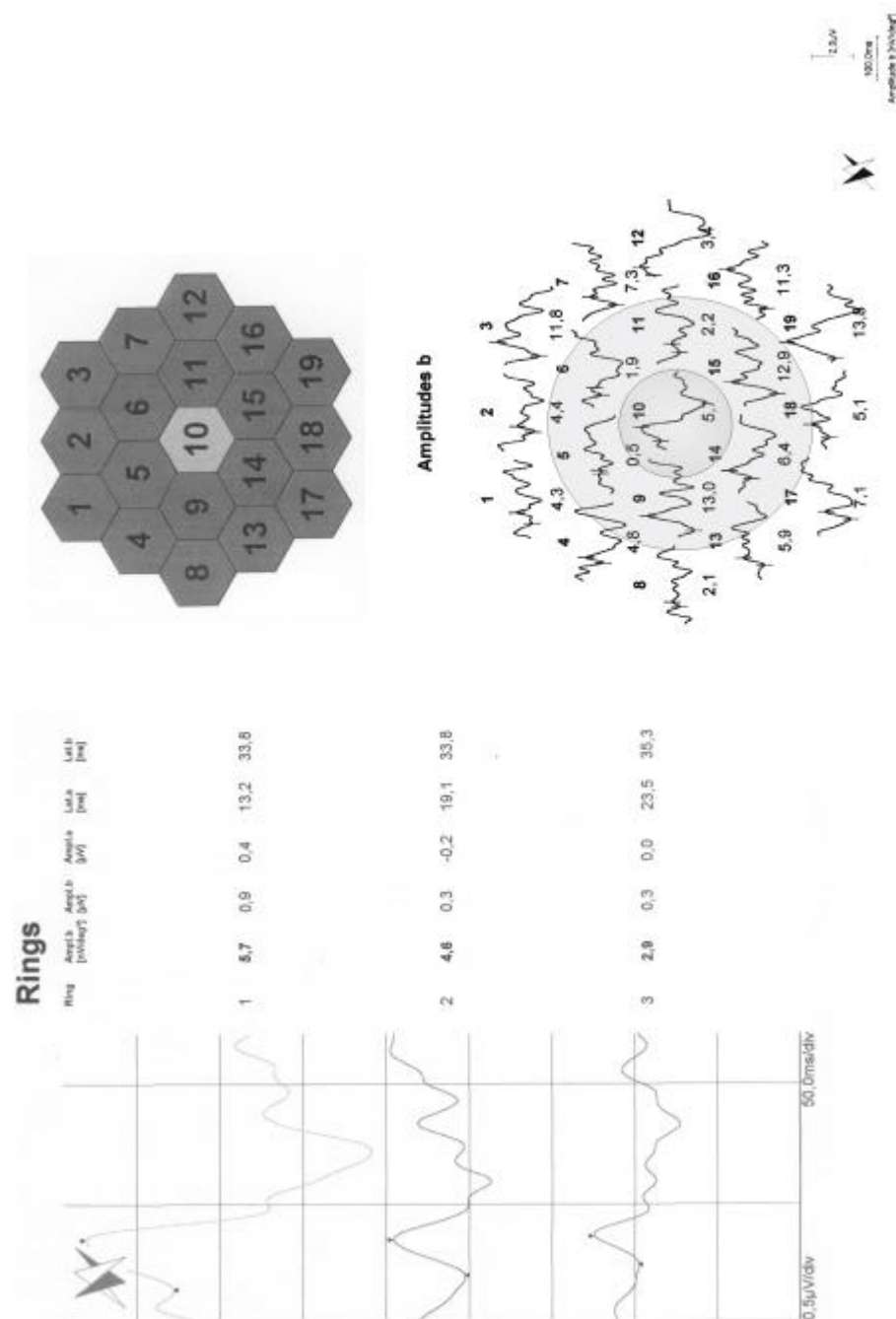


Abbildung 11: Originalableitung einer 48jährigen Patientin mit akuter Neuritis Nervi Optici am rechten Auge (P-50)

4.3 Gruppenvergleich der Veränderungen der Patienten mit Glaukom und Neuritis Nervi Optici

4.3.1 Amplituden

Zunächst werden die in Ringe zusammengefassten Amplituden auf signifikanten Veränderungen untersucht. In Tabelle 1A sind die Ergebnisse in Komponenten für jeden Ring aufgelistet und in nV/deg² dargestellt. Sie werden unterteilt in eine positive und eine negative Komponente jeweils für jede Gruppe (Probanden, Patienten mit Glaukom, Patienten mit Neuritis Nervi Optici).

Tabelle 1A: Amplituden aller Probanden und Patienten

	Normalprobanden	Glaukom	NNO
	MW (nV) ? SD (n=52)	MW (nV) ?SD (n=34)	MW (nV) ?SD (n=6)
Positive Komponente P-50			
1. Ring	16,4 ? 3,2	9,9 ? 4,3 (p<0,001)	9,1 ? 4,3 (p<0,001)
2. Ring	7,1 ? 1,8	3,9 ? 2,0 (p<0,001)	4,7 ? 2,5 (p<0,001)
3. Ring	3,7 ? 1,2	2,4 ? 1,3 (p<0,001)	1,9 ? 0,9 (p<0,001)
Negative Komponente N-95			
1. Ring	21,2 ? 5,6	13,5 ? 4,5 (p<0,001)	8,3 ? 5,8 (p<0,001)
2. Ring	9,1 ? 2,2	5,7 ? 2,5 (p<0,001)	5,3 ? 1,4 (p<0,001)
3. Ring	5,7 ? 1,5	3,4 ? 1,6 (p<0,001)	2,9 ? 1,6 (p<0,001)

Die positiven P-50 sowie die negativen N-95 Komponenten zeigen in jedem Ring eine signifikante Reduktionen bei Patienten mit Glaukom und Neuritis Nervi Optici im Vergleich zu den Normalprobanden. Die Unterschiede sind im Vergleich hochsignifikant verändert (p<0,001 im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test). Die stärkste

Reduktion wurde bei den Patienten mit Glaukom für die positiven Antworten P-50 des 1. und 2. Ringes und für die negativen Antworten N-95 des 1. Ringes beobachtet (Tab. 1B).

Tabelle 1B: Relativwerte der Patienten mit Glaukom und NNO

	Normalprobanden	Glaukom	NNO
	Relativer MW (n=52)	MW (n=34)	MW (n=6)
Relative Positive Komponente P-50			
1. Ring	1	0,61	0,56
2. Ring	1	0,63	0,66
3. Ring	1	0,73	0,65
Relative Negative Komponente N-95			
1. Ring	1	0,64	0,37
2. Ring	1	0,68	0,58
3. Ring	1	0,67	0,50

Die P-50 und N-95 Antworten waren bei beiden Patientengruppen um bis zu 50 % reduziert. Die Antworten der Glaukmpatienten sind bei den positiven Antworten geringfügig mehr reduziert als bei den negativen Antworten. Bei den Patienten mit NNO zeigten sich vor allem die negativen Antworten reduziert.

Bei den Patienten mit Neuritis Nervi Optici fand sich eine ausgeprägte Reduktion in der positiven Antwort P-50 des 1. Ringes und der negativen Antwort N-95 des 1. Ringes (Tab. 1B). Die anderen Charakteristika der NNO-Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten mit NNO

Patient	Nr.	Alter	Geschlecht	Auge	Visus	Tensio	Refraktion
1	1	24	W	RA	0,3	14	-0,75/-0,5/39
2	2	30	M	RA	0,5	16	+0,25/-2,25/165
3	3	31	W	RA	1/15	15	-2,0/-1,0/50
4	4	48	W	RA	1/25	15	+0,75/-0,5/69
5	5	46	W	LA	1/15	16	-2,0/-2,0/191
6	6	21	M	LA	0,5	13	-1,25/-0,75/107

Für die im weiteren gezeigten, ausführlicheren Auswertungen der Glaukompatienten mussten aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten einige Patienten ausgeschlossen werden. Deshalb beziehen sich die folgenden Ausführungen auf nur 23 Augen. In Tabelle 3 sind die Charakteristika dieser Glaukom-Patienten im Einzelnen aufgelistet. Dort sind jeweils Patientenummer, Alter, Geschlecht, Auge, bestkorrigierter Visus, Augeninnendruck unter Therapie, Aulhornstadium, Refraktion und Gesichtsfelddefekt in dB aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten mit Glaukom

Nr.	Pat.	Alter	Geschlecht	Auge	Visus	Tensio [mmHg]	Aulhorn-Stadium	Refraktion Sph / Cyl / Achse	Mittlerer Gesichtsfelddefekt [dB]
1	1	74	M	RA	0,8	15	3	+2,5/0/0	-15,12
2	2	63	M	RA	1,0	16	1	+4,75/-1,0/106	-3,65
3	2	63	M	LA	1,0	17	1	+4,50/-1,0/90	-4,02
4	3	74	M	RA	0,5	18	2	0,25/-0,5/161	-7,38
5	3	74	M	LA	0,9	16	4	0/-0,25/27	-22,44
6	4	61	M	RA	0,9	18	1	-4/-0,5/8	-3,10
7	5	57	W	RA	0,6	13	1	+1,0/-0,25/170	-6,99
8	5	57	W	LA	0,7	13	1	+1,25/-0,5/180	-7,87
9	6	60	W	RA	0,8	24	2	+1,25/-1,0/146	-9,22
10	6	60	W	LA	1,0	22	1	+1,75/-1,0/70	-5,08
11	7	66	M	RA	0,5	18	2	+0,5/-0,25/130	-9,95
12	7	66	M	LA	1,0	21	1	+0,75/-0,75/165	-16,27
13	8	67	W	RA	0,8	9	3	0/-0,5/ 135	-21,86
14	8	67	W	LA	0,9	13	2	0/-0,5/70	-8,08
15	9	79	W	RA	0,7	21	2	+3,75/-0,75/75	-12,83
16	9	79	W	LA	0,7	21	2	+2,5/-0,75/70	-11,31
17	10	71	W	RA	0,6	16	2	+3,0/-0,5/90	-1,42
18	11	60	M	RA	0,8	14	2	+0,5/-4/179	-4,45
19	11	60	M	LA	1,0	14	2	+0,25/-2,25/176	-2,86
20	12	60	W	RA	0,5	16	3	+2,5/-0,25/89	-7,49
21	12	60	W	LA	0,9	16	2	+2,0/-0,5/ 130	-6,64
22	13	58	W	RA	1,0	16	1	-1,0/-0,75/45	-4,0
23	13	58	W	LA	1,0	17	1	-1,25/-1,0/5	-4,5

In den folgenden Abbildungen werden mfMERGs der eingeschlossenen Patienten differenziert mittels Boxplots graphisch dargestellt. In Abbildung 12 ist für die positive P-50 und in Abbildung 13 für die negative Komponente N-95 der Vergleich zwischen Normalprobanden und Glaukompatienten dargestellt. Die Ergebnisse des Mann-Whitney U Tests sind jeweils mitangegeben.

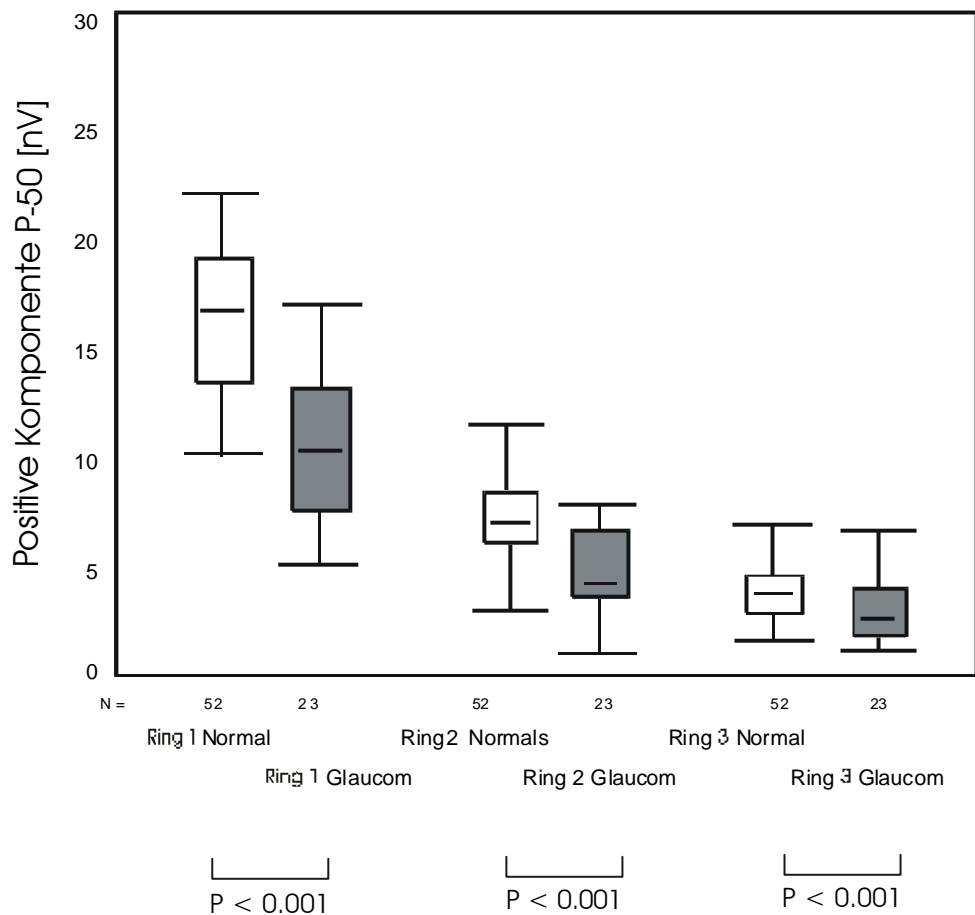


Abbildung 12: Boxplot der P-50 Komponente im Vergleich Normal/Glaukom aller 3 Ringe. Alle Komponenten sind im Vergleich signifikant reduziert.

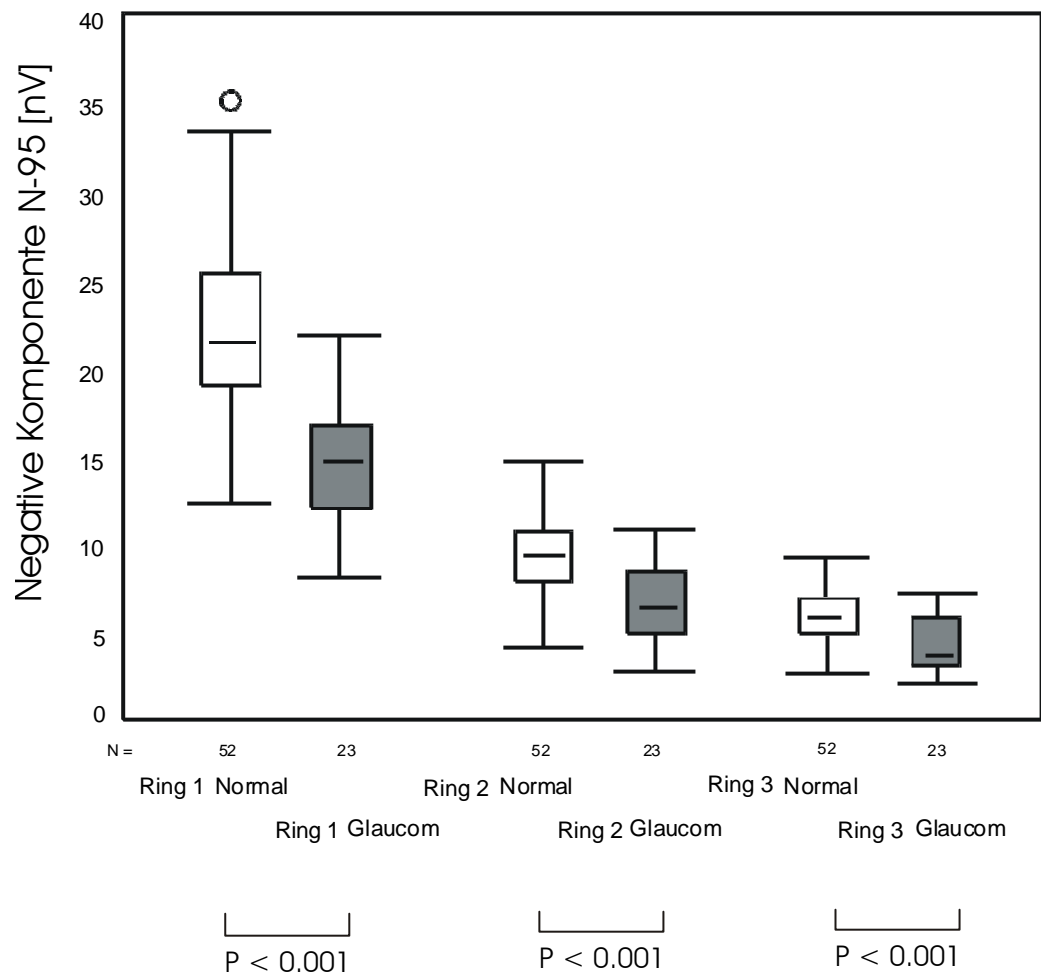


Abbildung 13: Boxplot der N-95 Komponente im Vergleich Normal/Glaucom aller 3 Ringe. Alle Komponenten sind im Vergleich signifikant reduziert. In diesem wie in den folgenden Boxplots sind Einzelwerte auserhalb der zentralen 90 % mit Ringen dargestellt.

4.3.2 Latenzen

In Tabelle 4a sind die Änderungen der Latenzen mit den Standardabweichungen aufgelistet. Auch für die Latenzen wurden die mfMERG-Daten zu Ringen zusammenfasst. Es zeigen sich inhomogene Ergebnisse, die keinen eindeutigen Schluss zulassen. Lediglich die Latenzen im 2. negativen Ring bei den Patienten mit Glaukom sind signifikant verändert (Tab. 4A).

Tabelle 4A: Absolute Latenzen der Glaukom- und NNO-Patienten

	Normalprobanden	Glaukom	NNO
	MW (ms) (n=52)	MW (ms) (n=34)	MW (ms) (n=6)
Positive Latenzen P-50 (ms)			
Ring 1	39,2 ? 2,5	41,0 ? 12,4 (p=0,517)	36,5 ? 22,4 (p=0,508)
Ring 2	37,3 ? 2,7	36,3 ? 5,2 (p=0,171)	34,5 ? 2,4 (p=0,09)
Ring 3	36,8 ? 3,0	37,5 ? 12,1 (p=0,383)	34,8 ? 4,1 (p=0,322)
Negative Latenzen N-95 (ms)			
Ring 1	84,3 ? 9,0	84,5 ? 18,0 (p=0,255)	75,0 ? 16,3 (p=0,274)
Ring 2	88,2 ? 8,1	84,8 ? 18,7 (p=0,030)	67,2 ? 10,4 (p<0,001)
Ring 3	87,8 ? 8,1	83,8 ? 23,1 (p=0,810)	80,1 ? 17,8 (p=0,194)

Tabelle 4B: Relativwerte der Latenzen der Glaukom- und NNO-Patienten

	Normalprobanden	Glaukom	NNO
	Relativer MW (n=52)	MW (n=34)	MW (n=6)
Relative Positive Latenzen P-50			
Ring 1	1	1,0	1,21
Ring 2	1	1,0	0,92
Ring 3	1	1,08	0,97
Relative Negative Latenzen N-95			
Ring 1	1	1,03	0,93
Ring 2	1	0,98	0,79
Ring 3	1	0,96	0,93

Bei Patienten mit NNO sind die Latenzen im Vergleich zu den Normalprobanden verkürzt, wobei sich signifikante Reduktionen im 2. positiven Ring wie auch im negativen 2. Ring ergeben (Tab. 4A und 4B).

Bei Glaukom scheinen sich die Latenzen geringfügig zu verlängern, die Ergebnisse sind jedoch überwiegend nicht signifikant. Die Glaukomgruppe wird im folgenden nochmals mittels Boxplots differenzierter dargestellt. In Abbildung 14 wird die Latenz der P-50 Komponente jedes Ringes, in Abbildung 15 die Latenz der N-95 Komponente jedes Ringes dargestellt.

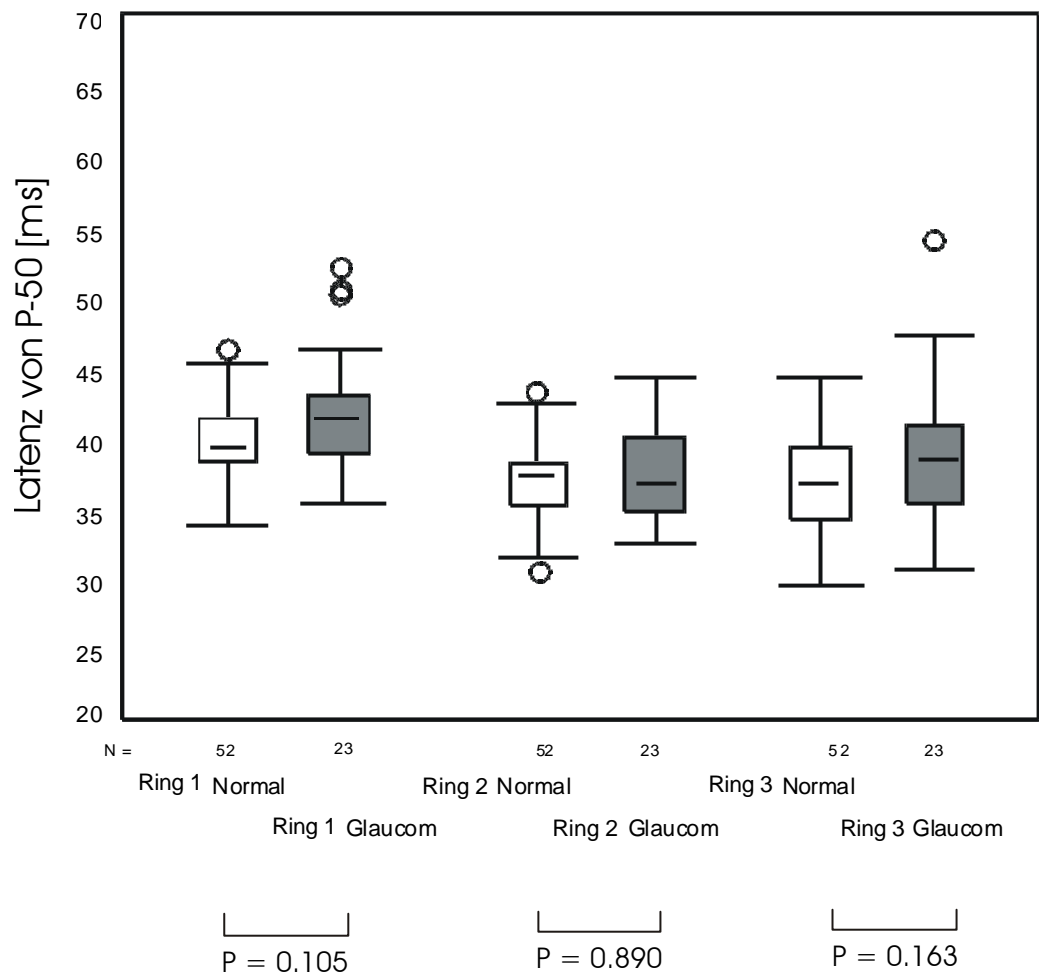


Abbildung 14: Boxplot der P-50 Latenz im Vergleich Normal/Glaukom aller 3 Ringe. Es finden sich keine signifikanten Veränderungen.

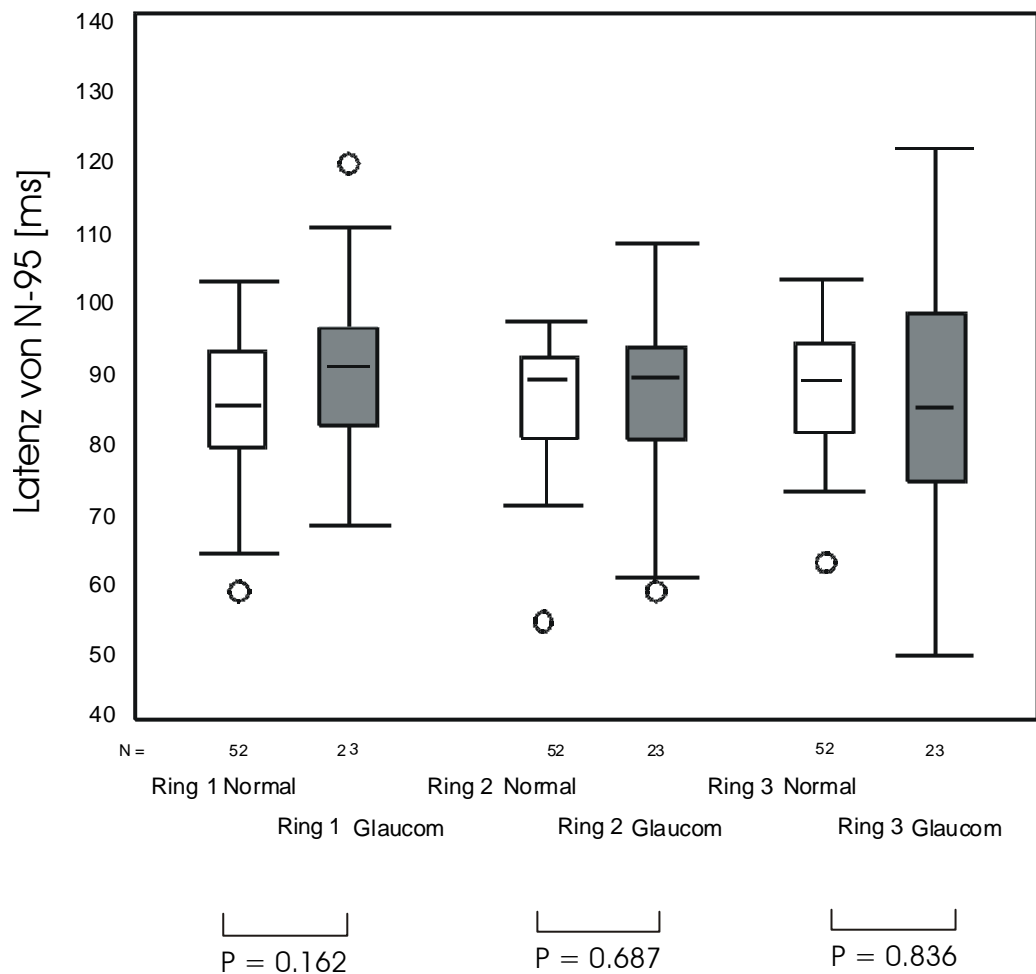


Abbildung 15: Boxplot der N-95 Latenzen im Vergleich Normal/Glaucom aller 3 Ringe. Es finden sich keine signifikanten Veränderungen.

Auch hier sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Bei genauerer Betrachtung der Latenz des ersten Tales ergibt sich nur für den 3. Ring der N-95 Komponente eine schwach signifikante Latenzverlängerung ($p=0,025$; Abb.16).

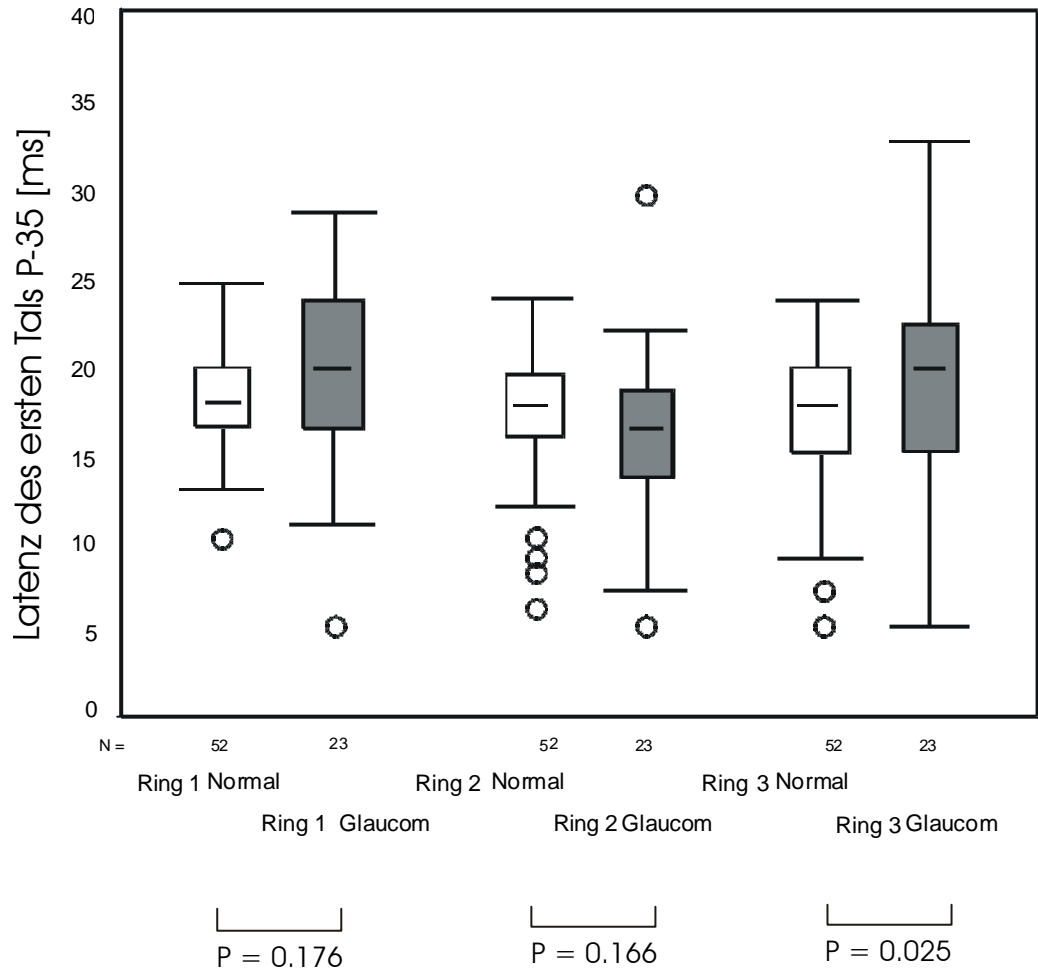


Abbildung 16: Boxplot der Latenzen des ersten Tales (P-35)

4.4 Korrelation von mfMERG und Aulhornstadien

Es wurde die Korrelation des mfMERG sowohl mit den Aulhornstadien als auch mit den mittleren Gesichtsfelddefekten (Mean Defect, MD) der automatisierten Perimetrie analysiert. Dabei zeigen sich mit beiden Größen gleichartige Ergebnisse, da eine sehr hohe Korrelation von Aulhornstadien und MD gefunden wurde (Spearman's Rho = -0,751, $p < 0,001$). Deshalb wird im weiteren lediglich die Analyse für die Aulhornstadien dargestellt.

Die gezeigte Reduktion der Amplituden der P-50 und N-95 Komponenten korrespondieren mit den Aulhornstadien (Abb. 17). Die lineare Regressions-Analyse mit 95 % Konfidenzintervall (CI) für alle Faktoren liefert bei Ring 1 für P-50 = 15,99 (CI: 15,10 – 16,88) –2,38 (CI: -3,04 - -1,72) x Aulhornstadium. Beide Regressionsfaktoren sind hoch signifikant ($p < 0,001$ und R^2 ist 0,42). Die lineare Regression für die negative Komponente N95 liefert: N95 = 21,61 (CI: 20,21 – 23,01) –2,76 (CI: -3,79 - -1,72) x Aulhornstadium. Beide Faktoren sind ebenfalls hoch signifikant mit $p < 0,001$ und R^2 ist 0,28. Diese Ergebnisse der Regressionsanalysen bedeuten, dass für den Ring 1 eine Reduktion von P-50 um 2,38 nV oder der N-95 Komponente um 2,76 nV mit der Progression um ein Aulhornstadium korrespondieren.

Die Veränderungen der Latenzen beim mfMERG bei Glaukom sind sehr viel komplexer. In Abbildung 18 und 19 sind die abnehmenden Latenzen im Aulhornstadium 1 und dann wieder zunehmenden Latenzen in Stadien 2 - 4 aufgeführt. Dies zeigt sich für die Latenz P-35 des ersten Tales und für die N-95 Latenzen aller 3 Ringe, aber auch bei der P-50. Führt man lineare Regressionsanalysen durch, so führen diese zu nicht-signifikanten Regressionskoeffizienten. Signifikante Koeffizienten ergeben sich nur für die P-50 Komponente für den Ring 1 und 3 sowie für die N-95 Komponente des ersten Rings. Zusammenfassend kann bei allen Latenzen eine leichte Zunahme mit Progression des Aulhornstadiums beobachtet werden. Vergleicht man jedoch die Patienten mit dem Aulhornstadium 1 mit den Normalprobanden, so sind leichte Abnahmen für alle Latenzen ersichtlich. Diese Abnahmen sind jedoch nur für die N-95 Komponente im Ring 1 signifikant ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U Test).

Es lassen sich zusammenfassend charakteristische Veränderungen in verschiedenen Glaukomstadien beobachten. Die höchste Reduktion der Komponenten findet sich für die N-95 Komponente des 1. Ringes (Abb. 17):

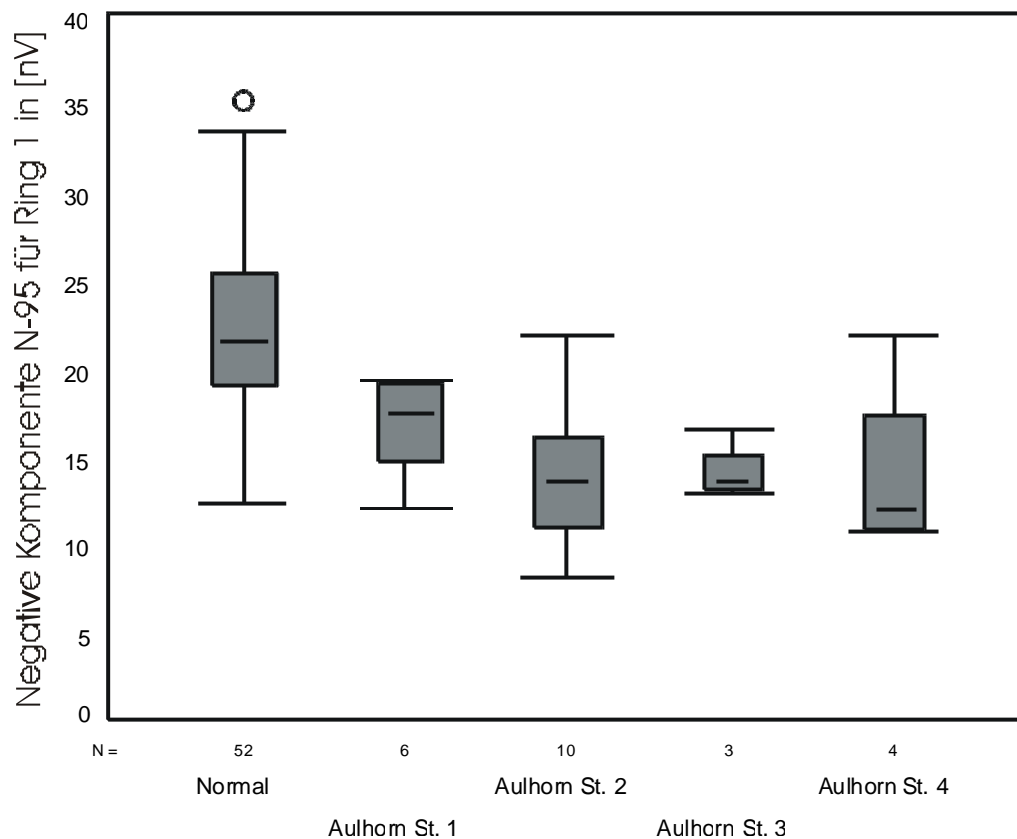


Abbildung 17: Boxplot der N-95 Komponente des 1. Ringes

Die Latenzen ändern sich in typischer Weise in allen Ringen: eine Abnahme der Latenz wird bei einem Aulhornstadium 1 beobachtet, danach eine leichte Zunahme. In Abbildung 18 ist dies für die Latenz von N-95 des 3. Ringes dargestellt. Ein qualitativ gleichartiger Verlauf von zunächst einer leichten Abnahme und anschließenden Zunahme der Latenz des ersten Tals P-35 wird in Abbildung 19 für Ring 1 gezeigt.

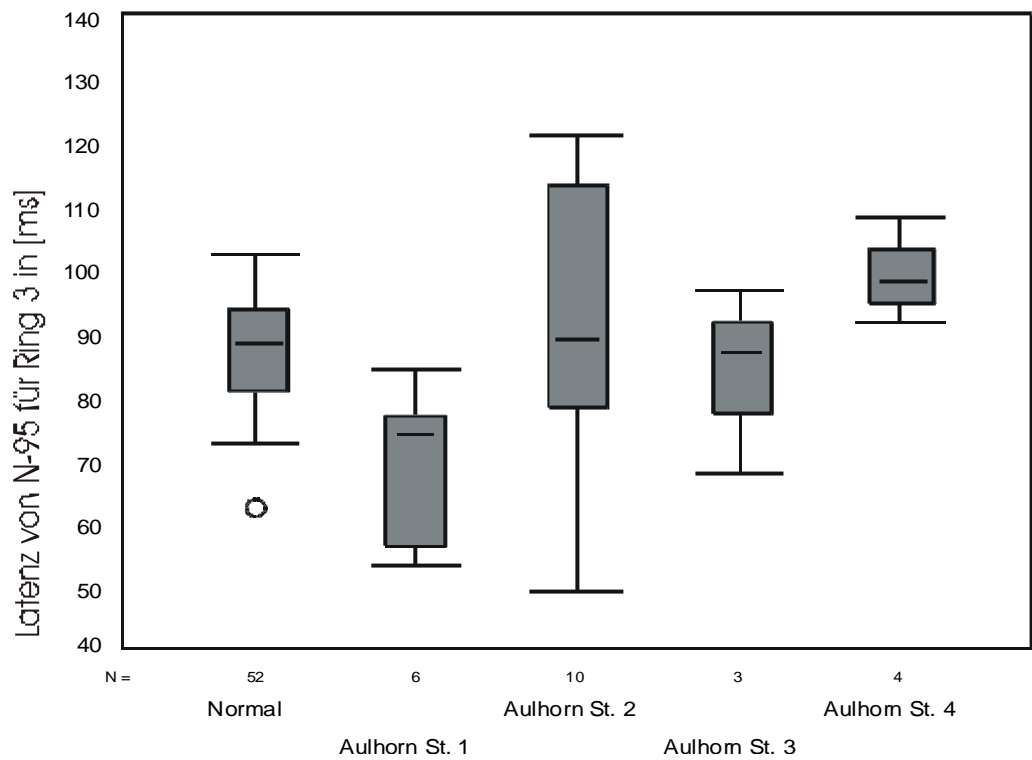


Abbildung 18: Boxplot der N-95 Latenz des 3. Ringes

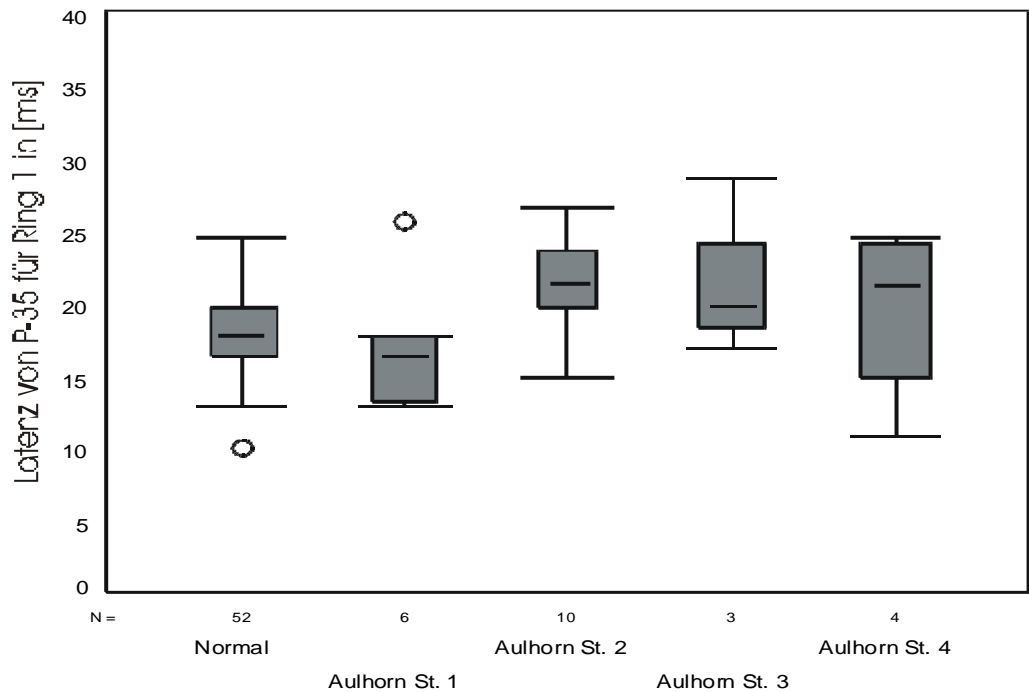


Abbildung 19: Boxplot der Latenz des ersten Tales P-35 des 1. Ringes

4.5 Entwicklung eines prädiktiven Modells zur Glaukomfrüherkennung

Um ein Modell für die Frühdiagnose eines Glaukoms im Stadium 1 oder 2 erstellen zu können, wurden die 16 Augen mit Glaukom in den beiden frühen Aulhornstadien 1 und 2 zu 52 gesunden Augen in Relation gesetzt. Die Ergebnisse werden als ROC-Kurven dargestellt. Die ROC-Analyse aller Komponenten und Latenzen zeigt, dass die Reduktion der Amplituden ein sehr viel stärkerer prädiktiver Faktor ist als die Verkürzung der Latenzen. In Abbildung 20 sind die wichtigsten ROC Kurven aufgeführt. Die maximale Fläche unter der Kurve (ROC-Fläche \pm Standardfehler) bei Verwendung nur eines Parameters wird bei der negativen Komponente N-95 des 1. Ringes erhalten, nämlich $0,86 \pm 0,05$. Gute ROC Charakteristika ergeben sich auch bei der positiven P-50 Komponente des 1. Ringes, nämlich $0,84 \pm 0,05$. Als weiteres Beispiel sei noch die N-95 Komponente von Ring 3 aufgeführt: $0,71 \pm 0,08$. Die zwei besten ROC Kurven mit Latenzen sind ebenfalls mitdargestellt. Die Latenz für die N-95 Komponente des 1. Ringes liefert $0,52 \pm 0,09$ und die Latenz des ersten Tales P-35 des 1. Ringes liefert $0,43 \pm 0,10$. Durch Kombination von P-50 und N-95 von Ring 1 als rechnerische Subtraktion lässt sich die ROC-Kurve weiter verbessern: es ergibt sich $0,88 \pm 0,05$.

Um eine Sensitivität von 90 % mit den sensitivsten einzelnen mfMERG – Parametern, nämlich der Amplitude von der N-95 Komponente zu erhalten, ist ein Cutoff (Grenzwert) von 19.15 nV anzuwenden. Dies führt zu einer Spezifität von 67 %. Wird die beste ROC Kurve für die Latenzen benützt, nämlich die N-95 Latenz für Ring 1, so würde eine Sensitivität von 90 % zu einer Spezifität von 0 % führen. Dies zeigt, dass die Charakteristika der Latenzen – im Gegensatz zu den Amplituden - keinesfalls geeignet sind, um ein prädiktives Modell für die Glaukomdiagnostik zu erstellen.

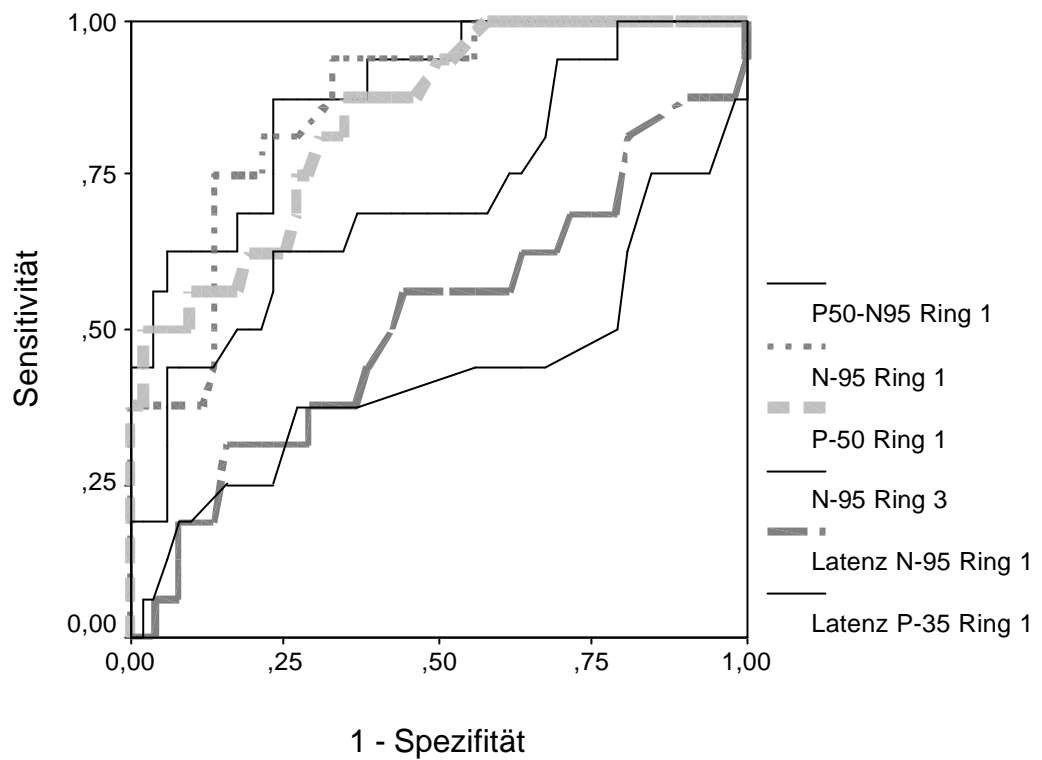


Abbildung 20: ROC-Kurven für verschiedene mfMERG-Parameter. Für die Amplituden von N-95 und P-50 ergeben sich die besten Charakteristika, eine Kombination beider verbessert die Eigenschaften weiter. Alle Latenzen liefern unbrauchbare Charakteristika.

4.6 Arden-Farbtest bei Glaukom und Neuritis Nervi Optici

Für beide Patientengruppen wurde ein zentraler Arden-Farbtest durchgeführt. Für die Gruppe der Glaukompatienten wurde außerdem noch ein peripherer Arden-Farbtest durchgeführt. In Tabelle 5A sind die normalen Mittelwerte und Standardabweichungen des Farb-Kontrast-Schwellenwertes für den zentralen Farbtest und in Tabelle 5B für den peripheren Farbtest gelistet (aus Berninger et al., 1999).

Bei den Glaukompatienten zeigt sich in den Tab. 5C und 5D zentral vor allem eine Tritanschwäche und peripher eine Protan und Tritanschwäche. Im Vergleich mit den Normwerten ist dies zu $p < 0,001$ signifikant. Hingegen lässt sich bei den Patienten mit Neuritis nervi optici (Abb. 5E) eine diffuse Störung in der Protan und Tritanachse nachweisen ($p < 0,001$).

Tab. 5A: Zentraler Arden-Farbtest bei Normalprobanden

(entnommen aus Berninger et al.,1999)

Arden-Farbtest	Protan	Deutan	Tritan
Mittelwert	3,82	4,27	5,25
Standardabweichung	1,18	1,02	5,25

Tabelle 5B: Peripherer Arden-Farbtest bei Normalprobanden

(entnommen aus Berninger et al.,1999)

Arden-Farbtest	Protan	Deutan	Tritan
Mittelwert	16,32	17,54	15,62
Standardabweichung	1,6	1,17	2,20

Tabelle 5C: Zentraler Arden-Farbtest bei Glaukompatienten

Arden-Farbtest	Protan	Tritan
Mittelwert	8,6	17,5
Median	7,7	15,7
Standardabweichung	4,0	13,4

Tabelle 5D: Peripherer Arden-Farbtest bei Glaukompatienten

Arden-Farbtest	Protan	Tritan
Mittelwert	35,1	43,4
Median	28,6	38,7
Standardabweichung	19,4	25,0

Tabelle 5E: Zentraler Arden-Farbtest bei Patienten mit Neuritis nervi optici

Arden-Farbtest	Protan	Tritan
Mittelwert	5,7	6,9
Median	5,4	7,1
Standardabweichung	1,7	1,5

5 Diskussion

5.1 Gruppenunterschiede im mfMERG

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die Eignung einer neuen Methode, des mfMERG, als Hilfsmittel für die Glaukomdiagnostik zu untersuchen. Beim chronischen Glaukom kommt es bekanntlich zu einer Schädigung des Sehnerven und zur Atrophie der retinalen Nervenfaserschicht. Allerdings müssen 25 % - 35 % der Nervenfasern geschädigt sein, damit erste Gesichtsfelddefekte erkennbar werden (Kerrigan-Baumrind et al., 2000). Sind aber keine Gesichtsfelddefekte vorhanden und auch keine eindeutigen Sehnervenveränderungen zu erkennen, so ist es schwierig ein frühes Glaukomstadium von einer okulären Hypertension zu differenzieren. Da Ganglienzellschäden pathogenetisch sehr frühzeitig auftreten, liegt es nahe, diese direkt zu erfassen. Dies ist mit Hilfe des Musterelektroretinogramms möglich (Groneberg und Treping, 1980; Maffei und Fiorentini, 1981; Zrenner et al., 1987; Bach et al., 1992.) Entsprechend kann die Anwendung des MERG bei der Frühdiagnose hilfreich sein (van Lith et al., 1984; Wanger und Persson, 1983, 1985; Trick et al., 1988; Weinstein et al., 1988). Ein entscheidender Nachteil des MERG ist jedoch, dass die gesamte neuroretinale Antwort undifferenziert abgeleitet wird, so dass lokalisierte Defekte schwer erkannt werden können.

Durch die Entwicklung der multifokalen Stimulationstechnik beim Elektroretinogramm durch Sutter und Tran (1992) und Einsatz beim mfMERG wurde es möglich, einen ortsabhängigen Bezug zum Funktionsverlust der Neuroretina herzustellen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dabei vor allem eine signifikante Reduktionen der Amplituden sowohl für die positiven sowie für die negativen Komponenten. Bezüglich der Ortsdifferenzierung sind folgende Überlegungen hilfreich: eine frühe glaukomatöse Schädigung des Gesichtsfeldes beginnt bevorzugt in der mittleren Peripherie, genannt Bjerrum Areal (Shields und Kriegelstein, 1993). Es gibt jedoch auch Berichte über beginnende Gesichtsfeldschäden ausschließlich in der Peripherie (Le Blanc et al., 1985; Caprioli und Späth, 1984). Häufig führt das Glaukom jedoch bereits in frühen Stadien zu generalisierten, wenn gleich auch zu fokal betonten Gesichtsfeldausfällen (Weber, 1992, 1993). Unsere Ergebnisse zeigen jedoch eine Amplitudenreduktionen (positiv und negativ) in allen drei Ringen, die im zentralen und mittleren Ring sogar am stärksten ausgeprägt sind. Diese Ergebnisse entsprechen denen von Chan und Brown (1999, 2000). Sie lassen darauf schließen,

dass es sich auch bei frühen Glaukomstadien bereits um einen diffusen Schaden der gesamten Neuroretina handelt. Aufgrund der zentral relativ höheren Dichte an Ganglienzellen im Vergleich zur Peripherie (Oesterberg, 1935; Curcio et al., 1987; Wassle et al., 1989) werden die Defekte hingegen im Gesichtsfeld zuerst in der Peripherie als Ausfälle bemerkt.

Demgegenüber berichtet Bach und Mitarbeiter (1998), dass beim Ganzfeld-MERG keine örtliche Amplitudenreduktionen in Bezug auf die relativen Gesichtsfeldausfälle bei Glaukom zu bemerken sind. Die selbe Arbeitsgruppe wies nach, dass auch bei beginnendem Glaukom nur diffuse Schäden im Musterelektroretinogramm sichtbar werden und kein örtlicher Bezug hergestellt werden kann (Bach et al., 1988; Bach et al., 1998). Klistorner und Mitarbeiter (2000) konnten zeigen, dass lokalisierte Gesichtsfelddefekte bei Glaukom auch im multifokalen MERG nicht topisch nachweisbar sind.

Andererseits ist bekannt, dass ein durchschnittlicher Verlust von 5 dB im 30° Gesichtsfeld mit einem Ganglienzellverlust von 20 % (Shields und Kriegelstein, 1993) bzw. ein Verlust von 6 dB mit einer Reduktion der Ganglienzellen von 50 % (Weber, 1993) einhergeht. Dies macht deutlich, dass bei frühen Glaukomschäden deutlich weniger als 20% der Ganglienzellen betroffen sind. Aus den Regressionsanalysen in dieser Arbeit ergibt sich, dass etwa 10% (Faktor Beta 2 bis 3 bei etwa 20 nV Amplitude) Veränderung der Amplitude des mfMERG einer Progression um ein Aulhornstadium entsprechen. Da die ableitungsbedingte Schwankung des mfMERG in ähnlicher Größenordnung liegt, erscheint es wenig verwunderlich, dass bei gering ausgeprägten Glaukomschäden ($MD < 5$ dB) selten ein räumlicher Bezug zwischen mfMERG und Gesichtsfeld hergestellt werden kann. Dies erklärt auch, weshalb „normale“ MERG-Antworten mit geringgradig pathologischem Gesichtsfeldbefund vereinbar sind.

Als weitere Erklärungsansatz für diesen Sacherhalt wird diskutiert, dass in frühen Glaukomstadien die lokale LUE (Leuchtdichte eines Perimeters) starker Fluktuation ausgesetzt ist. Andererseits wird hypothetisch angenommen, dass MERG-Veränderungen den klinischen Zeichen eines beginnenden Glaukoms 6 bis 15 Monate vorausgehen (Wanger und Person, 1985). Dennoch ergibt sich im topischen Vergleich von den Amplituden mit den Gesichtsfeldern auch bei fortgeschrittenen Glaukomstadien kein direkter Zusammenhang, obwohl dieser aufgrund experimenteller und klinischer Daten zu erwarten wäre (Hare et al., 2001; Shorstein et al., 1999; Chan und Brown, 1999, 2000). Ein Grund hierfür mag sein, dass die Gesichtsfelddefekte aufgrund des beschriebenen unterschiedlichen Verteilungsmusters bzw. Versorgungsgebiets der Ganglienzellen peripher sehr viel stärker zum Tragen kommt als zentral, der Ganglienzellverlust aber auch zentral stattfindet. Ein anderer Erklärungsansatz ist die unterschiedliche Ableitungstechnik

mit unterschiedlichen Distorsionsfaktoren und einer unterschiedlichen Anzahl von Einzel-Hexagonen.

Die Bedeutung der Ableitungstechnik wird von dem Ergebnis gestützt, dass sich in unserer Studie mit 19 Hexagonen ohne Distorsionsfaktor kein Einfluss des Alters auf die Amplitudenreduktionen zeigte ($p > 0,9$). Andere Gruppen (Klistorner et al., 2000; Lindenberg et al., 2001) berichten jedoch über signifikante Veränderungen der Amplitudenausschläge durch ein zunehmendes Alter. Sie verwenden aber auch eine Ableitung mit 61 Hexagonen und zusätzlich Distorsionsfaktoren.

Vom Ganzfeld-MERG ist bekannt, dass die positiven und negativen Latenzen sehr stabil sind und kaum Veränderungen beim Glaukom zeigen (Berninger und Arden, 1988). Es gibt nur wenige Berichte über Verlängerung der P-50 Latenzen (Holder, 1987; Marx et al., 1988; Weinstein et al., 1988). Im Gruppenvergleich fanden wir keine signifikanten Veränderungen der Latenzen. Bezieht man jedoch das Aulhornstadium in die Analyse mit ein, so ist eine leichte Zunahme der Latenzen mit fortschreitendem Glaukomschaden zu erkennen. Diese Tatsache kann im Gegensatz zu Korth und Mitarbeiter (1987) nicht allein durch das Alter erklärt werden, denn das durchschnittliche Alter aller Aulhornstadien sind annähernd gleich. Dieses Phänomen muss mit der Zunahme des Glaukomstadium selber zusammenhängen. Das Ausmaß der Veränderungen ist jedoch so gering, dass es nicht für diagnostische Zwecke verwendbar ist. Auch die Latenzen der Patienten mit Neuritis Nervi Optici unterscheiden sich nicht signifikant von den Normalprobanden. Somit spielen die Latenzen bei beiden Erkrankungen keine wesentliche Rolle.

Da das multifokale Musterelektroretinogramm als Untersuchungsmethode für Ganglienzellschädigungen erst kurze Zeit zur Verfügung steht, existieren nur wenige Berichte über die Anwendung bei Glaukom. Klistorner und Mitarbeiter (2000) berichteten, dass sie keine lokalisierten Defekte bei Glaukom nachweisen konnten. Sie untersuchten 20 Normalprobanden und 15 Glaukompatienten mit dem mfMERG und einem Stimulusbild von 19 Hexagonen. Alle Glaukompatienten wurden außerdem mit dem multifokalen VEP (Visuell Evozierte Potentiale) untersucht. Damit ließen sich Verluste an Amplitude in den Skotomarealen nachweisen. Ein Erklärungsansatz für dieses Ergebnis ist die unterschiedliche Ganglienzellverteilung, wie bereits ausführlich diskutiert. Das mfVEP hingegen misst ähnlich wie das Gesichtsfeld aber nicht auf Netzhautebene, sondern auf kortikaler Ebene. In einer anderen Studie berichten Harrer und Mitarbeiter (1999) über die Untersuchung der Sehnervenkopfkomponekte (ONHC) des mfMERG. Sie untersuchten 14 normalsichtige Augen mit einem Stimulusbild von 37 Elementen. Als Ergebnis stellten sie fest, dass das zweite, gefundene Maximum bei jedem Normalprobanden, der ONHC-Komponekte entspricht. Die

Autoren schlussfolgern, dass das mfMERG sich als diagnostisches Hilfsmittel für Glaukom eignet.

5.2 Eignung des mfMERG zur Glaukomfrüherkennung

Die frühe positive und spätere, negative Antwort des Ganzfeld-MERG sind bei unterschiedlichen Erkrankungen verändert und werden durch unterschiedliche Mechanismen erzeugt. Es ist bekannt, dass die N-95 Komponente durch eine Optikoneuropathie verändert wird, während die P-50 Komponente mehr bei Ganglienzellschädigungen betroffen ist (Hess und Baker, 1984; Holländer et al., 1984). Dies bedeutet, dass je zentraler das Krankheitsgeschehen stattfindet, umso mehr Reduktion der N-95 Komponente kann beobachtet werden. Beide Komponenten sind jedoch nicht immer eindeutig voneinander zu trennen und beeinflussen sich gegenseitig. Bei Glaukompatienten ist zwar eher die N-95 Komponente reduziert als die P-50 Komponente (Ohta et al., 1986; Holder, 1987; Weinstein et al., 1988). Jedoch berichtet Holder (1987) dass beim chronischen Glaukom nicht nur die N-95 Komponente reduziert ist sondern auch die P-50 Komponente. Andere Arbeitsgruppen bestätigten dies (Ohta et al., 1986; Trick et al., 1988; Bach und Speidel-Fiaux, 1989; Weinstein et al., 1988).

In dieser Arbeit erwies sich die N-95 Komponente mit 90 % Sensivität und 67 % Spezifität als bester einzelner prädiktiver Parameter für die Glaukomfrüherkennung. Jedoch ist auch die P-50 Komponente nahezu gleich stark reduziert und entsprechend ähnlich gut geeignet. Die Sensitivität und Spezifität der N-95 Reduktion entspricht in etwa den speziellen und neu entwickelten Geräten für eine Frühdiagnose von Glaukom wie etwa dem FDT (frequency doubling technology) Perimeter (Khong et al., 2001; Casson et al., 2001). Die ROC Charakteristik ist ebenfalls gut mit dem etabliertem Heidelberger Retina Tomograph (HRT) und dem GDx Nerve Fiber Analyzer und Optical Coherence Tomograph (OCT) vergleichbar (Zangwill et al., 2001; Choplin und Lundy, 2001). Das mfMERG kann ähnlich gut zur Früherkennung von Glaukom beitragen.

5.3 Nutzen des mfMERG bei Neuritis Nervi Optici (NNO)

Das Ganzfeld-MERG stellt die Antwort der Ganglienzellen dar. Deshalb sind auch Veränderungen zu erwarten, wenn der Sehnerv selbst geschädigt ist (Arden et al., 1983, Berninger, 1990). Bei der akuten NNO ist der Sehverlust nicht größtenteils durch Demyelinisierung und axonaler Degeneration bedingt, sondern durch die ödematöse Schwellung der Markscheiden. Es kann auch zu retinalen Veränderungen kommen. Lightman und Mitarbeiter (1987) beobachteten bei 25 % ihrer Patienten mit NNO Netzhautveränderungen und Entzündungszeichen im Glaskörper. Bereits früh wurde ein gehäuftes Auftreten einer NNO bei Patienten mit Multipler Sklerose beschrieben (Dodson, 1958; Rucker, 1945). Zur Untersuchung der Schädigung des Sehnervens wurden in dieser Arbeit 6 Patienten mit NNO ohne neurologische Zeichen einer Multiplen Sklerose während einer akuten Entzündung untersucht. Bei allen 6 Patienten mit akuter Neuritis Nervi Optici fanden sich für die P-50 und N-95 Komponenten eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$). Die N-95 Komponente ist dabei am stärksten reduziert, gefolgt von der Amplitude von P-50. Damit bestätigt sich die oben bereits dargestellte Theorie, dass N-95 eher eine Schädigung der zentralen Ganglienzellen darstellt. Als diagnostisches Hilfsmittel hat das mfMERG für die Neuritis Nervi Optici sicher keinen Stellenwert, da sich hier andere, einfachere Untersuchungen, insbesondere das VEP zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle bewährt haben. Das mfMERG erlaubt jedoch besser Einsichten in die Krankheitspathophysiologie und kann auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.

Vom Ganzfeld-MERG ist bekannt, dass im Verlauf eine Besserung der NNO, insbesondere von P-50 eintritt (Drasdo et al., 1987c; Berninger, 1990). Drasdo et al. (1987c) vermuteten dabei, dass ein großer Teil der P-50 Komponente des MERG von retinalen Strukturen erzeugt wird, die nicht myelinisiert sind. Deshalb kann die gefundene, anfängliche Amplitudenreduktionen mit nachfolgenden Amplitudenanstiegen nicht durch eine Remyelinisierung erklärt werden. Der Zeitraum für eine stattgefunde Remyelinisierung wäre eindeutig zu kurz. Der wahrscheinlichere Grund der Amplitudenreduktion ist das vorhandene Netzhautödem, welches durch die Schwellung der Markscheiden, ausgelöst wird. Ein anderes Bild ergibt sich bei der N-95 Komponente. So berichtete Berninger (1990) dass im chronischem Stadium beim konventionellen MERG N-95 stärker und dauerhafter reduziert ist. Dies erklärt sich durch längerdauernde Schädigung des Sehnervens (z.B. Demyelinisierung). Die Details des Zeitverlaufs von P-50 und N-95 im multifokalen MERG zu verfolgen, war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Sie könnten

jedoch neue Einsichten in die Pathophysiologie der NNO ermöglichen und sollten gesondert untersucht werden.

5.4 Einfluss des Distorsionfaktors

Der Distorsionfaktor ist für die Größenanpassung oder Verzerrung der abgeleiteten Elemente bzw. des Stimulusbildes verantwortlich. In der Regel werden die zentralen Elemente 4,7 mal kleiner als die peripheren Elemente gewählt. Dies wird mit der unterschiedlichen zentralen und peripheren Sehstärke aufgrund des fovealen und peripheren Photorezeptorenmosaiks begründet (Oesterberg, 1935, Cursio et al., 1987). So ist die Photorezeptordichte zentral etwa viermal so hoch wie peripher. Analog zu diesem Verhältnis der Photorezeptoren wurde auch bei den Ganglienzellen ein Verhältnis von 1:4 im Zentrum zu 1:1 in der Peripherie (bei ungefähr 15°) gefunden (Wassle et al., 1989).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurde in dieser Arbeit bewusst kein Distorsionfaktor verwendet. Dies begründet sich aus den sehr geringen Amplituden des mfMERG. In Vorabexperimenten zeigte sich, dass bei mehr als 19 Hexagonen (z.B. 37 oder 61) und bei Verwendung eines Distorsionsfaktors sich nicht genügend reproduzierbare Ableitungen ergaben.

Der Verzicht auf den Verzerrungsfaktors erklärt, dass bei den Glaukompatienten die Amplituden im Zentrum, in der Mitte und in der Peripherie sich ähnlich stark reduziert. Theoretisch sollten beim Glaukom die Antworten für die mittleren und peripheren Ringe stärker reduziert sein als zentral, entsprechend den peripher betonten Ganglienzelluntergängen. Berücksichtigt man die unterschiedliche Ganglienzelldichte, so überwiegen die periphere Amplituden-Reduktion zu den zentralen und die gefundenen Ergebnisse stimmen mit der Theorie überein. Für den Verzicht auf einen Distorsionsfaktor spricht auch, dass peripher geringere Amplituden abgeleitet werden als zentral. Aufgrund der peripher geringeren Mosaikdichte der Ganglienzellen geht die Amplitudenreduktion bei Glaukom im Rauschen unter, auch wenn die Felder durch einen Distorsionsfaktor vergrößert werden. Zudem können insbesondere lokale Glaukomschäden bei zu großer Feldgröße aufgrund einer zu großen Zahl unbeteiligter Zellen nicht erkannt werden.

Als ein Teilergebnis dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass ein Distorsionsfaktor für die Diagnostik von Glaukom keinen Vorteil bietet. Es lassen sich mit dem mfMERG frühe Glaukomschäden bereits durch eine deutliche zentrale Amplitudenreduktion nachweisen, während im Gesichtsfeld nur relative oder kleine periphere Skotome zu sehen sind.

5.5 Vergleich des mfMERGs mit dem 2. Kernel des mfERG

Wie im Methodenteil beschrieben, werden die Antworten des mfERG durch eine Kreuzkorrelation in lineare und nichtlineare Antworten getrennt, die sogenannten Kernel 1. und 2. Ordnung. Dabei beschreibt die Antwort des 1. Kernels die lineare Komponente der Antworten und spiegelt die äußere und mittlere Netzhautschichtaktivität wider. Der Kernel 2. Ordnung beinhaltet nichtlineare Komponenten und beschreibt lokale Adaptationsmechanismen. Man nimmt aber an, dass auch innerste Netzhautschichten beteiligt sind und dabei die sogenannte „optic nerve head component“ (ONHC-Komponente) darstellbar ist, die die Aktivität der Ganglienzellen repräsentiert (Sutter und Bearse, 1999; Sutter et al., 1999). Reduzierte Antworten des 2. Kernels sollen somit eine Reduktion der inneren Retinaaktivität bzw. ONHC-Komponente widerspiegeln.

Darauf aufbauend versuchten viele Studien einen glaukomatösen Schaden im multifokalen Elektroretinogramm (mfERG) darzustellen (Chan und Brown, 1999, 2000; Hasegawa et al., 2000; Fortune et al., 2001; Hood et al., 1999, 2000; Vaegen und Buckland, 1996; Vaegen und Sunderson, 1997; Sutter und Bearse, 1995, 1999; Bearse et al., 1996, 1997; Rudolph et al., 1998 a,b; Palmowski et al., 2000; Heinemann-Vernaleken et al., 2000). Die Studien von Sutter und Bearse (1995, 1999) und Bearse et al. (1997) zeigen beispielhaft, dass es beim mfERG die ONHC wirklich gibt, und diese beim glaukomatösen Schaden reduziert ist. Sutter und Bearse (1999) nehmen an, dass die mfERG-Antwort aus zwei Komponenten besteht, einer retinalen und einer ONHC Komponente (Kernel 1. und 2. Ordnung) und das mfERG die Summe beider ist. Mit Hilfe eines Algorithmus kann die ONHC-Komponente eliminiert und einzeln dargestellt werden. Bearse et al. (1996) konnten zeigen, dass eine Reduktion dieser Komponente ein deutlicher Hinweis für einen glaukomatösen Schaden ist.

Hingegen finden sich ebenfalls Berichte, dass das mfERG bei Glaukopatienten keine reliablen Ergebnisse liefert und in den ERG-Antworten keine lokalisierbaren Defekte dargestellt werden können (Bearse und Sutter, 1996; Hood et al., 1999, 2000). Bearse und Sutter (1998) beschreiben, dass der Kontrast des üblichen mfERG Monitors erst um 50% reduziert werden müsste, da dadurch der Beitrag der inneren retinalen Aktivität zunimmt. Die Autoren beschreiben auch, dass bei Patienten mit Glaukom vor allem im naso-temporalen Bereich die Amplituden reduziert sind. Diese Veränderungen waren am weniger stark betroffenen Partnerauge auch weniger stark ausgeprägt (Hasegawa et al., 2000; Hood et al., 2000). Die naso-temporalen Veränderungen korrelierten jedoch

örtlich nicht mit den Gesichtsfeldbefunden (Fortune et al., 2001; Hood et al., 2000; Frishman et al., 2000). Zusammenfassend sind die second-order-kernel-Antworten (Kernel 2. Ordnung) beim mfERG sehr klein und instabil. Sie gehen deshalb leicht im Rauschen unter und die Ergebnisse sind schwer reproduzierbar. Zudem fehlt allen Untersuchungen mit dem mfERG der direkte Bezug der Änderungen der Antworten zu den Ganglienzellen. Es muss der Umweg über die ONHC gegangen werden, so dass sich das mfERG nicht für die Routineanwendung in der Glaukomdiagnostik eignet. Im Gegensatz dazu kann beim mfMERG auf die gut nachgewiesenen Veränderungen des MERG aufgebaut werden und zusätzlich die Vorteile einer lokalen Diskrimination genutzt werden. Das macht das mfMERG besser geeignet für einen praktischen Einsatz zur Glaukomdiagnostik.

5.6 Streulichteinflüsse

Das Phänomen des Streulichtes wurde bereits 1935 von Fry und Bartley beobachtet, da ein starker Blitz, den sie auf ein kleines Netzhautareal richteten, eine weitaus größere Antwort erzeugte, als theoretisch angenommen. Die Grenzen des Helligkeits-ERG wurden bereits von Asher (1951), Boyton und Riggs (1951) aufgezeigt, als sie kleine Blitze auf den Sehnervenkopf richteten und Antworten ableiteten, die genau so groß waren wie jene, die von der Fovea oder von der Paravofea abgeleitet werden konnten. Beim Blitz-ERG, welches aus nicht isoluminanten Reizen besteht, d.h. die mittlere Leuchtdichte nicht konstant bleibt, werden die Antworten somit deutlich von Streulicht beeinflusst (Hess und Baker, 1984)

Anders beim Musterelektroretinogramm. Das MERG arbeitet mit isoluminanten Reizen, d.h. durch den Wechsel der Felder des Stimulusbild von schwarz auf weiß und umgekehrt, bleibt die mittlere Helligkeit gleich und kein bzw. sehr wenig Streulicht tritt auf. Eine bestimmte Mustergröße sollte vorgegeben sein, damit nur eine Ganglienzelle gereizt wird und nicht zusätzlich das Umfeld. Also ist die Vorgabe der Karogröße (auch des Musterwechsels) gemeinsam bedeutend für die Unterdrückung des Streulichtes und um nicht zu starke Amplitudenausschläge des Umfeldes zu erhalten. Das System der multifokalen Stimulation beim mfERG und mfMERG arbeitet auf der selben Basis. Ein Streulichteinfluss besteht deshalb allenfalls sehr gering.

5.7 Stellenwert des Arden-Farbtestes

Der Farbttest bei Patienten mit Glaukom und NNO sollte unabhängig vom mfMERG auf seine Eignung überprüft werden, den Krankheitsverlauf zu verfolgen. Die ermittelten Werte wurden mit den Normwerten von Berninger und Mitarbeiter (1999) verglichen. Bei Glaukompatienten zeigte sich eine zentrale Tritanschwäche und periphere Protan- und Tritanschwäche. Hingegen ließ sich bei Patienten mit NNO eine diffuse Störung in der Protan und Tritanachse nachweisen. Diese Ergebnisse des peripheren Farbttestes bei Glaukompatienten decken sich mit denen von Fristom (1997), Felius et al. (1995), Ruben et al. (1994), Falcaõ-Reis et al. (1990), Yu et al. (1991) und Devos et al. (1995). Der Arden-Farbttest ist ein psychophysischer Test. Deshalb müssen subjektive und objektive Fehler von Seiten der Patienten und des Untersuchers mit einbezogen werden. Seitens des Patienten hängt die ermittelte Schwelle wesentlich von der Motivation, Entscheidungsfähigkeit und Konzentration ab. Auch Lernkurven sind zu beobachten. Die Umgebungsbeleuchtung ist ebenfalls wichtig, denn durch Interaktion mit der Beleuchtung werden laterale, neuronale Strukturen beeinflusst, welche wiederum die Farbwahrnehmung ändern (Zaidi et al., 1992). Beim peripheren Farbttest ist eine wichtige Fehlerquelle eine schlechte Fixation. Arden et al. (1991) berichten auch vom Problem des Einflusses der Kontrastwahrnehmung. Der Ring wird konzentrisch auf die Retina (Fixationspunkt Fovea) projiziert und die zu benennende Ringlücke wird zufällig einer der vier Quadranten zugeordnet, so dass eventuell vorhandene minimale Unterschiede in der Kontrast-Wahrnehmung aufgrund von unterschiedlichen Größen der rezeptiven Felder nicht erfasst werden können. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass gegenüber dem konventionellen Farbttest durch die Bestimmung der individuellen Farb-Kontrast-Empfindlichkeit leichte Trübungen der Linse ausgeglichen werden. Man darf jedoch nicht den Einfluss des Alters außeracht lassen. Beim peripheren Test sind für das Alter kleine signifikante Unterschiede vorbeschrieben, die jedoch nicht beim zentralen Farb-Kontrast-Empfindlichkeitstest auftreten (Berninger et al., 1999). Deshalb sind bei den hier vorliegenden Ergebnissen das Alter, die Rezeptorenverluste im Alter und durch die vorhandenen Erkrankungen miteinzubeziehen. Die Normwertstudie von Berninger et al. (1999) belegte die große klinische Bedeutung des Farbttestes von Arden. Es lassen sich zentrale und periphere Farbsehteste durchführen in weniger als 5 Minuten pro Auge. Da sich bei der Arden-Farbttestuntersuchung im Vergleich zu den Normwerten signifikante Unterschiede erheben lassen, ist diese Methode als Verlaufskontrolle und Screening jeder Altersgruppe gut geeignet.

6 Zusammenfassung

Die Glaukomdiagnostik basiert bislang auf Augeninnendruckmessung, Papillenbeurteilung sowie Gesichtsfelduntersuchungen. Dennoch bleibt die Diagnosestellung in Frühstadien schwierig. Seit etwa 30 Jahren kann hier das Musterelektroretinogramm (MERG), das die Funktion der Ganglienzellen widerspiegelt, zusätzliche Informationen liefern. In den letzten Jahren wurde es erstmals durch die Einführung der multifokalen Stimulation beim MERG möglich, nicht nur generalisiert die Funktionsverluste von Ganglienzellen darzustellen, sondern diese ortsabhängig zu messen.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen ob der Einsatz des multifokalen Musterelektroretinogramms zur Diagnostik von frühen Glaukomstadien geeignet ist und ob es als Verlaufskontrolle von Patienten mit Sehnervenentzündung (Neuritis Nervi Optici) dienen kann.

Untersucht wurden 53 Normalprobanden, 35 Glaukompatienten und 6 Patienten mit akuter Neuritis Nervi Optici. Sowohl bei den Glaukompatienten als auch bei den Patienten mit NNO zeigten sich im Vergleich zu den Normalprobanden signifikante Amplitudenreduktionen bei den P-50 und N-95 Komponenten. Bei den Latenzen ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Es ließ sich eine gute Korrelation von insgesamt abnehmenden Amplituden, örtlich vor allem zentral betont, mit fortschreitendem Glaukomstadium nach Aulhorn herstellen. Mittels Receiver of Operations (ROC) - Analyse konnte ein prädiktives Modell mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines frühen Glaukomschadens konstruiert werden, das auf der Amplitudenreduktion von N-95 und P-50 basiert.

Zusammenfassend ist das mfMERG als Untersuchungsmethode geeignet, bei der Diagnostik früher Glaukomstadien zusätzliche Informationen zu geben. Es kann auch für die Verlaufskontrolle von Patienten mit Neuritis Nervi Optici herangezogen werden. Jedoch sind auch heute noch nicht alle Details zur Funktionsweise des mfMERG bekannt, so dass weitere Studien zum besseren Verständnis nötig sind.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung der MERG-Ableitung.....	6
Abb. 2:	Normales transientes Muster-ERG.....	8
Abb. 3:	Stimulation und Auswertung beim mfERG.....	13
Abb. 4:	Herkunft des Kernels I. u. II. Ordnung.....	14
Abb. 5:	Die m-Sequenz nach Sutter.....	16
Abb. 6:	Stimulusbild eines mfMERG.....	17
Abb. 7:	Aufbau des Einzelsystems für Monitorstimulus.....	18
Abb. 8:	Darstellung des korrekten Elektrodensitzes.....	21
Abb. 9:	Originalableitung mfMERG einer Glaukompatientin...	29
Abb. 10:	Originalableitung mfMERG einer Normalprobandin...	30
Abb. 11:	Originalableitung mfMERG einer Patientin mit NNO..	31
Abb. 12:	Boxplot P-50 Komponente im Vergleich Normal/Glaukom.....	36
Abb. 13:	Boxplot N-95 Komponenten im Vergleich Normal/Glaukom.....	37
Abb. 14:	Boxplot Latenz P-50 im Vergleich Normal/Glaukom...	40
Abb. 15:	Boxplot Latenz N-95 im Vergleich Normal/Glaukom...	41
Abb. 16:	Boxplot der Latenzen des ersten Tales (P-35).....	42
Abb. 17:	Boxplot der N-95 Komponente des 1. Ringes.....	44
Abb. 18:	Boxplot der N-95 Latenz des 3. Ringes.....	45
Abb. 19:	Boxplot Latenz P-35 des 1. Tales des 1. Ringes.....	45
Abb. 20:	ROC-Kurven.....	47

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1A:	Amplituden aller Probanden und Patienten.....	32
Tab. 1B:	Relativwerte der Patienten mit Glaukom und NNO.....	33
Tab. 2:	Charakteristika der Patienten mit NNO.....	34
Tab. 3:	Charakteristika der Patienten mit Glaukom.....	35
Tab. 4A:	Absolute Latenzen der Glaukom- und NNO- Patienten.....	38
Tab. 4B:	Relativwerte der Latenzen der Glaukom- und NNO- Patienten.....	39
Tab. 5A:	Zentraler Arden-Farbtest bei Normalprobanden.....	48
Tab. 5B:	Peripherer Arden-Farbtest bei Normalprobanden.....	48
Tab. 5C:	Zentraler Arden-Farbtest bei Glaukom.....	49
Tab. 5D:	Peripherer Arden-Farbtest bei Glaukom.....	49
Tab. 5E:	Zentraler Arden-Farbtest bei NNO-Patienten.....	49

9 Literaturverzeichnis

Arden GB, Berninger TA, Hogg CR, Perry S (1991). A survey of colour discrimination in German ophthalmologists. *Ophthalmology* 98:567-575

Arden GB, Gündüz K, Perry S (1988). Colour vision testing with a computergraphic system. *Clin Vis Sci* 2:303-312

Arden GB, Vaegen, Hogg CR (1982). Clinical and experimental evidence that the pattern electroretinogram (PERG) is generated in more proximal retinal layers than the focal electroretinogram (ERG). *Annals NY Acad Sci* 388:580-601

Arden GB, Vaegen, Hogg CR (1983). Electroretinograms evoked in man by local uniform or pattern stimulation. *J Physical* 341:85-104

Asher H (1951). The electroretinogram of the blind spot. *J Physical* 112:40

Aulhorn E und Karmeyer H (1977). Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol* 62:75-83.

Bach M (1998). Herstellung und Anbringung von DTL-Elektroden. <http://www.ukl.uni-freiburg.de/aug/bach/dtl/dtl-de.html>

Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor MF, Meigen T, Vaegen, Miake Y (2000). ISCEV-Standard for Pattern Electroretinography. *Doc Ophthalmol* 101:11-18

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

Bach M und Funk J (1993). Pattern electroretinogram and computerized optic nerve-head analysis in glaucoma. *Ger J Ophthalmol* 2:178-181

Bach M, Pfeiffer N, Birkner-Binder D (1992). Pattern-electroretinogram reflects retinal damage in early glaucoma. *Clin Vis Sciences* 7:335-340

Bach M und Speidel-Fiaux A (1989). Pattern-Electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 73:173-181

-
- Bach** M, Sulimma F, Gerling J (1998). Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 94:253-263
- Baker** CL und Hess RF (1984). Linear and non-linear components of human electroretinogram. *J Neurophysiol* 51:952-967
- Bearse** MA und Sutter EE (1996). Imaging localised retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A* 13:634-640
- Bearse** MA und Sutter EE (1998). Contrast dependence of multifocal ERG components. In: *Vision Science and its Applications, OSA Tech Dig Ser 1*. Optical Society of America, Washington DC:24-27
- Bearse** MA, Sutter EE, Palmowski AM (1997). New development toward a clinical test of retinal ganglion cell function. In: *Vision Science and its Application, OSA Tech Dig Ser 1*. Optical Society of America, Washington DC:24-27
- Bearse** MA, Sutter EE, Sim D, Stamper R (1996). Glaucomatous dysfunction revealed in higher order components of the electroretinogram. In: *Vis Sci and its Applications, OSA Tech Dig Ser 1*. Optical Society of America, Washington DC:104-107
- Bearse** MA, Sutter EE, Smith DN, Stamper R (1995). Ganglion cell components of the human multifocal ERG are abnormal in optic nerve atrophy and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:445
- Berninger** TA (1986). The pattern electroretinogram and its contamination. *Clin Vis Sci* 1:185-190
- Berninger** TA (1990). Elektrophysiologische und psychophysische Untersuchung des mangelzellulären und parvozellulären Teils des visuellen Systems beim Menschen. Habilitationsarbeit an der LMU-Augenklinik München
- Berninger** TA und Arden GB (1988). The pattern electroretinogram. *Eye* 2:257-283
- Berninger** TA, Drobner B, Hogg C, Rudolph G, Arden GB, Kampik A (1999). Farbsehen in Abhängigkeit vom Alter: eine Normwertstudie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 215:37-42
- Bodis-Wollner** I (1989). Electrophysiological and psychophysiological testing of vision in glaucoma. *Surv Ophthalmol (Suppl)* 33:301-307

-
- Boyton** RM und Riggs LA (1951). The effect of stimulus area and intensity upon the human retinal response. *J Exp Psychol* 42:217-226
- Brown** PK und Wald G (1963). Visual pigments in human und monkey retina. *Nature* 200:37-56
- Burian** HM und Allen L (1954). A speculum contact lens electrode for elektroretinography. *J Physical* 240 397-419
- von Camphausen** C (1993). *Die Sinne des Menschen: Einführung in die Psychophysik der Wahrnehmung*, 2.Aufl. Stuttgart, New York, Thieme, pp 147-192
- Caprioli** J und Spaeth GL (1984). Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol* 97:730-737
- Casson** R, James B, Rubinstein A, Ali H (2001). Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. *Br J Ophthalmol* 85:360-362
- Chan** HL und Brown B (1999). Multifocal ERG changes in glaucoma. *Ophthal Physiol Opt* 19:306-316
- Chan** HH und Brown B (2000). Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 84:1147-1153
- Choplin** NT und Lundy DC (2001). The sensitivity and specificity of scanning laser polarimetry in a detection of glaucoma in a clinical setting. *Ophthalmology* 108:899-904
- Curcio** CA, Sloan Jr KR, Packer O, Hendrickson AE, Kalina RE (1987). Human photoreceptor Topography. *Journal of Comparative Neurology* 292:497-523
- Dawson** WW, Maida T, Rubin M (1982). Human pattern evoked retinal responses are altered by optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:796-803
- Dawson** WW, Stratton RD, Hoe GM, Parmer R, Harry M, Kessier MJ (1986). Tissue responses of the monkey retina: tuning and dependence on inner layer integrity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18:988-991
- Dawson** WW, Trick GL, Litzkow CA (1979). Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18:988-990

Devos M, Devos H, Spileers W, Arden GB (1995). Quadrant analysis of peripheral colour contrast thresholds can be of significant value in the interpretation of minor visual field alterations in glaucoma suspects. *Eye* 9:751-756

Doden W (1958). Sheeting of the retinal veins in disseminated sclerosis. *German Medical* 2:55-57

Drasdo N, Thompson DA, Thompson CM, Edwards L (1987a). Complementary components of the pattern electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:158-162

Drasdo N und Cox W (1987b). Local luminance effects of degraded pattern stimulation. *Clin Vision Sci* 1/4:317-325

Drasdo N, Cox W, Thompson DA (1987c). The effects of image degradation on retinal illuminance and pattern responses to checkerboard stimuli. *Doc Ophthalmol* 66:267-273

Falcaõ-Reis F, O'Donoghue E, Bucetti R, Hitchings RA, Arden GB (1990). Peripheral contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. *Br Ophthalmol* 74:712-116

Falsini B, Bardocci A, Porcatti V, Bolzani R, Piccardi V (1992). Macular dysfunction in multiple sclerosis revealed by steady-state flicker and pattern ERGs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 82:53-59

Farnsworth D (1943). The Farnsworth-Munsell 100-HU and dichotomous test for colour vision. *J Opt Soc Am* 33:568-574

Felius J, van der Berg TJ, Spekrijse H (1995). Peripheral cone contrast sensitivity in glaucoma. *Vision Res* 35:1791-1797

Fortune B, Johnson CA, Cioffi GA (2001). The topographic relationship between multifocal electroretinographic and behavioral perimetric measures of function in glaucoma. *Optom Vis Sci* 78:206-214

Frishman KJ, Saszik S, Harwerth RS, Viswanathan S, Li Y, Smith EL 3rd, Robson JG, Barnes G (2000). Effects of experimental glaucoma in macaques on the multifocal ERG. Multifocal ERG in laser-induced glaucoma. *Doc Ophthalmol* 100:231-251

Fristom B (1997). Peripheral colour contrast thresholds in ocular hypertension and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 75:376-82

Fry GH und Bartley SH (1935). Electrical responses of the ganglion cell axons. *J Cell Comp Physiol* 5:291-297

Groneberg A und Treping C (1980). Topodiagnostik von Sehstörungen durch Ableitung retinaler und kortikaler Antworten auf Umkehr-Kontrastmuster. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 77:409-417

Hare WA, Ton H, Ruiz G, Feldmann B, Wijono M, Wolde-Mussie E (2001). Characterization of retinal injury using ERG measures obtained with both conventional and multifocal methods in chronic ocular hypertensive primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:127-136

Harrer M, Horn F, Wisse M, Korth M (1999). The assessment of the optic nerve component with multifocal pattern ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 40:279

Harrison JM, O'Conner PS, Young SL, Kincaid M, Bentley R (1987). The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:492-499

Hasegawa S, Takagi M, Usui T, Takada R, Abe H (2000). Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1597-1603

Hassenstein B (1968). Modellrechnung zur Datenverarbeitung beim Farbensehen des Menschen. *Kybernetik* 4:209-233

von Helmholtz H (1909-1911). *Handbuch der physiologischen Optik*, 3. Aufl. Voss, Hamburg und Leipzig

Heinemann-Vernaleken B, Palmowski A, Allgayer R (2000). The effect of time of day and repeat reliability on the fast flicker multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 101:247-255

Hering E (1925). Grundzüge der Lehre vom Lichtsinn. In: *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, Bd. III: Physiologische Optik. Graefe H, Saemisch T (Hrsg). Springer, Berlin: 1-294

Hess RF und Baker CL (1984). Human pattern-evoked electroretinogram. *J Neurophysiol* 51:939-951

Hess RF, Baker CL, Zrenner, Schwarzer J (1986). Differences between electroretinograms of cat and primate. *J Neurophysiol* 56:747-768

Holder GE (1987). Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Brit J Ophthalmol* 71:166-171

Holländer H, Bisti S, Maffei L, Hebel R (1984). Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. A quantitative analysis in the cat. *Exp Brain Res* 55:483-493

Hood DC und Birch DG (1996). The b-wave of the scotopic (rod) ERG as a measure of the activity of human on-bipolar cells. *J Opt Soc Amer* 13:623-633

Hood DC, Greenstein V, Fishman L, Holopigian K, Viswanathan S, Seiple W, Ahmed J, Robson JG (1999). Identifying inner retinal contribution from action potentials to the primate multifocal ERG. In: *Vision Science and its Applications, OSA Tech Dig Ser 1*. Optical Society of America, Washington DC:56-59

Hood DC, Greenstein VC, Holopigian K, Bauer R, Fioroz B, Liebmann JM, Odel JG, Ritch R (2000). An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 41:496

Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein VC (1997). A comparison of the multi-focal and full-field ERGs. *Vis Neurosci* 14:533-544

Howe JW und Mitchell KW (1984). Simultaneous recording of pattern electroretinogram and visual evoked cortical potential in a group of patients with chronic glaucoma. *Doc Ophthalmol* 40:101-107

Johnson MA, Drum BA, Qigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR (1989). Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:897-907

Jurklies B, Weissmann M, Bornfeld N (2001). Multifokale Elektroretinographie bei der Diagnostik von Makulaerkrankungen. *Ophthalmology* 98:19-25

Khong JJ, Dimotrov PN, Rait J, McCarty CA (2001). Can the specificity of the FDT for glaucoma be improved by confirming abnormal results. *J Glaucoma* 10:199-202.

Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS (2000). Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same person. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:741-8

Kirkham TH und Coupland SG (1983). The pattern electroretinogram in optic nerve demyelination. *Can J Neurol Sci* 10:256-260

Klistorner AI, Graham SI, Martins A (2000). Multifocal pattern electroretinogram does not demonstrate localised defects in glaucoma. *Doc Ophthalmol* 100:155-165

Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A (1995). Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:937-950

Korth M, Storck B, Horn F, Jonas J (1987). Muster-evozierte Elektretinogramme (M-ERG) normaler und glaukomatös erkrankter Augen. *Fortschr Ophthalmol* 84:385-387

Kretschman U, Gendo K, Wilhelm H, Schiefer U, Hettseheimer H, Zrenner E (1998). Objektivierung von Gesichtsfelddefekten mit Hilfe der multifokalen Elektretinographie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 212:40-49

Kretschman U, Rütger K, Usui Z, Zrenner E (1996). ERG campimetry using a multi-input stimulation technique for mapping retinal function in the central visual field. *Ophthalmic Res* 28:303-311

Le Blanc RP, Lee A, Baxter M (1985). Peripheral nasal fields defect. *Doc Ophthalmol Porch Series* 42:377-381

Lightman S, McDonald WI, Bird AC, Francis DA, Hoskins A, Batchelor JR, Halliday AM (1987). Retinal venous sheathing in optic neuritis. *Brain* 110:405-414

Lindenberg T, Horn F, Rühl S, Korth M (2001). Multifokales ERG mit schnellem Musterwechsel bei glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen. *Der Ophthalmologe (Suppl.1)* 98:111

van Lith G, Ringens P, de Heer LJ (1984). Pattern electroretinogram and glaucoma. *Doc Ophthalmol* 9:133-139

Maffei L und Fiorentini A (1981). Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 211:953-955

Maffei L und Fiorentini A (1982). Electroretinographic responses to alternating gratings in the cat. *Exp Brain Res* 48:327-334

Maffei L, Fiorentini A, Bisti S, Holländer H (1985). Pattern ERG in a monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res* 59:423-425

Marks WB, Dobbelle WH, Mc Nichol J jr (1964). Visual pigments of single primate cones. *Science* 142:1181-1183

Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos S (1988). Electrophysiological evidence at early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 27:281-301

Maxwell JC (1960). On the theory of compound colours and the relation of the colours of the spectrum. *Phil Trans* 150:57-84

Odom JV, Maida TM, Dawson W (1982/3). Pattern evoked retinal responses (PERG) in human: effects for spatial frequency, temporal frequency, luminance and defocus. *Curr Eye Res* 2:99-108

Odom JV und Norcia AM (1984). Retinal and cortical potentials. Spatial and temporal characteristics. *Doc Ophthalmol Porch Ser* 40:29-38

Ohta H, Toshihiro T, Kawasaki K, Yonemura D (1986). The Negative wave in human pattern ERG and its suppression in glaucoma. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 90:108-113

Oesterberg GA (1935). Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 13:1-102

Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B (2000). The multifocal ERG in open angle glaucoma - a comparison of high and low contrast recordings in high- and low-tension open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 11:35-49

Papst N, Bopp M, Schnaudigel OE (1984). Helligkeits- und Muster-ERG bei fortgeschrittenem Glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 184:199-201

Pfeiffer N, Birkner-Binder, Bach M (1991). Das Muster-ERG bei okulärer Hypertension und Glaukom. *Fortschr Ophthalmol* 88:815-818

Pfeiffer N, Tillman B, Bach M (1993). Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:1710-1715

Porciatti V, Falsini B, Brunori S, Colotto A, Moretti G (1987). Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 65:349-355

Price MJ, Drance SM, Price M, Schulzer M, Douglas GR, Transley B (1988). The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 226:542-547

Quigley HA und Addicks EM (1980). Chronic experimental glaucoma in primates II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19:137-152

Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW and Green WR (1983). Morphological changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 95:675-691

Riggs LA, Johnson EP, Schick AML (1964). Electrical responses of the human eye to moving stimulus patterns. *Science* 144:657

Ringens PJ, Vjifvinkel-Bruinenga S, van Lith G (1986). The pattern-elected electroretinogram. A tool in the early detection of glaucoma? *Ophthalmologica* 192:171-175

Ruben ST, Hitchings RA, Fitzke F, Arden GB (1994). Electrophysiology and psychophysics in ocular hypertension and glaucoma: evidence of different pathomechanism in early glaucoma. *Eye* 8:516-520

Rucker W (1945). Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *J Am Med Ass* 1257:970-983

Rudolph G, Bechmann M, Berninger T, Ehrh O, Andrielis H, Hörmann C, Boergen KP, Schneider A, Kampik A (1988b). Das Scanning Laser Ophthalmoskop evozierte multifokale ERG (SLO-m-ERG) in der Diagnostik hereditärer Augenerkrankungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd (Suppl. 2)* 213:14

Rudolph G, Berninger T, Arden GB, Bechmann M, Zolnikova I, Hörmann C, Kampik A (1998a). Kartierung der retinalen Funktion mit dem multi-input Elektroretinogramm unter Anwendung einer neuen Technik. Das SLO evozierte multifokale ERG (SLO-m-ERG). *Der Ophthalmologe (Suppl. 1)*, K 226b:154

Seeliger MW, Kretschman U, Apfelstedt-Sylla E, Rüter K, Zrenner E (1998). Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:718-723

Seeliger MW, Jurklies B, Kellner U, Palmowski A, Bach M, Kretschmann U (2001). Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Der Ophthalmologe* 98:1112-1129

Shields MB und Kriegelstein GK (1993). Glaukom: Grundlage, Differenzialdiagnose, Therapie. Springer, Berlin

Shorstein NH, Dawson WW, Sherwood MB (1999). Mid-peripheral pattern electrical retinal responses in normal, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 83:15-23.

Sieving PA und Steinberg RH (1985). Contribution from proximal retina to intraretinal pattern ERG: The M-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1642-1647

Sieving PA und Steinberg RH (1987). Proximal retinal contribution to the intraretinal 8-Hz pattern ERG of Cat. *J of Neurophysiology* 57:104-120

Spekreijse H, Estevez O, Van der Tweel H (1973a). Luminance responses to pattern reversal. *Doc Ophthalmol Porch Ser* 2:205-211

Spekreijse H, Van Der Tweel H, Zuidema Th (1973b). Contrast evoked responses in man. *Vision Res* 13:1577-1601

Sutter EE (1987). A practical nonstochastic approach to nonlinear time-domain analysis. In: California Ucs (ed) *Advanced methods of physiological systems modelling*. University of Southern California, Los Angeles:303-315

Sutter EE (1991). The fast m-transform: a fast computation of cross-correlation with binary m-sequences. *S.I.A.M. Journal of Computing* 20:686-694

Sutter EE und Bearnse MA (1995). Extraction of ganglion cell component from the corneal component from the corneal response. In: *Vision Science and its Applications, OSA Tech. Dig. Ser. 1*, Optical Society of America, Washington DC: 310-313

Sutter EE und Bearnse MA (1999). The optic nerve head component of the human ERG. *Vis Res* 39:419-436

Sutter EE, Shimada Y, Li Y, Bearnse MA (1999). Mapping inner retinal function through enhancement of adaptive component in the MERG. In: *Vision Science and its Applications, OSA Tech Dig Ser 1*. Optical Society of America, Washington DC:52-55

Sutter EE und Tran D (1992). The field topography of ERG component in man-1: The photopic luminance response. *Vision Res* 32:433-446

-
- Trick** GL (1985). Retinal potentials in patients with primary open-angle glaucoma: Physiological evidence for temporal frequency tuning deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1750-1758
- Trick** GL (1987). Pattern reversal retinal potentials in ocular hypertensive at high and low risk of developing glaucoma. *Doc Ophthalmol* 65:79-85
- Trick** GL, Bickler-Bluth, Cooper DG, Kolker AE, Neshet R (1988). Pattern reversal electroretinogram (PERG) abnormalities in ocular hypertension: correlation with glaucoma risk factor. *Current Eye Res* 7:201-206
- Trick** GL, Neshet R, Cooper DG, Shields SM (1992). The human pattern ERG: Alteration of responses properties with aging. *Optom Vis Sci* 69:122-128
- Vaegen** und Buckland L (1996). The spatial distribution of ERG losses across the posterior pole of glaucomatous eyes in multifocal recordings. *Aust NZ J Ophthalm (Suppl. 2)* 14:28-31
- Vaegen** und Sunderson G (1997). Absence of ganglion cell subcomponents in multifocal luminance electroretinograms. *Aust NZ J Ophthalm (Suppl. 1)* 25:87-90
- De Valois** RL und Jones AE (1961). Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems. *Symp. Freiburg. Jung R, Kornhuber H (Hrsg.), Springer, Berlin*
- Wanger** P und Persson HE (1983). Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:749-754
- Wanger** P und Persson HE (1985). Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 61:27-32
- Wanger** P und Persson HE (1987). Pattern-reversal electroretinograms and high-pass resolution perimetry in suspected or early glaucoma. *Ophthalmol* 94:1098-1103
- Wassle** H, Grünert U, Rohrenbeck J, Boycott BB (1989). Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature* 341:643-646
- Weber** J (1992). *Topographie der funktionellen Schädigung beim chronischen Glaukom. Kaden, Heidelberg*
- Weber** J (1993). *Atlas der Computerperimetrie. Springer, Berlin*

Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA, Ryan S, Calthorpe CM, Odom JV (1988). The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 106:923-928

Yanashima K, Yoshii M, Okisaka S (1986). The relation between the after-negative potential of the pattern electroretinogram and the visually evoked cortical potential. *Doc Ophthalmol* 63:137-142

Young T (1802). On the theory of light and colour. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 92:12-24

Yu TC, Falcaõ-Reis F, Spileers W, Arden GB (1991). Peripheral colour contrast. A new screening test for preglaucomatous visual loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2779-2789

Zaidi Q (1992). Lateral interactions within colour mechanisms in simultaneous induced contrast. *Vision Res* 32:1695-1707

Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanches CA, Vasile C, Weinreb RN (2001). Discriminating between normal and glaucomatous eyes using Heidelberg Retina Tomograph, GDx, Nerve Fiber Analyser and Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 119:985-993

Zrenner E, Baker Jr CL, Hess RF, Olson BT (1987). Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 27:242

Zrenner E, Ziegler R, Voss B (1988). Clinical applications of pattern electroretinography: Melanoma, retinal detachment and glaucoma. *Doc Ophthalmol* 68:283-292

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Mitgliedern des elektrophysiologischen Labors München. Ein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Berninger und ein ganz besonderer Dank geht an Frau Hörmann, die MTA-Seele des Labors, die stets für Fragen offen war und bei technischen Problemen immer zur Seite stand. Ein herzliches Danke geht ebenfalls an Dr. A. Neubauer für die Hilfe bei der Statistik und schließlich ein Danke an alle Probanden und Patienten, die sich freiwillig für meine Studie bereit stellten.

Tabellarischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name	Sandra Stiefelmeyer
Wohnen	Anglerstr. 5 A, 80339 München
Geburtstag	12.01.73 in Kirchheim/Teck
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

Schulbildung:

08/1979-06/1983	Grundschule Bissingen/Teck
11/1985-06/1988	Hauptschule Kirchheim/Teck
09/1988-06/1990	Wirtschaftsrealschule Kirchheim/Teck
09/1990-07/1993	Gymnasium Nürtingen

Zwischenzeit:

10/1993-12/1993	Krankenpflegepraktikum Kirchheim/Teck
01/1994-06/1994	Au-Pair-Aufenthalt in London
08/1994-04/1995	Stationsaushilfe Innere Göppingen

Studium:

05/1995-03/2000	Studium der Humanmedizin an der LMU München
04/2000-07/2000	PJ Augenklinik der LMU München
07-2000-03/2001	PJ Innere und Chirurgie Augsburg
05/2001	III. Staatsexamen
07/2001-	AIP Augenheilkunde im Klinikum Augsburg

Famulaturen:

08/1997-09/1997	Praxisfamulatur Allgemeinmedizin Göppingen
03/1998-04/1998	Praxisfamulatur Kardiologie Kirchheim
09/1998-10/1998	Gastroenterologie, III. Med., Augsburg
03/1999-04/1999	Augenheilkunde Universitätsklinik München

Promotion:

Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Berninger, Thema: Das multifokale Pattern ERG bei Patienten mit Glaukom und Neuritis Nervi Optici

Publikationen:

Artikel „Multifocal Pattern ERG in Patients with Glaucoma“, Posterpräsentation EVER 2000, Vortrag DOG 2000 Berlin und Elektrophysiologischer Kurs 2000 in München, Artikel „DRG-Kodierrichtlinien in der Augenheilkunde

Hobbies:

Inlineskating, Skifahren, Golf