

MULTIFOKALE ELEKTROPHYSIOLOGIE BEI  
ALTERSBEDINGTER MAKULADEGENERATION -  
ZUSAMMENHÄNGE VON PATHOPHYSIOLOGIE UND  
KOGNITION

DISSERTATION

angefertigt an der Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)

von  
ANNE HERBIK  
geboren am 21.09.1981 in Wippra.

1. Gutachter: PROF. DR. RER. NAT. MICHAEL HOFFMANN<sup>1</sup>
2. Gutachter: PROF. DR. RER. NAT. MICHAEL BACH<sup>2</sup>

eingereicht am: 23.06.2015  
verteidigt am: 16.03.2016

---

<sup>1</sup>Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie, Universitätsaugenklinik Magdeburg

<sup>2</sup>Funktionelle Sehforschung/Elektrophysiologie, Universitätsaugenklinik Freiburg/Breisgau



# Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir eingereichte Dissertation zu dem Thema

Multifokale Elektrophysiologie bei altersbedingter Makuladegeneration -  
Zusammenhänge von Pathophysiologie und Kognition

selbständig verfasst, nicht schon als Dissertation verwendet habe und die benutzten Hilfsmittel und Quellen vollständig angegeben wurden.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Magdeburg, den 23. Juni 2015

Anne Herbig





*gewidmet meiner Familie und meinen Patienten*



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich durch mein Promotionsstudium begleitet haben und mir dabei eine große Hilfe waren.

Mein besonderer Dank gilt als Leiter der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie Prof. Michael Hoffmann für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe tätig zu werden, für die fachliche und geduldige Betreuung in Theorie und Praxis sowie für stets hilfreiche Anregungen und konstruktive Kritik. Ausdrücklich möchte ich den Patienten und Probanden meinen Dank für ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie und ihre Bereitschaft, eine nicht unerhebliche zeitliche Belastung auf sich zu nehmen, aussprechen. Ein großer Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe der Abteilung sowie dem Team der Universitätsaugenklinik Magdeburg für die immer vorhandene Unterstützung und hilfreiche Anregungen. Schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich in jeder Situation ermutigt haben, weit über die Arbeit hinaus.



---

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1 Grundlagen und Fragestellung</b>	<b>7</b>
1.1 Verarbeitung visueller Informationen im Sehsystem . . . . .	7
1.1.1 Die Anatomie des Auges . . . . .	7
1.1.2 Die Sehbahn - von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex . . . . .	11
1.1.3 Pathophysiologien des Auges - im Besonderen die Makuladegeneration	14
1.2 Einblick in Untersuchungsmethoden des menschlichen Sehsystems . . . . .	21
1.2.1 Ophthalmologie . . . . .	21
1.2.2 Ophthalmologische Psychophysik - Gesichtsfeldmessung . . . . .	25
1.2.3 Nicht-invasive Elektrophysiologie . . . . .	26
1.2.4 Funktionelle Kernspintomographie . . . . .	39
1.3 Visuelle Aufmerksamkeit . . . . .	40
1.4 Ziele dieser Arbeit . . . . .	41
<b>2 Allgemeine Methodik</b>	<b>45</b>
2.1 Studienteilnehmer . . . . .	45
2.2 Elektrophysiologie . . . . .	46
2.2.1 Multifokales Elektretinogramm . . . . .	46
2.2.2 Multifokal Visuell Evozierte Potentiale . . . . .	48
2.2.3 Multifokales Muster-Elektretinogramm . . . . .	51

2.3	Messplatz . . . . .	52
2.4	Gesichtsfeldmessung . . . . .	52
2.4.1	Schwellenwertperimetrie . . . . .	52
2.4.2	Funduskontrollierte Perimetrie . . . . .	54
2.5	Lernen durch Kontextinformation und Objektgedächtnis . . . . .	59
2.5.1	Contextual Cueing . . . . .	59
2.5.2	Natural Scenes . . . . .	60
2.6	Datenanalyse . . . . .	62
2.6.1	Vorverarbeitung der Daten mit VERIS 5.01.12X Science . . . . .	62
2.6.2	Datenbearbeitung mit Igor Pro Version 6.21 . . . . .	62
2.7	Statistik . . . . .	63
<b>3</b>	<b>Experimenteller Teil - Multifokale Elektrophysiologie</b>	<b>65</b>
3.1	Einfluss der optischen Abbildung I: mfERG und mfVEP . . . . .	65
3.1.1	Methoden . . . . .	66
3.1.2	Statistik . . . . .	70
3.1.3	Ergebnisse . . . . .	70
3.1.4	Diskussion . . . . .	75
3.2	Einfluss der optischen Abbildung II: mfPERG und mfVEP . . . . .	77
3.2.1	Methoden . . . . .	77
3.2.2	Statistik . . . . .	81
3.2.3	Ergebnisse . . . . .	82
3.2.4	Diskussion . . . . .	90
3.3	Retinale Aktivität bei altersbedingter Makuladegeneration . . . . .	92
3.3.1	Methoden . . . . .	92
3.3.2	Statistik . . . . .	99
3.3.3	Ergebnisse . . . . .	102
3.3.4	Diskussion . . . . .	117
<b>4</b>	<b>Allgemeine Diskussion</b>	<b>119</b>
4.1	Auswirkungen von Medientrübungen auf elektrophysiologische Ableitungen	119
4.1.1	Mechanismen der unterschiedlichen Effekte von mfERG und mfVEP	120

---

---

4.1.2	Mechanismen der unterschiedlichen Effekte von mfPERG und mfVEP	122
4.1.3	Vergleich von mfPERG und mfERG . . . . .	122
4.1.4	Praktische Relevanz . . . . .	123
4.2	Zusammenhang von AMD und elektrophysiologischen Maßen der Antworten von Netzhaut und Kortex . . . . .	124
4.3	Zusammenhang von AMD und kognitiver Leistungsfähigkeit in Betroffenen	125
4.3.1	Lerneffekte . . . . .	125
4.3.2	Determinanten des Contextual Cueings . . . . .	126
4.3.3	Objektveränderung und visuelles Arbeitsgedächtnis . . . . .	128
4.3.4	Objektintegration in das visuelle Langzeitgedächtnis . . . . .	130
4.3.5	Beurteilung der Ergebnisse auf Einzelprobandenniveau . . . . .	131
4.4	Plastizität in AMD . . . . .	132
4.5	Fazit und Ausblick . . . . .	134
<b>Literaturverzeichnis</b>		<b>135</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>		<b>155</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>		<b>157</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen und Fachbegriffe</b>		<b>159</b>





# Zusammenfassung

Lern- und Gedächtnisprozesse, die uns die Bewältigung des Alltagslebens erleichtern, sind von fundamentaler Bedeutung und setzen ein intaktes, insbesondere zentrales, Sehen voraus. Während pathologische Mechanismen einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) weitgehend geklärt sind, ist die Auswirkung der Erkrankung auf kognitive Funktionen bislang weitgehend ignoriert worden. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass einerseits Lerneffekte durch fehlendes foveales Sehen beeinträchtigt sind, andererseits zeigen sich Langzeitgedächtnisprozesse eher unbeeinflusst. Elektrophysiologische Methoden, die verschiedene Aspekte der Sehbahn erfassen können, erweisen sich im Rahmen der Diagnose und Verlaufsbeurteilung ophthalmologischer Erkrankungen als wichtig und hilfreich. Allerdings gibt es zahlreiche, die verschiedenen Ableitungen bedingende Faktoren, deren Ursache u.a. in den Abbildungseigenschaften liegen können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden einerseits Experimente an Normalprobanden mit simulierten Medientrübungen durchgeführt, um die Auswirkung von mangelhafter Bildqualität und herabgesetzter Helligkeit auf multifokale elektrophysiologische Messungen zu untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass Medientrübungen ganz unterschiedliche Effekte in den einzelnen Ableitungstypen hervorrufen. Eine Helligkeitsreduktion wirkte sich nur auf die Amplituden des multifokalen Elektretinogramms (mfERG) bzw. Muster-Elektretinogramms (mfPERG) aus, nicht jedoch auf die Amplitudengröße der multifokal visuell evozierten Potentiale (mfVEP). Die Gipfelzeiten waren für mfERG, mfPERG und mfVEP verlängert. Eine Vernebelung setzte die Amplituden aller Ableitungen herab, wobei sich im mfERG, ausgelöst durch Lichtstreuung, peripher erhöhte Antworten zeigten. Des Weiteren wurde die Beziehung zwischen Sehschärfe sowie Lern- und Gedächtniseffekten und Elektrophysiologie in AMD-Patienten untersucht. Vor allem das mfVEP stand in einem Zusammenhang mit der Sehschärfe, wohingegen vornehmlich parafoveale mfERG-Anteile mit dem Lerneffekt korrelierten. Keine Beziehung ergab sich zwischen mfERG-Reduktion und Gedächtnisprozessen, foveale und parafoveale Anteile des mfVEP hingen jedoch mit dem visuellen Arbeitsgedächtnis zusammen.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit zum einen der Einfluss verschiedener Reizmanipulationen auf die Antwortcharakteristik elektrophysiologischer Ableitungen belegt, was bei der Interpretation von Daten unbedingt in Betracht zu ziehen und von besonderer Relevanz für die klinische Elektrophysiologie in der Ophthalmologie ist. Zum anderen wurde der Nachweis erbracht, dass in AMD-Patienten Elektrophysiologie und höhere Sehfunktionen bzw. Kognition zusammenhängen.



# Abstract

Learning and memory processes facilitating our daily lives are of crucial importance, but they require intact visual abilities, especially in the central part of the retina. While underlying pathological mechanisms in age-related macular degeneration (AMD) are very well documented, the impairment of cognitive functions has been ignored so far. On the one hand current studies prove the decrease of learning effects in patients without foveal vision, on the other hand long-term memory is not influenced. Electrophysiological recordings, investigating different aspects of the visual pathway, have been proven to be important and helpful instruments in diagnostic and progress evaluation in ophthalmological diseases. But numerous biasing parameters, e.g. caused by image quality, influencing electrophysiological measurements have to be taken into account.

In the present thesis, experiments in normal subjects with simulated optic media opacities were conducted to assess the effects of deficient image quality and reduced luminance on multifocal electrophysiological recordings. Optic media opacities induced different changes in the individual derivations. Decreased luminance only affected multifocal electroretinograms (mfERG) and multifocal pattern-electroretinograms (mfPERG), while multifocal visual evoked potentials were unaffected. Latencies were increased for mfERG, mfPERG and mfVEP. Blur reduced responses for all derivation types, although centrally reduced and peripherally enhanced amplitudes were observed in mfERG due to light dispersion. Additionally, the relationship between visual acuity as well as learning and memory effects and electrophysiology was investigated. Most notably, the mfVEP was related to visual acuity, while parafoveal parts of the mfERG correlated with the learning effect. No connection was revealed for mfERG reduction and memory processes, whereas foveal and parafoveal mfVEPs were related to aspects of the visual working memory.

In conclusion, the influence of different stimulus manipulations on response topographies of electrophysiological recordings was demonstrated. This has to be taken into account as part of data interpretation and is of high relevance for clinical ophthalmological electrophysiology. Furthermore, evidence for the connection between electrophysiology and higher visual functions and cognition, respectively, in AMD patients was verified.



# Einleitung

Das menschliche Auge kann man als ein Wunderwerk der Natur bezeichnen: Der Sehsinn liefert den Großteil an Informationen aus der Umwelt, die im Gehirn verarbeitet werden. Wie wichtig die Augen und das Sehen für das Leben im Allgemeinen sind, können besonders diejenigen wirklich begreifen, bei denen es durch Erkrankungen zu Beeinträchtigungen des Sehens kommt bzw. bei denen das Augenlicht komplett fehlt. Eine besondere Rolle kommt dabei der Makula, auch „Gelber Fleck“ genannt, zu. Sie liegt in der Mitte der Netzhaut des Auges und enthält die Fovea, die Stelle des schärfsten Sehens. Sie dient im Speziellen der Fixation von Objekten, die man sehen möchte. Die Nutzung größerer Bereiche der Netzhaut, nämlich der gesamten Makula, erlaubt es, zum Beispiel beim Lesen eine Zeile verfolgen zu können. Obwohl die Makula nur einen sehr kleinen Anteil der Netzhautoberfläche einnimmt, werden wichtige Informationen, wie das Erkennen von Gesichtern und Gesichtsausdrücken, beim Lesen oder Autofahren und vieles mehr, über sie aufgenommen. Die Wahrnehmung feinsten Details setzt eine funktionierende Makula voraus.

Dank enormer Fortschritte in den Lebensstandards der westlichen Industrienationen gelang es insbesondere Infektionskrankheiten einzudämmen. Einhergehend damit stieg neben der Bevölkerungsanzahl auch die durchschnittliche Lebenserwartung. Als Folge davon erhöhte sich dementsprechend aber auch der bis dahin relativ seltene Anteil altersabhängiger Erkrankungen, zu denen, neben altersbedingten Formen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zahlreichen weiteren, auch der Altersstar und die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) gehören. Bei einem grauen Star verliert die Augenlinse zunehmend an Elastizität, sie verhärtet sich und trübt sich ein. Weltweit verursacht diese Augenerkrankung etwa 33% aller hochgradigen Sehbehinderungen (WHO, 2014). Das Sehvermögen lässt sich in diesem Fall jedoch durch eine Operation meist wieder deutlich verbessern. Dieser Eingriff zählt mittlerweile zu den häufigsten Operationen am Auge überhaupt. Bei der altersabhängigen Makuladegeneration hingegen handelt es sich um eine Erkrankung des Netzhautbereiches, die in den westlichen Industrienationen als eine der überwiegenden Ursachen gesetzlich anerkannter Blindheit gilt (Holz, Paulikhoff, Spaide & Bird, 2011). Eine frühe und korrekte Diagnose ist wichtig für eine optimale medizinische Versorgung sowie die Lebensplanung von Betroffenen und deren Familien. Mit einer AMD kann die Bewältigung des Alltagslebens stark eingeschränkt sein. Der Verlauf einer AMD kann bis hin zu einem Verlust der zentralen Sehschärfe führen. Bedingt durch diese Gesichtsfeldausfälle sind die Betroffenen gezwungen, ihre Fixation vom Zentrum in die Peripherie der Netzhaut zu verlagern (Von Noorden &

Mackensen, 1962). Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und AMD bzw. der Beeinträchtigung des Sehens sowie dessen genauere Natur betrachten, gibt es aber kaum (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2006).

Seit vielen Jahren haben sich elektrophysiologische Untersuchungen in ophthalmologischen Zentren und Forschungslaboren bewährt und sind fester Bestandteil der Diagnostik. Sie ermöglichen eine objektive Untersuchung des menschlichen Sehsystems mit verschiedenen Methoden. Dadurch können einzelne Abschnitte des Sehsystems getrennt untersucht werden, wie beispielsweise retinale Photorezeptoren und Bipolarzellen durch das Elektroretinogramm, retinale Ganglienzellen mit dem Muster-Elektroretinogramm sowie die Neurone des visuellen Kortex mit Hilfe visuell evozierter Potentiale (Bach & Kellner, 2000; Birch, 2001; Fishman, 2001; Bach & Hoffmann, 2006; Hoffmann, 2008). Die Kombination dieser Untersuchungsmethoden mit der multifokalen Technik erlaubt die Aufzeichnung einzelner Antworten vieler verschiedener Orte im Gesichtsfeld (Sutter, 1991; Sutter & Tran, 1992; Hood, 2000; Sutter, 2001). Dadurch kann, ähnlich zur Perimetrie, eine detaillierte Darstellung der Gesichtsfeldtopographie erstellt werden, die die visuelle Funktionsfähigkeit bzw. auch Fehlfunktion verschiedener Abschnitte der Sehbahn widerspiegelt.

Das große Interesse am Verständnis der ablaufenden Prozesse bei einer AMD-Erkrankung wirft die Frage auf, inwieweit basale elektrophysiologische Maße die Schäden bei einer AMD abbilden. Darüber hinaus ist von Bedeutung, in welchem Zusammenhang sie mit kognitiver Leistungsfähigkeit von AMD-Patienten stehen bzw. welche Maße möglicherweise das Vermögen der Patienten, kognitive Aufgaben zu erfüllen, vorhersagen können. Ergebnisse daraus können wichtige Hinweise geben zur Gestaltung von Therapie- bzw. Trainingsansätzen, um die Bewältigung des Alltagslebens für AMD-Patienten zu erleichtern. Um valide elektrophysiologische Daten zu gewinnen und um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es von Bedeutung zu wissen, welche Parameter sich auf diese Ableitungen in welcher Form auswirken (Berman & Seki, 1982; Chan & Siu, 2003; Bach & Mathieu, 2004).

Diese Einblicke sind von Relevanz für die klinische Elektrophysiologie in der Ophthalmologie und vertiefen darüber hinaus unser Verständnis des Zusammenspiels von Netzhautfunktion und höherer Sehleistung.

# Kapitel 1

## Grundlagen und Fragestellung

Dieses Kapitel befasst sich mit den physiologischen Grundlagen und pathologischen Veränderungen des Sehsystems sowie den relevanten methodischen Grundlagen. Im Anschluss daran sollen die Zielstellungen dieser Arbeit erläutert werden.

### 1.1 Verarbeitung visueller Informationen im Sehsystem

Als ein komplexes System wird zunächst der Aufbau des Auges, insbesondere der Netzhaut, beschrieben, gefolgt von einer Erläuterung des Verarbeitungsweges der visuellen Informationen vom Eintritt des Auges bis hin zum Kortex. Grob ist das visuelle Sehsystem in drei Abschnitte zu gliedern: I. Das Auge selbst ist zuständig für die Lichtreizwahrnehmung und Vorverarbeitung von Informationen. II. Die Weiterleitung des visuellen Einganges und die Verbindung zwischen Auge und Sehrinde wird von der Sehbahn übernommen. III. Im Gehirn selbst werden in den subkortikalen und kortikalen Projektionszielen des visuellen Kortex die visuellen Informationen verarbeitet.

#### 1.1.1 Die Anatomie des Auges

Die Aufgabe des Auges ist die Wahrnehmung von Lichtreizen einer Wellenlänge von etwa 400-750 nm (Augustin, 2007). Dies entspricht dem sichtbaren Lichtspektrum von blau bis rot. Angrenzende kürzere (ultraviolette) und längere (infrarote) Wellenlängen sind unsichtbar für das menschliche Auge (Eysel, 2011). In Abbildung 1.1 sind die Komponenten des Auges sowie der Strahlengang des Lichtes dargestellt. Dabei wird das Auge in einen vorderen Abschnitt, bestehend aus Bindehaut, Hornhaut, Lederhaut, Iris und Ziliarkörper, Linse sowie Vorder- und Hinterkammer mit Kammerwasser, und einen hinteren Abschnitt, bestehend aus Glaskörper, Aderhaut und Netzhaut (Retina), unterteilt (Grehn, 2012). Das optische System des Auges wird gebildet von Hornhaut und Linse zusammen mit der Regenbogenhaut (Iris) als Blende, wobei die Hornhaut mit 43 Dioptrien (dpt) den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft hat. Je nach Krümmungsgrad beträgt die Brechkraft der Linse etwa 10-20 dpt und ist damit deutlich kleiner

als die der Hornhaut (Grehn, 2012). In einer ersten Verarbeitungsstufe durchdringt das Licht die Hornhaut, die Vorderkammer, gefüllt mit Kammerwasser, und die Linse, in der der Lichtstrahl erneut gebrochen wird (siehe Abbildung 1.1). Dabei hängt der Krümmungsgrad der Linse von der Akkomodation ab: Je näher ein Objekt an der Linse bzw. am Auge liegt, desto stärker gewölbt ist die Linse und damit die Brechkraft erhöht. Die Menge des einfallenden Lichtes bestimmt die Öffnungsweite der Iris. Durch die Bündelung der Lichtstrahlen wird das betrachtete Objekt als scharfes, auf dem Kopf stehendes und verkleinertes Bild auf der Netzhaut projiziert (Eysel, 2011). Anschließend wird das Licht durch die Phototransduktion in elektrische Impulse umgewandelt.

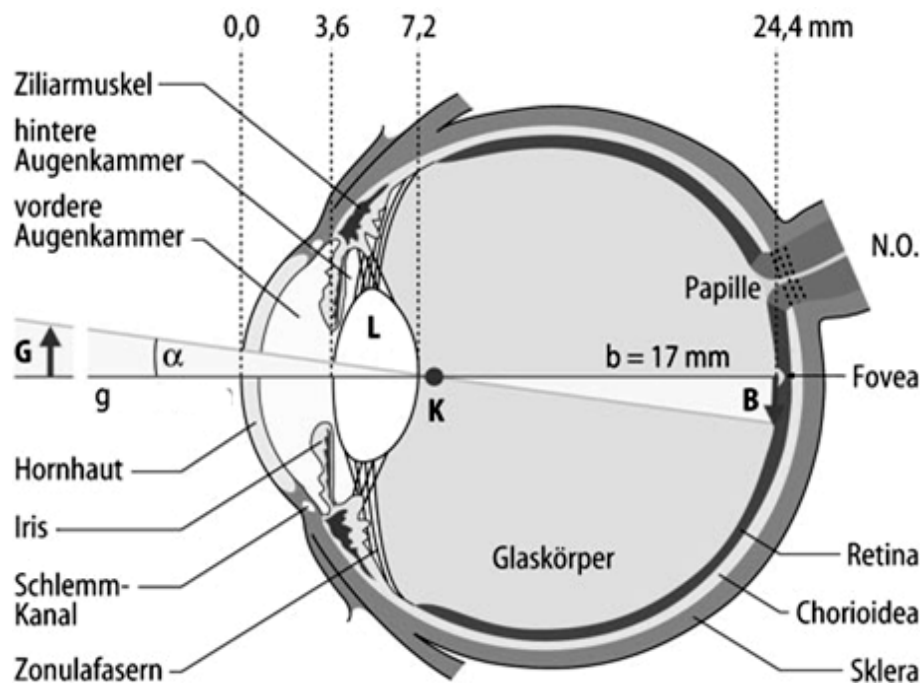


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des Auges. Zum besseren Verständnis ist der Strahlengang des Lichtes mit eingezeichnet ( $b$  = Bildweite,  $B$  = Bildgröße,  $g$  = Gegenstandsweite,  $G$  = Gegenstandsgröße,  $K$  = Knotenpunkt,  $L$  = Linse, N.O. = Nervus opticus,  $\alpha$  = Schwinke) [modifiziert nach Eysel (2011)].

## Die Retina

Entwicklungsgeschichtlich und funktionell gesehen ist die Netzhaut ein vorgeschobener geschichteter Hirnteil (Grehn, 2012) mit einer Dicke von etwa 0,1-0,5 mm. Die äußerste Schicht setzt sich zusammen aus dem retinalen Pigmentepithel mit der Bruch'schen Membran. Die inneren Schichten werden auch als neurosensorische Netzhaut bezeichnet (Sachsenweger, 2002). Das Pigmentepithel, welches direkt der Aderhaut anliegt, steht durch Fortsätze in direktem Kontakt mit den Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen) und phagozytiert deren verbrauchte Außensegmente. Zusätzlich unterhält es regenerativ deren Stoffwechsel und reduziert Streulicht. Durch die weitgehend lockere Aneinanderlagerung beider Schichten, lediglich an zwei Stellen sind Pigmentepithel und Sinneszellen miteinander verwachsen (Ora serrata und Sehnerveneintritt), hat eine



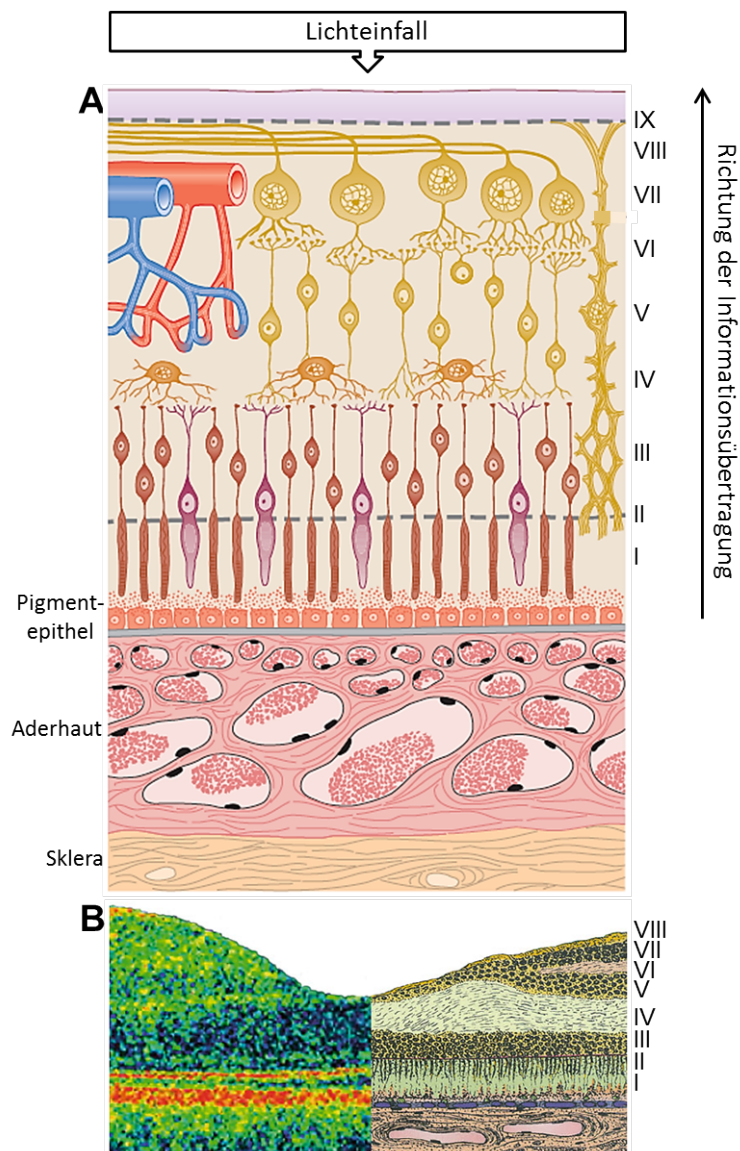


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Retina-Zellschichten in (A) der mittleren Fundusperipherie und (B) direkt in der Fovea centralis (rechts - histologischer Schichtaufbau; links - Schichtaufbau abgebildet mittels Optischer Kohärenztomographie). Erstes Neuron (Photorezeptoren) bestehend aus: I - Stäbchen und Zapfen; II - Membrana limitans externa und III - äußere Körnerschicht. Zweites Neuron (Bipolarzellen) bestehend aus: IV - äußere plexiforme Schicht und V - innere Körnerschicht, ernährt von Netzhautgefäßen. Drittes Neuron (Ganglienzellen) bestehend aus: VI - innere plexiforme Schicht; VII - Ganglienzellschicht; VIII - Nervenfaserschicht und IX - Membrana limitans externa. Zum besseren Verständnis sind der Weg des Lichtes und die Richtung der Informationsverarbeitung mit eingezeichnet [modifiziert nach Sachsenweger (2002) und Grehn (2012)].

Trennung, beispielsweise durch eine Netzhautablösung, den Untergang der Außenglieder der Sinneszellen zur Folge (Grehn, 2012).

In der folgenden Photorezeptorenschicht stehen die Stäbchen und Zapfen in einem Verhältnis von etwa 120 zu 6-7 Millionen. In der 1,5 mm großen Fovea centralis (Abbildung 1.3) finden sich ausschließlich die für das photopische Sehen zuständigen und für unterschiedliche Lichtspektren (Farbsehen) empfindlichen (rot, blau und grün) Zapfen und keine Stäbchen. Letztere zeichnen sich durch eine Hell-Dunkelempfindlichkeit aus und kommen vorwiegend beim skotopischen Sehen zum Tragen (Dämmerungssehen). Die höchste Stäbchendichte findet sich parafoveal (Abbildung 1.3). Sowohl Stäbchen als auch Zapfen bestehen aus regenerierbaren Außensegmenten, in denen die Umwandlung des Lichtes erfolgt, und permanenten Innensegmenten, über deren Axone die elektrischen Impulse an Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen übermittelt werden. Sie konvergieren auf etwa 1,2 Millionen Ganglienzellen (Abbildung 1.2, B), deren unmyelinisierte Axone die Informationen zentralwärts als Nervenfaserschicht bis hin zum Nervus opticus weiterleiten (Wandell, 1995; Sachsenweger, 2002; Eysel, 2007; Grehn, 2012).

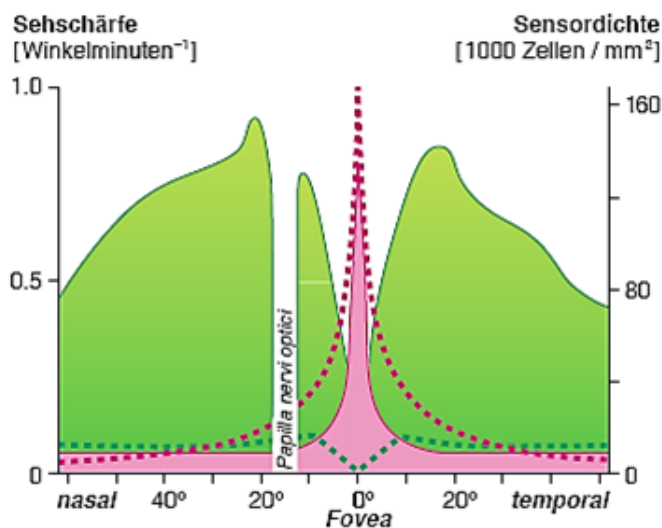


Abbildung 1.3: Rot gestrichelt die photopische und grün gestrichelt die skotopische Sehschärfe in Abhängigkeit von Zapfen- (rot) und Stäbchendichte (grün). Ausgenommen ist der rezeptorfreie Bereich des Blinden Flecks, der Ort des Sehnervenaustritts (Papilla nervi optici) [modifiziert nach Eysel (2011)].

Die Makula lutea (Gelber Fleck), ein Bereich in der Netzhautmitte, setzt sich zusammen aus Peri- und Parafovea, Fovea und Foveola (Abbildung 1.4), wobei letztere ausschließlich dichtgepackte Zapfen enthält. Damit einfallendes Licht nicht durch zwischenliegende Zellen gestreut wird, sind alle nachgeschalteten Neurone außerhalb der Foveolagrube zur Seite hin verlagert. Um eine maximale Sehschärfe und damit ein hohes Auflösungsvermögen zu erreichen, ist jeder in der Fovea liegende Zapfen über eine Bipolarzelle mit einer einzelnen Ganglienzelle verschaltet. Im Gegensatz dazu konvergieren in der Retinaperipherie viele Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle. Aufgrund der Verteilung der Rezeptoren nimmt der Visus unter photopischen Beleuchtungsbedingungen von der Fovea zur Netzhautperipherie hin ab, wohingegen der skotopische Visus parafoveal am größten ist. Ursache dafür ist die in diesem Bereich höchste Stäbchendichte (Grehn, 2012). Die Verteilung der Rezeptoren ist detailliert der Abbildung 1.3 zu entnehmen.

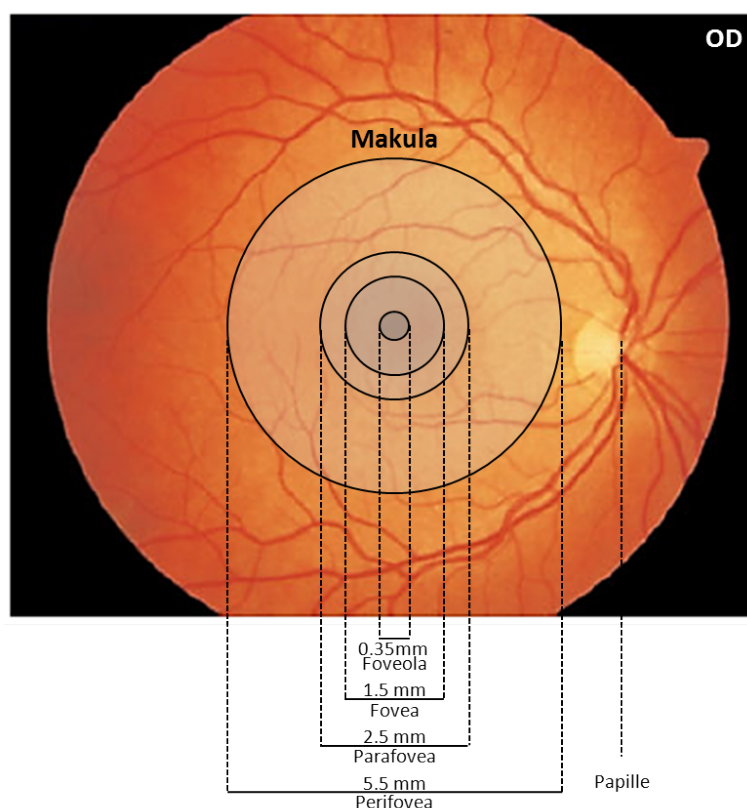


Abbildung 1.4: Anatomische Darstellung eines gesunden Augenhintergrundes (rechtes Auge) mit Papille, Netzhautarterien und Netzhautvenen sowie einer detaillierten Beschreibung des Aufbaus der Makula. Etwa 3,5 mm entfernt von der Papille liegt die in etwa gleichgroße Fovea centralis. Die Foveola ist eine zentrale Einsenkung der Fovea, in der die inneren Netzhautschichten so stark ausgedünnt sind, dass hier die Zapfen fast unter der Netzhautoberfläche liegen (Sachsenweger (2002)).

### 1.1.2 Die Sehbahn - von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex

Durch die Photorezeptoren, sowie die darauf folgende neuronale Bildverarbeitung, wird das auf der Netzhaut entstandene Bild in verschiedene Signale aufgeschlüsselt und mittels spezialisierter Ganglienzellen an den Kortex weitergeleitet. Dabei setzt sich das rezeptive Feld eines visuellen Neurons, z.B. einer Bipolar- oder Ganglienzelle, aus jenen Photorezeptoren zusammen, deren Aktivität das Entladungsverhalten des entsprechenden Neurons maßgeblich beeinflussen. Hervorzuheben aus der Vielzahl der verschiedenen Ganglienzell-Typen sind zwei Arten: I. Die kleinen, tonisch antwortenden Zellen, die zum parvozellulären System des Corpus geniculatum laterale (CGL), einem Kern im Thalamus, projizieren. Dieses System zeichnet sich unter anderem durch eine hohe räumliche Auflösung aus und ist für Musteranalyse und Farbsehen optimiert. II. Zum anderen große, phasisch antwortende Zellen, die zum magnozellanulären System des CGL projizieren, das unter anderem für das Sehen von Bewegung optimiert ist (Gouras, 1968, 1969). Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen bestehen aus einem Zentrum und einem Umfeld und werden ihrer Lage entsprechend als On- oder Off-Zentrum-Zellen bezeichnet. On-Zentrum- und Off-Zentrum-Zellen repräsentieren dabei zwei getrennte Systeme für die Wahrnehmung von hell und dunkel. Das Umfeld reagiert über die Vermittlung durch Horizontalzellen und Amakrinzellen entgegengesetzt zum Zentrum (Zentrum-Umfeld-Antagonismus durch laterale Hemmung), was zu einer Verstärkung der Kontrastwahrnehmung führt (Kaplan & Shapley, 1986; Purpura, Kaplan & Shapley, 1988; Kaplan, 1991). Im Prozess der Bildverarbeitung werden unter anderem Helligkeit,

Farbe und die Wahrnehmung von Bewegung in den Photorezeptoren und Bipolarzellen über die Potentialhöhe kodiert. In den Ganglienzellen hingegen wird die Information mittels Aktionspotentialen frequenzkodiert (Sachsenweger, 2002; Euler, Haverkamp, Schubert & Baden, 2014). Die Axone aller Ganglienzellen laufen zum Nervus opticus (Sehnerv, II. Hirnnerv; Abbildung 1.5) zusammen, der durch die Lamina cribrosa das Auge am Sehnervenkopf (Papille), dem Austrittspunkt zum Gehirn, verlässt (Nieuwenhuys, Voogd & Van Huijzen, 2008; Nassi & Callaway, 2009). Aufgrund des Fehlens von Photorezeptoren in diesem Bereich ist eine Lichtreizwahrnehmung an dieser Stelle nicht möglich. Im visuellen Gesichtsfeld entspricht dieser Ort dem Blinden Fleck.

Am Chiasma opticum (Abbildung 1.5) treffen sich die Sehnerven von rechtem und linkem Auge. Die Axone der nasalen Netzhauthälfte beider Augen projizieren hier jeweils zur kontralateralen Hemisphäre, während die temporalen Anteile ungekreuzt verbleiben und zur ipsilateralen Hemisphäre des Gehirns laufen. Daraus erklärt sich, warum beide Hemisphären Informationen von rechtem und linkem Auge über das jeweils gegenüberliegende Gesichtsfeld erhalten. Der größte Teil (etwa 90%) der im Chiasma opticum neu gebündelten Axone ziehen als Tractus opticus weiter in das CGL. Einzelne Nervenfaserbündel werden an subkortikale Regionen (u.a. Colliculi superiores) abgegeben, die der Steuerung von Augenbewegungen und bestimmter vegetativer Funktionen dienen (Eysel, 2011). Im CGL enden die Axone der Ganglienzellen und bilden synaptische Verbindungen mit den Zellen des CGL. Die Axone dieser Schaltzellen ziehen als Sehstrahlung (Radiatio optica) in die primäre Sehrinde (V1 oder auch Brodmann-Areal 17 bzw. Area striata), welche sich im Bereich des Sulcus calcarinus des Okzipitallappens befindet (Van Essen & Gallant, 1994; Bear, Paradiso & Connors, 2007; Nieuwenhuys et al., 2008; Nassi & Callaway, 2009; Eysel, 2011).

Als Konsequenz aus der teilweisen Sehnervenkreuzung am Chiasma opticum erhält V1 der rechten Hemisphäre ausschließlich Informationen zur linken Hälfte des Gesichtsfeldes und V1 der linken Hemisphäre zur rechten Gesichtsfeldhälfte beider Augen und umgekehrt. Durch den binokularen Eingang können die Bilder beider Augen für die Tiefenwahrnehmung fusioniert werden, sodass eine dreidimensionale Wahrnehmung der auf der Netzhaut zweidimensional abgebildeten Sehinformation möglich ist. Die retinogeniculostriäre Projektion unterliegt strengen Gesetzmäßigkeiten (Retinotopie), welche die kortikale Organisation in V1 kennzeichnet. Sowohl im CGL als auch im primären visuellen Kortex beider Hemisphären ist die Information des jeweils kontralateralen Gesichtsfeldes in Form einer retinotopen Karte repräsentiert, sodass Nachbarschaftsverhältnisse im Gesichtsfeld und auf der Netzhaut erhalten bleiben. Demzufolge projizieren benachbarte Neurone der Netzhaut in benachbarte CGL-Regionen, welche wiederum zu benachbarten Stellen des V1 Informationen weiterleiten (Hoffmann, Kaule, Grzeschik, Behrens-Baumann & Wolynski, 2011). Die Projektionsfläche in V1 ist proportional abhängig von der retinalen Ganglienzelldichte. Aufgründessen erhält der Bereich der Fovea centralis, die Stelle des schärfsten Sehens, ein größeres Gewicht im CGL und im primären visuellen Kortex als periphere Anteile der Netzhaut (Eysel, 2011). Diese Überrepräsentation des zentralen Gesichtsfeldes wird als foveale oder auch retinokortikale Vergrößerung bezeichnet und führt zu einer Verzerrung der kortikalen Abbildung (Horton & Hoyt, 1991; Wandell & Smirna-

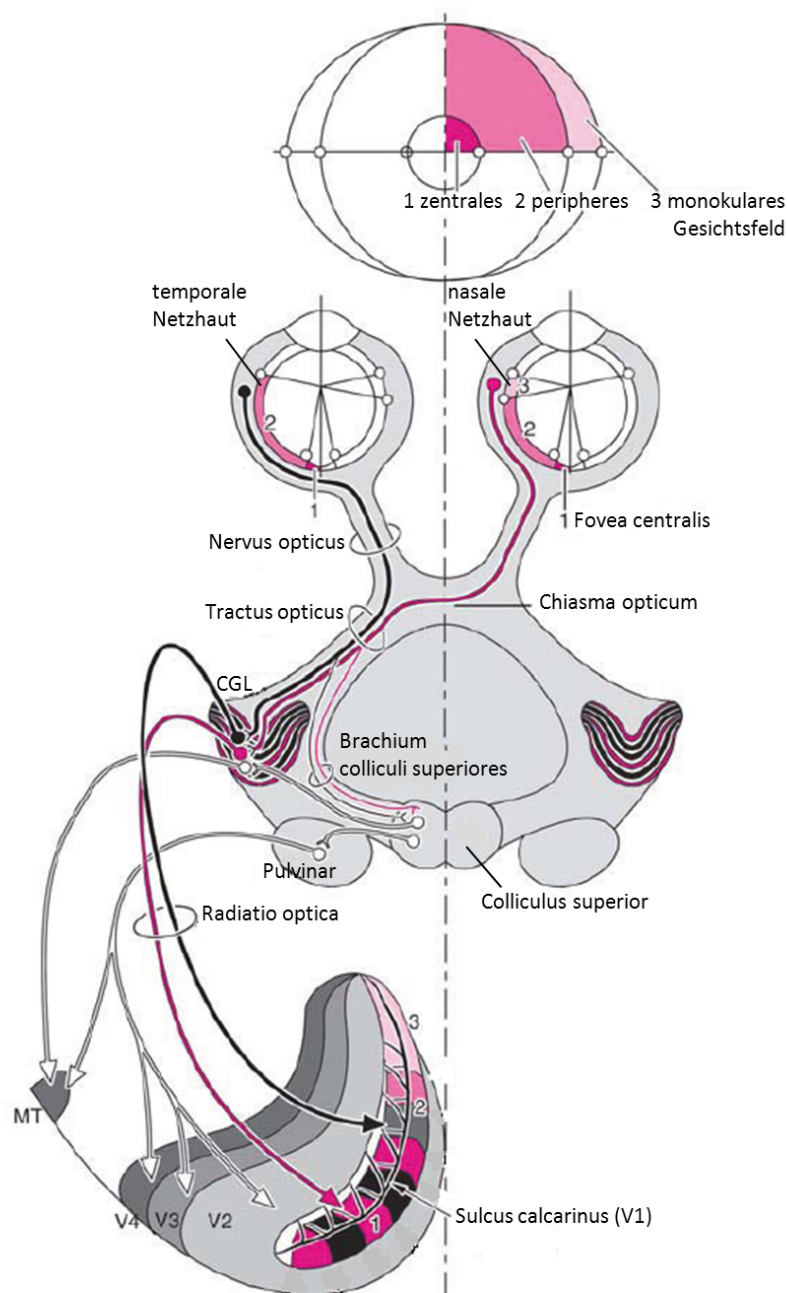


Abbildung 1.5: Schema der menschlichen Sehbahn. Sie verbindet die Komponenten des Sehsystems, Augen und Sehrinde, insbesondere über die Zwischenstation *Corpus geniculatum laterale (CGL)* miteinander. Der rechte obere Quadrant des Gesichtsfeldes ist im linken V1, im Bereich unterhalb des *Sulcus calcarinus* repräsentiert. Die Projektionen der kontralateralen (rote Linien) und ipsilateralen (schwarze Linien) Netzhaut bleiben in den verschiedenen Schichten des CGL getrennt und bilden in V1 okuläre Dominanzsäulen. Die Repräsentation des zentralen Gesichtsfeldes (1) ist im posterioren Teil und die des peripheren Gesichtsfeldes (2 & 3) im anterioren Teil in V1 des visuellen Kortex lokalisiert [modifiziert nach Nieuwenhuys et al. (2008)].



kis, 2009; Hoffmann et al., 2011). Dies bedeutet, dass die Projektionsgröße von einem Grad Sehwinkel in Millimetern von der Fovea zur Netzhautperipherie sinkt und damit der Vergrößerungsfaktor zur Peripherie hin abnimmt. Mathematisch lässt sich diese Verzerrung durch die „M-Skalierung“ (engl. magnification factor) beschreiben (Horton & Hoyt, 1991):

$$M[mm/^\circ] = \frac{17,3 [mm]}{E[^\circ] + 0,75} \quad (1.1)$$

M beschreibt hierbei den retinokortikalen Vergrößerungsfaktor, der angibt, welche Ausdehnung pro Grad Sehwinkel die Repräsentation der Netzhaut im primären Kortex besitzt. Die Distanz vom Foveazentrum E (in  $^\circ$ ) ist dabei die maßgebliche Determinante. So erhält man beispielsweise bei einem Grad Exzentrizität eine Ausdehnung von  $9,9 \text{ mm}/^\circ$  und bei zehn Grad deutlich weniger, nämlich  $1,6 \text{ mm}/^\circ$ . Daraus wird deutlich, dass mehr als die Hälfte der Neurone in V1 rezeptive Felder innerhalb der zentralen  $10^\circ$  des Gesichtsfeldes abdecken (Fishman, 2001). Von Bedeutung ist diese Skalierung beispielsweise zur Erstellung von Reizmustern für die Messung von visuell evozierten Potenzialen (Kapitel 1.14). Insgesamt wurden bisher über 20 retinotop organisierte Areale im menschlichen Kortex kartiert (Wandell, Dumoulin & Brewer, 2007; Silver & Kastner, 2009). Aus V1 werden schließlich Impulse zur Weiterverarbeitung in die höheren visuellen Zentren des Kortex gesendet.

### 1.1.3 Pathophysiologien des Auges - im Besonderen die Makuladegeneration

Altersbedingte anatomische und physiologische Veränderungen des Auges, wie beispielsweise eine Reduktion der Photorezeptordichte oder der Schwund von Neuronen bzw. Axonen, sind normal. Deshalb ist es nicht immer einfach, zwischen tatsächlich altersabhängigen und pathologischen Veränderungen unterscheiden zu können. Neben der Katarakt, der diabetischen Retinopathie und dem Glaukom stellt die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) eine der häufigsten Ursachen in der westlichen Welt für eine krankhafte Abnahme der Sehfähigkeit dar. Im folgenden Abschnitt soll auf die Beschreibung von Makuladegenerationen, insbesondere AMD, als folgenschwere Erkrankungen der Netzhaut, sowie den Grauen Star (Katarakt) als häufigste Ursache für Medientrübungen im Alter, einhergehend mit einer Sehverschlechterung, eingegangen werden. In der vorliegenden Arbeit wird sich auf diese speziellen Krankheitsbilder beschränkt, da sie Grundlage der Fragestellung sind.

#### Makuladegeneration

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration handelt es sich um eine degenerative und sehr komplexe Erkrankung des Auges mit genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren, die insbesondere bei Menschen jenseits des 50. Lebensjahres auftritt. Neue Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass frühe Anzeichen dieser Krankheit durchaus schon bei deutlich unter 50-Jährigen vorgefunden werden können (Korb et al., 2014). Typischerweise manifestiert sich eine AMD meist beidseits in sehr individueller Aus-

prägung bzw. Form am hinteren Augenpol und kann bis hin zu einem irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe führen (Holz et al., 2011). Insbesondere die Abnahme der Lesefähigkeit wird von den Betroffenen als eine schwerwiegende Einschränkung in der täglichen Lebenssituation betrachtet. In Deutschland geht man von etwa über vier Millionen Betroffenen aus, wobei aufgrund höherer Lebenserwartung von einem weiteren Anstieg der Fallzahlen auszugehen ist (Pro Retina, 2014). Bei den unter 85-Jährigen ist bereits jeder zweite von einem Frühstadium der Erkrankung betroffen (Schrader, 2006). Welche Faktoren ursächlich für eine Erkrankung sind, ist noch nicht vollständig geklärt, wobei aber u.a. eine begünstigende genetische Disposition, Umwelteinflüsse und Rauchen eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung haben (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000).

Die sehr variablen Befunde einer AMD unterliegen mit der Zeit dynamischen Veränderungsprozessen. Grundsätzlich gruppiert man die Erkrankung in unterschiedliche Stadien, welche sich auszeichnen durch Drusen und/oder irreguläre fokale Hyper- oder Hypopigmentierung bzw. durch choroidale Neovaskularisation (CNV) aufgrund des Einwachsens von Gefäßen in das Pigmentepithel und die Bruch'sche-Membran, subretinale Fibrose, retinale Pigmentepithelabhebungen (RPE), RPE-Risse oder eine geographische Atrophie (siehe Abbildung 1.7) (Holz et al., 2011; Grehn, 2012). Um die Charakterisierung für den jeweiligen Patienten einfacher und verständlich zu gestalten, werden im klinischen Sprachgebrauch üblicherweise die Begriffe „trockene“ und „feuchte“ AMD genutzt und damit die Erkrankung in zwei grobe Kategorien unterteilt. Eine Übersicht über die am häufigsten vorkommenden Stadien einer AMD ist der Abbildung 1.6 zu entnehmen. Nicht-exsudative, also *trockene* Manifestationen, zählen mit Abstand zu der am häufigsten auftretenden Form (85-90%) (Holz et al., 2011). Sie sind im Frühstadium durch Drusen und im Spätstadium durch eine geographische Atrophie gekennzeichnet (Holz et al., 2011). Bei Drusen handelt es sich um zahlreiche über das retinale Zentrum verteilte gelblich-weiße, dichtgepackte kleine Herde von angesammeltem hyalinem Material im Bereich der Bruch'schen Membran. Ursächlich dafür ist eine altersbedingte Überlastung des retinalen Pigmentepithels. Es kommt zu einer fehlenden Absorption der Stoffwechselprodukte der Rezeptoraußenglieder, was zu einer Anhäufung von Abbauprodukten in Form von Drusen führt. Diese frühen Formen treten sehr häufig auf, und ein großer Anteil der von Drusen Betroffenen erleidet keine erhebliche Sehverschlechterung. Gehen die Pigmentepithelzellen zugrunde und es entstehen Lücken innerhalb der Bruch'schen Membran, können Schlingen choroidaler Gefäße einwachsen (Grehn, 2012). Diese exsudative<sup>1</sup> Verlaufsform als Spätstadium der AMD ist in 80% aller Fälle verantwortlich für einen zentralen Gesichtsfelddefekt (Pro Retina, 2014) und kann sich jederzeit aus einer nicht-exsudativen AMD herausbilden. Bei etwa 20% der Patienten geht der zentrale Verlust der Sehschärfe mit einer Atrophie unter Einbeziehung der fovealen Netzhaut einher (Holz et al., 2011). Detaillierte Klassifikationsschemata (Abbildung 1.6) wurden insbesondere für klinische Studien entwickelt, die weitere

---

<sup>1</sup>Bei einem *Exsudat* handelt es sich um einen entzündlichen Austritt von Zellen und proteinhaltiger Flüssigkeit aus den Blut- und Lymphgefäßen. Je nach Zusammensetzung wird dieser unterteilt in serös, serös-eitrig, fibrinös, hämorrhagisch oder jauchig. (Pschyrembel, 2013)

Parameter, z.B. die Drusengröße, heranziehen (Bird et al., 1995; Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001; Van Leeuwen, Klaver, Vingerling, Hofman & de Jong, 2003).

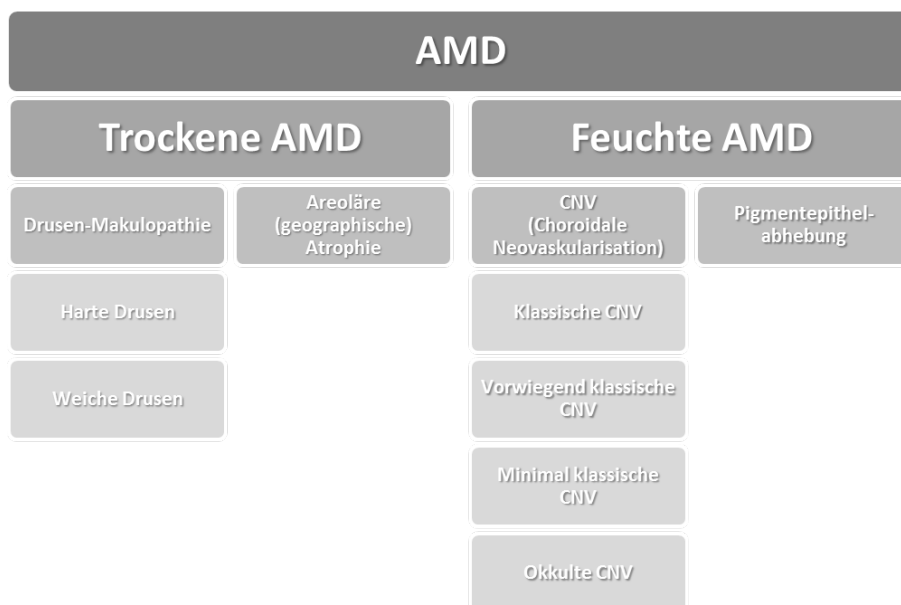


Abbildung 1.6: Gliederung eines typischen Klassifikationsschemas altersbedingter Makuladegenerationen. Letztendlich erlaubt erst eine Fluoreszenzangiographie eine sichere Diagnose einer CNV, deren unterschiedliches fluoreszenzangiographisches Erscheinungsbild die Klassifizierung der feuchten AMD ausmacht. Die Gefäßneubildungen der Aderhaut zeigen sich bei der klassischen Form als scharf abgegrenzt, währenddessen sie sich bei der okkulten Form nicht gut lokalisieren lassen. Gut abgrenzbare CNVs werden zusätzlich entsprechend ihrer Lage in *extrafoveal* ( $\geq 200\mu\text{m}$  entfernt vom Foveazentrum), *juxtafoveal* ( $1-199\mu\text{m}$  entfernt vom Foveazentrum) und *subfoveal* (unter dem Foveazentrum liegend) unterteilt. *Vorwiegend klassische CNV* = der klassische Anteil der Läsion beträgt mehr als 50% der Läsion. *Minimal klassische CNV* = der klassische Anteil der CNV an der Gesamtfläche der Läsion beträgt zwischen 1-49% (Bird et al., 1995; Bressler & Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group, 2001).

Der resultierende irreversible Visusverlust im Zuge einer ausgeprägten AMD geht mit vom Patienten wahrgenommenen Bildverzerrungen oder Gesichtsfeldausfällen einher. Diesem Prozess zugrunde liegen kuppelförmige RPE-Abhebungen durch subretinale Flüssigkeit oder Blut, welche in den meisten Fällen subretinale Narben hinterlassen (Kanski & Bowling, 2006; Holz et al., 2011). *Absolute* Gesichtsfeldausfälle, auch *absolute* Skotome genannt, definieren sich über eine völlig fehlende Wahrnehmung in bestimmten Gesichtsfeldbereichen. Areale des Gesichtsfeldes mit reduzierter Sensitivität nennt man *relative* Skotome. Die Photorezeptoren der peripheren Netzhaut, außerhalb der Makula, bleiben bei einer AMD erhalten und ermöglichen dem Patienten, sich zu orientieren. Auch Kontraste und Umrisse können noch im späten Stadium wahrgenommen werden (Berke &



Rauscher, 2007).



Abbildung 1.7: *Abbildung der verschiedenen Stadien bzw. Formen von AMD mit typischen pathologischen Veränderungen der Netzhaut. Altersbedingte Makuladegeneration mit (A) harten und (B) weichen Drusen. Spätstadium einer (C) nicht-exsudativen AMD mit geographischer Atrophie bzw. (D) einer exsudativen AMD mit choroidaler Neovaskularisation [modifiziert nach Jonisch und Shah (2011) und Chiang et al. (2011)].*

Die Therapie- und Prophylaxeansätze in Bezug auf die AMD sind zahlreich, geheilt werden kann die Krankheit jedoch bis heute nicht. Für die trockene Form der AMD gibt es keine Therapie, lediglich eine Unterstützung durch vergrößernde Sehhilfen (Sachsenweger, 2002). Bei einer feuchten AMD stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung, um die Auswirkungen der Erkrankung zu lindern. Mit der Photodynamischen Therapie (PDT), einer mittlerweile veralteten Methode, konnte ein verwertbares Sehvermögen bei einem Teil der Patienten erhalten werden (Sachsenweger, 2002). Eine weitere ältere therapeutische Form ist die Laserkoagulation der subretinalen Membran. Der Effekt dieser destruktiven Methode hat jedoch nur einen begrenzten Anwendungsbereich und ist nicht von Dauer sowie mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden (Sachsenweger, 2002). Beide Methoden können eine therapeutische Option für jene Patienten sein, bei denen eine Behandlung mit VEGF-Hemmern nicht angeraten wird (Schmidt-Erfurth, Chong et al., 2014). Zu aktuellen Therapieansätzen bei einer feuchten Form mit CNV gehört u.a. die intravitreale Injektion mit sogenannten VEGF-Inhibitoren (engl. vascular endothelial growth factor). Dieser Wachstumsfaktor übt wesentliche Funktionen bei der

Neubildung und Regeneration von Gefäßen aus und kann bei übermäßiger Bildung zu einem krankhaften Wachstum führen. Die Injektion von VEGF-Hemmern bewirkt in der Regel eine deutliche Sehverbesserung und hat sich in der Therapie besonders bewährt (Schmidt-Erfurth, Kaiser et al., 2014; Schmidt-Erfurth, Chong et al., 2014).

Aufgrund des Funktionsverlustes innerhalb der zentralen Retina sind AMD-Patienten gezwungen, diese Gesichtsfeldausfälle mit der Nutzung anderer Netzhautstellen zu kompensieren. Das räumliche Orientierungsvermögen bleibt den Patienten aufgrund der Nutzung des intakten peripheren Gesichtsfeldes erhalten (Gandorfer, Ulbig & Kampik, 2002). Es ist bekannt, dass Patienten ihre Fixation vom Zentrum in die Peripherie der Netzhaut verlagern und eine oder mehrere (Deruaz, Whatham, Mermoud & Safran, 2002; Crossland, Culham, Kabanarou & Rubin, 2005; Schuchard, 2005) bevorzugte retinale Fixationsstellen (engl. Preferred Retinal Locus - PRL) entwickeln, deren Nutzung den Patienten meist nicht bewusst ist (Schuchard, 2005). Für die Auswahl eines, oder die Kombination mehrerer PRL, zur Bearbeitung einer Sehaufgabe scheinen mehrere Komponenten ausschlaggebend zu sein. Dazu zählen u.a. Form und Größe des Skotoms, Lage des PRL, die Komplexität einer Sehaufgabe oder auch die Lichtverhältnisse (Lei & Schuchard, 1997; Duret, Issenhuth & Safran, 1999; Deruaz et al., 2002; Crossland, Kabanarou & Rubin, 2004; Deruaz et al., 2004; Varsori, Perez-Fornos, Safran & Whatham, 2004). Das Variieren in der Anwendung peripher liegender retinaler Fixationsstellen beschreibt u.a. auch eine Studie von 2012 (Eissfeld, 2012). Darin wird angenommen, dass der PRL für Gesichtserkennung aufgrund der größeren Ausdehnung eines Gesichtes ebenfalls größer sein müsste als beispielsweise für eine Leseaufgabe. Untersucht wurden die Auswirkungen auf die Gesichtserkennung bei Personen mit Zentralskotom durch bewusst gesteuerte Veränderung der Blickrichtung, heißt erlernte exzentrische Fixation. Ein bewusstes Einsetzen eines PRL, anstatt suchender Blickbewegungen, schien die Wahrnehmung eines Gesichtes bzw. dessen Erkennung zu verbessern. Eingrenzend wurde jedoch erwähnt, dass nicht jeder Patient in der Lage zu sein scheint, eine exzentrische Fixation zu erlernen. Sind Patienten von großen Visus-Unterschieden beider Augen betroffen, so wird der PRL jenes Auges beim Binokularsehen genutzt, mit dem ein besserer visueller Effekt erreicht wird (Schuchard, 2005). Einige Studien sprechen dafür, dass trotz deutlich intakterer und weiter peripher liegender Netzhautbereiche, jene retinalen Areale eingesetzt werden, die eine geringere Exzentrizität zur Makula aufweisen. Ursächlich dafür ist ein höheres Auflösungsvermögen in diesen Arealen, auch wenn sie nicht vollständig funktionsfähig sind (Mehlhorn, 1989; Guez, Le Gargasson, Rigaudiere & O'Regan, 1993; Ergun et al., 2003). Längsschnittstudien über einen längeren Zeitraum zur Überprüfung der Auswirkungen eines PRL gestalten sich als schwierig durchführbar, da die Ausdehnung und Form von Skotomen und die daraus resultierende Lage des PRL aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung kontinuierlichen Veränderungen unterliegt.

Angesichts der retinotopen Organisation des visuellen Kortex und der sich daraus ergebenden Repräsentation der zentralen Retina in den frühen visuellen Arealen (V1-V3) am okzipitalen Pol, bieten sich Netzhauterkrankungen wie eine AMD zur Überprüfung von Reorganisationsprozessen im menschlichen Sehsystem an. Wenn es zu einem zentralen

retinalen Funktionsverlust kommt, enthält demgemäß der entsprechende Bereich am okzipitalen Pol keinen oder nur reduzierten Eingang. Lange wurde in verschiedensten Studien über plastische Reorganisationsprozesse bei Patienten, betroffen von einer im Alter erworbenen Makuladegeneration, konträr argumentiert. Insbesondere die Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT, siehe Abschnitt 1.2.4) zahlte sich bei der Untersuchung dieser Fragestellungen am Menschen aus. Letztendlich scheint es so zu sein, dass die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Sehsystems bei diesen erworbenen Funktionsabnormalitäten deutlich geringer ist, als bei kongenitalen Abnormalitäten, wie beispielsweise Achromatopsie (Baseler et al., 2002) oder Albinismus (Wandell & Smirnakis, 2009; Hoffmann & Dumoulin, 2015). Sie hängt ganz entscheidend vom zeitlichen Ablauf einer pathologischen Veränderung, also vom Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung und deren Dauer, ab. Studien wie u.a. die von Baseler und Kollegen (Horton & Hocking, 1998; Sunness, Liu & Yantis, 2004; Baseler et al., 2011) belegen eine fehlende relevante Reorganisation im adulten visuellen Kortex bei Vorhandensein eines erworbenen zentralen Netzhautschadens und resultierendem Zentralskotom. Schlussfolgernd sind visuelle kortikale Areale von Patienten mit Netzhauterkrankungen, die seit dem Kindheits- bzw. Jugendalter bestehen, u. U. eher in der Lage, auf diese Veränderungen mit plastischen Umstrukturierungen zu reagieren. Plank und Kollegen (Plank et al., 2013) weisen in ihrer Studie mit Patienten, betroffen von hereditären Netzhautdystrophien, auf die besondere Bedeutung des PRL hin. Eine stabilere Fixation mit dem PRL im Vergleich zu Patienten mit unbeständigem peripherem Fixationsverhalten ergab höhere Leistungen im Rahmen einer visuellen Suchaufgabe, sowie erhöhte kortikale Aktivität im PRL-Areal, die mit funktioneller Magnetresonanztomographie nachgewiesen wurde (Plank et al., 2013).

Neben der altersbedingten Makuladegeneration existieren die Makula betreffende Formen von hereditären Dystrophien bzw. Degenerationen, die in jungen Jahren auftreten können. Die häufigsten Formen der in Deutschland vorkommenden genetisch vererbaren juvenilen Makuladegenerationen (JMD) werden auch als Morbus Stargardt (M. Stargardt) und Morbus Best (M. Best), benannt nach den die Krankheit erstmals beschreibenden Augenärzten, bezeichnet. Des weiteren gehört zur JMD-Gruppe die Zapfen-/Zapfen-Stäbchen-Dystrophie. Betroffen von diesen pathologischen Veränderungen der Makula sind, vergleichsweise zur altersbedingten Makuladegeneration, deutlich weniger Personen: deutschlandweit schätzungsweise 8.000 M. Stargardt- und 4.000 M. Best-Patienten sowie 2.000 von einer Zapfen-/Zapfen-Stäbchen-Dystrophie Betroffene (Pro Retina, 2014). Alle Krankheitsbilder treten meist vor dem 20. Lebensjahr auf, wenngleich ein späterer Beginn zwar seltener, jedoch ebenfalls möglich ist. Die Erkrankungen zeichnen sich durch Veränderungen der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula, aus. Kommt es im Verlauf eines M. Stargardt und einer Zapfen-/Zapfen-Stäbchen-Dystrophie anfänglich zu einem sehr raschen zentralen Gesichtsfeldverlust mit einer sich anschließenden langsamen (M. Stargardt) bzw. variablen (Zapfen-/Zapfen-Stäbchen-Dystrophie) Progression, so ist bei M. Best durchaus ein Verlauf ohne Funktionsverlust des zentralen Sehens möglich. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit AMD untersucht. Aufgründdessen soll auf die juvenilen Formen nicht genauer eingegangen werden.

## Katarakt

Als Grauen Star oder Katarakt (grch. Wasserfall) bezeichnet man alle optischen Inhomogenitäten, sowohl Trübungen als auch Brechungsunregelmäßigkeiten, der ursprünglich klaren Linse des Auges.

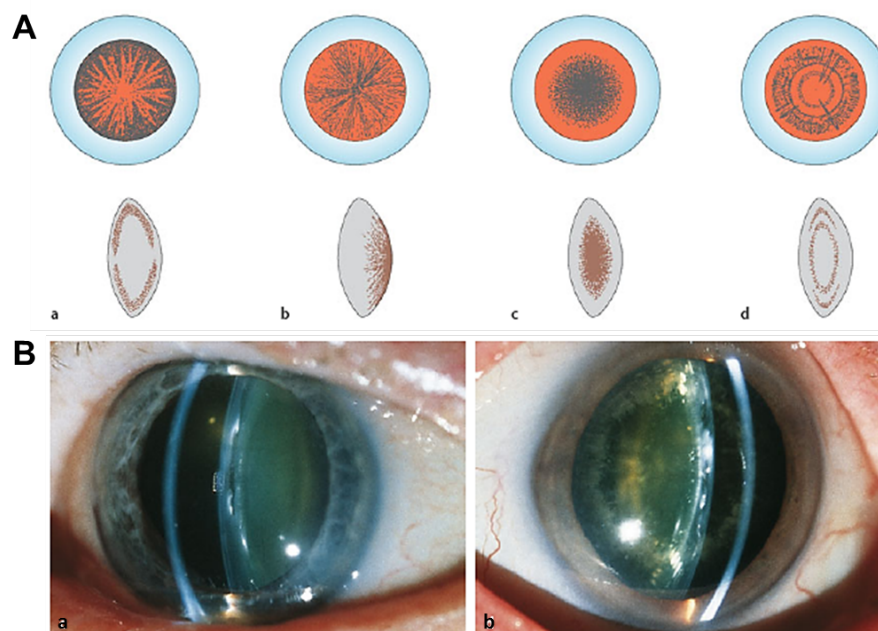


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung der Kataraktformen [(A) Ansicht von vorne und Querschnitt] sowie zweier Beispiele für typische Linsentrübungen (B). (A) Die Kataraktformen werden wie folgt bezeichnet (von links nach rechts): a. Rindenstar, b. Subkapsuläre hintere Rindentrübung (hintere Schalentrübung), c. Kernstar und d. Schichtstar mit Reiterchen. (B) Links zu sehen eine beginnende Katarakt (Cataracta incipiens) und rechts eine fortgeschrittene Katarakt (Cataracta provecta) [modifiziert nach Grehn (2012)].

Kataraktformen werden nach verschiedenen Kriterien klassifiziert:

- Nach dem Zeitpunkt des Auftretens, welcher angeboren oder erworben sein kann. Die wichtigste und häufigste Form der Katarakt stellt der Altersstar (Cataracta senilis) mit über 90% der Fälle dar.
- Je nach Lage der Rinde wird eine Trübung als subkapsulär oder supranukleär bezeichnet (Morphologie).
- Beurteilung des Reifegrades einer Trübung u.a. von beginnend (Cataracta incipiens; Abbildung 1.8, B) über fortgeschritten (Cataracta provecta; Abbildung 1.8, B) bis hin zu vollständig (Cataracta matura).
- Einteilung nach der Ursache, wobei typischerweise Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus zu einer meist bilateralen Linsentrübung führen können.

Die klinischen Symptome können zwar unterschiedlich ausgeprägt sein, unterscheiden sich jedoch grundsätzlich für die einzelnen Kataraktformen nicht. Dazu gehören unscharfes und verzerrtes Sehen, ein vermehrtes Blendungsempfinden sowie vermindertes Kontrastsehen und ein verändertes Farbempfinden. Gelegentlich treten Doppel- oder Mehrfachbilder auf. Patienten beschreiben ihr Sehen oft als eine Art „Nebelsehen“ (Sachsenweger, 2002). Wirksame medikamentöse Therapien zur Behandlung stehen bis heute nicht zur Verfügung. Das operative Ersetzen der getrübten durch eine künstliche Linse ist einer der häufigsten Eingriffe in der Ophthalmologie. In Deutschland haben etwa 50% der Bevölkerung im Alter zwischen 52 und 64 Jahren einen Grauen Star, ohne Sehstörungen zu bemerken. Zwischen 65 und 75 Jahren sind es weit über 90%, wobei die Hälfte der Betroffenen Beeinträchtigungen des Sehvermögens wahrnehmen, sobald sie das 75. Lebensjahr erreicht haben (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2015).

## 1.2 Einblick in Untersuchungsmethoden des menschlichen Sehsystems

### 1.2.1 Ophthalmologie

Zu jeder ophthalmologischen Untersuchung gehören in der Regel: Anamnese, Prüfung der Sehschärfe und Refraktion, Untersuchung der Pupillenreaktion, Untersuchung der Augenmotilität, Untersuchung des Vorderabschnitts mittels Spaltlampe, Tonometrie, Ophthalmoskopie des zentralen Fundus und der Netzhautperipherie sowie Untersuchung der Netzhaut mit erweiterter Pupille (in Mydriasis) bei jeglichem Verdacht einer Netzhauterkrankung und vorbeugend bei Myopie. Je nach sich daraus ergebendem Befund sind Zusatzuntersuchungen indiziert, wie beispielsweise die Prüfung des Gesichtsfeldes, des Farbsinnes oder elektrophysiologische Untersuchungen. In vorliegender Arbeit soll sich die Erläuterung auf jene Untersuchungsmethoden beschränken, die zur Klassifizierung der teilnehmenden Patienten genutzt wurden.

#### Visus

Die menschliche Sehschärfe (Visus) definiert sich über den Kehrwert des Auflösungsvermögens des Auges (Paliaga, 1993).

$$Visus = \frac{1}{\alpha[\text{Bogenminuten}]} \quad (1.2)$$

Eine Sehschärfe von 1,0 wird erreicht, wenn zwei Punkte in einem Abstand von  $\alpha = 1$  Bogenminute ( $= \frac{1}{60}^\circ$ ) als getrennt wahrgenommen werden können ( $\frac{1}{1} = 1,0$ ). Werden zwei Punkte beispielsweise nur in einem Abstand von  $\alpha = 4$  Bogenminuten getrennt voneinander wahrgenommen, dann entspricht dies einem Visus von  $0,25$  ( $\frac{1}{4}$ ).

Ein limitierender Faktor für die Sehschärfe ist u.a. die Abtastfrequenz auf der Netzhaut, die mit der höchsten Zapfendichte in der Fovea centralis am größten ist und

zur Peripherie hin abnimmt. Der Minimalabstand zweier Zapfen in der Fovea beträgt etwa  $2,4\ \mu\text{m}$ . Um zwei Punkte auf der Netzhaut getrennt wahrnehmen zu können, muss zwischen zwei erregten Zapfen ein nicht erregter Zapfen liegen ( $2,4\ \mu\text{m} + 2,4\ \mu\text{m} = 4,8\ \mu\text{m}$ ) (Eysel, 2011). Andererseits entscheidet die Abbildungsqualität des Auges darüber, wie gut ein Objektpunkt als Bildpunkt erkannt werden kann.

In der Augenheilkunde wird die Sehschärfe als eine psychophysische Schwelle definiert, die bestimmt ist durch ein physisches Maß (Größe des Optotypen), welches zur Wahrnehmung in Beziehung gesetzt wird (Bach & Kommerell, 1998). Zur Visusbestimmung orientiert man sich in der klinischen Diagnostik an der Europäischen Norm EN ISO 8596 (vormals DIN 58220), in der ausschließlich die Nutzung von Landoldt-Ringen als Optotypen vorgeschrieben wird. Als psychometrische Funktion bezeichnet man dabei den Übergang einer Trefferquote von 100% hin zur Ratewahrscheinlichkeit (12,5%) mit abnehmender Größe des Landolt-Ringes. Anzugeben vom Patienten ist eine von acht möglichen Orientierungen der Öffnung des Landoldt-Ringes. Das bedeutet, dass pro Visusstufe fünf, acht oder zehn Optotypen dargeboten werden müssen. Als Abbruchkriterium gilt das 60%-Kriterium, das eine Visusstufe als erkannt definiert, wenn drei von fünf, fünf von acht oder sechs von zehn Landolt-Ringen korrekt identifiziert wurden. Nach aktueller Norm muss die Prüferentfernung für den Fern-Visus bei Patienten mit hohem Visus mindestens vier Meter betragen. Die Prüferentfernung für den Nahvisusbereich beträgt üblicherweise 25 cm, 33,3 cm oder 40 cm, wobei 40 cm als Norm angesehen wird (Wesemann, Schiefer & Bach, 2010).

Die Abstufung zwischen den einzelnen Sehschärfewerten entspricht dann der Empfindungsstärke, wenn logarithmisch skaliert wird (Ferris, Kassoff, Bresnick & Bailey, 1982; Paliaga, 1993; Bach & Kommerell, 1998). Dies kann man anhand zweier Beispiele verdeutlichen: Für einen Patienten mit einer Sehschärfe von 0,1 ist ein Anstieg um 0,1 auf 0,2 ein großer Gewinn, denn die Sehschärfe hat sich verdoppelt, und der Patient kann beispielsweise ein Schild aus doppelter Entfernung lesen. Für einen Patienten mit der Sehschärfe 0,8 hingegen ist eine Erhöhung um 0,1 auf 0,9 praktisch unbedeutend, denn die Sehschärfe hat sich nur um den Faktor  $0,9/0,8 = 1,125$  verbessert (Bach & Kommerell, 1998). Die Sehschärfe sollte demnach nicht in arithmetisch gleichen Abständen, sondern geometrisch mit einem konstanten Faktor, also logarithmisch, skaliert sein. In vielen Studien wird daher die Sehschärfe über logMAR definiert, welches die gleichen statistischen Eigenschaften wie log(Visus) besitzt. Dabei bezeichnet MAR (engl. Minimum Angle of Resolution) den Kehrwert der Sehschärfe. Zu beachten ist, dass kontraintuitiv bei logMAR der Wert bei Zunahme des Sehvermögens abnimmt und bei einem Visus von  $>1,0$  sogar negativ wird. Folgende Formeln liegen dieser Arbeit und der Mittelung von Visuswerten zugrunde (Holladay, 1997):

$$\log MAR = -\log(\text{Visus}_{\text{dezimal}}) \quad (1.3)$$

$$\text{Visus}_{\text{dezimal}} = \text{antilog}(-\log MAR) = 10^{-\log MAR} \quad (1.4)$$

Um den Mittelwert der Sehschärfe zu erhalten, gibt es zwei mathematisch identische Methoden, die zu gleichen Ergebnissen führen: I. die geometrische und II. die logarithmische Mittelung. Bei dem geometrischen Mittelwert handelt es sich um die n-te Wurzel aus dem Produkt der jeweiligen Einzelwerte. Bei der in vorliegender Arbeit verwendeten logarithmischen Mittelung müssen die jeweiligen Einzelwerte logarithmiert und anschließend arithmetisch gemittelt werden.

$$\text{Mittelwert}_{\log MAR} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log MAR(\text{Visus}_{\text{dezimal}})_i \quad (1.5)$$

Der daraus resultierende Wert wird durch Exponenzieren nach oben genannter Formel wieder *delogarithmiert* (Bach & Kommerell, 1998). In der Regel sind die logarithmierten Visuswerte normal verteilt (Petersen, 1993). Daraus ergibt sich, dass nicht nur Mittelwerte, sondern auch Streumaße, wie z.B. die Standardabweichung (engl. standard deviation - SD) oder der Standardfehler des Mittelwertes (engl. standard error of the mean - SEM) berechnet werden können. Nach folgender Delogarithmierung ergeben sich dann nach oben und unten numerisch ungleiche Abstände zum Mittelwert. Bei einer graphischen Darstellung mit einer logarithmischen Skala sind die Streubalken aber wieder gleich lang.

### Spaltlampenuntersuchung

Die Spaltlampe, auch Spaltlampenmikroskop genannt, ist neben dem Augenspiegel das wichtigste Untersuchungsgerät der Ophthalmologie und wurde von dem schwedischen Mediziner und Nobelpreisträger Allvar Gullstrand 1911 in die Augenheilkunde eingeführt. Dem Untersucher bietet dieses optische Gerät, genauer handelt es sich um ein horizontal gestelltes binokulares Mikroskop, die Möglichkeit mit einem scharf begrenzten spaltförmigen Lichtbündel einen optischen Schnitt durch transparente Augengewebe eines vor ihm sitzenden Patienten zu legen bzw. die Augapfeloberfläche des Patienten zu beleuchten. Dabei werden Feinstruktur und Veränderungen des vorderen Augenabschnittes erkennbar (siehe Abbildung 1.8). Aufgrund der Beweglichkeit der Spaltlampe lässt sich an jeder Stelle ein optischer Schnitt durch das Auge legen. Variabel wird die Breite des Lichtspaltes durch vorgesetzte Vergrößerungen in Form von Sammellinsen oder Kontaktgläsern, die auch eine Überprüfung der Netzhautperipherie zulassen. Aufgründessen besteht die Möglichkeit, sowohl Glaskörper als auch Netzhaut und Papille binokular zu beurteilen. Durch eine Erweiterung der Pupille (Mydriasis) kann die Untersuchung des hinteren Augenabschnittes vereinfacht werden (Grehn, 2012). Zur Diagnose, Klassifizierung sowie Verlaufsbeurteilung einer AMD ist die Spaltlampenuntersuchung unverzichtbar.

### Optische Kohärenztomographie - OCT

Bei der optischen Kohärenztomographie (engl. optical coherence tomography - OCT) handelt es sich um eine nicht-invasive, bildgebende Untersuchungsmethode in der Ophthalmologie. Präzise darstellbar werden durch die OCT oberflächliche Membranen und ihre Glaskörperverbindungen, intraretinale Veränderungen wie Ödeme oder Zysten, RPE-Abhebungen oder Abhebungen der sensorischen Netzhaut sowie subretinale Neovas-



kularisationsmembranen, wie in Abbildung 1.9 zu sehen ist. Lichtquellen in Kombination mit einem Michelson-Interferometer<sup>2</sup>, das zur Entfernungsmessung streuender Materialien dient, sind dabei das funktionelle Grundprinzip. Ein zu untersuchendes Objekt wird punktweise abgetastet und das von unterschiedlichen Netzhautebenen reflektierte Licht zur Erzeugung hochaufgelöster zweidimensionaler und farblich kodierter Schnittbilder (Scans) verwendet. Diese Bilder geben optische Inhomogenitäten des untersuchten Objektes wieder. Gegenüber konventionellen Methoden bieten Aufnahmen der OCT den Vorteil, retinale Veränderungen in den einzelnen Netzhautschichten sichtbar machen zu können. OCTs der neueren Generation, wie das Spektral- (oder Fourier-) Domänen-OCT (SD-OCT) basieren auf deutlich schnelleren und nicht-mechanischen Technologien mit deutlich besserer Auflösung der Netzhautdarstellungen und präziseren Volumenberechnungen. Grundlage dafür ist die gleichzeitige Messung reflektierendes Lichtes verschiedenster Wellenlängen. Die Untersuchung mit dem hochauflösenden SD-OCT wird von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft als fundamental zur sinnvollen und wissenschaftlich belegten Verlaufsbeurteilung einer exsudativen AMD eingestuft (Schmidt-Erfurth, Chong et al., 2014; DOG, Retinologische Gesellschaft & BVA, 2014).

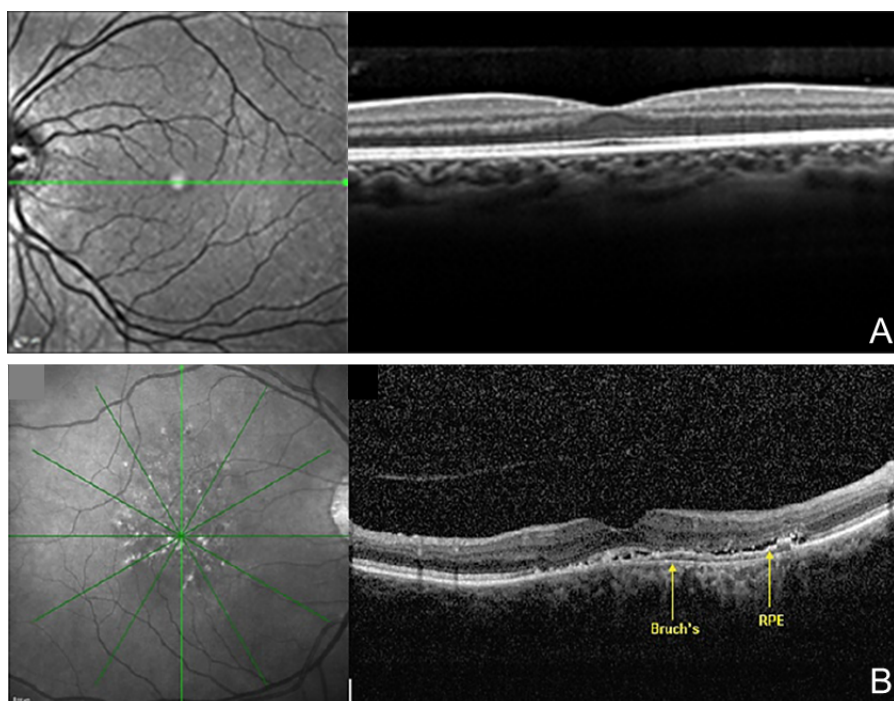


Abbildung 1.9: Darstellung der OCT. Links: Fundusaufnahme inklusive Kennzeichnung der Scan-Bereiche (grün). Rechts: Horizontales Schnittbild durch die Makula und angrenzende Netzhautbereiche. (A) Scan eines Normalprobanden mit gesunder Netzhaut und (B) eines Patienten mit RPE-Abhebung von der Bruch-Membran. Bruch-Membran und RPE sind durch gelbe Pfeile gekennzeichnet. Zu erkennen ist ebenso subretinale Flüssigkeit [modifiziert nach Chiang et al. (2011)].

<sup>2</sup>Technisches Gerät zur Präzisionsmessung von Interferenzen (Wellenüberlagerungen).



## 1.2.2 Ophthalmologische Psychophysik - Gesichtsfeldmessung

Mit der Gesichtsfeldmessung, auch Perimetrie (grch. peri: herum, metron: das Maß) genannt, kann eine Aussage über die Ausdehnung des Gesichtsfeldes und über Gesichtsfelddefekte getroffen werden. Die *binokuläre* horizontale Ausdehnung des Gesichtsfeldes beim gesunden Probanden beträgt bei ruhig gestelltem Auge und ohne Kopf- bzw. Körperbewegungen etwa 180° (Sachsenweger, 2002). Das normale *monokulare* Gesichtsfeld erstreckt sich von der Fovea aus betrachtet: nach temporal etwa bis 100°, nach medial ca. 60°, nach oben ca. 60° und nach unten ca. 70° (Augustin, 2007). Mit der Perimetrie können Gesichtsfelddefekte (Skotome) meist sehr viel früher detektiert werden, als sie der Patient im Alltag bemerkt. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Verlaufsbeschreibung von schon vorhandenen Gesichtsfeldschäden über einen langen Zeitraum hinweg, so dass ein Fortschreiten, beispielsweise einer Glaukomerkrankung oder einer Makuladegeneration, nachgewiesen werden kann. Dabei unterscheidet man zwei Arten von Skotomen: I. Bei einem teilweisen Sensibilitätsverlust für einen Teilbereich des Gesichtsfeldes spricht man von einem *relativen* Skotom und II. Bei einem vollständigen Sensibilitätsverlust von einem *absoluten* Skotom. Bei einer fortgeschrittenen Makuladegeneration mit bestehendem Gesichtsfeldausfall ist es zudem von besonderem Interesse, den bevorzugten Fixationsort, der von Patienten ausgebildet wird, zu identifizieren.

### Schwellenwertperimetrie

Bei der automatisch und computergestützt erfolgenden statischen Standardperimetrie werden weiße Lichtpunkte auf einem weißen Hintergrund dargeboten. Dabei blickt der Proband oder Patient in eine homogen ausgeleuchtete Halbkugel und fixiert eine zentrale Marke. Innerhalb dieser Halbkugel blinken für kurze Zeit an verschiedenen Stellen Lichtsignale unterschiedlicher Helligkeiten auf, auf die der Proband, sobald er sie wahrnimmt, mittels Knopfdruck reagieren soll. Ziel einer Schwellenwertperimetrie ist es, den Schwellenwert an jedem gemessenen Gesichtsfeldort möglichst schnell und präzise zu ermitteln. Der Schwellenwert ist als diejenige Reizhelligkeit definiert, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%, beschrieben durch die in Abbildung 1.10 dargestellte *Frequency-Of-Seeing-Curve* (FOSC) als eine Funktion der Reizhelligkeit, bei einer festgelegten Hintergrundbeleuchtung wahrgenommen wird. Abhängig ist die Sensitivität gegenüber Helligkeitsunterschieden u.a. vom Netzhautort, der Hintergrundleuchtdichte und der Testzeichengröße. Neben genannten Geräteparametern und methodischen Faktoren beeinflusst auch der Proband die perimetrische Messung durch Pupillenweite und Eigenschaften der brechenden Medien, welche sich auf den Lichteinfall auf die Netzhaut und die Adaptation auswirken, sowie durch Aufmerksamkeit, Ermüdung und Ablenkung. Nicht zuletzt spielen Erwartungshaltung und Motivation des Probanden eine nicht unerhebliche Rolle (Lachenmayr & Vivell, 1992; Schiefer, Pätzold & Dannheim, 2005).

### Funduskontrollierte Perimetrie

Als wesentliche Schwierigkeiten werden bei einer standardperimetrischen Untersuchung

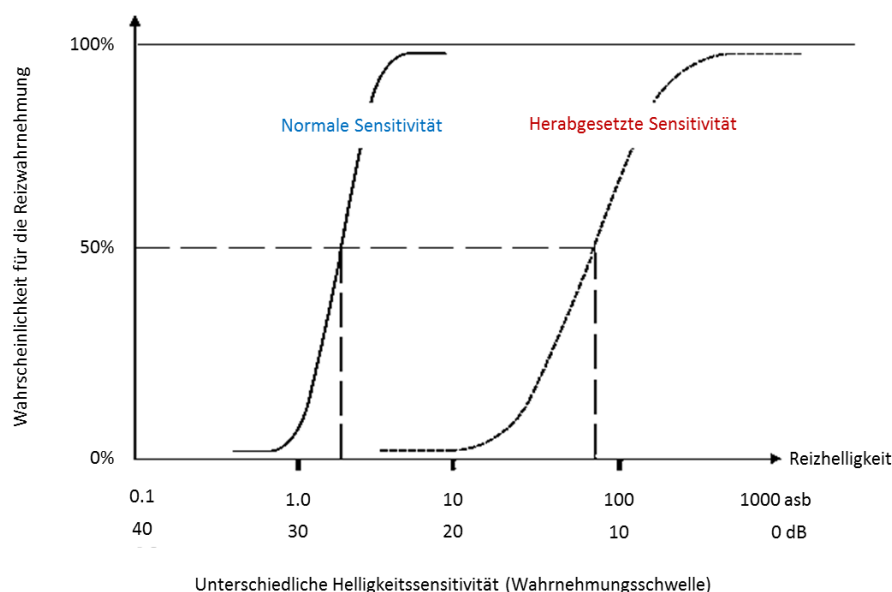


Abbildung 1.10: Darstellung der Frequency-Of-Seeing Curve. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines durch den Untersuchten wahrgenommenen Testpunkt in Abhängigkeit von der Reiz-Helligkeit. Die Wahrnehmungsschwelle des Probanden ist definiert als die Testpunkthelligkeit, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% entdeckt wird. Aufgrund der sehr konsistenten Antwort auf Testpunkte ist die Kurve üblicherweise in normalsichtigen gesunden Probanden eher steil (blau) und die Antwortspanne auf die jeweiligen Testpunkte liegt nicht höher als  $\leq 4$  dB. Sowohl größere Inkonsistenzen als auch eine größere Antwortspanne auf präsentierte Testzeichen resultieren aus pathologischen Veränderungen und flachen die Kurve ab (rot). Medientrübungen, die u.a. bei einer Katarakt auftreten, führen dazu, dass sich die Kurve nach rechts verschiebt, aber weiterhin steil bleibt (Chauhan et al., 1993; Sood & Rangarai, 2014).

vor allem die Einflussnahme von Fixationsinstabilitäten aufgrund einer Visusminderung während der Testung sowie eine nur ungenau mögliche Zuordnung von geprüftem Netzhautareal und Ergebnisbild angesehen, da beispielsweise der bevorzugte Fixationsort, der bei AMD alternativ zur Fixation mit der Fovea gewählt wurde, nicht bekannt ist. Mit der funduskontrollierten Perimetrie mit dem Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO; Rodenstock GmbH, München, Deutschland) oder Microperimeter 1 (MP1; NIDEK, Gamagori, Japan) steht eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, mit der ein anatomischer und funktioneller Befund erhoben werden sowie eine parallele Bestimmung von Gesichtsfelddefekt und exzentrischer Fixation erfolgen kann. Details sowie Beispiele zu den einzelnen Untersuchungstechniken des SLO und des MP1 sind dem Kapitel 2.4.2 zu entnehmen.

### 1.2.3 Nicht-invasive Elektrophysiologie

Eine objektive Beurteilung der Funktionsfähigkeit von Netzhaut und Sehbahn auf unterschiedlichen Ebenen erlauben elektrophysiologische Untersuchungen. Aufgrund

ihrer relativ schnellen und nicht-invasiven Durchführbarkeit sind sie von umso größerer Wichtigkeit, wenn klinischer Befund und geschilderte Symptome des Patienten widersprüchlich erscheinen. In Abhängigkeit der Verdachtsdiagnose kann die Untersuchung der Funktionsfähigkeit einzelner Sehbahnabschnitte erfolgen. Dabei bedient sich die Elektrophysiologie am Sehsystem unterschiedlichster Methoden. Das Spektrum reicht von der Einzelzelleableitung über die Elektrookulographie und die Elektroretinographie bis hin zu den visuell evozierten Potentialen (VEP), einer Anwendung der Elektroenzephalographie des visuellen Kortex. International gängige Untersuchungsstandards wurden für die einzelnen Methoden von der ISCEV (engl. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) definiert und werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert (Odom et al., 2010; Marmor, Brigell, McCulloch, Westall & Bach, 2011; Hood et al., 2012; Bach et al., 2013; McCulloch et al., 2015). In den folgenden Abschnitten soll genauer auf die elektrophysiologischen Methoden zur Ableitung von Netzhautantworten (Elektroretinogramm) und von Antworten des visuellen Kortex (VEP) eingegangen werden. Eine Übersicht über alle möglichen elektrophysiologischen Messmethoden des Sehsystems gibt Abbildung 1.11.

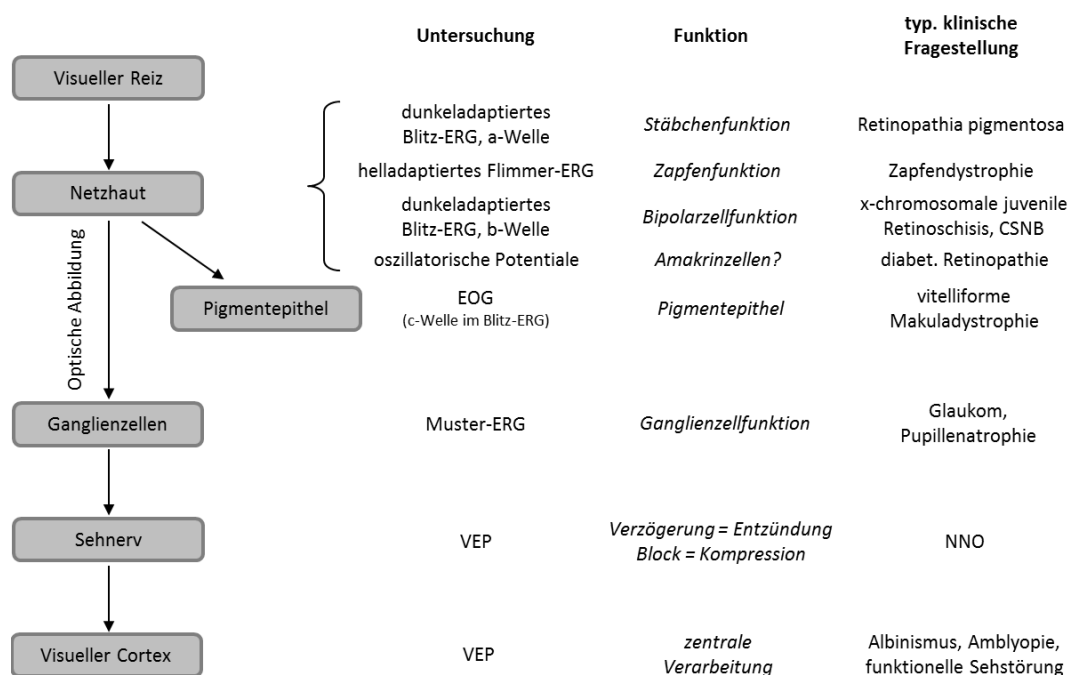


Abbildung 1.11: Zusammenfassung über die elektrophysiologischen Messmethoden der einzelnen Sehbahnebenen. Links die Beschreibung der neuronalen Verarbeitungskette, rechts die entsprechende Untersuchung sowie geprüfte Funktion und bei welcher Fragestellung die Methode typischerweise angewandt wird (Bach & Kellner, 2000).

### Elektroretinographie

Wird Licht auf die Netzhaut projiziert, kann man die elektrische Aktivität der Netzhautzellen als Potentialänderungen messen. Diese Funktionsfähigkeit der Netzhaut

spiegelt sich objektiv im sogenannten Elektroretinogramm (ERG) wider, wobei sich unterschiedliche Anteile je nach Fragestellung und spezieller Methodik genauer abbilden lassen. Durch die Auswahl entsprechender Licht- bzw. Ganzfeld-Reize für die gesamte Netzhaut und die Analyse verschiedener Signalkomponenten dominieren die Antworten unterschiedlicher Zellpopulationen das ERG. Blitz-Reize erlauben die Differenzierung der Prozesse, die mit der Verarbeitung von Leuchtdichteänderungen, Muster-Reize die Differenzierung der Prozesse, die mit der Verarbeitung von lokalen Kontrasten in Zusammenhang stehen. So lässt sich die Funktion der Stäbchen und Bipolarzellen mit dem dunkeladaptierten Blitz-ERG, der Zapfen mit dem helladaptierten Flimmer-ERG und der Ganglienzellen mit dem Muster-ERG über die gesamte Netzhaut prüfen. Für eine spezifische Funktionsuntersuchung der Makula lässt sich mit dem multifokalen ERG (mfERG) die Aktivität der äußeren Netzhautschichten (Photorezeptoren und Bipolarzellen) extrahieren. Die multifokale Methodik (siehe unten) kann auch auf das Muster-ERG (engl. pattern-electroretinogram - PERG) angewandt werden, um eine retinale Topographie der Ganglienzellfunktion zu erhalten (Bach & Kellner, 2000; Bach, Haarmeier & Dichgans, 2005; Jurklies, 2007; Herbik, Hölzl, Reupsch & Hoffmann, 2013a; Herbik, Reupsch, Thieme & Hoffmann, 2014).

Bei der Messung des ERGs kommt es zur Ableitung einer lichtevozierten elektrischen Summenantwort neuronaler und nichtneuronaler retinaler Zellen (Jurklies, 2007). Ausgelöst durch einen Lichtreiz wandelt die Netzhaut elektromagnetische Wellen in elektrochemische Signale um, woraus messbare Spannungsänderungen entstehen, die über Photorezeptoren und deren entsprechende Bipolarzellen sowie Ganglienzellen in einer Signalkaskade an den Sehnerv und den visuellen Kortex weitergeleitet werden. Ursache für diese Spannungsänderungen sind transretinale, extrazelluläre Ionenverschiebungen (v.a. Natrium- und Kaliumionenströme) (Bach et al., 2005; Jurklies, 2007). Aufgrund der Parallelausrichtung der Photorezeptoren addieren sich die extrazellulären Einzelpotentiale und es entsteht ein radiär gerichteter messbarer Strom, auch korneoretinales Bestandpotential genannt, zwischen dem Pigmentepithel und den Rezeptoraußengliedern. Nichtradiär ausgerichtete Zellverbände besitzen jedoch modulierenden Einfluss auf das Hauptpotential (Bach et al., 2005). Da elektrische Veränderungen auf der Netzhautoberfläche über den Glaskörper den vorderen Augenabschnitt erreichen und letztendlich über die Sklera zur Netzhaut zurückkehren, ist es möglich, diese Potentialänderungen am äußeren Auge in Folge des resultierenden elektrischen Dipols nicht-invasiv mit geeigneten Elektroden abzuleiten (Rodieck, 1973).

### **Konventionelles ERG**

Bei der Ableitung eines Ganzfeld-ERGs wird die gesamte Retina gleichmäßig starken Lichtreizen (Blitz- oder *flash*-ERG) ausgesetzt. Dabei werden sowohl skotopische als auch photopische Antworten gemessen. Leitet man ein ERG ab und visualisiert dieses, so resultiert daraus die für das konventionelle ERG typische Summenantwort. Diese kann in einzelne charakteristische und reproduzierbare Komponenten unterteilt werden. Üblicherweise unterscheidet man die durch die Aktivierung hervorgerufene a-Welle (Negativierung nach ca. 25 ms), folgende b- (Positivierung nach ca. 50 ms)

und c-Welle (geringe Spannungsreaktion) (Bach & Kellner, 2000; Fishman, 2001). Sie stellen das wesentliche Korrelat der elektrischen Zellaktivität in der Retina dar und bilden die Grundlage für Aussagen über den Funktionszustand der Retina. Die typischen ERG-Wellen spiegeln folgende Funktionen wider: I. a-Welle - Photorezeptoren (Rezeptorpotential), II. b-Welle: vorwiegend elektrische Aktivität an postsynaptischen Verbindungen (z.B. mit Bipolarzellen, Müller-Zellen) der Photorezeptoren (Bach & Kellner, 2000; Fishman, 2001), III. langsame c-Welle - Interaktion von Pigmentepithel und Photorezeptoren (Oakley, 1977). Beispielhaft dargestellt ist eine typische ERG-Antwort in Abbildung 1.12. Im Allgemeinen wird das Ganzfeld-ERG auf Blitzreize zunächst im dunkeladaptierten (skotopisches ERG) gemessen. Darauf folgt im helladaptierten Zustand das photopische ERG, bei dem als Reize Einzelblitze und Flimmerreize von 30 Hz dienen. Das abgeleitete Signal gibt die Zapfenantwort wieder. Für die Ableitung wurden von der ISCEV entsprechende Standards veröffentlicht (Marmor et al., 2011).

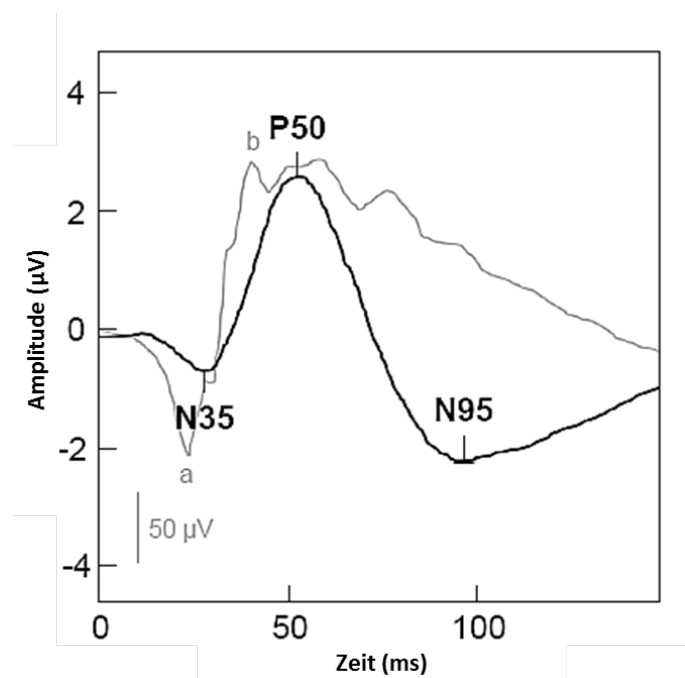


Abbildung 1.12: *Beispielhafte Darstellung typischer Kurvenverläufe von PERG (schwarz) und konventionellem ERG (grau) und entsprechender Nomenklatur. Zu beachten sind die unterschiedlichen Amplitudengrößen. Die c-Welle liegt außerhalb der dargestellten Zeitachse [modifiziert nach Fishman (2001) und Holder (2001)].*

## Musterreizung

Um mit Hilfe von Muster-Reizen lokale Kontraständerungen hervorzurufen, gibt es zwei Methoden, die hauptsächlich zur Anwendung kommen. Das ist zum einen die sogenannte Musterumkehr-Reizung (engl. pattern reversal stimulation), bei der das Muster von einem zum folgenden Reizzustand in seinen Leuchtdichte-Werten invertiert wird. Üblicherweise handelt es sich dabei um Abfolgen von Schwarz-Weiß-Wechseln bei

konstanter mittlerer Leuchtdichte. Zum anderen ist dies die sogenannte Muster-An/Aus-Reizung (engl. pattern onset/offset stimulation). Dabei wird der auf einem Hintergrund mit einer Leuchtdichte, die der mittleren Leuchtdichte des Musters entspricht, alternierend eben dieses Muster gezeigt und anschließend ausgeblendet. Dabei handelt es sich gewöhnlich um Abfolgen von Grau-Schwarz- bzw. Grau-Weiß-Wechseln. Die lokale Leuchtdichteänderung ist dabei nur halb so groß wie bei der Musterumkehr-Reizung. Bei beiden Methoden verändert sich nur der lokale Kontrast, nicht aber die mittlere Leuchtdichte innerhalb der dargebotenen Reize. Der Kontrast der Reizmuster<sup>3</sup> wird im Allgemeinen als Michelson-Kontrast-Verhältnis angegeben (siehe Formel 1.6) und wird nach folgender Formel definiert (Brigell, Bach, Barber, Moskowitz & Robson, 2003):

$$K_m = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \times 100\% \quad (1.6)$$

Designs für eine Musterumkehr-Reizung sind zum Beispiel Schachbrettmuster, die zeitabhängig ihr Muster invertieren (Bach & Kellner, 2000). Es gibt aber auch Gitter-Muster, Waben- bzw. Hexagon-Muster und zirkuläre Schachbrett-Muster, wie den sogenannten *dartboard*-Reiz. Die beiden letztgenannten fanden in dieser Arbeit Verwendung. Prinzipiell vereinen diese Muster immer dieselben Grundeigenschaften, nämlich I. bei konstanter mittlerer Leuchtdichte Kontraständerungen auszulösen und II. eine exzentritätsabhängige Skalierung der Größe der Musterelemente. Geschuldet ist diese Form der Skalierung zum einen der exzentritätsabhängigen Abnahme der Ganglienzelldichte (Rowe, 1991) und zum anderen der retinokortikalen Vergrößerung (siehe Kapitel 1.14). Daraus ergeben sich Auswirkungen auf die Amplitudenhöhe der ERG- und VEP-Kurve.

## Muster-ERG

Die Ableitung einer PERG-Kurve gelingt, wenn zeitlich modulierte Muster-Reize bei gleichbleibender mittlerer Leuchtdichte der Retina präsentiert werden und das ERG aufgezeichnet wird. Durch die symmetrische Anordnung benachbarter schwarzer und weißer Musterelemente und das Verhältnis ihrer Gesamtfläche von 1:1 heben sich die lokalen Antworten der Photorezeptoren - in Bezug auf die Ableitelektrode - gegenseitig auf (gleiche Amplitude, unterschiedliche Vorzeichen). Es verbleiben die an den Kontrastkanten der Musterelemente hervorgerufenen, jedoch quantitativ kleineren Antworten als beim konventionellen ERG der Post-Photorezeptor-Ebene, insbesondere der retinalen Ganglienzellen (Bach & Hoffmann, 2006). Die Amplituden liegen in einem Bereich von etwa 0,5-8  $\mu\text{V}$  (Bach & Kellner, 2000). Wegen des grundlegend anderen Reizcharakters (Muster- statt Blitz-Reiz) ergibt sich eine ERG-Kurve mit anderen charakteristischen, reproduzierbaren Komponenten. Nach gültigem ISCEV-Standard (Bach et al., 2013) sind dies 35 ms nach Reizung ein initialer negativer (N35) gefolgt von einem größeren positiven Ausschlag nach 50 ms (P50) (siehe Abbildung 1.12). Diesem positiven Gipfel schließt sich 95 ms nach Reizung ein zweiter negativer Ausschlag (N95) an. Man nimmt an, dass die P50 das Korrelat postsynaptischer Potentiale retinaler Ganglienzellen und

---

<sup>3</sup>Grundsätzlich sollte der Kontrast möglichst nah an 100% liegen, mindestens jedoch größer als 80% sein (Bach & Kellner, 2000; Odom et al., 2010).

die N95 das Korrelat der Aktionspotentiale der retinalen Ganglienzellen ist (Bach & Hoffmann, 2006).

Bei der Anwendung des ERGs auf klinische Fragestellungen ist stets zu bedenken, dass es sich um eine Summenantwort der Netzhaut handelt. Geeignet ist die Ableitung eines ERGs zur Diagnose generalisierter retinaler Dystrophien, retinaler Funktionsbeeinträchtigungen (Jurklies, Weismann & Bornfeld, 2001) oder im Rahmen der Glaukomdiagnostik (Porciatti, 2015). Sind jedoch lediglich kleine Netzhautanteile betroffen, wie zum Beispiel die Makula, würde dies bedeuten, dass lokal umgrenzte Ausfälle in der interindividuellen Variabilität untergehen. So ist beispielsweise selbst bei einer progressiven Zapfendystrophie (Schliebs, Gerling & Bach, 1995; Kellner, 2001), inklusive eines deutlichen Makulaausfalls, das Ganzfeld-ERG unerwartet normal, da die fovealen Zapfen lediglich 3% aller Zapfen ausmachen (Tyler, 1996; Bach et al., 2005) und die Makula nur einen Anteil von etwa 10-15% an der ERG-Summenantwort hat (Jurklies et al., 2001). Auf die Grundlagen des mfERGs sowie mfPERGs, die für vorliegende Arbeit zur Ableitung der retinalen Potentiale genutzt wurden, wird methodisch detailliert in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.3 eingegangen.

## Elektroenzephalogramm - EEG

Das EEG geht auf die Arbeiten des Neurologen Hans Berger, durchgeführt an der Universität Jena zu Beginn des 20. Jahrhunderts, zurück. Auf der Suche nach Wegen, die Beziehung zwischen Körper und Seele mittels physikalischer Methoden zu objektivieren, begann Berger zunächst mit Tierexperimenten, bevor es ihm erstmals 1924 am Menschen gelang, über sogenannte Trepanationsstellen<sup>4</sup> Hirnströme als elektrische Aktivitäten des menschlichen Gehirns abzuleiten. Aufgrund immer wiederkehrender Zweifel veröffentlichte er seine Ergebnisse jedoch erst 1929 unter dem Titel „Über das Elektroencephalogramm des Menschen“ (Berger, 1929). Bis zur tatsächlichen Anwendung seiner Entdeckung dauerte es erneut mehrere Jahre. Erst 1934 erkannte der englische Neurophysiologe Edgar Douglas Adrian die Tragweite von Bergers Arbeiten und begann, diese Techniken für seine Forschung zu nutzen.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) als nicht-invasive Methode ist geeignet, um die menschliche Hirnaktivität bei vollem Bewusstsein und mit relativ geringem technischen Aufwand, im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, zu untersuchen. Mittels auf der Kopfhaut angebrachter Elektroden werden direkt oberflächliche elektrische Potentialschwankungen unterschiedlichster Frequenzen abgeleitet, deren Ursprung neuronale Aktivität ist. Die Potentialamplituden bewegen sich dabei in einem Bereich von wenigen bis hundert Mikrovolt. Die Anzahl ableitender Elektroden kann sehr variieren, wobei eine Haubenbelegung von 32 oder 64 Elektroden, entweder nach dem standardisierten 10-10 oder 10-20 System (American Encephalographic Society, 2006), am häufigsten zur Anwendung kommt (siehe Abbildung 1.13). Je nach Abtastrate ermöglicht das EEG eine gute zeitliche Auflösung mentaler Prozesse im Millisekundenbereich, die

---

<sup>4</sup>Mechanische Öffnung des Schädels mittels Bohrung oder Aussägung eines Knochenstücks.

bildgebende Verfahren nicht aufweisen (Birbaumer & Schmidt, 2010). Der Nachteil elektroenzephalographischer Messungen ist die geringere räumliche Auflösung, die bei einem Standard-EEG bei mehreren Zentimetern liegt. Mathematisch-statistische Analysen erlauben aber eine zunehmend genauere Lokalisation der elektrischen Generatoren. Inklusive der Nutzung von 64-128 Elektroden verbessert sich damit die räumliche Auflösung auf 1-3 cm (Ferree, Clay & Tucker, 2001; Babiloni, Pizzella, Gratta, Ferretti & Romani, 2009; Birbaumer & Schmidt, 2010). Dennoch kann es aber zu einer Überlagerung der neuronalen Generatoren kommen und zur Bestimmung der Topographie müssen elektroenzephalographische Messungen um bildgebende Verfahren ergänzt werden. Die hohe Anfälligkeit des EEGs gegenüber Störsignalen wie z.B. Blickbewegungen ist ein weiterer Nachteil. Wichtige Anwendungsgebiete des EEGs liegen in folgenden Bereichen:

- Forschung: Kognitionswissenschaften und Psychologie (insbesondere Allgemeine und Biologische Psychologie).
- Therapie: Neurofeedback/EEG-Feedback als Spezialform des Biofeedbacks zur Behandlung von beispielsweise Epilepsie, Migräne oder Schizophrenie, aber auch zur Gesundheitsförderung und Prävention.
- Diagnostik: Schlaf-EEG nach Schlafentzug, Nacht-EEG und/oder Video-EEG bei Verdacht auf Epilepsie.
- Klinische Routine: Patientenüberwachung in der Intensivmedizin und Anästhesie.

### **Ereigniskorrelierte Potentiale**

Bei ereigniskorrelierten Potentialen (EKP, engl. event-related potential - ERP) handelt es sich im Gegensatz zur hirnelektrischen Spontanaktivität um geringe elektrokorticale Potentialverschiebungen, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im EEG im Millisekundenbereich messbar sind (Rösler, 1982). Zusammengesetzt werden diese gemessenen Signale aus einer Reihe von positiven und negativen Wellen, die in einem spezifischen zeitlichen Abstand zum auslösenden Reiz, also relativ zu einer dem Ereignis vorausgehenden Ruhespannung (baseline), auftreten. Prinzipiell sind EKPs in der Lage, zeitnahe Änderungen in der neuronalen Aktivität wiederzugeben, die auch tiefer im Kortex evoziert werden können. Problematisch ist jedoch, dass diese Spannungsänderungen in ihrer Amplitude umso kleiner sind, je tiefer sie im Gehirn liegen und zudem in der Regel sehr viel kleiner sind als das Spontan-EEG (meist  $< 30 \mu\text{V}$ ) sowie von diesem überlagert werden. Um die zeit- und phasensynchronen ereigniskorrelierten Potentiale vor der zufälligen Spontanaktivität des EEGs sichtbar zu machen, muss eine Vielzahl von Reizen präsentiert werden, welche dann über eine Mittelung (Average-Bildung) zur Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses (engl. signal-to-noise-ratio - SNR) beitragen.

Die Vielzahl der ereigniskorrelierten Potentiale lassen sich nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifizieren. Bei späten Potentialveränderungen handelt es sich meist um sogenannte *endogene* Komponenten, bei denen von einem starken Einfluss kognitiver



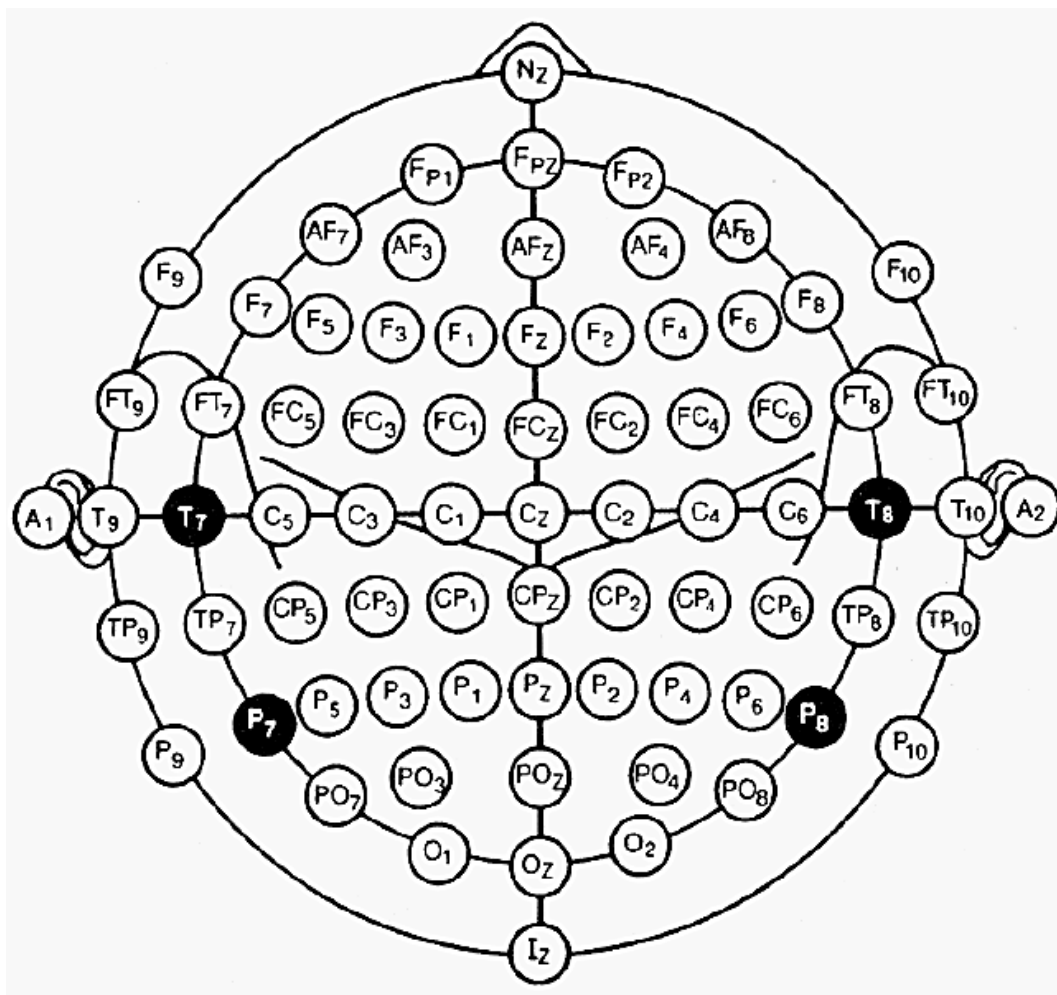


Abbildung 1.13: Elektrodenpositionen für das EEG nach dem standardisierten 10-10 System der American Clinical Neurophysiology Society (American Encephalographic Society, 2006).

Faktoren bzw. informationsverarbeitender Prozesse wie beispielsweise Erwartung, Aufgabenkontext oder Instruktion ausgegangen wird. Daher fasst man diese Komponenten mit dem Begriff „ereigniskorrelierte Potentiale“ im engeren Sinne zusammen. Frühe und mittlere Komponenten bezeichnet man auch als *exogen*, da in diesem Zeitintervall die kortikalen Antworten eher an die physikalischen Eigenschaften eines Reizes gekoppelt und weitestgehend unabhängig vom momentanen Zustand des Organismus (z.B. Aufmerksamkeitszuwendung oder nicht) sind. In der Wahrnehmungspsychologie und der klinischen Anwendung spricht man in diesem Zusammenhang meist von „evozierten Potentialen“, die sich je nach Sinnessystem in auditorisch-, somatosensorisch-, motorisch- und visuell evozierte Potentiale einteilen lassen. Trotz der nützlichen Klassifizierung ist dennoch darauf hinzuweisen, dass eine scharfe Trennlinie zwischen sensorischen und kognitiven Potentialen aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung nur schwer zu ziehen ist (Picton et al., 2000; Münte, Urbach, Düzel & Kutas, 2000). Auf die visuell evozierten Potentiale soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

## Visuell evozierte Potentiale - VEP

Als visuell evozierte Potentiale (VEP) werden elektrische Potentiale bezeichnet, die in Folge einer visuellen Reizung auftreten und mittels an der Kopfoberfläche, genauer über dem okzipitalen Kortex, angebrachten Elektroden abgeleitet werden. Dabei handelt es sich um Summenpotentiale, die von den intrazellulären exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP) der kortikalen Neurone, genauer an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen (Birbaumer & Schmidt, 2010), generiert werden. Das EEG spiegelt eine Massenaktivität der Großhirnrinde wider, wobei die Aktivität des Sehzentrums im EEG aber als so klein vor dem Hintergrunds-EEG erscheint, dass sie erst nach einer reizsynchronisierten Mittelung der Daten über wiederholt dargebotenen visuellen Reizdurchläufen erkennbar wird, wie in Abbildung 1.14 dargestellt. Das so erhaltene VEP besteht aus positiven und negativen Potentialkomponenten, deren genaue Abfolge vom dem Probanden präsentierten visuellen Reiz abhängt. Zur Generierung nutzt man Lichtblitze (Blitz-VEP) oder Schachbrettmusterreize (Muster-VEP; Halliday, McDonald & Mushin, 1972), die sich nochmals in Musterumkehr-Reize (engl. pattern-reversal VEP) und Muster-An/Aus-Reize (engl. pattern-onset/offset VEP) untergliedern (siehe Abbildung 1.14). Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität im Kurvenverlauf eignet sich das Blitz-VEP nur für allgemeine Fragestellungen, weshalb zur genaueren Differenzierung in der klinischen Routine meist das konventionelle VEP (cVEP) mittels Musterreiz herangezogen wird. Dabei sieht der Proband ein Schachbrettmuster, welches entweder in der Kontrastpolarität alterniert, das bedeutet es wechseln mehrmals pro Sekunde die hellen und dunklen Anteile (pattern-reversal VEP; siehe oben), oder das Muster tauscht mit einem grauen Bildschirm gleicher Leuchtdichte (pattern-onset/offset VEP; siehe oben). Die konstante Helligkeit im Musterumkehr-Reiz wird durch den jeweils gleichen Anteil heller und dunkler Karos erreicht. Der Reizmuster-Kontrast wird auch als Michelson-Kontrast bezeichnet (siehe Formel 1.6).

Neben u.a. der Leuchtdichte und des Kontrastes sowie der Größe und der Form des Reizfeldes sowie der Karogröße (Bach et al., 2005) ist auch die Reizfrequenz von Bedeutung, welche zu unterscheiden ist in transiente (z.B. zwei Wechsel pro Sekunde) oder steady-state-Stimulation (z.B. acht Wechsel pro Sekunde). Bei einer transienten Reizung werden die Antworten auf eine visuelle Stimulation mit einer Frequenz hervorgerufen, so dass das Sehsystem nach der Reizung wieder in seinen Ruhezustand zurückkehren kann. Eine Erholungsphase ist bei einer steady-state-Stimulation durch rasch aufeinanderfolgende Stimuli mit einer festen Frequenz nicht mehr möglich (Jurklics, 2007).

Typisch charakterisieren, wie in Abbildung 1.14 Teil B im oberen Abschnitt zu sehen, lässt sich der Kurvenverlauf des Musterumkehr-Reizes durch ein Potentialminimum bei ca. 75 ms (N75), einen positiven Gipfel bei 100 ms (P100) und ein zweites Tal bei ca. 135 ms (N135). Als diagnostisch relevante Parameter zur Beurteilung von VEPs werden die P100-Amplitude, die sich aus der Differenz P100-N75 definiert, und die P100-Latenz (Zeit von der Baseline vor Reizbeginn bis P100-Gipfel) interpretiert (Bach

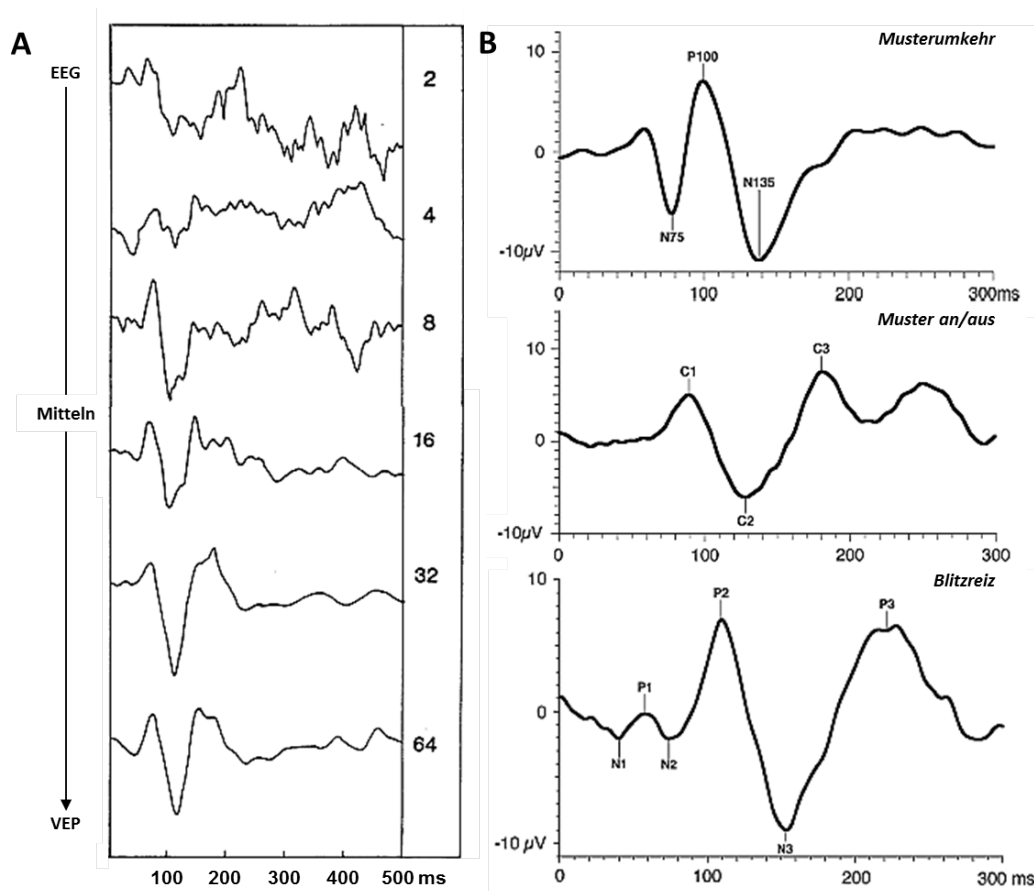


Abbildung 1.14: Darstellung von Kurvenverläufen des VEPs je nach Anzahl der Durchläufe (A) sowie VEP-Antwortkomponenten je nach Reizart (B). (A) Abgebildet sind die Antwortverläufe je nach Anzahl der gemittelten Durchläufe auf einen Musterumkehr-Reiz präsentiert bei 0 ms. Durch eine reizsynchrone Mittelung wird aus dem EEG das VEP auf einen wiederholt dargebotenen Reiz durch eine Verbesserung des SNRs und unter Abnahme der Einwirkung von Störsignalen extrahiert. (B) Typische VEP-Kurvenverläufe mit den jeweiligen positiven und negativen Komponenten nach der Darbietung eines Musterumkehr-, eines Muster-an/aus- sowie eines Blitzreizes [modifiziert nach Bach et al. (2005) und Odom et al. (2010)].

& Kellner, 2000). An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in der Literatur die einzelnen Komponenten ganz unterschiedlich und auch abhängig vom Reizmuster bezeichnet werden, wie in Abbildung 1.14 B zu sehen ist (Di Russo & Pitzalis, 2014). Man nimmt an, dass der Ursprung der Potentiale in verschiedenen Sehrindenarealen liegt. Mehrere Studien belegen, dass die erste Komponente (C1 oder auch N75) des VEP aus dem primären visuellen Areal V1 stammt (Zhang, Zhaoping, Zhou & Fang, 2012; Di Russo et al., 2011; Liu, Zhang, Chen & He, 2009) und eine Antwort sowohl auf eine Musterumkehr-, Muster-An/Aus- und Bewegungs-Reizung ist (Di Russo, Martinez, Sereno, Pitzalis & Hillyard, 2002; Di Russo et al., 2005; Pitzalis, Bozzacchi et al., 2012; Pitzalis, Strappini, De Gasperis, Bultrini & Di Russo, 2012). Die folgende Positivierung

(P1 oder auch P100) entspringt je nach Reizmuster unterschiedlichen Arealen, bei einer Muster-An/Aus-Reizung nämlich V3A bzw. V4 (Di Russo et al., 2002) und bei einer Musterumkehr-Reizung MT+ (Di Russo et al., 2005). Lediglich für eine Stimulation mit einem Musterumkehr-Reiz konnten Di Russo und Kollegen eine dritte Komponente (C2 bzw. N135) differenzieren, die der ersten ähnlich ist (Di Russo et al., 2005, 2011). Ferner wurde mit der kombinierten Untersuchung von fMRT und steady-state VEP der Zusammenhang zwischen V1-Aktivität und der ersten Komponente bzw. zwischen einer nachfolgenden Aktivierung vom MT+ und der zweiten Komponente bestätigt (Di Russo et al., 2007). Des Weiteren ist die Komponente C2 in V1 lokalisiert worden und versteht sich als eine Art rückgemeldete Aktivität aus extrastriären Arealen wie beispielsweise MT+ (Di Russo et al., 2007; Liu et al., 2009; Di Russo et al., 2011).

Klinische Bedeutung zeigt das VEP insbesondere bei der Diagnostik der Neuritis nervi optici, die sich durch Entzündungsprozesse und die Demyelinisierung in verlängerten Latenzen ausdrückt, sowie bei Kompressionen der Sehbahn, z.B. durch Tumore. Letztere zeichnen sich in der Regel weniger durch eine Latenzveränderung als vielmehr durch eine Reduzierung der Amplitude aus. Aber auch Visusminderungen unklarer Genese und hereditäre Sehnervenschädigungen stellen Indikationen dar.

### **Die multifokale Technik**

Das Problem bei der Ableitung, beispielsweise eines Ganzfeld-ERGs, besteht darin, dass die abgeleitete Antwort eine Summe aus diversen Antworten verschiedenster Zelltypen und von unterschiedlichsten Netzhautorten ist. Viele Erkrankungen betreffen jedoch nur einzelne Zelltypen und lokal begrenzte Bereiche der Netzhaut. Sutter und Kollegen (Sutter, 1985, 1991; Sutter & Tran, 1992; Baseler, Sutter, Klein & Carney, 1994) entwickelten die multifokale Technik, um diese Problematik zu lösen.

Die multifokale Technik erlaubt die Extraktion einzelner Antworten aus einer Vielzahl stimulierter Gesichtsfeldorte im Rahmen einer monokularen elektrophysiologischen Messung und innerhalb kürzester Zeit, typischerweise etwa acht Minuten. Die einzelnen Antworten werden nicht separat gemessen, sondern das gesamte Gesichtsfeld wird quasi-simultan gereizt, das heißt in gleichzeitig erfassbare Teilmengen zerlegt. Da die Sequenzen bekannt sind, mit denen gereizt wird, können die Antworten einzelner Gesichtsfeldorte aus der Gesamtantwort extrahiert werden. Diese Sequenzen werden auch als binäre m-Sequenzen bezeichnet, da sie zwei Reizzustände vorgeben: I. Reizung („1“) oder II. keine Reizung („0“). Zudem lassen sich durch die Auswahl eines zeitlich verschobenen Startpunktes einer m-Sequenz andere mathematisch unabhängige m-Sequenzen ableiten. In Abbildung 1.15 wird die grundlegende Funktionsweise illustriert: Im Vergleich zu der zu Gesichtsfeldort A gehörenden m-Sequenz sind die Startpunkte der m-Sequenzen von Gesichtsfeldort B und C um einen bzw. zwei Segmente zeitversetzt. Da sowohl die verwendete m-Sequenz als auch die jeweiligen Startpunkte bekannt sind, kann aus der Summenantwort die Einzelantwort eines bestimmten Gesichtsfeldortes gefiltert werden. Dabei besteht die Möglichkeit der Extraktion zweier verschiedener Antworten mit Hilfe des Kerns 1. Ordnung (engl. first order kernel) und des Kerns 2. Ordnung (engl. second

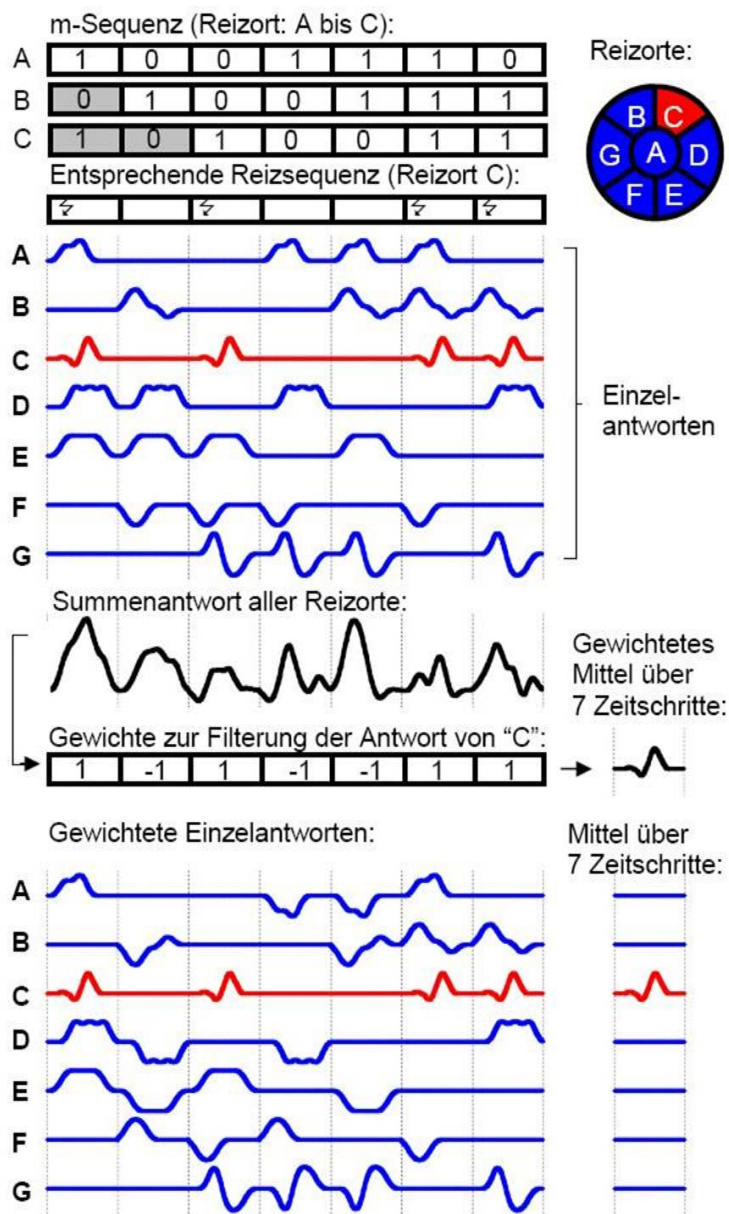


Abbildung 1.15: Schematische Darstellung der Funktionsweise der multifokalen Technik. Zum besseren Verständnis werden nur sieben Gesichtsfeldorte und eine sehr kurze Reizsequenz präsentiert. Jeder Gesichtsfeldort wird mit der gleichen, jedoch zeitversetzten (grau unterlegte Felder für die Gesichtsfeldorte B und C), binären m-Sequenz angeregt („1“: Stimuluspuls, „0“: kein Stimuluspuls). Jede Reizung löst in jedem Gesichtsfeldort eine typische Antwortsequenz (blau/rot) aus. Üblicherweise wird durch eine elektrophysiologische Ableitung eine Summenantwort (schwarz) erfasst. Um die Antwort eines einzelnen Gesichtsfeldortes, in diesem Fall C (rot), zu erhalten, wird jeder Zeitanteil der Antwortsequenz mit „-1“ (entspricht „0“ = keine Reizung) bzw. „1“ (entspricht „1“ = Reizung) gewichtet. Das gewichtete Mittel der sieben Zeitanteile ergibt die Antwort für Gesichtsfeldort C, dargestellt im unteren Teil der Abbildung [modifiziert nach Hoffmann (2008)].

order kernel). Mit dem Kern 1. Ordnung werden die Antworten auf einen von zwei Reizzuständen erfasst, nämlich hier: „Blitzreiz vorhanden“. Dies wird üblicherweise genutzt, um die Netzhautantworten im Rahmen einer mfERG-Messung zu erfassen. Komplizierter gestaltet sich dies für das mfVEP, welches seine Antworten aufgrund von Musterwechseln, und damit einer Kontrastveränderung, generiert und nicht durch Helligkeitsänderungen. Während einer Stimulation mit Wechseln im Reizmuster ist an

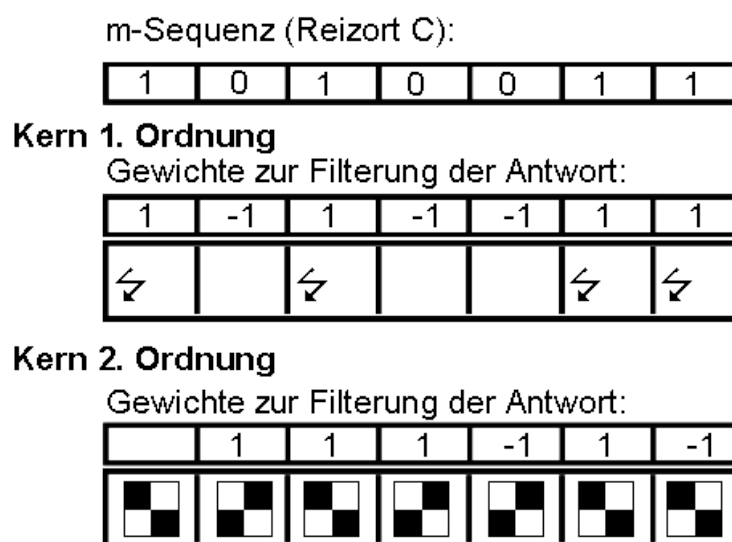


Abbildung 1.16: Herleitung der Gewichte für Gesichtsfeldort C aus der entsprechenden m-Sequenz. Zunächst unter Verwendung des Kerns 1. Ordnung, welcher für Abbildung 2.1 zur Darstellung der Antworten genutzt wurde. Gewichtet wird die Antwort auf einen bestimmten Reiz, nämlich: I. „1“ (positiv) für eine Reizung II. „-1“ (negativ) für eine fehlende Reizung. Im unteren Teil der Abbildung sind die Gewichte des Kerns 2. Ordnung dargestellt. Sie ergeben sich aus der Antwort auf eine Veränderung des Reizzustands, hier Musterveränderungen, nämlich: I. „1“ (positiv) für Musterwechsel und II. „-1“ (negativ) für keinen Musterwechsel. Beachtet werden sollte, dass es wesentlich längerer m-Sequenzen bedarf, um die Antworten tatsächlich extrahieren zu können [modifiziert nach Hoffmann (2008)].

jedem Gesichtsfeldort ständig ein Muster präsent. Die Stimulationszustände definieren sich hier über zwei verschiedene Kontrastpolaritäten dieses Musters. In diesem Fall muss die „Vorgeschichte“ der m-Sequenz in die Auswertung eingehen, welche durch den ersten Zeitanteil des Kerns 2. Ordnung definiert wird.

Abbildung 1.16 kann eine Erläuterung entnommen werden, die die Herleitung der Gewichtung beschreibt. In dem präsentierten Schema der m-Sequenz aus Abbildung 1.15 und 1.16 ist zu beachten, dass wesentlich längere Sequenzen zur Generierung von Antworten notwendig sind. In einer Standardmessung mit einer Dauer von acht Minuten besteht eine m-Sequenz beispielsweise aus mehr als 32.000 Elementen. In den Kapiteln 2.2.1, 2.2.2 und 2.2.3 wird im Detail darauf eingegangen, welche physiologischen Strukturen für die Auslösung einer Antwort im mfERG, mfVEP und mfPERG verantwortlich sind.

Eine Kombination von multifokalem ERG und multifokalem VEP ermöglicht es zudem herauszufinden, wo innerhalb der Sehbahn eine Einschränkung besteht und inwieweit die Ergebnisse beider Ableitungen übereinstimmen.

### 1.2.4 Funktionelle Kernspintomographie

Die Möglichkeit, die inneren Organe des Menschen auf genaue und nicht-invasive Weise abzubilden, ist von entscheidender Bedeutung für die medizinische Diagnostik, Behandlung und Kontrolle. Entscheidend zur Entwicklung der modernen Magnetresonanztomographie (MRT) beigetragen, haben die Nobelpreisträger Paul Lauterbur und Peter Mansfield. Ersterer entdeckte die Möglichkeit der Erzeugung von zweidimensionalen Bildern durch die Einführung sogenannter Gradienten, die die Stärke eines Magnetfeldes verändern. Durch Analyse der Eigenschaften der zurückgesandten Radiowelle konnte er ihren Ursprung genau lokalisieren. So gelang es, zweidimensionale Bilder von Strukturen aufzubauen, die mit anderen Techniken nicht differenziert werden konnten. Mansfield entwickelte den Prozess der Ausnutzung von Gradienten im Magnetfeld weiter. Er zeigte, wie die Signale mathematisch und mittels Computeranalyse derart zu bearbeiten sind, dass eine anwendbare Abbildungstechnik entwickelt werden konnte. Darüber hinaus zeigte er, wie eine extrem schnelle Abbildung ermöglicht werden könnte, was jedoch technisch und praktisch für die Medizin erst ein Jahrzehnt später machbar wurde. Die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie, kurz fMRT (engl. functional magnetic resonance imaging - fMRI) begann in den 1980er bis 1990er Jahren. Man stützte sich auf Forschungsergebnisse, die schon 1935 von Linus Pauling vorgelegt worden waren. Er konstatierte, dass sich je nach Oxygenierungsgrad die magnetischen Charakteristika von Hämoglobin verändern. Im Jahr 1982 wies eine Forschungsgruppe um Keith Thulborn nach, dass das Hämoglobin in Blutproben je nach Oxygenierungsgrad abweichende MRT-Signale verursacht (Thulborn, Waterton, Matthews & Radda, 1982). Seiji Ogawa und Kollegen zeigten 1990 eben diesen Effekt innerhalb einer Probandengruppe (Ogawa & Lee, 1990). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse konnten John W. Belliveau und seine Mitarbeiter zum ersten Mal zu fMRT-Ergebnissen kommen, die sich verändernde Hirnaktivität aufgrund visueller Stimulation zeigten (Belliveau et al., 1991).

Diese Methode ist nach heutigem Kenntnisstand für den Menschen ungefährlich und bietet sich an, um insbesondere physiologische Funktionen des Kortex darzustellen. Die Methodik des fMRT beruht auf der neurovaskulären Kopplung, deren Grundlage der Oxygenierungsgrad des Blutes, der *BOLD*-Effekt (engl. Blood Oxygen Level Dependent), ist (Ogawa & Lee, 1990). Bei einer Aktivierung von kortikalen Arealen durch entsprechende Stimulation nimmt die Aktivität der Neurone in diesen Arealen zu und es kommt vor allem auf synaptischer Ebene zu einem erhöhten Energiebedarf, der zu einem gesteigerten Glukosemetabolismus führt. Diese Energie wird zum größten Teil durch Oxydation von Glukose zur Verfügung gestellt, wodurch es zu einem erhöhten lokalen Sauerstoffverbrauch kommt. Aufgrunddessen werden lokale Arteriolen erweitert und Blutvolumen sowie Blutfluss nehmen zu. Im gesunden Menschen führt eine Mehrdurchblutung im Regelfall zu einem Überangebot an Sauerstoff, da anfänglich mehr

zugeführt wird als von neuronalen Stoffwechselfvorgängen genutzt wird. Daraus resultiert, dass das oxygenierte Hämoglobin (Hämoglobinform mit gebundenem Sauerstoff) im Gebiet des Kapillarstroms und im postkapillären venösen Schenkel des aktivierten Hirnareals zunimmt. Im Umkehrschluss nimmt die venöse Konzentration des Desoxyhämoglobins (Hämoglobinform ohne gebundenen Sauerstoff) ab. Desoxyhämoglobin besitzt im Gegensatz zum Oxyhämoglobin aufgrund zweier ungepaarter Eisenelektronen im Hämoglobinmolekül paramagnetische Eigenschaften und stellt eine Störquelle für die Homogenität des lokalen Magnetfeldes dar. Paramagnetisches Hämoglobin führt durch die andersartigen Eigenschaften als bei dem umgebenden Gehirngewebe zu lokalen Feldinhomogenitäten und zu einer beschleunigten lokalen Spindephasierung, woraus ein niedrigeres MR-Signal resultiert (Duncan & Stumpf, 1991; Hu, Le & Ugurbil, 1997; Menon et al., 1995). Die Änderung der venösen Konzentration an desoxygeniertem zu oxygeniertem Hämoglobin verbessert nun die Magnetfeldhomogenität. Daraus folgt eine Abnahme der Spindephasierungsgeschwindigkeit und eine Zunahme der lokalen kortikalen Signale sowie Helligkeitsänderungen im MR-Bild. Verglichen mit elektrophysiologischen Methoden ist das fMRT langsamer, da es nicht direkt neuronale Aktivität misst, sondern vielmehr eine Änderung der lokalen Sauerstoffkonzentration bzw. der Durchblutung. Dass neuronale Aktivierung und BOLD-Effekt zusammenhängen, wurde in Tierversuchen mit Simultanmessungen von Elektrophysiologie und Magnetresonanztomographie nachgewiesen. Insbesondere postsynaptische Potentiale sind ursächlich für neuronale Aktivität und den daraus hervorgehenden BOLD-Effekt (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001; Shmuel, Augath, Oeltermann & Logothetis, 2006; Logothetis, 2008). Trotz der schlechten zeitlichen Auflösung, die durch die sogenannte hämodynamische Antwort bedingt ist, bietet es aber eine vergleichsweise hohe räumliche Auflösungsmöglichkeit, die im Bereich von Millimetern liegt (Cohen & Bookheimer, 1994). Zur neuronalen Aktivität ist die Überkompensation des Sauerstoffgehaltes um etwa 5-6 s verzögert (Friston, Jezzard & Turner, 1994). Vor allem die Neurowissenschaften inklusive Neurologie und Neuropsychologie profitieren von der Anwendung der fMRT. Im Bereich der Sehforschung leistet sie unter anderem einen fundamentalen Beitrag zum Verständnis des menschlichen Sehsystems durch die retinotopie Kartierung des visuellen Kortex (Hoffmann et al., 2011).

### 1.3 Visuelle Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit spielt bei der Verarbeitung visueller Informationen eine große Rolle. Der Begriff der Aufmerksamkeit und seine Definition bzw. die Paradigmen, mit denen visuelle Aufmerksamkeit (engl. visual attention) untersucht werden kann, unterliegt in der Forschung ganz unterschiedlichen Ansätzen. Diese beschäftigen sich mit relativ unabhängigen Definitionen und Paradigmen der visuellen Aufmerksamkeit. Zum einen wird die Ausrichtung der visuellen Aufmerksamkeit in Beziehung zur Ausrichtung der Augen intensiv untersucht. Die Aufgabe des Probanden besteht im Rahmen solcher Aufgaben meist darin, einen bestimmten Punkt zu fixieren und die visuelle Aufmerksamkeit auf einen anderen Punkt auszurichten. Dieser Mechanismus wird auch als *verdeckte* oder *selektive* Aufmerksamkeit bezeichnet. Es erfolgt unabhängig von Kopf- oder Augenbewegung auf neuronaler Ebene eine Verarbeitung der für die Situation relevanten bzw. irrelevanten Reize (Müller &



Krummenacher, 2012). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt in der Szenenwahrnehmung und des Lesens. Erst durch die aufmerksame Verarbeitung von Bildinhalten können beispielsweise Veränderungen innerhalb einer präsentierten Szene erkannt werden. Dabei geht es vor allem um die Lokalisation, Identifikation und Kategorisierung von Objekten innerhalb einer Szene. Ein weiterer Ansatz ist die Forschung zu Blickbewegungen, die mit visueller Aufmerksamkeit in Verbindung stehen. Diese *offene* Aufmerksamkeit charakterisiert sich durch die Ausrichtung der Fovea auf ein wahrzunehmendes Ereignis/Objekt mit Hilfe von Augenbewegungen. Dabei wird u.a. die visuelle Suche als ein experimentelles Paradigma genutzt, um Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsprozesse während der Suche nach Zielreizen in unterschiedlich komplexen Reizanordnungen zu analysieren. Versuchspersonen müssen hierbei ein bestimmtes Zielobjekt in einer Reihe von ablenkenden Objekten identifizieren (Müller & Krummenacher, 2012). Informationen, die bei der visuellen Suche aufgenommen werden, sind zusätzlich extrem relevant im Alltagsleben und müssen im Gedächtnis abgespeichert werden (Koch, 2008). Die Anwendung verschiedener Paradigmen zur visuellen Suche bzw. visueller Aufmerksamkeit gibt Auskunft über mögliche Entwicklungsstörungen oder Auswirkungen neurologischer/psychiatrischer Erkrankung. Innerhalb der Neurophysiologie und Ophthalmologie kann dadurch die okulomotorische Steuerung von Patienten getestet werden.

## 1.4 Ziele dieser Arbeit

Die pathophysiologischen Mechanismen der altersbedingten Makuladegeneration sind detailliert bis in die Molekularebene untersucht worden, aber bis zu welchem Ausmaß die unterschiedlichen Strukturen und Bereiche der Retina während des Krankheitsprozesses geschädigt werden und wie diese Schäden mit basalen Sehfunktionen und höheren Wahrnehmungsleistungen in Zusammenhang stehen, soll Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein. Die nicht-invasive Elektrophysiologie erlaubt die differenzierte und objektive Exploration der Funktion von Netzhaut und Sehbahn. Besonders wirksam sind dabei die multifokalen Ableitungen, die die unabhängige elektrophysiologische Charakterisierung zahlreicher Gesichtsfeldorte ermöglichen. Bei AMD-Patienten wurden Untersuchungen mit dem mfERG vor allem genutzt, um Schäden an der Makula selbst und die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen zu beschreiben. Die Aussage, die durch Daten einer standardmäßig durchgeführten mfERG-Untersuchung getroffen werden kann, ist jedoch auf die Aktivitätsmuster der äußeren Netzhaut (Photorezeptoren und Bipolarzellen) beschränkt. Schädigungsprozesse, die die Ganglienzellen in der inneren Netzhaut und die anschließende Sehbahn betreffen, werden dadurch nicht wiedergegeben. Studien mit angepassten mfERGs legen allerdings nahe, dass auch die innere Retina von pathophysiologischen Veränderungen betroffen ist (Neveu, Tufail, Dowler & Holder, 2006; Audo, Robson, Holder & Moore, 2008; Porciatti, 2015). Um die gesamte Dimension der Auswirkung retinaler krankhafter Veränderungen für die visuelle Verarbeitung zu beschreiben, reichen aber auch diese verfeinerten Messmethoden nicht aus. Ein objektives Gesamtbild der Sehfunktion von Patienten mit AMD wird insbesondere durch die Untersuchung des Eingangs in den visuellen Kortex gewonnen. Dabei ermöglichen multifokal visuell evozierte Potentiale eine orts aufgelöste Überprüfung der Repräsentation einzelner

Gesichtsfeldorte im primären visuellen Kortex.

Durch die kombinierte Anwendung von mfERG- und mfVEP-Messungen besteht die Möglichkeit, die Auswirkungen einer AMD in einem ganzheitlichen Ansatz (Photorezeptoren, Bipolarzellen, Ganglienzellen, primärer visueller Kortex) zu betrachten. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, die elektrophysiologische Ableitungen beeinflussenden Parameter in die Interpretation der gewonnenen Daten mit einzubeziehen, um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden. Mit einer Ausdehnung der Untersuchungen auf kognitive Tests, die Verhaltensdaten der Patienten erheben, kann ferner die Frage nach einer möglichen Interaktion von Pathophysiologie und Sehfunktion (Gesichtsfeld, Sehschärfe, kognitive Funktion) in AMD beantwortet werden. Daraus können sich Hinweise auf Faktoren, die sich zu einer Früherkennung retinaler Schädigungen eignen, ergeben. Diese Fragen wurden in der vorliegenden Arbeit in folgenden Arbeitsschritten behandelt:

1. **Probandenrekrutierung und Charakterisierung.** Rekrutierung geeigneter Patienten mit einer AMD und altersentsprechender Kontrollprobanden sowie deren anschließende ophthalmologische Charakterisierung.
2. **Optimierung der elektrophysiologischen Paradigmen.** Die Paradigmen sind so zu modifizieren, dass sie sowohl für Normalprobanden als auch für sehbehinderte Versuchspersonen geeignet sind, um den Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen.
3. **Nachweis des differentiellen Effekts von Medientrübungen auf mfERG und mfVEP.** Gemessen werden Normalprobanden, in denen Medientrübungen simuliert werden, mit dem mfERG sowie dem mfVEP. Anschließend Untersuchung der Auswirkung von Medientrübungen auf die Antworttopographien. Dabei ist zu prüfen, ob eine Verschlechterung der Bildqualität, resultierend aus Medientrübungen, Schäden auf neuronaler Ebene vortäuschen kann.
4. **Nachweis des differentiellen Effekts auf simultane mfPERG/mfVEP Ableitungen.** Gemessen werden Normalprobanden, in denen Medientrübungen simuliert werden, mit dem mfPERG sowie dem mfVEP. Analog zu 3. erfolgt die Untersuchung des Einflusses von Medientrübungen auf die Charakteristik der Ganglienzellantworten. Dieses Ergebnis ist entscheidend für die Abgrenzung neuronaler Schadensprozesse von rein optischen Effekten.
5. **Retinale und kortikale Aktivität bei AMD.** Zur Beantwortung der Frage, inwieweit sich ein retinaler Schaden auf elektrophysiologische Untersuchungen und weitere Sehfunktionen auswirkt, sind folgende Schritte notwendig:
  - Multifokale elektrophysiologische Messungen. Ableitung der retinalen und kortikalen Antworten in Patienten und Kontrollprobanden mit dem mfERG und mfVEP. Vervollständigung der Ergebnisse mit psychophysischen Messungen.
  - Erhebung von Verhaltensdaten. Durch Kooperationspartner (Institut für Psychologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Abteilung für Allgemeine Psychologie, Versuchsleiter: Dipl.-Psych. Franziska Geringswald) Akquise von Verhaltensdaten mit einem Experiment zu Lern- (Contextual Cueing)

---

---

sowie Gedächtniseffekten (Natural Scenes) in Patienten und Kontrollprobanden.

- Elektrophysiologische Untersuchungen und deren Antwortcharakteristika in AMD-Patienten. Retinale und kortikale Antworttopographien der Patienten und Kontrollprobanden werden verglichen. Es wird evaluiert, inwieweit sich eine AMD-Erkrankung in welchem Ausmaß im mfERG bzw. mfVEP niederschlägt.
- Einfluss von AMD auf kognitive Leistungsfähigkeit. Durch den Vergleich der akquirierten elektrophysiologischen Daten mit Verhaltensdaten wird geprüft, ob basale physiologische Funktionen mit höheren Sehfunktionen (Visus) bzw. visuellen kognitiven Funktionen (implizites Lernen/Gedächtnis) im Zusammenhang stehen und welche Bereiche im Gesichtsfeld entscheidend für die kognitive Funktionsfähigkeit von AMD-Patienten sind



# Kapitel 2

## Allgemeine Methodik

In diesem Kapitel soll auf die allgemeinen methodischen Prinzipien der Messungen eingegangen werden. Detaillierte Angaben zu beispielsweise genauer Probandenanzahl, Unterschiede im Studiendesign einzelner Experimente oder abweichende Auswertemodalitäten werden in den speziellen Methodikteilen der jeweiligen Experimente näher erläutert.

### 2.1 Studienteilnehmer

Vor den Untersuchungen wurden alle Probanden über den Ablauf der Messungen mittels der von der Ethikkommission der Universität Magdeburg bewilligten Aufklärungsbögen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Es bestand für alle Probanden die Möglichkeit, jederzeit ohne eine Angabe von Gründen die Untersuchungen abzubrechen. Die Vorgehensweise erfolgte nach den Bestimmungen der Erklärung von Helsinki (World Medical Association, 2001). Eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an den Experimenten wurde gewährleistet. Für die Experimente zu simulierten Medientrübungen wurden jeweils mindestens drei Normalprobanden (drei bis acht) gemessen. Alle Probanden wurden zu Beginn der Versuche mit Hilfe des Freiburger Visustestes auf ihre Sehschärfe hin überprüft, wobei der bestkorrigierte Dezimalvisus aller Probanden bei  $\geq 1$  lag. Kein Proband musste aufgrund eines zu geringen Visus von der Studie ausgeschlossen werden.

Für die Untersuchung der Antworttopographien von Retinaschäden wurden insgesamt 16 Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration gemessen, für das Kontrollexperiment 16 Kontrollprobanden. Details der Studienteilnehmer sind Kapitel 3.3.1 sowie 3.3.3 zu entnehmen. Alle Probanden wiesen keine der für die Studie festgelegten Ausschlusskriterien [enger Kammerwinkel, Glaukom, ophthalmologische Operationen (mit Ausnahme einer Kataraktoperation), okuläres Trauma, fortgeschrittene Katarakt, hohe Myopie ( $>5$  dpt), diabetische Retinopathie (und andere Erkrankungen der Netzhaut), Amblyopie, Schlaganfall oder zerebrale Durchblutungsstörungen] auf. Die Diagnose einer altersbedingten Makuladegeneration wurde auf Basis einer eingehenden ophthalmologischen Untersuchung, die eine Untersuchung mittels Spaltlampe und OCT sowie eine Fundusfotografie einschloss, getroffen.

## 2.2 Elektrophysiologie

Zur Ableitung der Antworten von Netzhaut und visuellem Kortex wurden an den Probanden und Patienten multifokale elektrophysiologische Messungen durchgeführt. In den folgenden Kapiteln sollen die dafür verwendeten speziellen Reize und Materialien näher erläutert werden.

### 2.2.1 Multifokales Elektroretinogramm

Das konventionelle Ganzfeld-ERG ist eine sowohl in der Klinik als auch Forschung etablierte Messmethode, die die globale Funktionsfähigkeit der gesamten Retina widerspiegelt und mit der die physiologischen Komponenten der Retina untersucht werden können. Die Kombination mit der multifokalen Technik erlaubt die simultane Ableitung der Netzhautantworten von mehreren (üblicherweise 61 oder 103) Gesichtsfeldorten und ermöglicht damit eine orts aufgelöste Funktionskartierung der Netzhaut. In vorliegender Arbeit wurde eine multifokale lokale Blitzreizung verwendet, um die Summe der Potentiale von den Zapfen und Zapfenbipolarzellen sowie Anteilen der inneren Netzhautschicht darstellen zu können (Hood, Zhang, Hong & Chen, 2002; Jurklies, 2007). Das Reizmuster besteht aus einem Reizfeld, aufgebaut aus mehreren Hexagonen, bei welchem man durch einen schnellen Wechsel der Hexagone zwischen schwarz und weiß ein Reizmuster erzeugt (Abbildung 2.1, linker Teil). Die mittlere Helligkeit des Monitors bleibt konstant. Der Helligkeitswechsel eines jeden Hexagons erfolgt mit der in Kapitel 1.2.3 beschriebenen m-Sequenz, wobei die Startpunkte der m-Sequenz für jedes Hexagon um jeweils ein Element verschoben sind. Die Reizung jedes Hexagons ist unabhängig von allen anderen Hexagonen und alle möglichen Kombinationen sind ausbalanciert bezüglich des Zeitablaufs und der angrenzenden Hexagone. Da bekannt ist, wann ein Hexagon einen weißen Lichtreiz abgibt, kann aus der Summenantwort auf die Antwort jedes einzelnen Hexagons zurückgerechnet werden (siehe Abbildung 2.1, rechter Abschnitt). Bei der Extraktion berechnet man die Antwort des Kerns 1. Ordnung, welcher den Unterschied zwischen Hell- und Dunkelantworten darstellt, aber auch höhere Komponenten. Eine Übersicht über das Prinzip gibt Kapitel 1.2.3. Die Anordnung der Hexagone entspricht dabei der Netzhautstruktur mit von innen nach außen größer werdenden Feldern, so dass die Hexagonflächen in etwa umgekehrt proportional zur Photorezeptordichte sind. Das größte periphere Feld ist dabei ca. 4,7-fach größer als das foveale Element (Seeliger et al., 2001). Daraus resultiert, dass jede lokale Einzelantwort des mfERGs in etwa gleiche Amplituden im Zentrum als auch in der Peripherie aufweist. Bedingung dafür ist allerdings eine normal funktionstüchtige Netzhaut.

Wie beim Ganzfeld-ERG wird die Summenantwort mit Hilfe einer Korneaelektrode (Bach & Kellner, 2000) abgeleitet (siehe Abbildung 2.2) in Referenz zu einer Elektrode, angebracht am ipsilateralen Lidwinkel. Im Gegensatz zu den häufig verwendeten Kontaktlinsenelektroden, die eine hohe Mitarbeit seitens der zu Untersuchenden erfordern, wurde alternativ in dieser Arbeit mit Fadenelektroden, sogenannten DTL-Elektroden nach Dawson, Trick und Litzkow (Dawson, Trick & Litzkow, 1979), gearbeitet. Dabei handelt

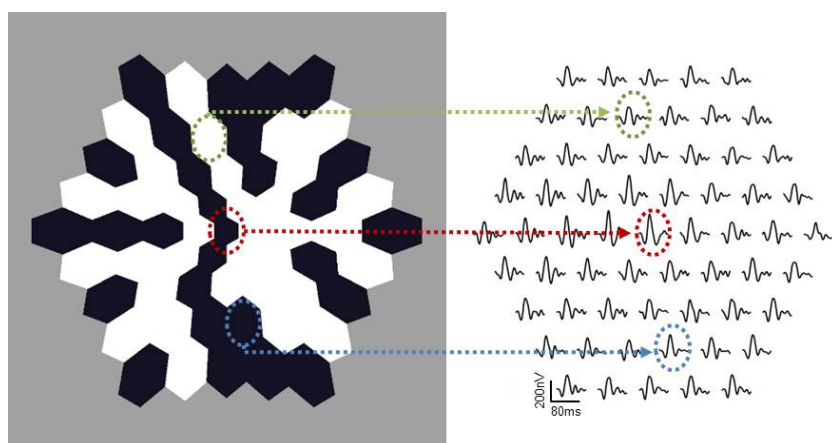


Abbildung 2.1: Beispiel für ein Reizmuster mit 61 Feldern zur Ableitung des multifokalen ERGs. Im rechten Teil abgebildet die entsprechenden 61 regionalen Reizantwortkurven eines normalen unauffälligen mfERGs. Zur Demonstration sind beispielhaft 3 Hexagone und ihre entsprechenden Antworten in der Gesichtsfeldtopographie farblich hervorgehoben.

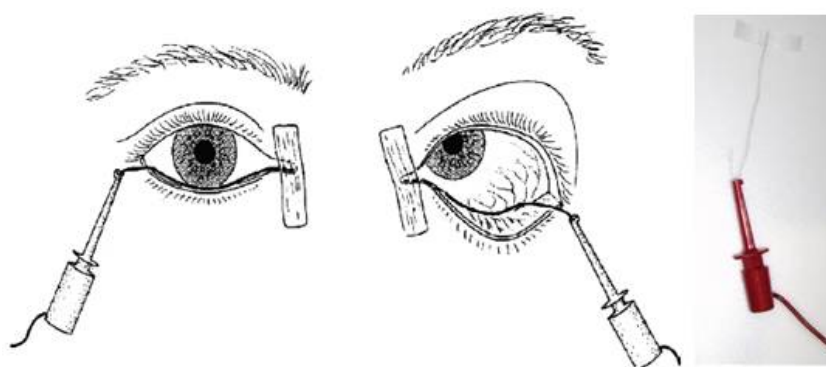


Abbildung 2.2: DTL-Elektrode. Korneaelektrode zur Ableitung der mfERG-Antworten und Anbringung am Auge. Zur Ableitung des Referenzpotentials werden jeweils am äußeren Lidwinkel sowie an der Stirn zur Erdung Goldnapfelektroden angebracht (nicht dargestellt).

es sich um metallbedampfte Kunststoff-Fäden, die am unteren Hornhautrand angebracht werden, wie in Abbildung 2.2 dargestellt (Dawson, Trick & Litzkow, 1998). Dadurch besteht die Möglichkeit, indirekt mittels des Vergleichs mit einem Referenzpotential die retinalen Ionenströme über Spannungsänderungen an der Hornhaut zu erfassen. Zu beachten ist, dass die Ableitung in Mydriasis erfolgen sollte, um möglichst einen signifikanten Effekt der Pupillengröße auf Amplituden und Gipfelzeiten zu vermeiden und einen großen Teil der Netzhaut stimulieren zu können (Jurklies, 2007; Hood et al., 2012).

Die typische Wellenform einer mfERG-Antwort, auch Antwort 1. Ordnung genannt, zeigt sich in einer biphasischen Welle mit einem initialen negativen (N1) gefolgt von einem positiven Ausschlag (P1). Dem positiven Wert folgt üblicherweise ein zweiter negativer

Ausschlag (N2), wie in Abbildung 2.3 dargestellt. Zwar gibt es Übereinstimmungen innerhalb physiologischer Strukturen, die sich für die Auslösung einer Antwort in mfERG und dem konventionellen ERG verantwortlich zeigen. Jedoch werden die Antworten im mfERG durch mathematische Berechnungen extrahiert und sind durch eine höhere Reizrate gekennzeichnet. Da sie anderen Generatoren zugewiesen werden als denen des konventionellen Ganzfeld-ERGs, wird eine eigenständige Nomenklatur verwendet. Die Amplitude der N1- bzw. P1-Welle wird von der Baseline kurz vor Antwortbeginn bis zum maximalen ersten Negativausschlag bzw. vom maximalen N1-Ausschlag bis zum maximalen ersten Positivausschlag gemessen. Die Gipfelzeit (auch Latenz genannt) definiert sich aus der Zeit von Reizbeginn bis zum Beginn der einzelnen Antwortkomponenten (Hood et al., 2012). Ausgewertet wird in der Regel die Tal-zu-Gipfel-Amplitude (P1-N1) sowie deren Gipfelzeit. Die Zeiten für die klinisch relevante N1- und P1-Welle liegen bei 10-100 ms. Letztere ist jedoch abhängig von Faktoren wie der Netzhautadaptation, der Reizstärke oder Netzhautschäden. Eine beeinträchtigte Funktionsfähigkeit der Photorezeptoren führt häufig zu einer Verlängerung der Gipfelzeiten (Bach et al., 2005). Dies wurde, einhergehend mit einer Amplitudenreduktion, ebenso mit zunehmendem Alter beobachtet (Jurklics, 2007). Im Gegensatz zu Änderungen der Gipfelzeiten lassen sich lokale Amplitudenminderungen bei einem Funktionsdefizit der Netzhaut insbesondere in der Darstellung der regionalen Antwortkurven (siehe Abbildung 2.1, rechts) sichtbar machen, welche lagerichtig wie bei einem Gesichtsfeld angeordnet sind (Seeliger et al., 2001).

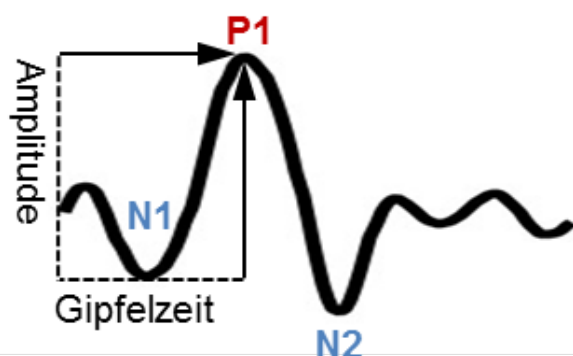


Abbildung 2.3: Schema einer mfERG-Antwort mit ihrer Wellenform und den typischen Ausschlägen. Der vertikale Pfeil illustriert die Tal-zu-Gipfel-Amplitude (engl. trough-to-peak-amplitude). Die Gipfelzeit von P1 wird durch den horizontalen Pfeil gekennzeichnet (Hood et al., 2012).

### 2.2.2 Multifokal Visuell Evozierte Potentiale

Visuell evozierte Potentiale (VEP) als Teil des Elektroenzephalogramms sind elektrische Signale, die durch visuelle Reizung ausgelöst werden und die sich durch auf der Kopfoberfläche über dem okzipitalen Kortex angebrachten Elektroden ableiten lassen (siehe Kapitel 1.2.3). Ein typisches VEP weist positive und negative Potentialkomponenten auf, deren Abfolge vom präsentierten visuellen Reiz abhängen (siehe Abbildung 1.14). Die Kombination vom VEP mit der von Sutter entwickelten multifokalen Technik (siehe Kapitel 1.2.3) als eine Form der objektiven Perimetrie bietet die Möglichkeit, ophthalmologische Veränderungen innerhalb der Sehbahn in der Gesichtsfeldtopographie



darzustellen (Sutter, 1991; Baseler et al., 1994; Klistorner, Graham, Grigg & Billson, 1998; Hood & Greenstein, 2003; Hoffmann, 2008; Herbig et al., 2013a).

Aufgrund der kortikalen Vergrößerung, in der foveale Gesichtsfeldbereiche größere Bereiche des visuellen Kortex beanspruchen als periphere Regionen, kann das Schachbrettmuster, welches zur Ableitung konventioneller visueller Potentiale verwendet wird, nicht genutzt werden. Stattdessen wird mit einem runden skalierten Schachbrettmusterreiz, ähnlich einer „Dartscheibe“, stimuliert, der diesen Umstand mit einbezieht, indem kleinere Reize im Zentrum und größere Reize in der Peripherie präsentiert werden. Ein Beispiel für einen mfVEP-Reiz, wie er in vorliegender Arbeit verwendet wurde, ist Abbildung 2.4 zu entnehmen. Er besteht aus z.B. insgesamt 60 Segmenten, die nochmals in 4x4-Felder unterteilt sind. Damit können Antworten von 60 Gesichtsfeldorten abgeleitet werden, wobei die höchste räumliche Auflösung im Zentrum (Segmentgröße: ca.  $1,3^\circ$ ) und die geringste Auflösung in der Peripherie (Segmentgröße: ca.  $7,3^\circ$ ) erreicht wird. Die Reizung erfolgt über einen Musterwechsel (siehe Kapitel 1.2.3) des Schachbretts (Zustand „0“ zu seiner kontrastinvertierten Version (Zustand „1“). Dabei entspricht beim mfVEP der Kern 2. Ordnung (Abbildung 1.16) der Musterumkehrantwort. Die abgeleiteten visuell evozierten Potentiale können entsprechend des jeweiligen Gesichtsfeldortes, der gereizt wurde, dargestellt werden (Abbildung 2.4). Typische Kurvenverläufe sind ebenfalls in Abbildung 2.4 zu sehen.

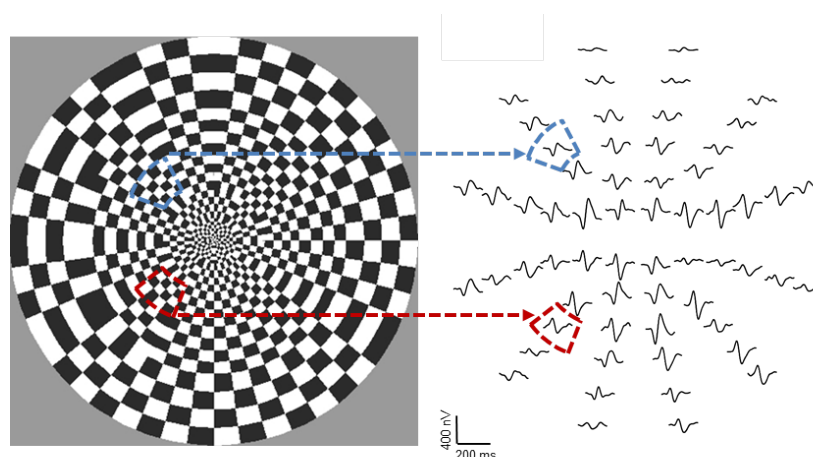


Abbildung 2.4: *Beispiel für einen 60 Felder großen Schachbrettmusterreiz zur Ableitung von mfVEP-Antworten. Rechts dargestellt sind die entsprechenden lokalen 60 Antwortkurven des mfVEPs für einen Normalprobanden, wobei zur Veranschaulichung zwei 4x4 Segmente des Schachbrettmusters und deren jeweilige Antworten in der Gesichtsfeldtopographie farblich gekennzeichnet wurden. Zu sehen ist die deutliche Polaritätsinversion der markierten Antworten.*

Aufgrund starker interindividueller Schwankungen durch die Faltung von V1 ist die Interpretation der Kurvenverläufe jedoch erschwert. Amplitude und Form unterscheiden sich an den verschiedenen Orten, insbesondere sind die mfVEPs für ein Ableitpaar an Oz und Inion (Abbildung 2.6, Kanal 1) oberhalb und unterhalb des horizontalen Meridians polari-

tätsinvertiert. Ursächlich dafür ist die Einfaltung des Sulcus calcarinus im Okzipitallappen (Bach et al., 2005; Hoffmann, 2008). Bei der Betrachtung der Antworttopographie ist zu beachten, dass die Antworten der einzelnen Exzentrizitäten in äquidistanten Abständen präsentiert werden, es sich aber um einen skalierten Reiz handelt. Klinische Anwendung findet das mfVEP bei der Abklärung unklarer Gesichtsfeldausfälle sowie in der Glaukomdiagnostik (Hood & Greenstein, 2003), bei der Neuritis nervi optici und im Albinismus (Hoffmann, 2008; Hoffmann, Wolynski, Meltendorf, W. & Käsmann-Kellner, 2008).

### Elektrodenposition am okzipitalen Pol

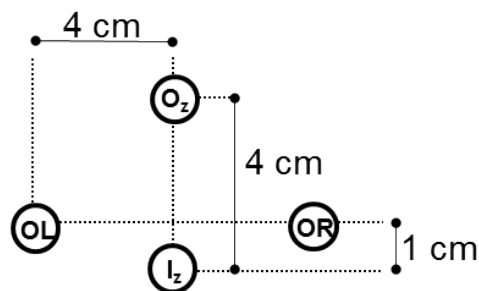


Abbildung 2.5: Schema der Elektrodenposition am okzipitalen Pol zur Ableitung der mfVEP-Antworten. Platziert wurden die vergoldeten Napfelektroden wie folgt: Referenz auf dem Inion ( $I_z$ ; anatomisch: Hinterhauptshöcker), eine Ableitende auf  $O_z$ , zwei zusätzliche Ableitende 4 cm rechts (OR) und links (OL) von einer Stelle 1 cm über dem Inion [modifiziert nach Hoffmann (2008)].

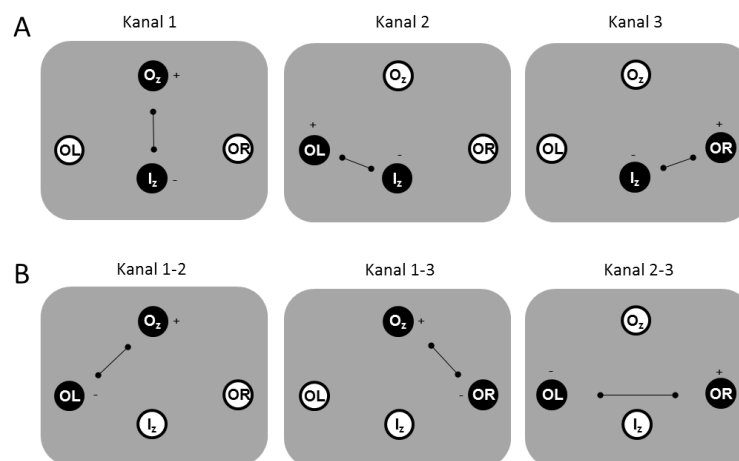


Abbildung 2.6: Kombinationen möglicher Kanäle im mfVEP. Wie von Hood et al. (2002) empfohlen, kann durch den Einbezug dreier zusätzlicher Kanäle (B), die sich aus der Verbindung der drei physikalischen Kanäle (A) ergeben, die mfVEP-Analyse erweitert werden (Mehrkanalableitung) [modifiziert nach Hoffmann (2008)].

Zur Ableitung der multifokalen VEPs wurden stets drei Goldnapfelektroden in Referenz zu einer am Inion angebrachten Elektrode verwendet, die am okzipitalen Pol an der Kopfoberfläche mit Leitpaste (Ten20 Conductive EEG Paste, D.O. Weaver and Co., Aurora, CO, USA) befestigt wurden. Die genauen Elektrodenpositionen sind Abbildung 2.5 zu entnehmen. In Abbildung 2.6 wird zusätzlich erläutert, wie sich daraus in der anschließenden Auswertung Antworten aus sechs Kanälen gewinnen ließen: I. Drei physikalische und II. drei errechnete Kanäle. Vor dem eigentlichen Start der Messungen wurden die in Echtzeit dargestellten Signale über das Programm VERIS Science 5.1.10X (EDI: Electro-Diagnostic Imaging, Redwood City, CA, USA) auf Störungen überprüft sowie der Hautwiderstand ( $<5\text{ k}\Omega$ ) gemessen.

### 2.2.3 Multifokales Muster-Elektroretinogramm

Aufgrund der notwendigen unterschiedlichen Reizmodi, Blitz vs. Musterumkehr, besteht die Problematik, mfERG und mfVEP nicht simultan ableiten zu können. Eine Möglichkeit zur gleichzeitigen Messung von kortikalen und Netzhautantworten bietet die Kombination von mfVEP mit dem multifokalen Musterelektroretinogramm (engl. multifocal pattern electroretinogram - mfPERG). Das mfPERG greift mit zeitlich modulierten Musterumkehr-Reizen mit konstanter Leuchtdichte, wie sie auch für das mfVEP genutzt werden, Antworten in den inneren Netzhautschichten ab, im speziellen der Ganglienzellen. Durch die symmetrische Anordnung benachbarter schwarzer und weißer Elemente und deren 1:1-Verhältnis im Musterreiz heben sich die lokalen Antworten der Photorezeptoren gegenseitig auf (gleiche Amplitude, unterschiedliche Vorzeichen).

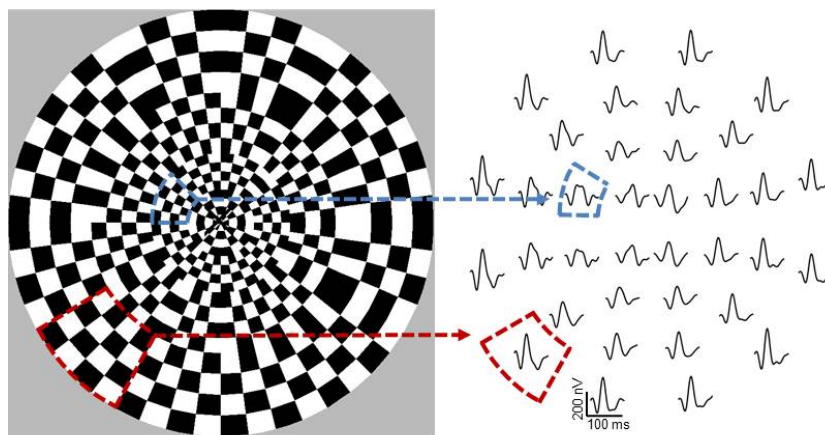


Abbildung 2.7: Beispiel für einen 36 Felder großen Schachbrettmusterreiz zur Simultana-bleitung vom mfPERG und mfVEP. Rechts dargestellt sind die entsprechenden lokalen 36 Antwortkurven des mfPERGs für einen Normalprobanden, wobei zur Veranschaulichung zwei  $4 \times 4$  Segmente des Schachbrettmusters und deren jeweilige Antworten in der Gesichtsfeldtopographie farblich gekennzeichnet wurden.

Wie im mfERG werden zur Ableitung der Netzhautantworten Korneaelektroden (siehe Kapitel 2.2.1) verwendet, wobei im Unterschied zum mfERG aber eine spielende Pupille

notwendig ist, um simultan visuell evozierte Potentiale messen zu können. Die Platzierung der Elektroden sind Kapitel 2.2.1 sowie Kapitel 2.2.2 zu entnehmen, da sie diesen entsprechen. Aufgrund der vorliegenden Muster- anstatt Blitz-Reizung erhält man eine ERG-Kurve mit anderen typischen, reproduzierbaren Komponenten (Hoffmann & Flechner, 2008; Bach et al., 2013). Da die mfPERG-Kurven denen des konventionellen PERG ähneln, wurden die Gipfel nach ISCEV-Standard für das PERG bestimmt (Bach et al., 2013). Gemessen wurden die Amplituden jeweils vom tiefsten bis zum höchsten Gipfel. Demnach definiert sich die P50 aus der Differenz P50-N35 sowie die N95 aus der Differenz P50-N95. Die Abbildung 2.7 zeigt den exzentrizitätsabhängig skalierten Schachbrettmusterreiz, mit dem in vorliegender Arbeit simultan mfPERG und mfVEP gemessen wurden.

## 2.3 Messplatz

Die Experimente I bis III (Kapitel 3.1, 3.2 und 3.3) sowie die Charakterisierung der Patienten wurden in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Magdeburg durchgeführt. Für die elektrophysiologischen Untersuchungen stand ein gesonderter Raum ausschließlich zu diesem Zweck zur Verfügung. Zur Messung nahmen die Patienten und Probanden auf einem handelsüblichen Stuhl Platz. Der Kopf sollte in einer Kinnstütze platziert werden, welche sich gegenüber dem zur Reizdarbietung genutzten Schwarz-Weiß-Bildschirm (MDG403, P45 Phosphor, Philips, Amsterdam, Niederlande), betrieben mit einer Bildfrequenz von 75 Hz, befand. Die Helligkeit der visuellen Reize wurde vor jeder Messung mit einem Photometer (CS-100A Photometer, Konica Minolta Holdings Inc., Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan) überprüft. Der Aufbau des Messplatzes ist schematisch in Abbildung 2.8 dargestellt.

Die Erhebung der Daten zu kognitiven Funktionen erfolgte in einem Labor des Institutes für Allgemeine Psychologie der Universität Magdeburg und wurde von den am Projekt beteiligten Kooperationspartnern realisiert. Einzelheiten zum Untersuchungsablauf werden in Kapitel 3.3 erläutert.

## 2.4 Gesichtsfeldmessung

Im Folgenden sollen die in der vorliegenden Arbeit angewandten Methoden der Perimetrie im Detail beschrieben werden. Sowohl die gewonnenen Daten aus der Schwellenwertperimetrie als auch aus der funduskontrollierten Perimetrie mittels SLO bzw. MP1 wurden verwendet, um die in Experiment 3.3 untersuchten Patienten und deren ophthalmologischen Status, insbesondere Gesichtsfeldausfälle, differenzierter zu klassifizieren (siehe Tabelle 3.1).

### 2.4.1 Schwellenwertperimetrie

Eine Untersuchung erfolgte monokular mit dem Octopus 101 Perimeter (Haag-Streit, Köniz, Schweiz) und dauerte pro Auge in vorliegender Arbeit etwa 10 Minuten. Verwendet

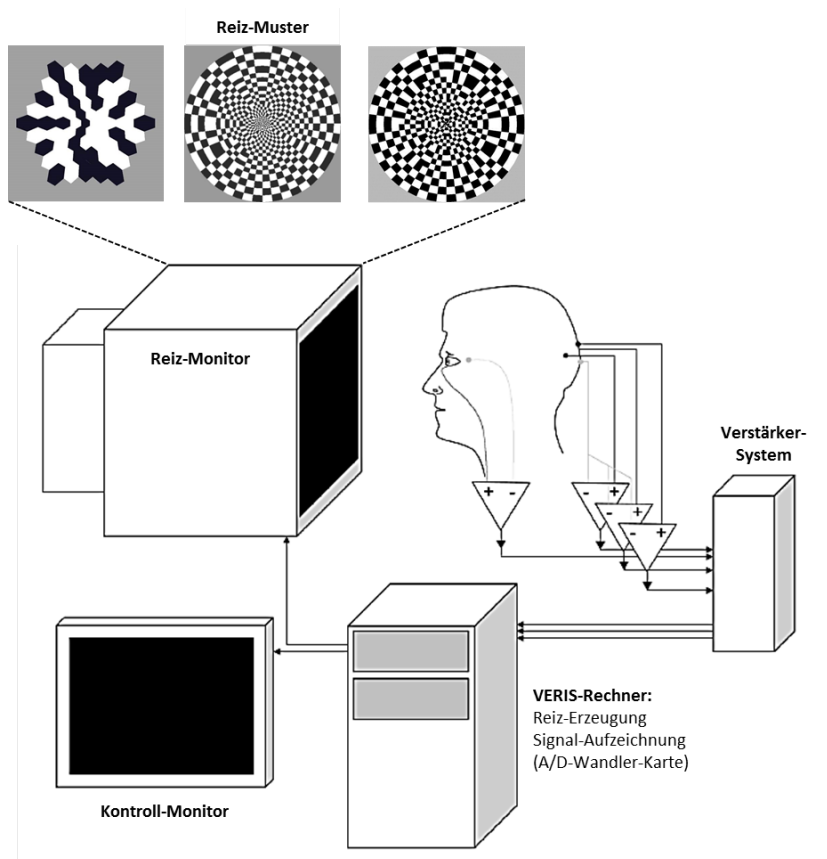


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung des Messplatzes zur Ableitung von mfERG, mfVEP und mfPERG. Die präsentierte Abbildung mit ihren Elektrodenpositionen entspricht dem Versuchsaufbau zur simultanen Ableitung von mfPERG und mfVEP. Bei getrennten Ableitungen von mfERG und mfVEP wie in Kapitel 3.1 und Kapitel 3.3 reduziert sich die Elektrodenanzahl dementsprechend.

wurde das Standardprogramm *dG2*, welches das zentrale Gesichtsfeld ( $30^\circ$  Radius) abtestet und so konzipiert ist, dass sich die Auflösung im Foveabereich im Vergleich zur Peripherie erhöht. Die dynamische Strategie (Weber, 1990) zeichnet sich durch die Anpassung der Helligkeitsstufen des Stimulus (Goldmanngröße III) entsprechend der Neigung der FOSC (Abbildung 1.10) aus und verwendet eine einfache Schwellenüberschreitung. Dabei nimmt die Schrittweite mit der Defekttiefe zu, wobei der Variationsbereich zwischen 2 und 10 dB liegt. Die Genauigkeit dieser Strategie ist vergleichbar mit der der 4-2-1 dB Eingabelungsstrategie (Abbildung 2.10), hat aber den Vorteil eines geringeren Zeitaufwands. Die Einheit, in welcher die Helligkeiten angegeben werden, ist dB (Dezibel), welches ein negativ logarithmisches Dämpfungsmaß widerspiegelt und dessen Definition sich von dem der Akustik unterscheidet. Abhängig ist das Empfindlichkeitsmaß dB vom jeweilig genutzten Gerät, da es den relativen Wert zur maximal möglichen Testpunktleuchtdichte des jeweiligen Gerätes angibt. Das bedeutet, dass der Hinweis auf den maximalen dB-Wert den Messbereich des jeweiligen Gerätes mitteilt. Der hellste Testpunkt wird durch den Wert von 0 dB und der dunkelste Testpunkt durch 40 dB repräsentiert. Entspre-

chend ist beispielsweise eine Antwort bei 34 dB sensitiver als eine Schwelle bei 25 dB. Zur Patientencharakterisierung in Kapitel 3.3.3 wurde der vom Perimeter ausgegebene Mittlere Defekt (MD) genutzt. Dieser wichtige Index berechnet sich aus dem Mittelwert aller Differenzwerte und stellt damit einen globalen Vergleich mit Normalwerten dar.

$$MD = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (z_i - \bar{x}_i) \quad (2.1)$$

Der Mittlere Defekt zeigt sich altersunabhängig und Werte zwischen -2 bis +2 dB werden als normal bezeichnet.

## 2.4.2 Funduskontrollierte Perimetrie

### SLO - Scanning Laser Ophthalmoscope

Mit der Entwicklung des SLO (Rodenstock GmbH, München, Deutschland) in den 80iger Jahren stand erstmals eine Methode zur Verfügung, die eine funduskontrollierte Untersuchung unter Echtzeitbeobachtung des zentralen Gesichtsfeldes sowie die Bestimmung einer exzentrischen Fixation ermöglichte. Grundlage für das Funktionsprinzip ist das rasterförmige „Scanning“ der Netzhaut mit einem niedrig dosierten Laser (Webb & Hughes, 1981). Das SLO bietet dem Untersucher folgende grundlegende Anwendungen:

- Verwendung als Funduskamera: Darstellung und Befunddokumentation von Strukturen und Läsionen des Augenhintergrundes auf einem 20°- oder 40°-Schwarz-Weiß-Bild (Diagonale).
- Verwendung als Projektor: Projektion beliebiger Bilder, d.h. Stimuli (z.B. Lichtpunkte oder Lesetexte) und Fixationsmarke, auf die Netzhaut des Untersuchten.
- Funduskontrollierte Perimetrie: Wie in Abbildung 2.9 präsentiert, können die beiden erstgenannten Methoden miteinander kombiniert werden, um Gesichtsfelduntersuchungen durchzuführen. Dabei ist es dem Untersucher möglich, die Reizparameter „Größe“ (entsprechend Goldmann-Standard) und „Helligkeit“ (0,1 log-Schritte von 24 - 0 dB) den Bedürfnissen der einzelnen Testungen anzupassen. Eine Reizhelligkeit von 0 dB entspricht dabei der größtmöglichen Helligkeit von 71 cd/m<sup>2</sup> (Rohrschneider, Bültmann & Springer, 2008). Zur Fundusdarstellung wird ein Infrarot-Laser (Wellenlänge 780 nm) genutzt. Ein weiterer integrierter Helium-Neon-Laser (Wellenlänge 633 nm) dient dem Zweck der Hintergrundbeleuchtung (1 oder 10 cd/m<sup>2</sup>, in vorliegender Arbeit 10 cd/m<sup>2</sup>) in Verbindung mit der Darstellung des Fixationskreuzes (Durchmesser: 1,5 x 1,5°, Helligkeit: 15 cd/m<sup>2</sup>) sowie der Präsentation der Testpunkte.

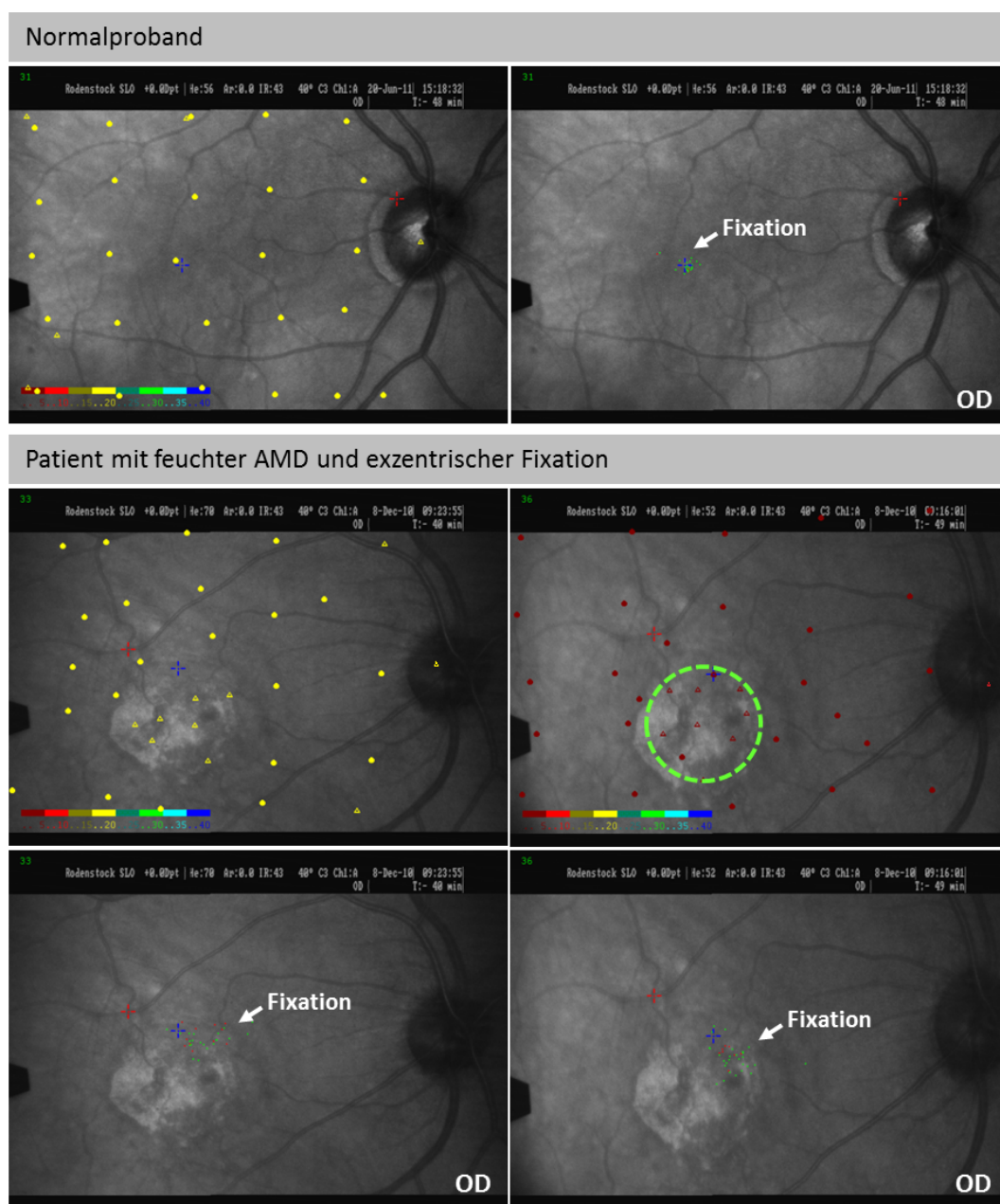


Abbildung 2.9: Darstellung der Netzhaut und des Ergebnisses einer funduskontrollierten Gesichtsfeldtestung sowie der Fixation mit dem SLO bei einem Patienten mit feuchter AMD und einem Kontrollprobanden. Die Patienten wurden zur Überprüfung auf Gesichtsfelddefekte und exzentrischer Fixation mit Reizen (Goldmann-Größe III) von zwei verschiedenen Intensitäten - um 20 dB abgeschwächte Helligkeit (gelb) und 0 dB (max. Helligkeit, rot) - getestet. Im Beispiel deutlich zu sehen die pathologischen Veränderungen sowie das absolute Skotom (grüner Kreis) im Makulabereich des Patienten und die exzentrische temporale Fixation. Grüne Punkte kennzeichnen die Fixationen für erkannte, rote Punkte für nicht erkannte Reize. Um die Verlässlichkeit der Mitarbeit während der Untersuchung zu prüfen, wurden Testpunkte auf das Gebiet des blinden Flecks projiziert.



## MP1 - Microperimeter 1

Für einige Messungen wurde das MP1 (NIDEK, Gamagori, Japan) genutzt. Zu den Systemkomponenten des MP1 gehören eine Untersuchungseinheit, ein Isolationstransformator und ein externer PC (inkl. eines Bedienmonitors) zur Steuerung. Angebracht an der Untersuchungseinheit ist zusätzlich ein Signaltaster, über den der Patient die Wahrnehmung eines Stimulus bestätigt. Die Untersuchungseinheit besteht aus den folgenden funktionellen Komponenten: Kinn- und Stirnstütze, vorderes Objektiv, Hauptuntersuchungseinheit und Steuerungsregler zur Fokussierung des zu untersuchenden Objektes und zur Aufnahme des Fundusfotos. Im Wesentlichen stellt das MP1 mit den Werkseinstellungen drei Untersuchungsmethoden bereit:

- Digitale Fundusfotografie: Erlaubt die Aufnahme eines farbigen 45°-Bild des Augenhintergrundes (auch in Miosis möglich).
- Fixationstest: Die Fixationsorte des Patienten können in Abhängigkeit der Zeit dynamisch aufgezeichnet werden. Während der Untersuchung sind die Fixationspositionen für den Untersucher zur Kontrolle auf dem Bedienmonitor sichtbar.
- Funduskontrollierte Perimetrie: Es können Testzeichen des Goldmann-Standards in wählbarer Größe und Sequenz sowie ein festes Fixationsziel präsentiert werden. Die Antworten des zu Untersuchenden (gesehen/nicht gesehen) auf die Lichtreize werden registriert und gleichzeitig auf dem Bedienmonitor für den Untersucher dargestellt.

Die Besonderheit des MP1 liegt darin, den Augenbewegungen während der Untersuchung zu folgen (engl. eye tracking). Das bedeutet, dass die Möglichkeit besteht, Verschiebungen des Augenhintergrundes durch Positionsänderungen der Reize auszugleichen.

In vorliegender Arbeit wurden Testpunkte der Goldmann-Größe III und zur Schwellenbestimmung die 4-2 dB Eingabelungsstrategie (vgl. Abbildung 2.10) genutzt. Es wurde ein neues, 60 Testpunkte umfassendes, Reizmuster generiert, um die resultierenden Gesichtsfeldtopographien bestmöglich mit den Ergebnissen der Elektrophysiologie (insbesondere mfVEP) vergleichen zu können. Dabei waren die Testpunkte so angeordnet (Abbildung 2.11), dass ein Lichtpunkt genau einem der 60 Segmente des mfVEP-Musterreizes zugewiesen werden konnte. Als Fixationsziel diente ein rotes Kreuz mit 2° Sehwinkel Ausdehnung [Helligkeit: 31,9 cd/m<sup>2</sup> (100 asb)]. Präsentiert wurden die Stimuli auf einem weißen Hintergrund mit einer Helligkeit von 1,27 cd/m<sup>2</sup> (4 asb). Als Projektionssystem diente das integrierte Display (6,5" LCD, 640 x 480 Pixel).

Standardmäßig lag die Präsentationsdauer einzelner Reize zwischen 100 und 200 ms. Um die Verlässlichkeit der Probandenmitarbeit während der Untersuchung zu prüfen, wurde in 20-60 Sekunden-Intervallen ein Reiz auf das Gebiet des blinden Flecks projiziert. Dieser sollte von den Probanden nicht wahrgenommen werden. Konnten jene Reize mit höherer Reizhelligkeit nicht wahrgenommen werden, wurde die Schwellenwertänderung für die Empfindlichkeit von Lichtunterschieden als relatives oder absolutes Skotom festgelegt. Durchschnittlich betrug die Gesamtdauer einer funduskontrollierten perimetrischen



Untersuchung eines gesunden Normalprobanden etwa 6-7 Minuten. Folgende Parameter beeinflussen die Testdauer und führen zu einer Verlängerung der Untersuchungsdauer auf zum Teil bis zu 15-20 Minuten bei Patienten: Abweichung der Reizprojektionsrichtung zwischen Referenzfeld und Echtzeitaufnahme sowie von individuellen Patienteneigenschaften. Ersteres führt zu einer erneuten optimalen Einstellung des Gerätes auf den Augenhintergrund des zu untersuchenden Patienten durch den Versuchsleiter.

Um eine optimale Bild- und Testqualität im Rahmen einer MP1-Untersuchung zu erhalten, wird ein Pupillendurchmesser von 4mm (Holz et al., 2011) empfohlen. Die in vorliegender Arbeit stattgefundenene Testung in Mydriasis (d. h. etwa 8mm Pupillendurchmesser) erleichterte jedoch den Funduseinblick und führte zu keiner signifikanten Beeinflussung der Testergebnisse (Rohrschneider, Springer, Bültmann & Völcker, 2005).

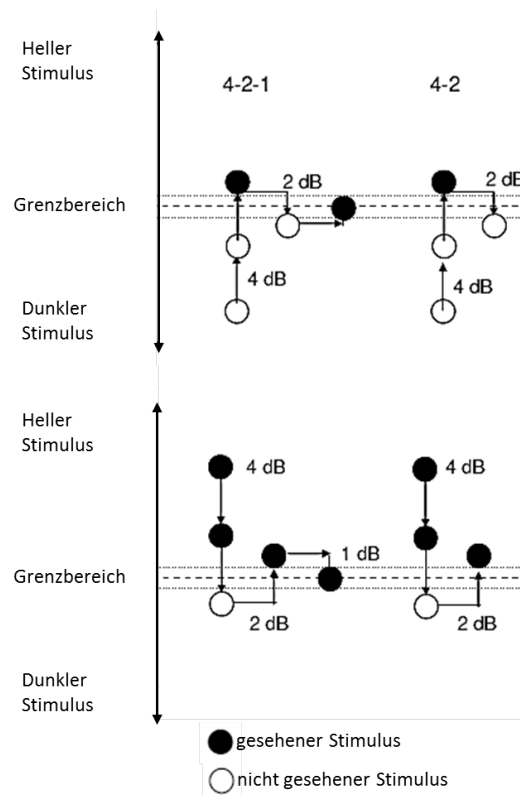


Abbildung 2.10: Beispiele zu typischen Eingabelungsstrategien bei der Mikroperimetrie mittels MP1. Oben: Eingabelungsstrategie mit einem Anfangsstimulus unterhalb des Grenzbereichs (auch Empfindlichkeitsschwelle). Unten: Eingabelungsstrategie mit einem Anfangsstimulus oberhalb des Grenzbereichs [modifiziert nach Nidek (2004)].

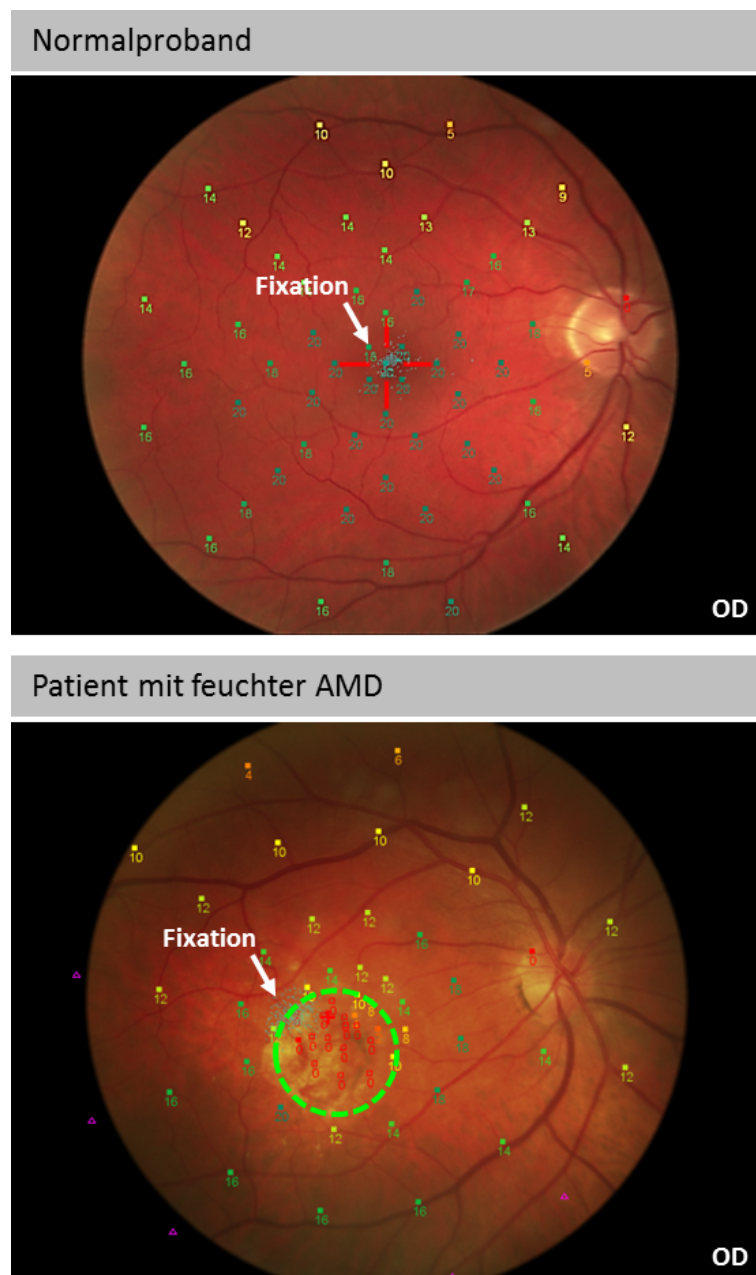


Abbildung 2.11: Darstellung der Netzhaut und des Ergebnisses einer funduskontrollierten Perimetrie mit dem MP1 eines Patienten mit feuchter AMD und exzentrischer Fixation (unten) und eines Normalprobanden (oben). Abgebildet wird ein zentraler Abschnitt des Augenhintergrundes; vom Zentrum ausgehend etwa  $20^\circ$  großer Radius. Im Makulabereich des Patienten zu sehen ist das zentrale absolute Skotom (grüner Kreis) sowie die exzentrische Fixation (blaue Punkte).

## 2.5 Lernen durch Kontextinformation und Objektgedächtnis

An dieser Stelle soll erläutert werden, welche Paradigmen in vorliegender Arbeit genutzt wurden, um Prozesse der visuellen Aufmerksamkeit offen zu legen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind Grundlage für die in Kapitel 3.3 beschriebenen Zusammenhänge höherer Sehfunktionen und Elektrophysiologie sowie Sehschärfe.

### 2.5.1 Contextual Cueing

Die visuelle Aufmerksamkeit des Menschen kann durch vergangene Erfahrungen mit bestimmten Gesetzmäßigkeiten in seiner, insbesondere visuellen, Umwelt gesteuert sein. Eine unbewusste Form dieses Lernens ist das Lernen von Kontextinformationen, auch Contextual Cueing genannt (Chun & Jiang, 1998). Bestimmende Größen können dabei ein Objekt umgebende, immer gleiche Gebilde bzw. deren gleiche räumliche Anordnung oder deren gleiche Bewegungsabläufe sein. Die visuelle Suche nach einem bestimmten Objekt erfolgt dabei schneller in wiederholter Umgebung als in einer Umgebung mit zufällig angeordneten Distraktoren<sup>1</sup>, dargestellt in Abbildung 2.12. Geleitet wird die visuelle Suche durch unbewusst gelernte Assoziationen von räumlicher Anordnung (Kontext) und Position des zu findenden Objektes. Hauptsächlich charakterisiert wird der Contextual Cueing-Effekt durch grundlegende Lern- und Erinnerungsprozesse (Chun & Jiang, 1998): I. Er reflektiert eine erworbene Sensitivität gegenüber bedeutungsvollen Regularitäten und Kovarianzen zwischen Objekten und Ereignissen in einer Szene. II. Implizite Lernprozesse über komplexe Informationen bezüglich der Objektumgebung erfolgen unbeabsichtigt und unbewusst. III. Die erinnerten Repräsentationen sind höchst robust, unbewusst, Instanzen-basiert, episodisch und unverwechselbar. IV. Er interagiert mit generellen räumlichen Aufmerksamkeitsmechanismen, welche die visuelle Suche in komplexen Reizanordnungen leiten. V. Contextual Cueing ist eine Form erinnerungsbasierter Automatisierung. Der Effekt schlägt sich in kürzeren Suchzeiten (Chun & Jiang, 1998), einer geringeren Fixationsanzahl und direkteren Suchwegen (Peterson & Kramer, 2001; Tseng & Li, 2004; Manginelli & Pollmann, 2009; Geringswald, Baumgartner & Pollmann, 2012; Geringswald, Herbig, Hoffmann & Pollmann, 2013) nieder. Dabei ist die visuelle Aufmerksamkeit bei der Exploration einer Szene direkt an die Nutzung der Fovea gekoppelt (Hoffman & Subramaniam, 1995; Deubel & Schneider, 1996). Das bedeutet im Umkehrschluss, dass ein Objekt eher dann eindeutig erinnert wird, wenn es mit der Fovea betrachtet wird (A. Hollingworth, 2006). Dabei scheint das Lernen in Form des Contextual Cueings insbesondere an die lokale Anordnung geknüpft sein. Das heißt, dass vor allem die Distraktorwiederholung nah am Objekt der visuellen Suche den größten Nutzen bringt (Olson & Chun, 2002; Brady & Chun, 2007).

Es stellt sich die Frage, welche Auswirkungen ein Funktionsverlust der Fovea beispielsweise aufgrund einer Erkrankung auf diesen Effekt hat. Studien in Normalprobanden

---

<sup>1</sup>Ein *Distraktor* wird bei der visuellen Suche als ein ablenkendes Objekt definiert.

mit simuliertem Gesichtsfeldausfall (Geringswald et al., 2012) und in Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (Geringswald et al., 2013) legen nahe, dass sich dieser Effekt nicht mehr zeigt bzw. nur noch in deutlich abgeschwächter Form zu finden ist. Details der Datenerhebung und Reizanordnung, die für vorliegende Arbeit verwendet wurden, sind dem Kapitel 3.3.1 zu entnehmen.

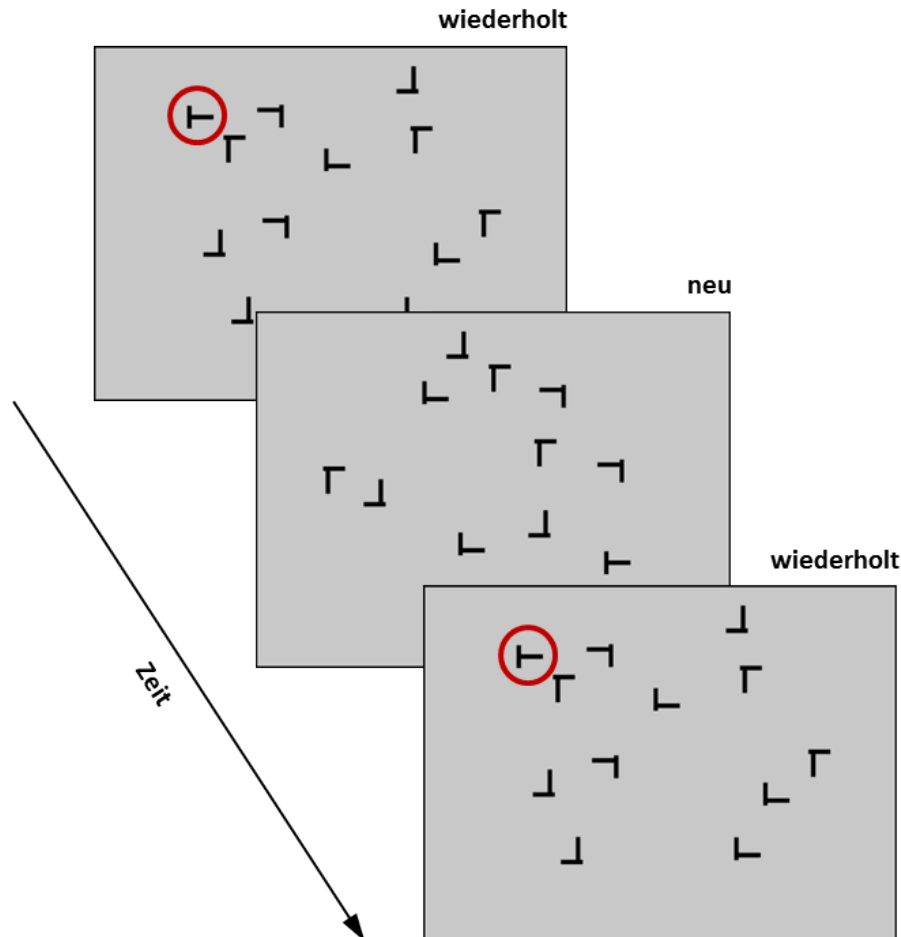


Abbildung 2.12: Vereinfachtes Schema einer Aufgabe zur Erfassung des Contextual Cueing-Effektes. Zu suchen ist zwischen den Distraktoren ein Objekt, in diesem Fall ein auf der Seite liegendes T. Die Distraktoren werden in I. wiederholter und II. neuer, zufälliger das T umgebender Anordnung präsentiert.

## 2.5.2 Natural Scenes

Die Verteilung der visuellen Aufmerksamkeit ist maßgeblich für die Integration von Elementen in das Langzeitgedächtnis. Während der Exploration einer Szene unter normalen Bedingungen ist die Aufmerksamkeit dabei stark an das foveale Sehen und an Augenbewegungen gekoppelt (A. Hollingworth & Henderson, 2002; Tatler, Gilchrist & Land, 2005;

Pertsov, Avidan & Zohary, 2009). Kurz bevor eine Sakkade<sup>2</sup> ausgeführt wird, verschiebt sich der Aufmerksamkeitsfokus vom gerade beachteten Ort zum aufzusuchenden Objekt und zeigt sich stark daran gekoppelt (Hoffman & Subramaniam, 1995; Deubel & Schneider, 1996; Lingnau, Schwarzbach & Vorberg, 2010).

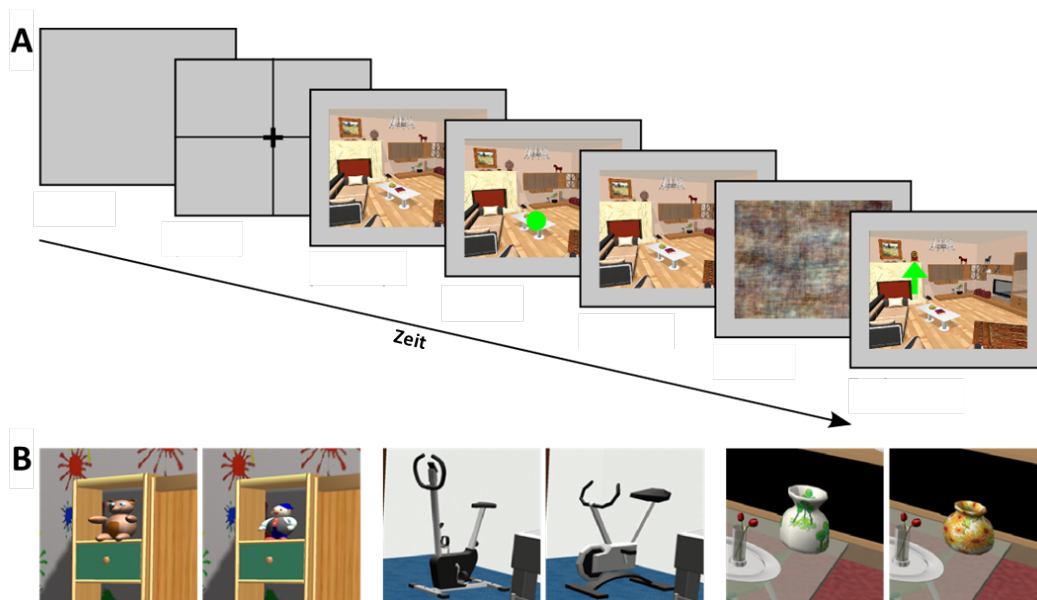


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zum visuellen Langzeitgedächtnis und Beispiele für zu erinnernde Targetobjekte. (A) Hier wird ein experimenteller Durchlauf abgebildet, der sich zusammensetzt aus: I. neutralem Display, II. Fixationskreuz, III. Ausgangsszene, IV. Ausgangsszene inklusive Hinweisreiz, V. Ausgangsszene, VI. Maskierung der Ausgangsszene und VII. der Testszene mit zweitem Hinweisreiz. In diesem Beispiel ist das Targetobjekt die Uhr, der erste Hinweisreiz ist invalide und das erste Targetobjekt wird mit einem ähnlichen Objekt ersetzt. (B) Beispiele für Paare von Targetobjekten: links die Objekte der Ausgangsszene, rechts die Version mit ersetzten Objekten [modifiziert nach Geringswald, Herbig et al. (2015)].

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss eine Funktionseinschränkung bzw. ein völliger Funktionsverlust der Fovea auf die visuelle Objekterinnerung und damit auf das visuelle Langzeitgedächtnis hat. Üblicherweise werden einmal fixierte und beachtete Objekte von neuen Objekten mit hoher Genauigkeit unterschieden, selbst dann, wenn es sich um nur schwer erkennbare Diskrepanzen handelt (A. Hollingworth, 2006). Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit AMD Defizite in der Objekterkennung zeigen, beispielsweise bei der Erinnerung an Gesichter (Bullimore, Bailey & Wacker, 1991; Tejeria, Harper, Artes & Dickinson, 2002) oder Szenen, wenn auch bei letzteren trotzdem mit hoher Genauigkeit kategorisiert werden kann (Tran, Rambaud, Despretz & Boucart, 2010), sowie bei der Klassifizierung von Objekten in Alltagsszenarien (Tran & Boucart, 2012). Insbesondere

<sup>2</sup>Sakkaden sind sehr schnelle Augenbewegungen, die das Auge gezielt oder unwillkürlich auf ein zu fixierendes Objekt lenken (Mickasch & Haack, 1986).

scheinen die Kontrastbedingungen ein bedeutender Parameter für die Erbringung optimaler Leistung zu sein (Tran & Boucart, 2012; Tran, Desprez & Boucart, 2012). Ebenso bedeutend ist die Frage, bis zu welchem Ausmaß während der Exploration der Umwelt mit Hilfe von Augenbewegungen der Aufmerksamkeitsfokus „physiologisch“ - aufgrund einer exzentrischen Fixation - verschoben werden kann. Die experimentellen Bedingungen und Einzelheiten der Datenerhebung in vorliegender Arbeit werden in Kapitel 3.3.1 beschrieben.

## 2.6 Datenanalyse

Eine kurze Übersicht zu den durchgeführten Experimenten I - III mit den wichtigen experimentellen Parametern ist in Abbildung 2.14 dargestellt. Einzelheiten werden in den entsprechenden Kapiteln (3.1, 3.2 und 3.3) des experimentellen Teils erläutert.

### 2.6.1 Vorverarbeitung der Daten mit VERIS 5.01.12X Science

Für die elektrophysiologischen Messungen wurde das Programm VERIS Science 5.1.10X (EDI: Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, CA, USA) benutzt, welches es dem Untersucher ermöglicht, mit einem Rechner visuelle Reize zu erzeugen, zu präsentieren und gleichzeitig die durch die Reize ausgelösten elektrophysiologischen Signale einzulesen. Die einzelnen in vorliegender Arbeit genutzten Parameter und Reizmuster sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert aufgeführt. Anhand der von VERIS in Echtzeit dargestellten retinalen und kortikalen Rohsignale war es dem Untersucher vor und während der Messung möglich, sich von der Störungsfreiheit der Ableitungen zu überzeugen.

### 2.6.2 Datenbearbeitung mit Igor Pro Version 6.21

Alle weiteren Analysen der Daten wurden mit individuell angepassten Tools, geschrieben in IGOR 6.21 (WaveMetrics Inc., Lake Oswego, OR, USA), durchgeführt. Die importierten Daten wurden digital gefiltert und Baseline - korrigiert. Das bedeutet, dass für die Amplitudenbestimmung der Potentiale eine Referenzgröße bestimmt wird, die den Nullwert für einen zeitlichen Bereich vor dem eigentlichen Testsignal definiert.

Zur quantitativen Auswertung des mfERGs (Experiment I und III) bzw. des mfPERGs (Experiment II) wurden die Amplituden bzw. deren Gipfelzeiten, wie in den jeweiligen ISCEV-Standards für das mfERG (Hood et al., 2012) bzw. das konventionelle PERG (Bach et al., 2013) empfohlen, bestimmt. Berechnet wurden die Tal-zu-Gipfel-Amplituden aus der jeweiligen Differenz zwischen erstem negativen und erstem positiven bzw. zwischen erstem positiven und zweitem negativen Ausschlag. Details der einzelnen Analysen sind den entsprechenden Abschnitten in Kapitel 3 zu entnehmen.

Zur Auswertung der mfVEPs ist eine Tal-zu-Gipfel-Analyse eher ungeeignet, da die Antworten klein und mit Rauschen „verunreinigt“ sein können. Als objektivere

Methode zur Quantifizierung ist die Berechnung des *Quadratischen Mittels* (engl. root-mean-square - RMS) in bestimmten Zeitfenstern geeignet. Es hat den Vorteil, dass es unabhängig von einzelnen Aspekten und der Polarität der Antworten ist (Hoffmann, 2008). Zhang, Hood, Chen und Hong (2002) beschrieben die Berechnung zweier RMS-Werte: I. in einem Zeitfenster, in dem ein Signal und II. in einem Zeitfenster, in dem Rauschen zu erwarten war. Das Verhältnis aus beiden Werten wird auch als Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (engl. signal-to-noise-ratio - SNR) bezeichnet. Die Nutzung des SNRs als ein Maß für die Größe einer kortikalen Antwort hat den Vorteil, dass es die interindividuelle Variabilität in den Daten reduziert (Hoffmann, 2008). Zu bedenken ist, dass die Antworten des mfVEPs üblicherweise sehr klein sind. Selbst in Normalprobanden können einige Antworten zu gering sein, um sich reliabel vom Rauschen zu unterscheiden. Eine Lösung für diese Problematik ist die Bestimmung einer SNR-Schwelle, die mit der Rate falsch-positiver Antworten in Beziehung gesetzt wird (Hood et al., 2002; Zhang et al., 2002). Das würde bedeuten, dass beispielsweise bei einem SNR von 0,5, welches mit einer Falsch-positiv-Rate von 5% assoziiert ist, alle Antworten mit einem SNR unter 0,5 nicht in die Analyse eingehen. Dadurch sollten weniger als 5% aller ausgewerteter Antworten, Antworten ohne eigentliches Signal sein. Zur besseren Vergleichbarkeit mit mfVEP-Daten wurden in Experiment II (Kapitel 3.2) und III (Kapitel 3.3) zudem die SNRs des mfPERGs bzw. mfERGs bestimmt. Die genauen Werte zur Berechnung von RMS und SNR sowie der entsprechenden SNR-Schwelle der einzelnen Experimente I - III sind dem Kapitel 3 und Abbildung 2.14 zu entnehmen.

Sowohl für das mfERG, das mfPERG bzw. das mfVEP wurden zur Bestimmung exzentrizitätsabhängiger Effekte die Antworten der einzelnen Ringe mit gleichem Abstand zum Reizzentrum jeweils gemittelt. Beispielhaft ist dies für Experiment III in Abbildung 3.17 dargestellt.

## 2.7 Statistik

Nach der Vorverarbeitung und Bearbeitung wurden die Daten statistisch ausgewertet. Dies erfolgte mit verschiedenen Programmen, nämlich IGOR 6.21, SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc., CA, USA) sowie SPSS 21 (IBM, NY, USA), und je nach Experiment erforderlichen statistischen Verfahren. Diese sind den jeweiligen Experimenten in Kapitel 3 und Tabelle 2.14 zu entnehmen.

Um einer Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurden die Ergebnisse zum großen Teil für multiples Testen mit der Bonferroni-Holm-Methode (Holm, 1979) korrigiert. Um den Effekt der sehr konservativen Methode der einfachen Bonferroni-Korrektur etwas abzumildern, wird hier nicht für alle durchgeführten Einzelvergleiche das komplett adjustierte  $\alpha$  verwendet. Die Effekte werden erst nach ihrer Signifikanz absteigend sortiert und der Korrekturfaktor entsprechend gewichtet.

	Experiment	Auswirkung Medientrübung mfERG/mfVEP (Kap. 3.1)	Auswirkung Medientrübung mfPERG/mfVEP (Kap. 3.2)	Auswirkung AMD mfERG/mfVEP (Kap. 3.3)
Probanden	Normalprobanden	Teilexp. 1: 6 Teilexp. 2: 4	Teilexp. 1: 8 Teilexp. 2: 7	16
	Patienten	-	-	14/16
	Reizbedingungen	Teilexp. 1: "Kein Filter"; "Vernebelung"; "50% Helligkeit" Teilexp. 2: "Kein Filter"; "8% Helligkeit"	Teilexp. 1: "Kein Filter"; "Vernebelung" Teilexp. 2: "Kein Filter"; "8% Helligkeit"	-
	Bildschirmabstand	54 cm	36 cm	50 cm
VERIS- Parameter	#Anzahl Felder	61/60	36	103/60
	#m-Sequenz-Länge	$2^{15}-1$	$2^{14}-1$	$2^{14}-1/2^{15}-1$
	#Messdauer (min)	07:17	07:17	03:38/07:17
	#Mess-Segmente	32/16	32	16
	mittlere Helligkeit	102 cd/m <sup>2</sup>	102 cd/m <sup>2</sup>	102 cd/m <sup>2</sup>
	Kontrast	97,04%	95,12%	97,02/97,82%
Grass- Verstärker	#Verstärkung	50.000 fach	100.000 fach	100.000 fach
	#Bandpass	10-300/3-100 Hz	3-300 Hz	3-300/3-100 Hz
	#Digitalisierung	1.200 Hz	1.200 Hz	1.200 Hz
IGOR-Parameter	#Bandpass	0-100/3-30 Hz	3-45 Hz	0-100/3-30 Hz
	#mfERG/mfPERG-Analyse	P1-Amplitude P1-Gipfelzeit	P50/N95-Amplitude P50/N95-Gipfelzeit	P1-Amplitude P1-Gipfelzeit
	#RMS/SNR-Analyse			
	#Signalfenster	-/45-150 ms	0-100 ms/45-150 ms	0-80 /45-150 ms
	#Rauschfenster	-/425-530 ms	200-300 ms/425-530 ms	200-280 /425-530 ms
#SNR-Schwelle	-/≥ 2	≥ 1,44/≥ 2	-/-	
	Statistik	zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung (Faktoren: Filter & Exzentrizität) post-hoc-t -Tests	zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung (Faktoren: Filter & Exzentrizität) post-hoc-t -Tests	zweifaktorielle ANOVA (Faktor: Gruppe & Exzentrizität) post-hoc-t -Tests Korrelations/Determinations- koeffizienten $r/r^2$ schrittweise lineare Regression

Abbildung 2.14: Übersicht der Parameter und Auswertansätze aller elektrophysiologischen Experimente I - III. Einzelheiten der Auswertemodalitäten sind den entsprechenden Abschnitten in Kapitel 3 zu entnehmen.



## Kapitel 3

# Experimenteller Teil - Multifokale Elektrophysiologie

In diesem Kapitel werden die jeweiligen Experimente im Einzelnen beschrieben. Es war zunächst zu prüfen, welche Störfaktoren grundlegend von Bedeutung für elektrophysiologische Messungen sind. Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen Sehfunktionen bzw. kognitiven Funktionen und retinaler sowie kortikaler Funktion analysiert. Im Detail wurden folgende Aspekte systematisch untersucht:

- I. Untersuchung der Auswirkung von Medientrübungen auf die Antworttopographien des mfERG und des mfVEP, also auf die Antwort der retinalen Bipolarzellen und den visuellen Kortex (Abschnitt 3.1).
- II. Analog zu I. Untersuchung der Auswirkung von Medientrübungen auf die Antwortcharakteristik des mfPERG und des simultan abgeleiteten mfVEP, also auf die Ganglienzellantworten und den visuellen Kortex (Abschnitt 3.2).
- III. Charakterisierung von AMD-Patienten im Vergleich zu normal sehenden Kontrollprobanden.
- IV. Untersuchung des Einflusses von AMD auf Sehfunktionen bzw. die kognitive Leistungsfähigkeit (Abschnitt 3.3).

### 3.1 Einfluss der optischen Abbildung I: mfERG und mfVEP

MfERGs und mfVEPs bieten die Möglichkeit, die Sehfunktion topographisch zu beschreiben und können damit Auskunft über eine klinische Diagnose geben. Insbesondere bei der Diagnostik älterer Probanden und/oder Patienten mittels multifokaler Messungen ist es von Bedeutung, die Auswirkungen von Medientrübungen, wie z.B. einer Katarakt, zu

berücksichtigen, um Fehlinterpretationen der gewonnenen Daten zu vermeiden. In vorliegender Arbeit war es das Ziel, die unterschiedlichen Effekte von veränderter Bildqualität und optischen Medientrübungen auf mfERGs und mfVEPs zu erfassen. Mit verschiedenen Filtertypen wurde dazu die Bildqualität von Reizen für Normalprobanden verschlechtert und eine Medientrübung simuliert. Die Ergebnisse dieser Experimente wurden bereits in dem Journal Clinical Neurophysiology (Herbik et al., 2013a) veröffentlicht und auf folgenden Tagungen vorgestellt: der 10. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (Herbik, Hölzl, Reusch & Hoffmann, 2013c), der 20. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens (Herbik, Hölzl, Reusch & Hoffmann, 2012a), dem 21. Treffen des Arbeitskreises Ophthalmische Optik (Herbik, Hölzl, Reusch & Hoffmann, 2012b) und dem 111. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (Herbik, Hölzl, Reusch & Hoffmann, 2013b).

### 3.1.1 Methoden

Zur Beantwortung der Frage des Einflusses von optischen Abbildungen auf mfERG und mfVEP wurden zwei Telexperimente durchgeführt. In Telexperiment I wurden die Antworten unter drei Reizbedingungen gemessen: *kein Filter*, *50% Helligkeit* (50% Transmission; GSO Filter No. 96-0.3, Guan Sheng Optical Co. Ltd., Chu Tung Town, Hsinchu Hsien, Taiwan) und *Vernebelung*. Der Vernebelungsfilter bestand aus einer Kombination von getrüübter Dokumentenfolie (Art Nr. 10916997, Herlitz PBS AG, Berlin, Deutschland) und einem Neutralsdichtefilter mit 78% Transmission, um die gleiche Gesamttransmission wie für die 50% Helligkeits-Bedingung zu erreichen. Für die Vernebelungsbedingung ergab sich daraus, dass der Reizkontrast und die Helligkeit auf 30% bzw. 50% herabgesetzt waren. In Abbildung 3.1 wird veranschaulicht, wie der mfERG- bzw. mfVEP-Reiz in der Bedingung ohne Filter und mit Vernebelung von den Probanden wahrgenommen wurde. Um die Auswirkungen der Vernebelung auf die Sehschärfe der Probanden zu prüfen, wurde diese mit dem FrACT 3.5.5 (Freiburg Visual Acuity & Contrast Test; Bach, 1996) erhoben, welcher zur Visusbestimmung in einem adaptiven Verfahren Landoldt-C Optotypen einsetzt (Bach, 1996). Die Kombination aus Vernebelungsfolie und Neutralsdichtefilter setzte die Dezimalsehschärfe in Normalprobanden auf 0,18 (Median: 0,18, Interquartilsabstand: 0,07) herab.

In Telexperiment II wurden die Antworten für zwei Reizbedingungen gemessen: *kein Filter* und *8% Helligkeit* (8% Transmission; TS Filter No. 96-0.9, TS Optics, Teleskop-Service Ransburg, Putzbrunn-Solalinden, Deutschland).

### Probanden

Wie oben beschrieben, wurde der experimentelle Teil in zwei Abschnitte untergliedert. Es beteiligten sich an dem Telexperiment I insgesamt sechs gesunde Probanden im Alter von 22 bis 32 Jahren (mittleres Alter: 26,8 Jahre, 4 weiblich), an Telexperiment II insgesamt vier gesunde Probanden im Alter von 25 bis 32 Jahren (mittleres Alter: 27,5 Jahre, 1 weiblich). Alle Probanden wiesen eine bestkorrigierte Sehschärfe von  $\geq 1,0$  auf.

## Reize

Das mfERG-Reizmuster umfasste 61 Hexagone, skaliert nach Exzentrizität (Verzerrungsfaktor: 21,3; Größe: 16,5° horizontaler Radius, 14,5° vertikaler Radius). Dadurch war es möglich, Antworten von 61 separaten Gesichtsfeldorten zu erheben. Wie der Reiz ohne Filter und mit Vernebelung wahrgenommen wurde, ist Abbildung 3.1 Teil A zu entnehmen. Die individuelle Blitzreizung jedes einzelnen Hexagons durch eine m-Sequenz bestand aus einer pseudorandomisierten Abfolge von zwei Reizzuständen [„0“: kein Blitz (3,0 cd/m<sup>2</sup>), „1“: Blitz (200 cd/m<sup>2</sup>)]. Es wurde eine m-Sequenz-Länge von 2<sup>15</sup>-1 Schritten verwendet. Aus den einzelnen Schrittlängen von 13,33 ms ergab sich eine Aufnahmedauer von insgesamt 7:17 Minuten pro einzelner Messung. Die Messungen wurden, einerseits zur Entlastung (u.a. für Blinzelpausen) des Probanden und andererseits um eine gleichbleibende Fixation zu gewährleisten, in 32 einander überlappende ca. 14 Sekunden dauernde Segmente unterteilt. Segmente, die stark durch Augenbewegungen und/oder Blinzler gestört waren, wurden gelöscht und erneut gemessen.

Das Schachbrettmuster (31° Durchmesser) zur Aufzeichnung der mfVEP-Antworten bestand aus 60 Reizorten, jedes einzelne nochmals unterteilt in 4x4 Schwarz-Weiß-Felder. Dabei nahm die radiale Ausdehnung der Felder mit ansteigender Exzentrizität des Reizmusters zu, von 0,7° im Zentrum bis zu 5,0° in der Peripherie (einzelne Ring-Radii vom Zentrum zur Peripherie [°]: 0-0,7, 0,7-1,7, 1,7-4,2, 4,2-7,1, 7,1-10,5 und 10,5-15,5). Eine Illustration, wie der Reiz ohne Filter und mit Vernebelung wahrgenommen wurde, ist Abbildung 3.1 Teil B zu entnehmen. Die Reizung mit einer Musterumkehr an den einzelnen Reizorten folgte einer m-Sequenz mit 2<sup>15</sup>-1 Elementen, wovon jedes einzelne 13,3 ms dauerte. Zur Annehmlichkeit der Probanden wurde die Messung in 16 sich überlappende und etwa 27 Sekunden dauernde Segmente unterteilt. Die Gesamtdauer einer Einzelmessung betrug etwa 7:17 Minuten.

## Messung

Jedes der beiden Telexperimente setzte sich aus mfERG- und mfVEP-Messungen zusammen, die in separaten Sitzungen mit einer Dauer von 1 bzw. 1,5 Stunden erhoben wurden. Die mfERG- bzw. mfVEP-Messungen mit den jeweiligen Filterbedingungen wurden in Telexperiment I innerhalb einer Sitzung, aber getrennt voneinander durchgeführt. Die Bedingungen wurden zur Vermeidung von Ermüdungserscheinungen einmalig präsentiert. In Telexperiment II wurden mfERG bzw. mfVEP in zwei separaten Sitzungen gemessen. Jede Bedingung wurde dabei zweimal in einem ausbalanciertem Design (A-B-B-A für zwei und B-A-A-B für zwei weitere Probanden) dargeboten. In beiden Telexperimenten sind die Reize von den Probanden monokular mit dem rechten Auge und mit optimaler Refraktionskorrektur betrachtet worden. Dabei wurden die Reize den Probanden auf einem Monitor (siehe Kapitel 2.3) in einer Entfernung von 54 cm dargeboten. Die Ableitung der mfERG-Antworten erfolgte entsprechend des ISCEV-Standard (Hood et al., 2012) in Mydriasis (Mydrum<sup>®</sup>; Bausch & Lomb, Berlin, Deutschland; Wirkstoff: Tropicamide 5 mg/ml). Zusätzlich wurde zur Annehmlichkeit

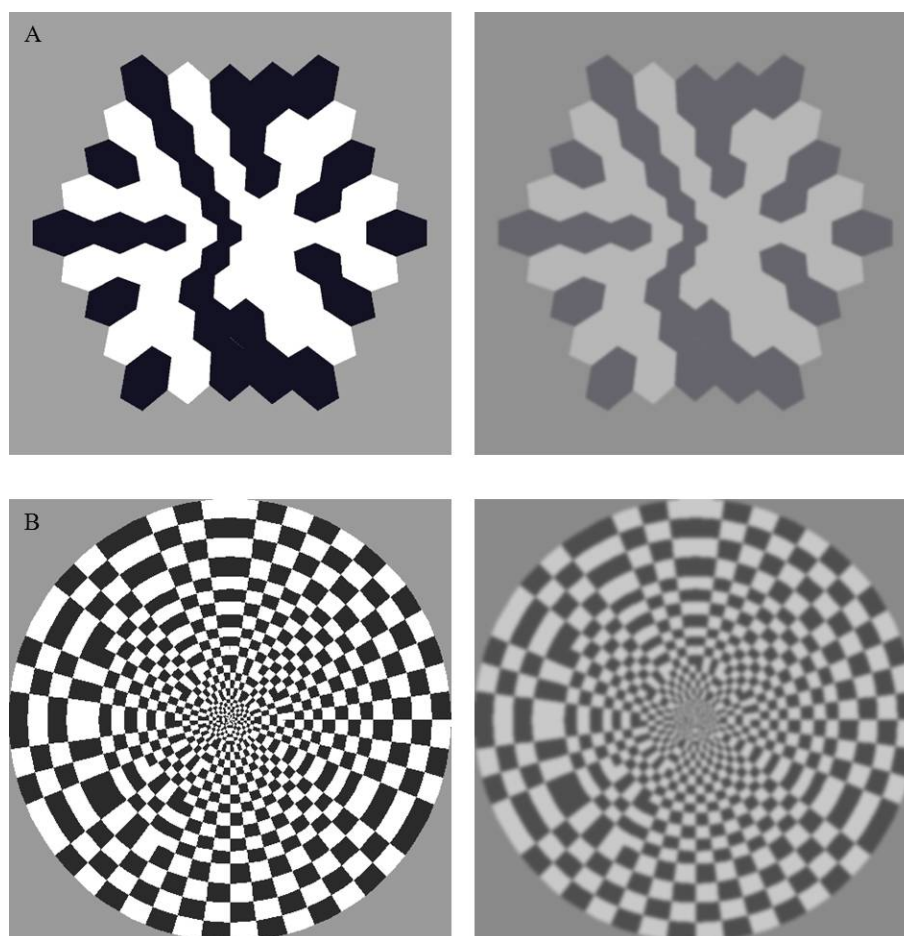


Abbildung 3.1: Reizmuster zur Ableitung von mfERG (A) und mfVEP (B). Zur vereinfachten Vorstellung wurde in der rechten Spalte mit Hilfe eines Gauss-Filters und der Herabsetzung der Bildhelligkeit der Effekt der Vernebelung und Helligkeitsreduktion auf die Reize illustriert.

der Probanden ein Tropfen eines Lokalanästhetikums (Novesine<sup>®</sup>0,4%, OmniVision, Puchheim, Deutschland; Wirkstoff: Oxybuprocainhydrochlorid 4 mg/ml) verabreicht. Die Filter für die jeweilige Bedingung wurden den Probanden mit Hilfe einer Messbrille (OCULUS Messbrille UB4, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) vor dem Auge platziert. Während der Reizdarbietung hatten die Probanden die Aufgabe, ein zentral positioniertes weißes Kreuz (2° Durchmesser) zu fixieren. Die Ableitung der mfERG-Antworten erfolgte nach etablierten ISCEV-Standards (Hood et al., 2012). Die Art der Elektroden und deren Anbringung für mfERG und mfVEP können Kapitel 2.2.1 und Kapitel 2.2.2 entnommen werden. Mit Hilfe eines physiologischen Verstärkers (Grass Model 12, Astro-Med Inc., West Warwick, RI, USA) wurde das Signal 50.000-fach verstärkt, bandpass-gefiltert (Grenzfrequenzen für Hochpass- und Tiefpass-Filter: mfERG - 10 bzw. 300 Hz, mfVEP - 3 bzw. 100 Hz) und mit 1.200 Hz digitalisiert.

### VERIS-Parameter

Die Präsentation der visuellen Reize (mittlere Helligkeit: 102 cd/m<sup>2</sup>, Kontrast: 97,04%) erfolgte auf einem grauen Hintergrund (Helligkeit: 102 cd/m<sup>2</sup>).

Zur Datenauswertung wurden mit VERIS 5.01.12X der Kern 1. Ordnung für das mfERG und der Kern 2. Ordnung für das mfVEP extrahiert. Wie für die Analyse der mfERG-Daten empfohlen (Hood et al., 2012), wurden zwei Wiederholungen des VERIS-Algorithmus zur Entfernung von Artefakten angewendet.

### IGOR-Parameter

Die in IGOR 6.21 importierten Daten wurden sowohl für das mfERG (Bandpass: 0-100 Hz) als auch für das mfVEP (Bandpass: 3-30 Hz) digital gefiltert. Für die mfERGs wurde zur Baseline-Korrektur das mittlere Potential aus den 10 ms vor dem eigentlichen Reizbeginn berechnet.

Um exzentritätsabhängige Effekte zu erfassen, wurden die mfERG-Antworten der einzelnen Exzentritätsringe separat gemittelt (Anzahl der Datenspuren zugehörig zu den einzelnen 5 Exzentritätsringen: 1, 6, 12, 18 und 24). Zur quantitativen Auswertung wurde die P1-Amplitude nach ISCEV-Standard (Hood et al., 2012) herangezogen, welche sich aus der Differenz von P1 und N1 (Abbildung 2.3) herleitet. Die Zeit zwischen Beginn der visuellen Reizung und dem P1-Gipfel wurde als Gipfelzeit bestimmt.

Die Antworten aus den zwei Wiederholungen der mfVEP-Messung in Telexperiment II wurden für jede Reizbedingung gemittelt. Um die Stärke des Antwortsignals beurteilen zu können, wurde das RMS in einem Signal- (45-150 ms) und einem Rauschen-Fenster (425-530 ms) für jeden der getesteten 60 Gesichtsfeldorte berechnet.

$$RMS_{Signal} = \left[ \sum_{t=45}^{150} (R_t - \mu_{45-150ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.1)$$

$$RMS_{Rauschen} = \left[ \sum_{t=425}^{530} (R_t - \mu_{425-530ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.2)$$

Mit diesen RMS-Werten wurde im Anschluss das SNR für jeden einzelnen Gesichtsfeldort bestimmt. Die SNR-Werte (Hood & Greenstein, 2003) definierten sich durch das jeweilige RMS im Signalfenster geteilt durch das RMS im Rauschfenster der 60 Gesichtsfeldorte.

$$SNR = \frac{RMS_{Signal \ i}}{\sum_{i=1}^{60} RMS_{Rauschen \ i} / n} \quad (3.3)$$

Um tatsächlich signifikante mfVEP-Antworten mit Hilfe der SNR-Werte abgrenzen zu können, wurde für die Daten zusätzlich der Anteil falsch-positiver Antworten mit Hilfe der SNR-Werte für das Rauschen berechnet. Aus der Verteilung der Rausch-Werte ergab sich,

dass die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Antworten bei SNR-Werten von  $\geq 2$  unter 0,9% lag. SNR-Werte kleiner als zwei sind aus diesem Grund von den weiteren Analysen ausgeschlossen worden. Zur Bestimmung der Differenzen in den Antwortgipfelzeiten des mfVEPs wurden für das jeweilige Antwortpaar Kreuzkorrelationen (Hood et al., 2004) berechnet, indem die Antworten zweier unterschiedlicher experimenteller Bedingungen (z.B. *kein Filter* und *Vernebelung*) an gleichen Gesichtsfeldorten in einem Zeitfenster von  $\pm 20$  ms verglichen wurden. Teil der Analyse waren nur die Antwortpaare, von denen mindestens ein Wert über der beschriebenen SNR-Schwelle lag.

### 3.1.2 Statistik

Mit der Software SigmaStat 3.5 wurden zweifaktorielle Varianzanalysen (engl. analysis of variance - ANOVA) mit Messwiederholung mit den Faktoren *Filter* (Teilexperiment I: *kein Filter*, *50% Helligkeit* und *Vernebelung*; Teilexperiment II: *kein Filter* und *8% Helligkeit*) und *Exzentrizität* (mfERG: 5 Exzentrizitätsringe, mfVEP: 6 Exzentrizitätsringe) berechnet. Angewandt wurden die ANOVAs auf I. die einzelnen Gipfelamplituden und Gipfelzeiten des mfERG, die sich aus einer Einzelgipfelanalyse ergaben, und II. auf die einzelnen RMS- und SNR-Werte des mfVEP. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichung berechnet sowie statistisch signifikante Effekte für Einzelvergleiche post-hoc mit gepaarten *t*-Tests in SPSS 18 spezifisch untersucht und für multiples Testen mit der sequentiellen Bonferroni-Korrektur (Holm, 1979) korrigiert.

### 3.1.3 Ergebnisse

#### Effekt der Helligkeitsreduktion um 50% und Vernebelung auf das mfERG

In Abbildung 3.2 sind die Grand Means mit den typischen Komponenten N1, P1 und N2 des mfERGs für jede einzelne Reizbedingung dargestellt. Die Auswirkungen des Neutraldichtefilters, der die Helligkeit um 50% reduzierte, und des Vernebelungsfilters auf die P1-Amplituden und die P1-Gipfelzeiten wurden im Rahmen einer Gruppenanalyse quantitativ ausgewertet (siehe 3.1.1) und sind zusammengefasst in Abbildung 3.3 präsentiert. Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung (Faktoren: *Filter* und *Exzentrizität*) ergab einen signifikanten Effekt für beide Faktoren [*Filter*:  $F(2,10) = 46,48$ ,  $p < 0,001$ ; *Exzentrizität*:  $F(4,20) = 6,68$ ,  $p = 0,001$ ]. Post-hoc-Vergleiche für den Faktor *Filter* ergaben signifikante Ergebnisse für alle drei Reizbedingungen: I. *Kein Filter* vs. *50% Helligkeit* - auf 86% reduzierte Amplituden für 50% Helligkeit ( $p < 0,001$ ), II. *Kein Filter* vs. *Vernebelung* - auf 75% reduzierte Amplituden für Vernebelung ( $p < 0,001$ ), III. *50% Helligkeit* vs. *Vernebelung* - auf 87% reduzierte Amplituden für Vernebelung ( $p < 0,01$ ). Ebenfalls signifikant war die Interaktion beider Faktoren [ $F(8,40) = 51,43$ ,  $p < 0,001$ ], welche exzentrizitätsabhängige Effekte sowohl der Vernebelungs- als auch der 50%-Helligkeitsbedingung auf die P1-Amplitude widerspiegelt. Diese Auswirkung wurde mit post-hoc *t*-Tests für den Vergleich von *50% Helligkeit* vs. *Vernebelung* spezifiziert. Die Antworten der zwei im Zentrum gelegenen Exzentrizitäten waren für



Abbildung 3.2: *MfERG-Antworten gemessen in Telexperiment I für drei Filterbedingungen: ohne Filter (schwarz), Neutralfilter (dunkelgrau) und Vernebelung (hellgrau). Grand Mean-Kurven gemittelt über die Exzentrizitäten (links; Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 6$ ) und Grand Mean-Kurven (rechts; Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 6$ ) als Projektion der Antwort zu ihrem korrespondierenden Gesichtsfeldort.*

die Vernebelungsbedingung signifikant reduziert ( $p < 0,01$ , auf 54% für Ring 1 bzw. 59% für Ring 2), wohingegen sie für die beiden peripheren Exzentrizitäten in dieser Bedingung vergrößert waren ( $p < 0,01$ , um 17% für Ring 4 bzw. 35% für Ring 5). Ring 3 zeigte keine signifikanten Unterschiede. Eine korrespondierende Analyse wurde für die P1-Gipfelzeiten durchgeführt und ergab einen signifikanten Effekt für den Faktor *Filter* [ $F(2,10) = 12,55$ ,  $p = 0,002$ ]. Weder der Faktor *Exzentrizität* noch die Interaktion beider Faktoren erreichte signifikante Werte. Post-hoc-*t*-Tests zeigten, dass die P1-Gipfelzeiten der 50% Helligkeits- und Vernebelungsbedingung im Vergleich zur Reizung unter Normalbedingungen signifikant verlängert waren (50% Helligkeit: um 0,9 ms,  $p = 0,009$ ; Vernebelung: um 1,3 ms,  $p = 0,002$ ). Keine signifikanten Effekte fanden sich für den Vergleich der Gipfelzeiten von 50% Helligkeit und Vernebelung ( $p = 0,247$ ). Das heißt, dass die Vernebelung allein keinerlei Veränderungen in den P1-Gipfelzeiten hervorruft.

Zusammenfassend: Grundsätzlich setzte im Vergleich zur Normalbedingung sowohl eine Reduzierung der Helligkeit auf 50% als auch eine Vernebelung die P1-Amplituden herab (86 bzw. 75%) und verlängerte die P1-Gipfelzeiten (0,9 bzw. 1,3 ms) des mfERGs.

Die Vernebelung führte außerdem zu zentral reduzierten (Ring 1 und 2) und peripher vergrößerten Antworten (Ring 4 und 5).

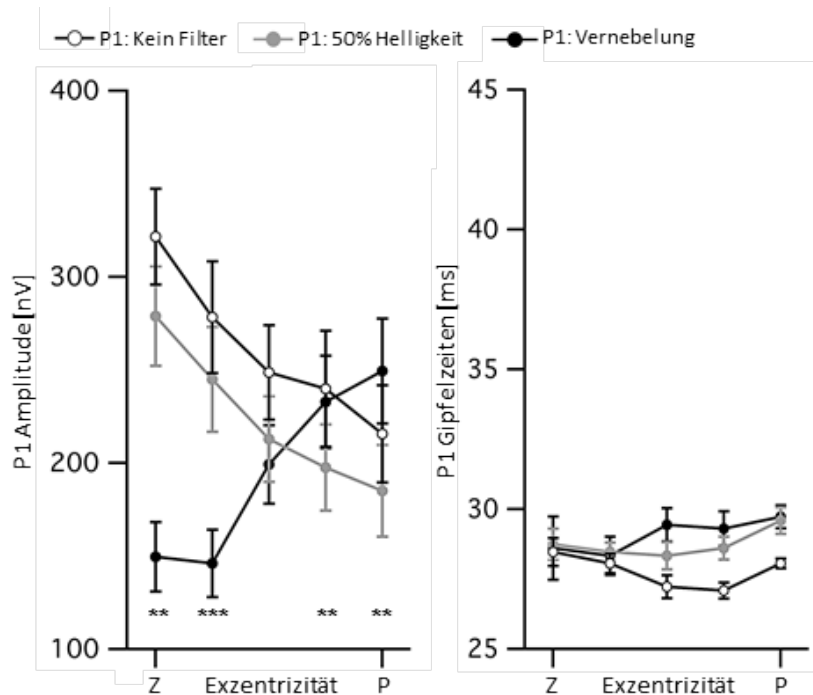


Abbildung 3.3: MfERG-Einzelgipfelanalyse (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 6$ ) für P1-Amplituden (links) und Gipfelzeiten (rechts) gemittelt über alle Probanden in Abhängigkeit der Exzentrizität in Teilerperiment I [Drei Filterbedingungen: ohne Filter (schwarz, ungefüllte Symbole), Neutraldichtefilter (grau), Vernebelung (schwarz, gefüllte Symbole)]. Exzentrizitätsunabhängig reduzierte Amplituden traten für die Bedingung 50%-Helligkeit auf; für die Vernebelung waren an den beiden zentralen Exzentrizitäten reduzierte und an den beiden peripheren Exzentrizitäten vergrößerte Amplituden zu sehen. Unmittelbar zu erkennen waren verzögerte P1-Gipfelzeiten für die Bedingung 50%-Helligkeit und Vernebelung.

### Effekt der Helligkeitsreduktion um 50% und Vernebelung auf das mfVEP

In Abbildung 3.4 ist die Gesichtsfeldtopographie der mfVEPs der drei Reizbedingungen aus Teilerperiment I beispielhaft für einen repräsentativen Probanden dargestellt. Typische und sich gleichende mfVEP-Antworten wurden gemessen für die Normalbedingung und 50% Helligkeit. Im Gegensatz dazu waren die Antworten für die Vernebelung deutlich reduziert. Um diesen Effekt über die Probanden zu quantifizieren, wurden die RMS- und SNR-Werte der mfVEPs in Abhängigkeit der Exzentrizität bestimmt (siehe 3.1.1). Der Übersichtlichkeit halber werden die Effekte nur für Oz präsentiert, ähnliche Ergebnisse waren zu beobachten für OR und OL. Einen signifikanten Effekt für den Faktor *Filter* ergab die Berechnung einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für RMS [ $F(2,10) = 60,81$ ,  $p < 0,001$ ] und SNR [ $F(2,10) = 40,38$ ,  $p < 0,001$ ]. Weder der Faktor *Exzentrizität* noch die Interaktion beider Faktoren erreichten Signifikanz. Post-hoc-Tests zwischen den drei Bedingungen ergaben eine signifikante Reduzierung von



RMS und SNR auf 33% für die *Vernebelung* im Vergleich sowohl zur Normalbedingung als auch zu 50% *Helligkeit* ( $p < 0,001$ ). Die Antworten des mfVEPs waren signifikant verzögert für 50% *Helligkeit* (um  $1,0 \pm 0,2$  ms,  $p < 0,01$ ) im Vergleich zur Messung unter Normalbedingungen. Die Verzögerung für die *Vernebelung* konnte nicht bestimmt werden, da die Signale sich nicht signifikant vom Rauschen unterschieden.

Zusammenfassend: Die Antworten des mfVEP waren exzentritätsunabhängig nur für die Vernebelungsbedingung signifikant herabgesetzt (33%). Eine Reduzierung der Helligkeit führte zu einer Verlängerung der Gipfelzeiten um 1 ms.

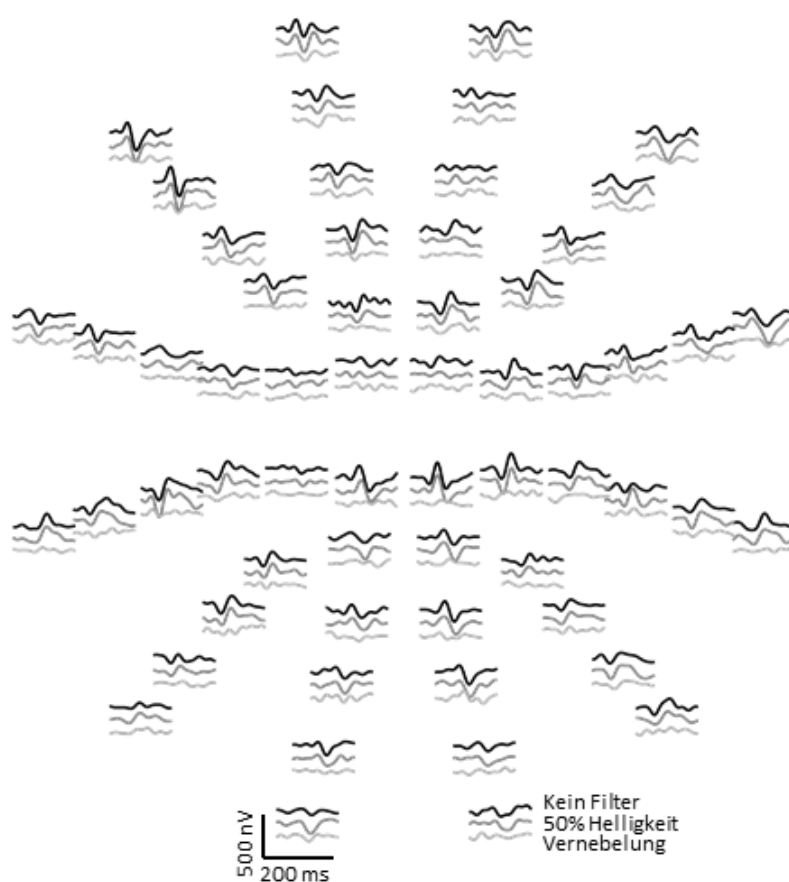


Abbildung 3.4: MfVEP-Antworten gemessen in Telexperiment I für drei Filterbedingungen: kein Filter (schwarz), Neutralfilter (dunkelgrau) und Vernebelungsfilter (hellgrau). Originale mfVEP-Kurven eines repräsentativen Probanden. Typische mfVEP-Antworten waren zu sehen für die Messung ohne Filter und 50% Helligkeit. Reduzierte Amplituden für die Vernebelung.

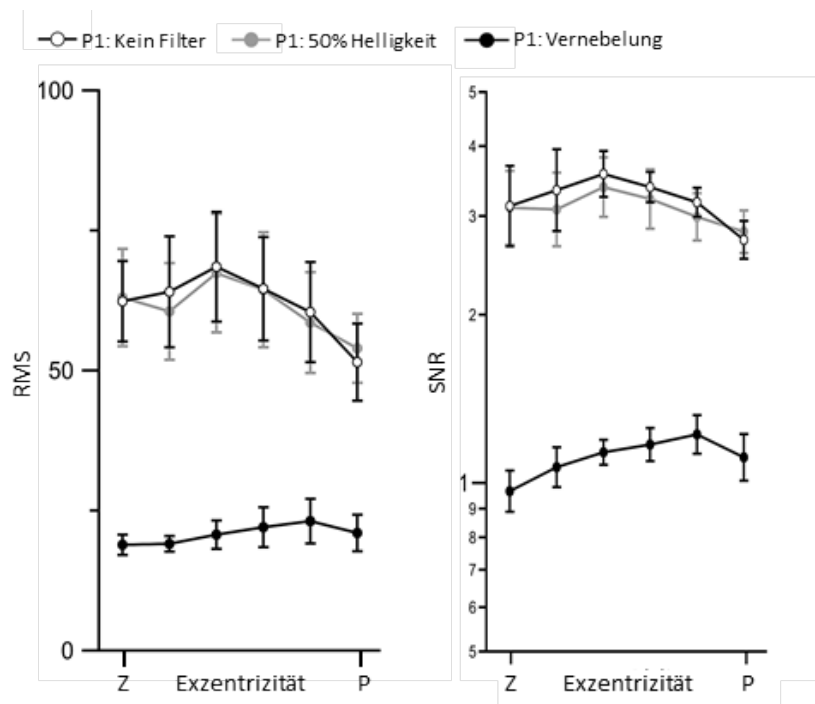


Abbildung 3.5: RMS- und SNR-Analyse (Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n = 6$ ) des mfVEPs für Telexperiment I gemittelt über alle Probanden und in Abhängigkeit der Exzentrizität [Drei Filterbedingungen: ohne Filter (schwarz, ungefüllte Symbole), Neutralsichtfilter (grau), Vernebelung (schwarz, gefüllte Symbole)]. RMS- und SNR-Werte waren reduziert für die Vernebelung. Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Effekt der Helligkeitsreduktion um 50% und Vernebelung auf das mfVEP“ zu entnehmen.

### Effekte der Helligkeitsreduktion um 92% auf mfERG und mfVEP

Um die Robustheit des Effektes der Helligkeitsreduktion aus Telexperiment I und dessen selektive Auswirkung auf das mfERG zu testen, wurde ein zweites Telexperiment, in dem die Helligkeit auf 8% herabgesetzt wurde, durchgeführt. Auch hier schlug sich dies nur auf die mfERG-Amplituden nieder, nicht aber auf die mfVEP-Amplituden (Abbildung 3.6). Sowohl die Faktoren *Filter* [ $F(1,3) = 406,85$ ,  $p < 0,001$ ] und *Exzentrizität* [ $F(4,12) = 11,52$ ,  $p < 0,001$ ] als auch deren Interaktion [ $F(4,12) = 12,76$ ,  $p < 0,001$ ] ergaben in einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ein signifikantes Ergebnis. Die Antworten der Bedingung 8% Helligkeit waren auf 42% reduziert im Vergleich zur Bedingung ohne Filter. Im Gegensatz dazu beeinflusste die Reizhelligkeit jedoch die Antwortzeiten beider Ableitungen, sowohl mfERG als auch mfVEP. Unabhängig von der Exzentrizität erhöhten sich die P1-Gipfelzeiten des mfERG signifikant um 6,0 ms ( $p < 0,05$ ). Die Gipfelzeiten des mfVEP verzögerten sich signifikant um  $6,3 \pm 1,1$  ms ( $p < 0,05$ ) für 8% Helligkeit. Interessanterweise ergab sich ein geringer, aber signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten zeitlichen Verzögerungen im mfERG und mfVEP (gepaarter  $t$ -Test:  $p < 0,028$ , Mittelwertdifferenz  $\pm$  SEM:  $0,39 \pm 0,1$  ms). Dies weist auf eine mögliche post-retinale Vergrößerung der Antwortzeiten der Netzhaut, ausgelöst durch

die Reduzierung der Helligkeit, hin. Ein äquivalenter Vergleich der zeitlichen Effekte des mfERGs und mfVEPs in Telexperiment I ergab keine signifikanten Unterschiede, was vermutlich auf die kleineren Effektgrößen zurückzuführen ist.

Zusammenfassend: Ausschließlich in den mfERG-Amplituden schlug sich die Herabsetzung der Helligkeit auf 8% nieder (Antworten rediziert auf auf 42%). Die Größe der mfVEP-Antworten war unbeeinflusst. Die Gipfelzeiten beider Ableitungen hingegen zeigten Verzögerungen um 6 (mfERG) bzw. 6,3 ms (mfVEP).

### 3.1.4 Diskussion

Die Reduzierung der Helligkeit und die Verschlechterung der Bildqualität, die mit Erkrankungen des Auges wie beispielsweise einer Katarakt einhergehen, wirken sich auf mfERGs und mfVEPs auf unterschiedliche Weise aus. Während sich für die mfERGs eine starke Helligkeitsabhängigkeit zeigte, waren die mfVEP-Antworten von der Helligkeit unbeeinflusst. Die Vernebelung hingegen setzte die mfVEP-Antworten aller getesteter Exzentrizitäten massiv herab. Die Amplituden des mfERGs waren für die Vernebelungsbedingung im Zentrum leicht reduziert, in der Peripherie jedoch erhöht. Demnach müssen Medientrüben als eine mögliche Ursache für Unterschiede in den mfERG- und mfVEP-Antworttopographien, insbesondere bei der Interpretation von Patientendaten, in Betracht gezogen werden. Quantitative Studien, die die Auswirkungen von Veränderungen der Helligkeit und Vernebelung auf kortikale Antworten systematisch untersuchen, gibt es wenige. Pieh, Hoffmann und Bach (2005) berichten von einer Reduzierung der zentralen mfVEP-Antworten auf etwa 60% bei einer Defokussierung von +2,0 Dioptrien und mehr, wobei periphere Bereiche ab einer Exzentrizität von über 7° unbeeinflusst waren. Die Ergebnisse aus Studien, die die Effekte einer Reduzierung der Helligkeit und einer Vernebelung auf das mfERG untersuchten, korrespondieren mit den Daten in der vorliegenden Arbeit. So beschreiben vorhergehende Studien konsistent eine Reduzierung der Amplituden im Durchschnitt auf 72% (Range: 58-84%) für 30% Transmission (Yoshii et al., 2000; Gerth, Garcia, Ma, Keltner & Werner, 2002; Schimitzek & Bach, 2006; Poloschek & Bach, 2009). Im Verhältnis entspricht dies dem in der vorliegenden Arbeit berichteten Ergebnis für die 50%-Helligkeitsbedingung, nämlich einer Reduzierung der Amplituden auf 86%. Des weiteren fanden Yoshii und Kollegen (Yoshii et al., 2000) eine Amplitudenreduktion für 10% Transmission auf etwa 46%. Das stimmt mit der Reduktion auf 42% für die 8% Helligkeitsbedingung in dieser Arbeit überein. Ähnliche Ergebnisse zu bereits bekannten Studien wurden für die Ergebnisse der Gipfelzeiten gefunden: eine Verzögerung von  $\leq 2$  ms für 30% Transmission (Yoshii et al., 2000; Gerth et al., 2002; Schimitzek & Bach, 2006; Poloschek & Bach, 2009) und passend dazu eine Verzögerung von 0,9 ms bei 50% Helligkeit in dieser Arbeit. Yoshii et al. (2000) berichteten eine Verzögerung der Antworten für 10% Transmission von etwa 8 ms, welche in etwa den 6,0 ms für eine Durchlässigkeit von 8% in der hier vorliegenden Arbeit entspricht.

Eine Lichtstreuung, ausgelöst durch die Verschlechterung der Bildqualität, scheint ursächlich für den zunächst paradoxen Effekt der zentral reduzierten und peripher

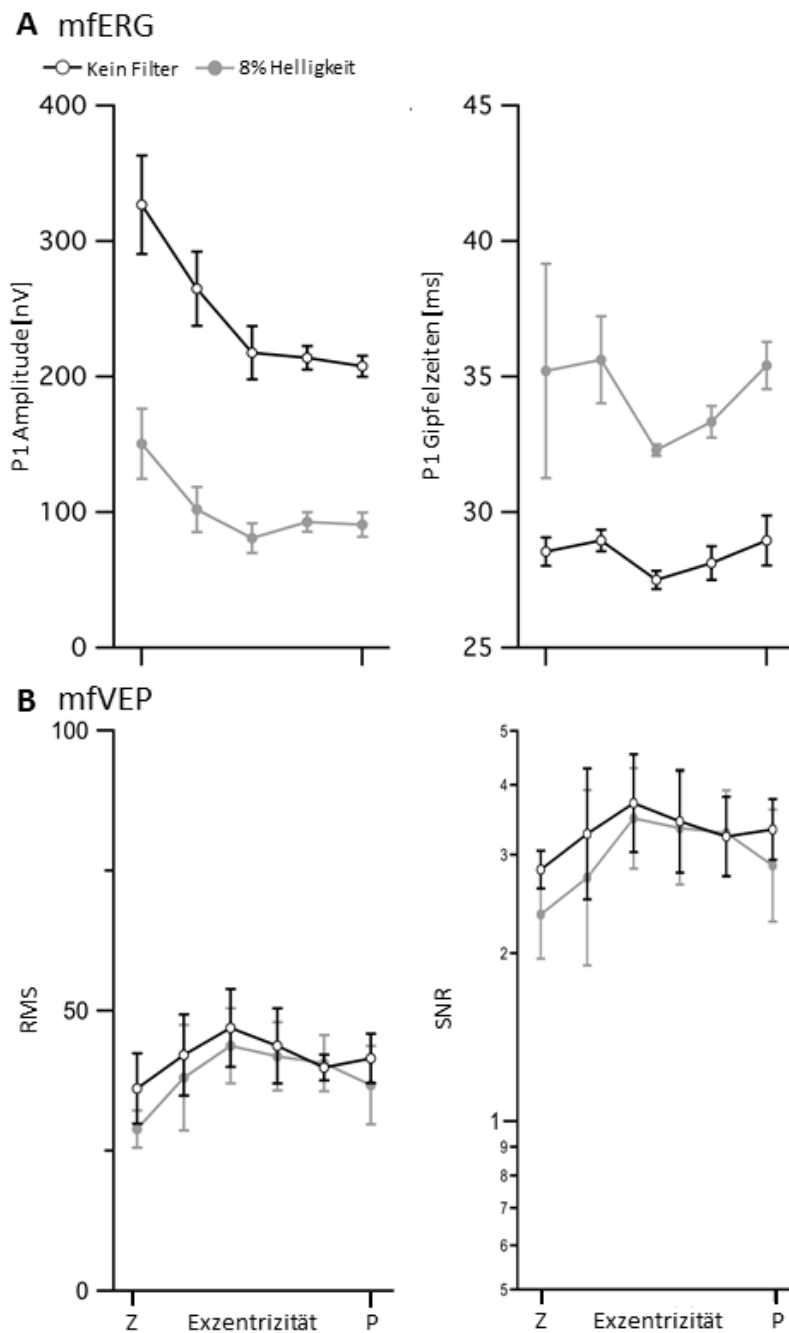


Abbildung 3.6: *MfERG-Einzelgipfelanalyse (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 4$ ) der P1-Amplitude und der P1-Gipfelzeiten sowie die mfVEP-Analyse von RMS und SNR (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 4$ ) gemittelt über alle Probanden in Abhängigkeit der Exzentrizität für Telexperiment II. Evidenz für reduzierte mfERG-Amplituden in der Bedingung mit herabgesetzter Helligkeit (grau) findet sich in allen Exzentrizitäten, ebenso wie verlängerte P1-Gipfelzeiten. MfVEP RMS- und SNR-Werte blieben durch die Helligkeitsreduktion unverändert. Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Effekte der Helligkeitsreduktion um 92% auf mfERG und mfVEP“ zu entnehmen.*

erhöhten mfERG-Antworten bei der Vernebelung zu sein. Genaue Erläuterungen zu den entsprechenden Mechanismen der unterschiedlichen Effekte auf mfERG und mfVEP sowie deren praktische Bedeutung sind im Kapitel 4.1 beschrieben.

## 3.2 Einfluss der optischen Abbildung II: mfPERG und mfVEP

In Experiment I zeigte sich, dass eine schlechte Bildqualität unterschiedliche Auswirkungen auf mfERGs und mfVEPs hat. Ursache dafür sind verschiedene Reizprotokolle, die zur Generierung der Antworten genutzt werden: I. mfERG - Blitzreizung und II. mfVEP - Musterumkehr. Zudem besteht die Problematik, dass beide Ableitungen nicht parallel erfolgen können und keine direkte Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob simultan abgeleitete mfPERGs und mfVEPs ähnlich durch verschlechterte Bildqualität beeinflusst werden wie in Experiment I (Kapitel 3.1). Mögliche Unterschiede in beiden Ableitungen (mfPERG vs. mfVEP) sind einerseits von praktischer Relevanz für die Interpretation von Patientendaten und tragen andererseits zur Aufklärung der Abhängigkeit von mfVEP und mfPERG bei. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden optische Medientrüben künstlich bei Normalprobanden erzeugt und mfPERGs und mfVEPs simultan abgeleitet. Die Ergebnisse dieses Experimentes wurden bereits in dem Journal Clinical Neurophysiology (Herbik et al., 2014) veröffentlicht.

### 3.2.1 Methoden

Um zu untersuchen, welche Folgen Medientrüben auf die simultane Ableitung von mfPERG und mfVEP haben, wurden zwei Telexperimente durchgeführt. In Telexperiment I wurden die Antworten zweier Reizbedingungen miteinander verglichen: *Vernebelung* und *kein Filter*. Der Filter zur Bildvernebelung bestand aus einer getrüben Dokumentenfolie (Art Nr. 10916997, Herlitz PBS AG, Berlin, Deutschland), welche den Kontrast im Reizzentrum auf 24% herabsetzte. Eine Darstellung der Vernebelungsbedingung ist in Abbildung 3.7 (rechte Spalte) zu finden. Darin simuliert ein auf den Reiz angewendeter Gauss-Filter den durch die Probanden subjektiv wahrgenommenen Effekt. Mit Hilfe des FrACT 3.5.5 (Freiburg Visual Acuity & Contrast Test; Bach, 1996) wurde festgestellt, dass die Dezimalsehschärfe der Probanden durch den Vernebelungsfilter auf einen Wert von 0,25 (Median: 0,25, Interquartilsabstand: 0,08) herabgesetzt war. Der Reiz zur neutralen Referenzbedingung wies die gleiche mittlere Helligkeit (102 cd/m<sup>2</sup> und 95,12% Kontrast) auf wie die Vernebelungsbedingung.

In Telexperiment II wurden eine neutrale Referenzbedingung (*kein Filter*) und eine Bedingung, in der die Rezhelligkeit durch einen Neutraldichtefilter (*8% Helligkeit; 8% Transmission, TS Filter No. 96-0.9, TS Optics, Teleskop-Service Ransburg, Putzbrunn-Solalinden, Deutschland*) auf 92% herabgesetzt war, einander gegenübergestellt.

## Probanden

An Telexperiment I nahmen insgesamt acht gesunde Probanden im Alter zwischen 23 bis 33 Jahren (mittleres Alter: 28,3 Jahre, 8 weiblich) teil und an Telexperiment II insgesamt sieben gesunde Probanden im Alter zwischen 23 bis 33 Jahren (mittleres Alter: 28,0 Jahre, 7 weiblich). Alle Probanden wiesen eine bestkorrigierte Sehschärfe von  $\geq 1,0$  auf.

## Reiz

Das Reizmuster, ein rundes Schachbrettmuster ( $45^\circ$  Durchmesser), wurde so in 36 individuelle Segmente, jedes einzelne bestehend aus  $4 \times 4$  Schwarz-Weiß-Feldern, unterteilt, dass es möglich war, mfPERG- und mfVEP-Anworten von 36 Gesichtsfeldorten zu gewinnen. Aus der Anordnung der Segmente ergaben sich vier Exzentrizitätsringe, die folgende Ausmaße hatten [ $^\circ$ ]: 0,0-3,6, 3,6-7,6, 7,6-14,3 und 14,3-22,7. Abbildung 3.7 kann eine Darstellung entnommen werden, wie die Probanden den Reiz ohne Filter sowie mit Vernebelungs-Filter wahrgenommen haben. Zur Musterumkehr-Reizung wurde eine m-Sequenz mit einer Länge von  $2^{14}-1$ , nämlich 16.383, genutzt. Um die Bedingungen für eine simultane Ableitung von mfPERG und mfVEP zu optimieren (Hoffmann & Flechner, 2008), wurde eine Musterumkehr-Reizung mit einer Schrittlänge von 2 frames (27 ms) angewendet. Daraus resultierte im Mittel eine Umkehrrate von 18,75 Hz und eine Aufzeichnungsdauer von insgesamt 7:17 Minuten pro individuellem Messblock. Zur Erleichterung für die Probanden waren diese in 32 einander überlappende Segmente, jedes mit einer Länge von etwa 14 Sekunden, unterteilt. Einzelne Segmente, die Störungen aufgrund von Blinzeln oder Fixationsinstabilitäten aufwiesen, wurden gelöscht und wiederholt.

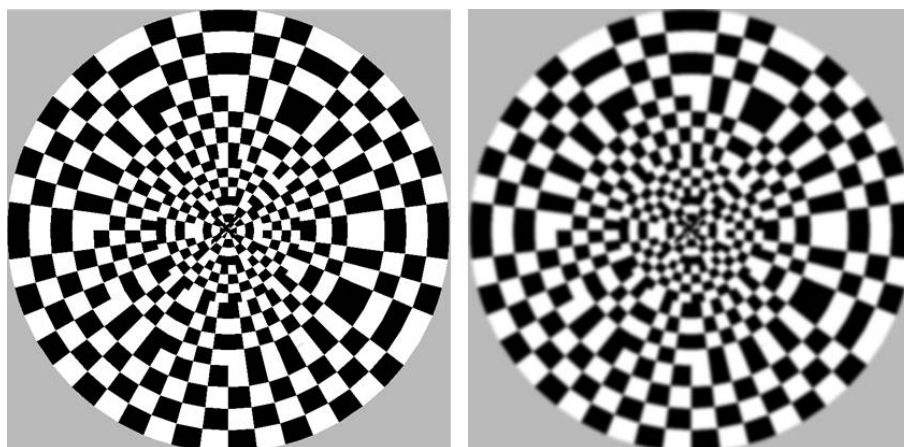


Abbildung 3.7: Reizmuster zur simultanen Ableitung von mfPERG und mfVEP an 36 Gesichtsfeldorten. Zur vereinfachten Vorstellung wurde mit Hilfe eines Gauss-Filters in der rechten Spalte der Effekt der Vernebelung aus Telexperiment I illustriert.

## Messung

Jedes der beiden durchgeführten Telexperimente bestand aus simultan gemessenen mfPERG- und mfVEP-Ableitungen, die in einer Sitzung mit einer Gesamtdauer von etwa 1,5 Stunden erhoben wurden. Jede Bedingung wurde zweimal in einem ausgeglichenen Design (A-B-B-A oder B-A-A-B) dargeboten. In beiden Telexperimenten sind die Reize von den Probanden monokular mit dem rechten Auge und mit optimaler Refraktionskorrektur betrachtet worden. Dabei wurden die Reize den Probanden auf einem Monitor (siehe Kapitel 2.3) in einer Entfernung von 36 cm präsentiert. Die Filter für die jeweilige Bedingung wurden den Probanden mit Hilfe einer Messbrille (OCULUS Messbrille UB4) vor dem Auge platziert. Zur Annehmlichkeit der Probanden wurde ihnen ein Tropfen eines Lokalanästhetikums (Novesine<sup>®</sup> 0,4%; Wirkstoff: Oxybuprocainhydrochlorid 4 mg/ml) verabreicht. Während der Reizdarbietung hatten die Probanden die Aufgabe, ein zentrales schwarzes Kreuz (5° Durchmesser) zu fixieren. Die Ableitung der Antworten erfolgte in Übereinstimmung mit aktuellen PERG- und VEP-Standards (Bach et al., 2013; Odom et al., 2010) mit spielender Pupille, um eine maximal mögliche qualitative Abbildung des Reizes auf der Netzhaut zu gewährleisten. Die Art der Elektroden und deren Anbringung für mfPERG und mfVEP sind in Kapitel 2.2.1 und Kapitel 2.2.2 beschrieben. Mit Hilfe eines physiologischen Verstärkers (Grass Model 12) wurde das Signal 100.000-fach verstärkt, bandpass-gefiltert mit optimierten Einstellungen für multifokale Ableitungen von Retina und Kortex (Bandpass: 3 bis 300 Hz; Hoffmann & Flechner, 2008; Hood et al., 2012) und mit 1200 Hz digitalisiert.

## VERIS-Parameter

Die Präsentation der visuellen Reize (mittlere Helligkeit: 102 cd/m<sup>2</sup>, Kontrast: 95,12%) in VERIS 5.01.12X erfolgte auf einem grauen Hintergrund (Helligkeit: 102 cd/m<sup>2</sup>). Um die Daten der Musterumkehr-Reizung zu gewinnen, mussten jene Antworten extrahiert werden, die aufgrund eines Kontrastwechsel in den 4x4 Schwarz-Weiß-Feldern des visuellen Reizes erfolgten. Dazu wurden mit VERIS 5.01.12X die ersten Abschnitte des Kerns 2. Ordnung (Sutter, 2001) exportiert. Es wurden, wie für mfERGs empfohlen (Hood et al., 2012), zwei Wiederholungen des in VERIS integrierten Algorithmus zur Artefaktentfernung in einem Zeitfenster von 0-300 ms auf die mfPERG-Daten angewendet.

## IGOR-Parameter

Vor der Weiterverarbeitung wurden die Daten digital gefiltert (Bandpass: 3-45 Hz) und die beiden gemessenen Wiederholungen jeder einzelnen Reizbedingung gemittelt. Aufgrund der Definition des Kerns 2. Ordnung in VERIS sind die extrahierten Kurven gegenüber konventionellen PERGs und VEPs polaritätsinvertiert (Sutter, 2001; Fortune & Hood, 2003; Hoffmann & Flechner, 2008). Die erhaltenen multifokalen Kurven wurden daher zur besseren Vergleichbarkeit mit konventionellen Ableitungen polaritätsinvertiert. Für die mfPERGs wurde zur Baseline-Korrektur das mittlere Potential aus den 10 ms vor dem Reizbeginn berechnet und als Referenzgröße zur Amplitudenbestimmung genutzt. Zur Bestimmung exzentritätsabhängiger Effekte wurden die Antworten der einzelnen

Ringe mit gleichem Abstand zum Reizzentrum gemittelt. Folgende Antwortanzahl zur Mittelung ergab sich aus vier Exzentrizitätsringen (beginnend im Zentrum): 4, 8, 12 und 12. Zur quantitativen Auswertung wurden die P50- und N95-Amplitude bzw. deren Gipfelzeiten bestimmt, wie im ISCEV-Standard für konventionelle PERGs (Bach et al., 2013) empfohlen. Die im Rahmen des Standards genutzte Nomenklatur (Kapitel 2.2.3, Abbildung 1.12), in der die P50-Amplitude als erster positiver bzw. die N95-Amplitude als erster negativer Ausschlag definiert ist, wurde auf vorliegende Arbeit übertragen. Berechnet wurden die P50- und N95-Tal-zu-Gipfel-Amplituden aus der Differenz zwischen P50 und N35 (erster negativer Ausschlag) bzw. zwischen N95 und P50. Ebenso wurden für die P50 und N95 die entsprechenden Gipfelzeiten ermittelt. Im Anschluss wurde für ein Signal- (0-100 ms) und ein Rauschfenster (200-300 ms) des mfPERGs das RMS an allen 36 Gesichtsfeldorten und daraus die jeweiligen SNRs berechnet.

$$RMS_{Signal} = \left[ \sum_{t=0}^{100} (R_t - \mu_{0-100ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.4)$$

$$RMS_{Rauschen} = \left[ \sum_{t=200}^{300} (R_t - \mu_{200-300ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.5)$$

$$SNR = \frac{RMS_{Signal \ i}}{\sum_{i=1}^{36} RMS_{Rauschen \ i} / n} \quad (3.6)$$

Um zu überprüfen ob es sich tatsächlich um eine signifikante mfPERG-Antwort handelt, wurde zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Antworten im mfPERG mit Hilfe der SNRs im Rauschfenster bestimmt.

$$SNR_{Rauschen} = \frac{RMS_{Rauschen \ i}}{\sum_{i=1}^{36} RMS_{Rauschen \ i} / n} \quad (3.7)$$

Anhand der Verteilung der Rausch-Werte wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Antworten bei SNR-Werten von  $\geq 1,44$  kleiner als 1,6% war. Dieser Wert wurde als Schwelle genutzt, da die Falsch-positiv-Rate der Antworten des mfPERGs und des mfVEP analog zueinander sein sollten, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Alle quantitativen Analysen erfolgten mit logarithmierten SNR-Werten, da diese normalverteilt sind (Hood et al., 2003).

Für die Analyse des mfVEPs wurden die Daten jedes aufgezeichneten Kanals getrennt voneinander ausgewertet. Aufgrund der kortikalen Einfaltung kommt es zu einer Polaritätsumkehr der mfVEP-Antworten im Gesichtsfeld und zu einer größeren Variabilität in den einzelnen Probanden. Eine Quantifizierung der Antworten mittels Tal-zu-Gipfel-Auswertung wie im mfPERG sind aus diesem Grund ungeeignet. Es wurden in vorliegender Arbeit die RMS-Werte in einem Signal- (45-150 ms) und Rausch-Fenster (425-530 ms) für alle 36 getesteten Gesichtsfeldorte berechnet, um die Größenordnung



der Antwort (Hood & Greenstein, 2003; Hoffmann, 2008) zu quantifizieren.

$$RMS_{Signal} = \left[ \sum_{t=45}^{150} (R_t - \mu_{45-150ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.8)$$

$$RMS_{Rauschen} = \left[ \sum_{t=425}^{530} (R_t - \mu_{425-530ms})^2 / m \right]^{0,5} \quad (3.9)$$

Damit wurden die SNRs der mfVEP-Antworten für jeden der 36 Gesichtsfeldorte und für jeden Probanden berechnet.

$$SNR = \frac{RMS_{Signal \ i}}{\sum_{i=1}^{36} RMS_{Rauschen \ i} / n} \quad (3.10)$$

Um tatsächlich signifikante mfVEP-Antworten mit Hilfe der SNR-Werte abgrenzen zu können, wurde für die Daten zusätzlich der Anteil falsch-positiver Antworten mit Hilfe der SNR-Werte für das Rausch-Fenster berechnet.

$$SNR_{Rauschen} = \frac{RMS_{Rauschen \ i}}{\sum_{i=1}^{36} RMS_{Rauschen \ i} / n} \quad (3.11)$$

Anhand der Verteilung der Rausch-Werte wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Antworten bei SNR-Werten von  $\geq 2$  kleiner als 1,6% war. Dieser Wert wurde als Schwelle genutzt. Das bedeutete, dass Gesichtsfeldorte mit SNR-Werten kleiner als 2 von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden (Zhang et al., 2002). Für jeden Probanden wurden Differenzen in den Gipfelzeiten an jedem einzelnen der 36 Gesichtsfeldorte und über zwei experimentelle Bedingungen des mfVEP mit einer Kreuzkorrelation (Hood et al., 2004) berechnet. Dabei wurde ein Zeitfenster von  $\pm 20$  ms verwendet. Teil der Analyse waren nur jene Antwortpaare, von denen mindestens ein Wert über der oben beschriebenen SNR-Schwelle lag. Mit diesen Daten wurden Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes berechnet.

### 3.2.2 Statistik

Es wurden zweifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung mit der Software SigmaStat 3.5 sowie den Faktoren *Filter* (Teilexperiment I: *kein Filter* und *Vernebelung*, Teilexperiment II: *kein Filter* und *8% Helligkeit*) und *Exzentrizität* (jeweils 4 Exzentrizitätsringe für mfPERG und mfVEP) durchgeführt. Berechnet wurden die ANOVAs für: I. die einzelnen Spitzenamplituden (P50 und N95) sowie die Gipfelzeiten des mfPERGs, II. die individuellen RMS- und SNR-Werte des mfPERGs aus Teilexperiment I und III. die individuellen RMS- und SNR-Werte des mfVEPs. Bei signifikanten Effekten wurden diese post-hoc mittels gepaarter *t*-Tests in SPSS 21 genauer betrachtet und ebenfalls für multiples Testen mit der Bonferroni-Holm-Korrektur (Holm, 1979) korrigiert. Um die Frage beantworten zu können, ob die SNR-Werte der mfPERGs bzw. mfVEPs signifikant unter oder über der festgelegten SNR-Schwelle (mfPERG: 1,44; mfVEP: 2) und dem Rausch-Niveau (mfPERG

und mfVEP: 1) lagen, wurden Einstichproben- $t$ -Tests für die SNRs, gemittelt über alle 4 Exzentrizitäten, berechnet. Mögliche statistisch signifikante Zusammenhänge der Mittelwerte und Standardabweichungen der Gipfelzeiten des mfVEPs wurden ebenfalls mit Einstichproben- $t$ -Tests überprüft.

### 3.2.3 Ergebnisse

#### Vernebelung und mfPERG

Die Grand Mean-Amplituden des mfPERGs für die Bedingung ohne Filter und die Vernebelungsbedingung sind in Abbildung 3.8 dargestellt. Unter normalen Betrachtungsbedingungen sind die erwarteten mfPERG-Amplituden (Hoffmann & Flechner, 2008) mit den typischen einzelnen Anteilen N35, P50 und N95 zu sehen. Bei der Beurteilung ist der Umstand der Reizskalierung, der die simultane Ableitung der mfPERGs und mfVEPs erlaubt, mit in Betracht zu ziehen. Aufgrunddessen finden sich die Maximalantworten des mfPERGs, wie auch in anderen Studien beschrieben (Hoffmann & Flechner, 2008), nicht im Zentrum. Die Amplituden der Vernebelungs-Bedingung sind deutlich herabgesetzt.

Die Effekte der *Vernebelung* wurden quantitativ mit einer Einzelgipfelanalyse für die jeweiligen Exzentrizitäten ausgewertet. Deren Ergebnisse sind in Abbildung 3.9 (linke Spalte) präsentiert. Dem zu entnehmen ist eine Herabsetzung der P50 und N95 für die Bedingung *Vernebelung* im Mittel auf 16% ( $p < 0,001$ ) bzw. 21% ( $p < 0,001$ ). Zusammengefasst wird dieses Ergebnis nochmals in Abbildung 3.16. Aus der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ergab sich eine signifikante Reduzierung der P50- bzw. N95-Amplituden für die Faktoren *Filter* [ $F(1,7) = 68,62, p < 0,001$ ] bzw.  $F(1,7) = 197,49, p < 0,001$ ] und *Exzentrizität* [ $F(3,21) = 20,60, p < 0,001$ ] bzw.  $F(3,21) = 10,41, p < 0,001$ ] sowie für deren Interaktion [ $F(3,21) = 26,15, p < 0,001$ ] bzw.  $F(3,21) = 6,04, p = 0,004$ ]. Letztere deuten auf exzentrizitätsabhängige Effekte auf die P50- und N95-Amplituden in der Vernebelungs-Bedingung hin. Spezifiziert wurde dies mittels post-hoc- $t$ -Tests. Die Bedingung *Vernebelung* im Vergleich zur Messung unter Normalbedingungen wies signifikant herabgesetzte P50- und N95-Amplituden für alle vier Exzentrizitäten auf ( $p < 0,01$ ; Reduzierung der P50-Amplitude für *Vernebelung* vom Zentrum zur Peripherie auf 19%, 19%, 14% und 13% und der N95-Amplitude auf 22%, 21%, 21% und 21%). Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung, berechnet mit den RMS- und SNR-Werten (siehe Abbildung 3.10), ergab signifikante Effekte für den Faktor *Filter* [ $F(1,7) = 77,0, p < 0,001$ ] bzw.  $F(1,7) = 156,83, p < 0,001$ ] und die Interaktion von Filter und Exzentrizität [ $F(3,21) = 16,59, p < 0,001$ ] bzw.  $F(3,21) = 7,68, p = 0,001$ ]. Auf Basis der Verteilung des Rauschens im mfPERG wurde eine SNR-Schwelle (1,44) definiert und der durchgeführte Einstichproben- $t$ -Test ergab für die Bedingung der *Vernebelung* ein signifikantes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis unterhalb der gesetzten SNR-Schwelle ( $p < 0,001$ ) bzw. auf Rausch-Niveau ( $p = 0,002$ ). Ferner waren die Gipfelzeiten der Amplituden in der Vernebelungsbedingung reduziert (P50:  $5,2 \pm 0,7$  ms;  $p < 0,01$ ; N95:  $8,7 \pm 2,0$  ms;  $p < 0,05$ ). Folgende signifikante Effekte ergaben sich aus der Berechnung einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung für die

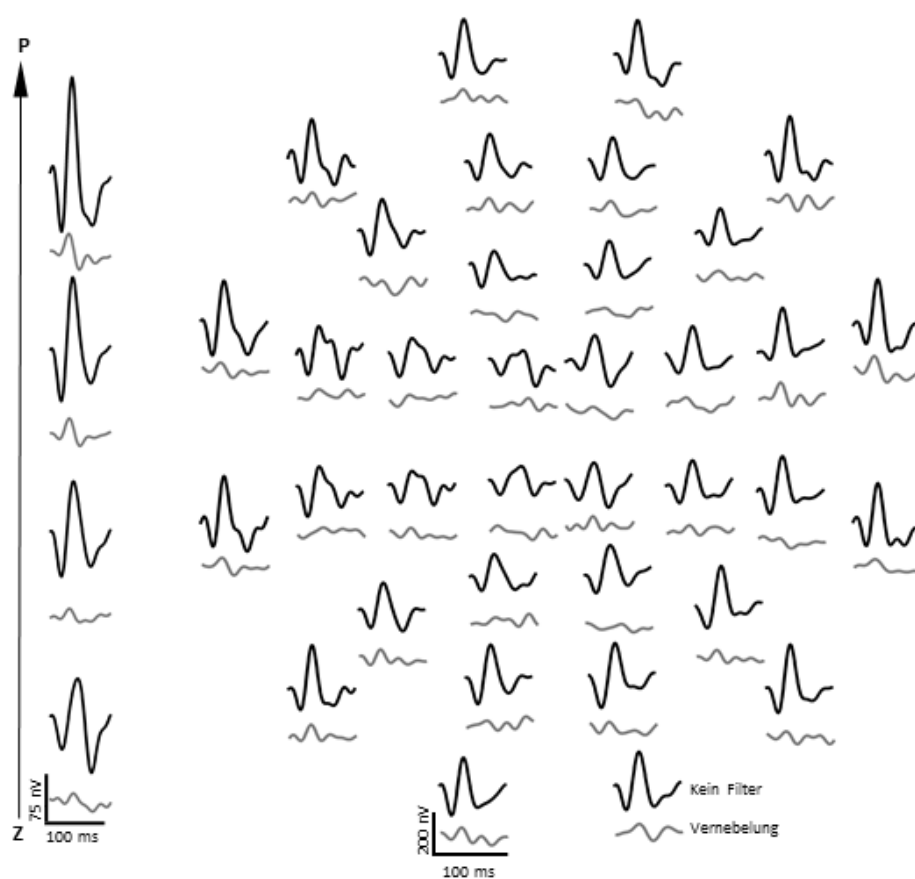


Abbildung 3.8: MfPERG-Antworten für Teilerperiment I nach Messung des rechten Auges unter zwei Filterbedingungen: Kein Filter (schwarz) und Vernebelung (grau). MfPERG Grand Mean-Amplituden gemittelt über die Ringexzentrizitäten (Z - zentrales & P - peripheres Gesichtsfeld) und Grand Mean-Amplituden als Projektion der Amplitude zu ihren korrespondierenden Gesichtsfeldorten ( $n = 8$ ). Eindeutig zu sehen sind die reduzierten Amplituden für die Vernebelungsbedingung. Trotz der Skalierung des Reizmusters werden die Kurven der Einfachheit halber äquidistant präsentiert.

Gipfelzeiten von P50 bzw. N95: Faktor *Filter* [ $F(1,7) = 28,5$ ,  $p = 0,001$  bzw.  $F(1,7) = 9,84$ ,  $p = 0,016$ ] sowie Faktor *Exzentrizität* [ $F(3,21) = 26,59$ ,  $p < 0,001$  bzw.  $F(3,21) = 4,67$ ,  $p = 0,012$ ]. Nur für die N95-Gipfelzeiten zeigte sich ein signifikanter Wert der Interaktion von Filter und Exzentrizität [ $F(3,21) = 4,49$ ,  $p = 0,014$ ].

Zusammenfassend: Durch eine mangelhafte Bildqualität waren sowohl die P50- als auch N95-Amplituden für alle Exzentrizitäten signifikant auf 21% bzw. 16% reduziert und lagen nur noch auf Rauschniveau. Ebenso waren die Gipfelzeiten beider Komponenten signifikant erhöht (5,2 bzw. 8,7 ms).

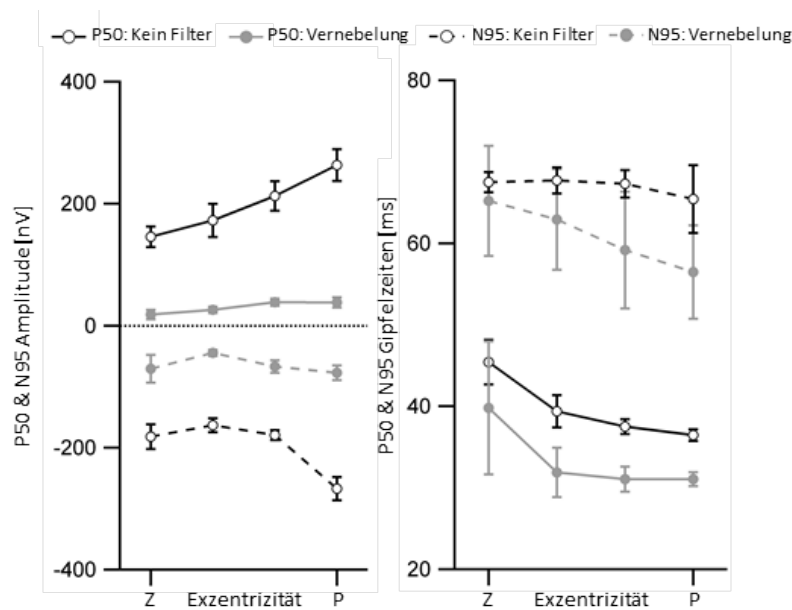


Abbildung 3.9: MfPERG-Einzelgipfelanalysen (Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n = 8$ ) für P50- (durchgezogene Linie) und N95-Amplituden (unterbrochene Linie) bzw. deren Gipfelzeiten gemittelt über die Probanden in Exzentrizitätsabhängigkeit. Deutlich zu sehen die Herabsetzung der P50- und N95-Amplituden bei der Vernebelung (grau) über alle Exzentrizitäten hinweg. Wie von der ISCEV für das Standard-PERG empfohlen, wurden die Amplituden aus der Differenz zwischen positivem Gipfel und negativem Tal bestimmt: I. P50-Amplitude: N35-Tal bis P50-Gipfel, II. N95-Amplitude: P50-Gipfel bis N95-Tal. Daraus ergeben sich die negativen Werte für die Werte der N95.

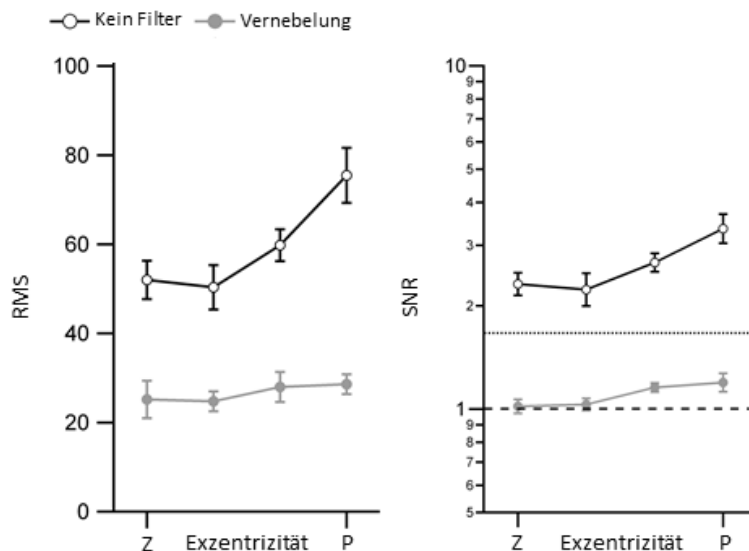


Abbildung 3.10: MfPERG RMS- und SNR-Werte (Mittelwert  $\pm$  SEM;  $n = 8$ ) aus Teilerperiment I gemittelt über alle Probanden in Exzentrizitätsabhängigkeit. MfPERG RMS- und SNR-Werte lagen signifikant unter der festgesetzten SNR-Schwelle für die Vernebelung (gepunktete Linie) bzw. auf Rausch-Niveau (gestrichelte Linie). Entsprechende Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Vernebelung und mfPERG“ zu entnehmen.

### Vernebelung und mfVEP

In Abbildung 3.11 ist die Gesichtsfeldtopographie des mfVEPs (Kanal Oz) eines einzelnen Probanden repräsentativ für die Bedingungen *kein Filter* und *Vernebelung* dargestellt.

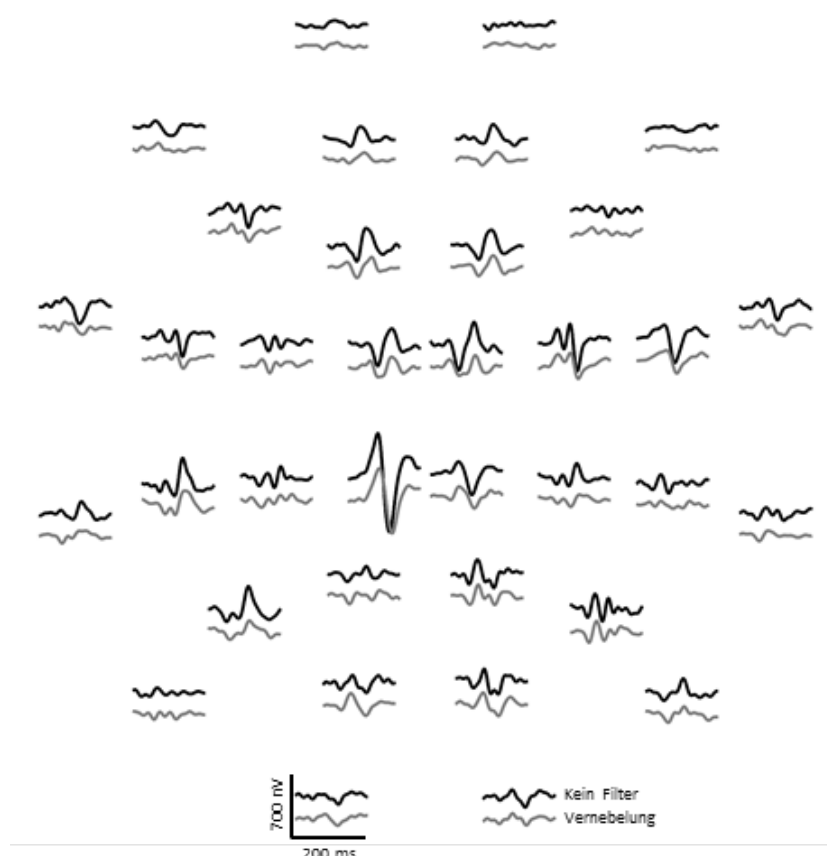


Abbildung 3.11: MfVEP-Antworten gemessen in Telexperiment I für zwei Filterbedingungen (Kanal Oz): kein Filter (schwarz) und Vernebelungsfilter (grau). Abgebildet sind die mfVEP-Kurven für einen repräsentativen Probanden. Die Antworten waren leicht reduziert für die Vernebelungsbedingung.

In beiden Bedingungen sind typische mfVEP-Antworten zu sehen, u.a. mit der bekannten Polartitätsinversion des oberen visuellen Halbfeldes im Vergleich zum unteren (Hood & Greenstein, 2003; Hoffmann & Flechner, 2008). Die Amplitude in der Vernebelungsbedingung ist dennoch deutlich reduziert. Um diesen Effekt über alle Probanden hinweg zu quantifizieren, wurden die RMS- und SNR-Werte bestimmt und exzentrizitätsabhängig analysiert. Der Einfachheit halber seien hier nur die Ergebnisse von Oz präsentiert (Abbildung 3.12). Ähnliche Effekte ließen sich jedoch auch für OR und OL finden. Sowohl der Faktor *Filter* als auch der Faktor *Exzentrizität* und deren Interaktion zeigten in der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung signifikante Auswirkungen

auf die Antwortamplituden [RMS - Faktor *Filter*:  $F(1,7) = 45,81$ ,  $p < 0,001$ ; Faktor *Exzentrizität*:  $F(3,21) = 21,51$ ,  $p < 0,001$ ; Interaktion:  $F(3,21) = 15,69$ ,  $p < 0,001$ ; SNR - Faktor *Filter*:  $F(1,7) = 29,23$ ,  $p = 0,001$ ; Faktor *Exzentrizität*:  $F(3,21) = 32,49$ ,  $p < 0,001$ ; Interaktion  $F(3,21) = 14,24$ ,  $p < 0,001$ ]. In einem post-hoc-Vergleich beider Bedingungen ergab sich eine signifikante Reduzierung der RMS- und SNR-Werte auf 66% ( $p < 0,001$ ) bzw. 82% ( $p < 0,01$ ) für die Bedingung *Vernebelung*, wie in Abbildung 3.12 zu sehen ist. Zu beachten ist, dass im Vergleich zum Vernebelungs-Effekt im mfPERG für diese Bedingung das Signal deutlich über dem Rausch-Niveau lag (Einstichproben-*t*-Test:  $p < 0,001$ ). Wie für das mfPERG berichtet, waren die Gipfelzeiten des mfVEPs in der Vernebelungsbedingung verzögert im Vergleich zur Normalbedingung (Mittelwert $\pm$ SEM:  $5,1 \pm 0,9$  ms,  $p < 0,001$ ).

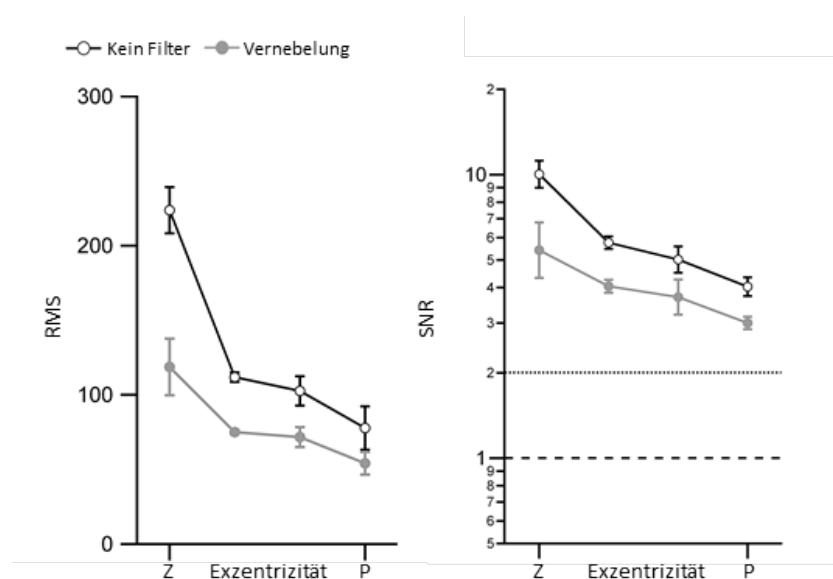


Abbildung 3.12: *MfVEP RMS- und SNR-Analyse (Kanal Oz) des Teilerperimentes I gemittelt über alle Probanden (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 8$ ) abhängig von der Exzentrizität (Kein Filter: schwarz, Vernebelung: grau). Die SNR-Schwelle (gepunktete Linie) und das Rauschniveau (gestrichelte Linie) sind zum Vergleich mit Abbildung 3.10 eingezeichnet. Für die Vernebelung (grau) waren RMS- und SNR-Werte reduziert. Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Vernebelung und mfVEP“ zu entnehmen.*

Zusammenfassend: Die kortikalen Antworten wurden durch die Vernebelung nicht nur signifikant verzögert (5,1 ms), sondern auch signifikant herabgesetzt (RMS: 66%, SNR: 82%). Insgesamt zeigten sich aber die mfVEP-Amplituden geringer beeinflusst als die des mfPERG.

### Effekte der Helligkeitsreduktion um 92% auf mfPERG und mfVEP

Um zu testen inwieweit sich die unterschiedlichen Effekte durch eine Vernebelung auf mfPERG und mfVEP auch durch andere Reizmanipulationen hervorrufen lassen, wurden in Teilerperiment II die Auswirkungen der Reduzierung der Helligkeit untersucht.

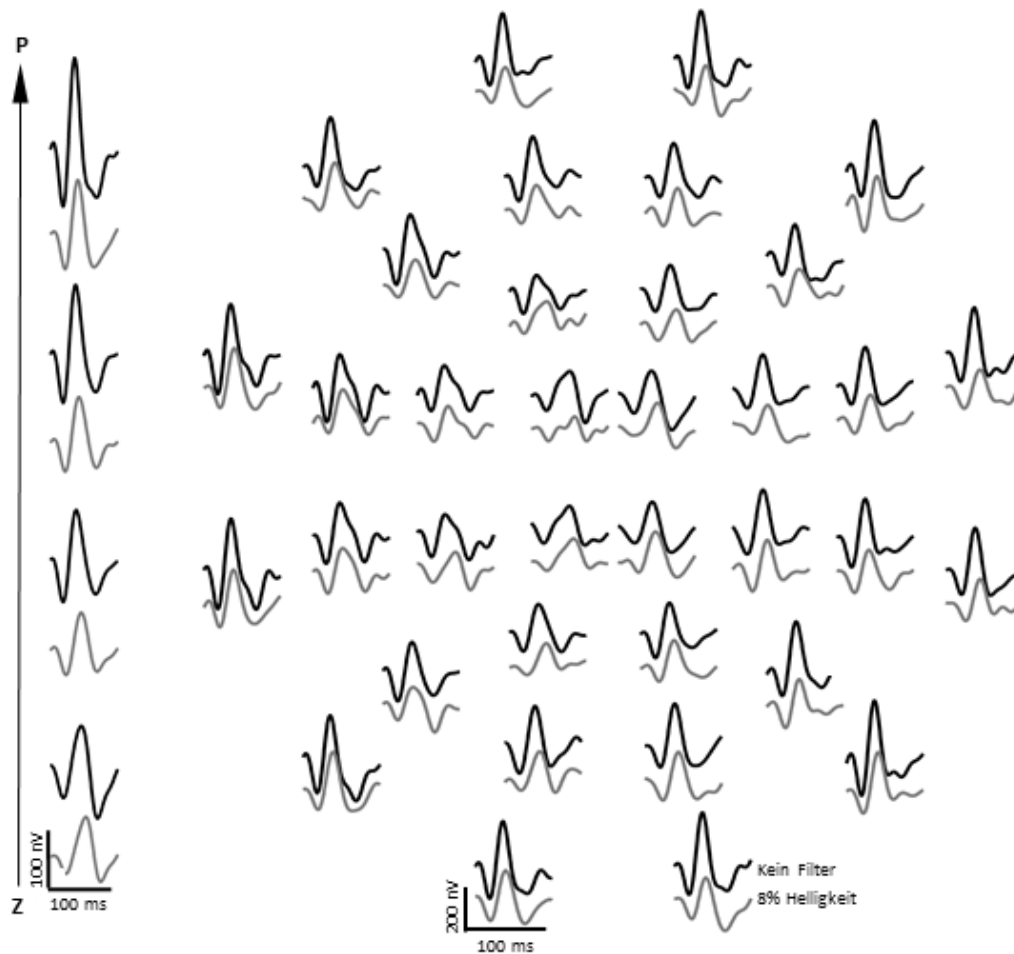


Abbildung 3.13: MfPERG-Antworten für Teilerperiment II und zwei Filterbedingungen: ohne Filter (schwarz) und mit Neutralsichtfilter (grau). MfPERG-Grand Means gemittelt über Exzentrizität (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 7$ ) und Grand Means (Mittelwert $\pm$ SEM,  $n = 7$ ) als Projektion der Antwort und ihres korrespondierenden Gesichtsfeldortes. Reduzierte Amplituden für 8% Helligkeit.

Eine Herabsetzung der Helligkeit auf 8% durch einen Neutralsichtfilter verursachte eine Verminderung der Antworten im mfPERG (Abbildung 3.13 und 3.14), jedoch nicht im mfVEP (Abbildung 3.15). Die P50- bzw. N95-Amplituden reduzierten sich auf 72% ( $p < 0,001$ ) bzw. 74% ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Normalbedingung. Eine Zusammenfassung der Effekte ist der Abbildung 3.16 zu entnehmen. Eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung (Faktoren: *Filter* und *Exzentrizität*) ergab signifikante Effekte für beide Faktoren und deren Interaktion auf die P50- und N95-Amplituden [P50 - Faktor *Filter*:  $F(1,6) = 50,72$ ,  $p < 0,001$ , Faktor *Exzentrizität*:  $F(3,18) = 36,53$ ,  $p < 0,001$  und Interaktion:  $F(3,18) = 12,66$ ,  $p < 0,001$ ; N95 - Faktor *Filter*:  $F(1,6) = 71,85$ ,  $p < 0,001$ , Faktor *Exzentrizität*:  $F(3,18) = 16,33$ ,  $p < 0,001$  und Interaktion:  $F(3,18) = 9,70$ ,  $p < 0,001$ ]. Die Reduzierung der Helligkeit führte jedoch sowohl im mfPERG als

auch im mfVEP zu einem ähnlichen Anstieg in den Antwortzeiten. Die Gipfelzeiten für die P50-Amplitude waren, unabhängig von der Exzentrizität, signifikant erhöht in der Bedingung mit Neutraldichtefilter ( $5,3 \pm 0,5$  ms,  $p < 0,001$ ), ebenso die Gipfelzeiten des mfVEPs ( $4,6 \pm 0,4$  ms,  $p < 0,001$ ). Für die P50-Gipfelzeiten wurde in einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ein signifikanter Effekt des Faktors *Filter* [ $F(1,6) = 56,25$ ,  $p < 0,001$ ] berechnet, jedoch nicht für die N95. Signifikant waren für die P50- und N95-Gipfelzeiten der Effekt für den Faktor *Exzentrizität* [ $F(3,18) = 81,68$ ,  $p < 0,001$  bzw.  $F(3,18) = 13,41$ ,  $p < 0,001$ ] und die Interaktion *Filter* x *Exzentrizität* [ $F(3,18) = 3,47$ ,  $p = 0,038$  bzw.  $F(3,18) = 8,07$ ,  $p = 0,001$ ].

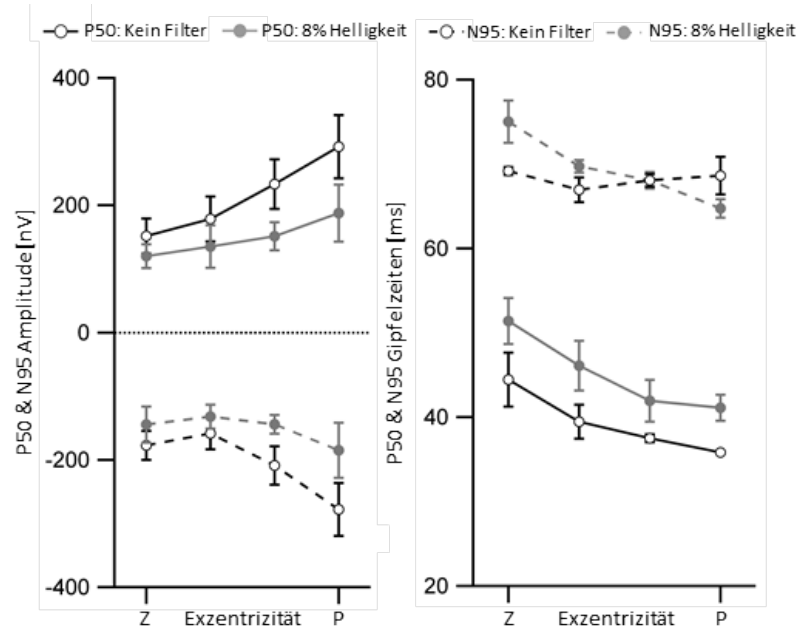


Abbildung 3.14: MfPERG-Einzelgipfelanalysen (Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n = 7$ ) des Teilerperimentes II für P50- (durchgezogene Linie) und N95-Amplitude (unterbrochene Linie) und Gipfelzeiten gemittelt über alle Probanden abhängig von der Exzentrizität. Deutlich zu sehen ist eine Reduzierung der P50- und N95-Amplituden unabhängig von der Exzentrizität sowie verlängerte Gipfelzeiten für die Bedingung 8% Helligkeit. Entsprechende Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Effekte der Helligkeitsreduktion um 92% auf mfPERG und mfVEP“ zu entnehmen.

Zusammenfassend: Eine reduzierte Helligkeit wirkte sich im mfPERG signifikant sowohl auf die Amplituden (Herabsetzung auf P50: 72% bzw. N95: 74%) als auch auf die P50-Gipfelzeiten (Verzögerung um 5,3 ms) aus. Im Gegensatz dazu wurden lediglich die Antwortzeiten des mfVEP signifikant beeinflusst (Verzögerung um 4,6 ms).



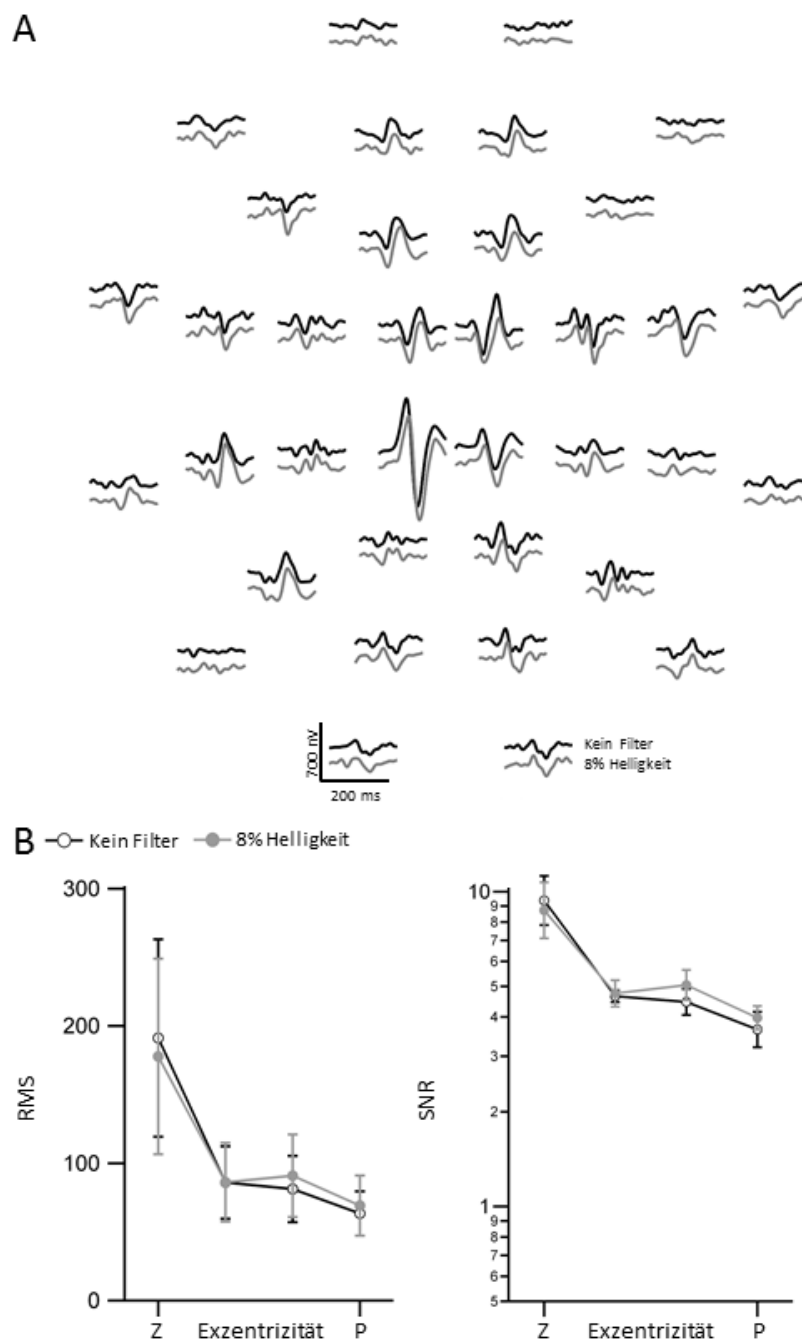


Abbildung 3.15: MfVEP-Antworten gemessen in Telexperiment II für zwei Filterbedingungen: kein Filter und Neutralfilter. (A) Originale mfVEP-Kurven für einen repräsentativen Probanden. Nahezu gleiche mfVEP-Antworten waren für beide Bedingungen zu sehen (Kein Filter: schwarz, 8% Helligkeit: grau). (B) RMS- und SNR-Analyse (Mittelwert  $\pm$  SEM,  $n = 7$ ) des mfVEPs gemittelt über alle Probanden und in Abhängigkeit zur Exzentrizität. Keine Unterschiede in der Größenordnung der mfVEP-Antworten bei der beiden Bedingungen, aber erhöhte Gipfelzeiten für 8%-Helligkeit (grau). Signifikanzniveaus sind dem Abschnitt „Effekte der Helligkeitsreduktion um 92% auf mfPERG und mfVEP“ zu entnehmen.

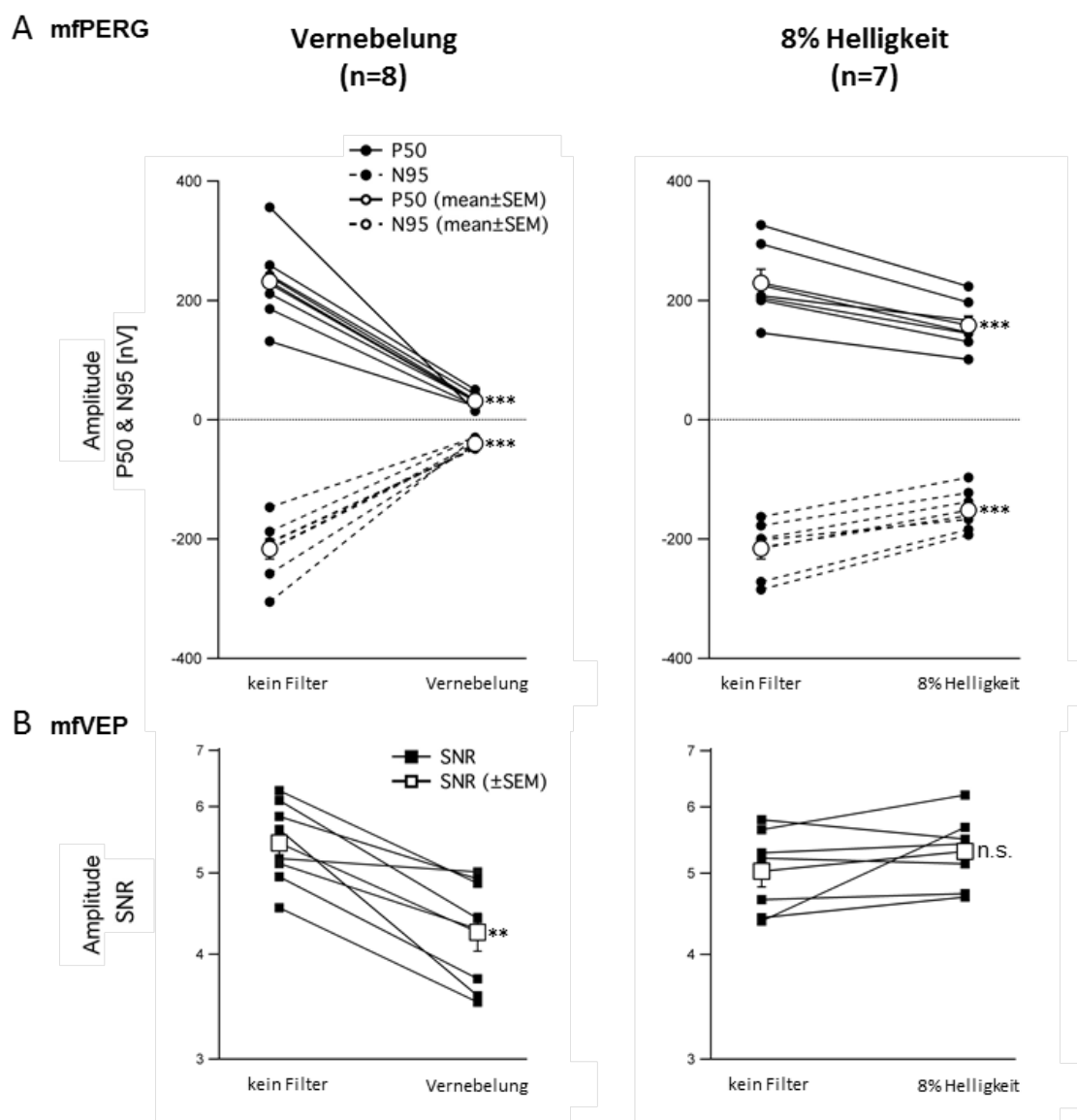


Abbildung 3.16: Übersicht der Teilerperimente I und II über mfPERG- und mfVEP-Amplituden der einzelnen Probanden (gemittelt über alle 36 getesteten Gesichtsfeldorte) für beide Bedingungen: Vernebelung und 8% Transmission. Dargestellt sind für das (A) mfPERG P50- (durchgezogene Linie) und N95-Amplituden (unterbrochene Linie) sowie der entsprechende Mittelwert über alle Probanden (ungefüllte Kreise,  $\pm SEM$ ) und für das (B) mfVEP die SNR-Werte jedes einzelnen Probanden sowie der Mittelwert über alle Probanden (ungefüllte Quadrate,  $\pm SEM$ ). Signifikanzniveaus: \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , n.s. - nicht signifikant.

### 3.2.4 Diskussion

Simultanableitungen des mfERGs und mfVEPs bieten die Möglichkeit, den Einfluss ophthalmologischer Erkrankungen einerseits auf der Netzhautenebene und andererseits mit

der Ableitung kortikaler Antworten zu prüfen. In vorliegender Arbeit wurde demonstriert, dass allein einfache Reizmanipulationen, welche bekannte Medientrübingen wie Katarakt oder ein Korneaödem simulieren und mit einer Helligkeitsreduktion sowie Bildvernebelung einhergehen, ausreichen, um mfPERGs stärker zu beeinflussen als mfVEPs. In der klinischen Diagnostik elektrophysiologischer Messungen sind diese Unterschiede, ausgelöst durch eine Medientrübing, zu berücksichtigen, damit sie nicht irrtümlicherweise als ein post-retinaler Mechanismus, der Netzhauterkrankungen kompensiert, fehlinterpretiert werden.

In Übereinstimmung mit einer bereits bekannten Studie (Hoffmann & Flechner, 2008) wurden für eine optimale langsame Musterwechselreizung deutlich messbare mfPERG- und mfVEP-Antworten in Experiment II der vorliegenden Arbeit abgeleitet. Wie für konventionelle PERGs (Porciatti, Sorokac & Buchser, 2005; Link, Rühl, Peters, Jünemann & Horn, 2006) berichtet, wurden herabgesetzte und zeitlich verzögerte mfPERG-Antworten bei einer Helligkeitsreduktion gemessen. In der Studie von Porciatti et al. (2005) wurden die Reizhelligkeiten mittels Neutralfilter ähnlich manipuliert wie in dieser Arbeit. Für eine Lichtdurchlässigkeit von 10% berichteten sie eine Zeitverzögerung des PERGs um etwa 6 ms. Dies korrespondiert mit den in Experiment II dieser Arbeit gefundenen 5,3 ms dieser Arbeit. Zusätzlich geben Porciatti und Kollegen (Porciatti et al., 2005) eine Reduzierung der Amplituden auf etwa 64% an. In einen ähnlichen Bereich lassen sich die hier vorliegenden Ergebnisse der P50- und N95-Herabsetzung des Experimentes II einordnen (Reduzierung auf 72% bzw. 74%). Einhergehend mit den Resultaten aus Experiment I für das mfVEP waren in Experiment II die mfVEP-Antworten bei einer Herabsetzung der Reizhelligkeit nicht reduziert, aber ähnlich zeitlich verzögert wie das mfPERG (mfVEP: 4,6 ms bzw. mfPERG: 5,3 ms). Ein weiteres Ergebnis waren stark reduzierte mfPERG-Antworten aufgrund der Lichtstreuung, die durch die Vernebelung ausgelöst wurde. Ähnliches berichteten Bach und Mathieu (2004) in einer Studie zum PERG. Die mfVEP-Amplituden waren bemerkenswerterweise signifikant weniger betroffen als die des mfPERGs. Um kortikale Antworten äquivalent zu den Antworten des mfPERGs zu reduzieren, braucht es eine stärkere Vernebelung, so wie in Experiment I verwendet.

Die beobachteten Effekte, ausgelöst durch eine Verschlechterung der Bildqualität und herabgesetzte Helligkeit, unterscheiden sich zwischen mfERG und mfPERG. Für das mfVEP hingegen waren die Ergebnisse zu jenen aus Experiment I vergleichbar. Die Ursachen für die Differenzen, einerseits zwischen den Ableitungen der Netzhautantworten andererseits zwischen mfPERG und mfVEP, werden in Kapitel 4.1.3 bzw. Kapitel 4.1.2 beleuchtet. Die Bedeutung für praktische Anwendungen ist Kapitel 4.1.4 zu entnehmen.

### 3.3 Retinale Aktivität bei altersbedingter Makuladegeneration

Die AMD geht einher mit einer Funktionsstörung bzw. dem Niedergang von Photorezeptoren in der Makula. Im klinischen Alltag ist diese progressive Erkrankung üblicherweise assoziiert mit einem Verlust der Sehschärfe, verminderter Mustererkennung (Amsler-Gitter<sup>1</sup>.) und letztendlich mit einem zentralen Gesichtsfelddefekt. Diese Beeinträchtigungen der Sehfunktion in AMD sind bekannt und vielfach untersucht worden (Neelam, Nolan, Chakravarthy & Beatty, 2009). Die Auswirkungen auf höhere Sehfunktionen hingegen wurden bisher wenig betrachtet. Insbesondere eine Untersuchung der veränderten physiologischen Eigenschaften der Retina und deren Konsequenzen auf kognitive Funktionen fehlen bisher.

In vorliegender Arbeit war es das Ziel, die Beziehung zwischen Sehschärfe sowie höheren visuellen Funktionen, nämlich von Lerneffekten während einer visuellen Suche und von visuellem Arbeits- bzw. Langzeitgedächtnis in Bezug auf Objekte, und den Veränderungen der elektrophysiologischen Aktivität der Retina, ausgelöst durch die Sehbehinderung, bei AMD-Patienten zu beschreiben. Es soll eine Brücke zwischen retinaler Verarbeitung und kognitiven Funktionen geschlagen werden. Realisiert wurde die Studie über eine Kooperation mit der Abteilung für Allgemeine Psychologie (Institut für Psychologie II) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Mit der Ausschreibung in einer örtlichen Zeitung, klinik-eigenen Patienten sowie über örtliche Berufsförderungswerke wurden Studienteilnehmer rekrutiert. Die ophthalmologische Charakterisierung der Patienten, ebenso wie die elektrophysiologischen Messungen von Patienten und Kontrollprobanden, erfolgten im Labor der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie der Universitätsaugenklinik Magdeburg. Im Anschluss sind die Daten zu Contextual Cueing und Natural Scenes in der Abteilung für Allgemeine Psychologie erhoben worden. Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits in *Journal of Vision* (Geringswald et al., 2013) sowie *Ophthalmic & Physiological Optics* (Herbik, Geringswald, Thieme, S. & Hoffmann, 2014) publiziert und auf der 22. Jahrestagung der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens (Herbik, Geringswald, Thieme, Pollmann & Hoffmann, 2014) vorgestellt. Ein weiterer Artikel befindet sich für das *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* (Geringswald, Herbik et al., 2015) im Druck.

#### 3.3.1 Methoden

##### Probanden

MfERG- und mfVEP-Messungen wurden an gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit AMD vorgenommen. Die Kontrollgruppe umfasste 16 altersentsprechende

---

<sup>1</sup>Bei dem *Amsler-Gitter* handelt es sich um einen einfachen Funktionstest in Form eines quadratischen Rastergitters, mit dem sich zentralen Gesichtsfeldbereiche des Auges auf Metamorphopsien prüfen lassen (Amsler, 1958)

Probanden, im Alter von 60 bis 73 Jahren (mittleres Alter: 67,3 Jahre, 12 weiblich). Alle Probanden wiesen eine insgesamt intakte Netzhaut mit zentraler Fixation und einem Dezimalvisus mit bester Korrektur von  $\geq 0,8$  [mittlere Sehschärfe (logMAR): -0,03] auf.

Insgesamt nahmen 16 Patienten im Alter von 66-76 Jahren [mittleres Alter: 71,2 Jahre, 7 weiblich; mittlere Sehschärfe (logMAR): 0,42] an der Studie teil, wobei jedoch nur für 14 Patienten mfERG-Ergebnisse vorliegen. Ein weiterer Patient musste von der Analyse der Natural Scenes ausgeschlossen werden, da er die Aufgabe monokular nur mit dem besseren Auge durchführen konnte. Einzelne Patientendetails sind Tabelle 3.1 zu entnehmen. Die AMD-Diagnose basierte auf einer ophthalmologischen Untersuchung, die folgendes einschloss: Spaltlampenuntersuchung, Optische Kohärenztomographie und Fundusfotographie. Es wurden nur Patienten ohne oder mit ausschließlich beginnender Katarakt in die Studie aufgenommen. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind dem Kapitel 2.1 zu entnehmen. Die optimale refraktive Korrektur und die Sehschärfe wurden in der Universitätsaugenklinik durch eine Optikerin entsprechend klinischer Standards (DIN 1451) mit einem Betrachtungsabstand von 5 Metern erhoben (MultiVisus, Version 7.12.0). Wurden weniger als 3 aus 5 Optotypen erkannt, so galt dies als Abbruchkriterium für die Sehschärfebestimmung. Standard weiß/weiß-Perimetrie (Programm: dG2, Goldmanngröße III, OCTOPUS Perimeter 101, Haag-Streit, Deutschland) und die funduskontrollierte Mikroperimetrie (Scanning Laser Ophthalmoscope, Stimulus-Helligkeit: 0 und 20 dB, Goldmanngröße III, SLO; Mikroperimeter, 4-2 Strategie, Goldmanngröße III, MP1) wurden genutzt, um Gesichtsfelddefekte und exzentrische Fixation zu bestimmen. Die im folgenden Abschnitt präsentierten Analysen und deren Ergebnisse wurden nur für jenes Auge durchgeführt, welches in der monokularen Contextual Cueing- bzw. Natural Scenes-Bedingung untersucht wurde (Geringswald et al., 2013; Geringswald, Herbig et al., 2015), um das Problem des Multiplen Testens zu vermeiden. Vier Patienten bzw. zwei Patienten war es nicht möglich, mit dem schlechteren Auge die Aufgabe zum Contextual Cueing bzw. zu den Natural Scenes auszuführen. Sie sind in Tabelle 3.1 entsprechend gekennzeichnet. Signifikante Zusammenhänge oder signifikante Trends in Verbindung mit dem Alter wurden für die relevanten Testparameter (Sehschärfe, Contextual Cueing, Natural Scenes, mfERG- und mfVEP-Daten) nicht beobachtet.

### **Contextual Cueing - Reize, Ablauf und Analyse**

Eine erster Abriss zum Paradigma des Contextual Cueing-Effektes ist Kapitel 2.5.1 zu entnehmen. Jedes Suchdisplay bestand aus einem schwarzen Target (ein um 90° oder 270° rotiertes T) und elf schwarzen Distraktoren (um 0, 90, 180 oder 270° rotierte Ls). Die zu durchsuchenden Objekte waren innerhalb einer 17,2° großen kreisförmigen Fläche auf einem grauen Hintergrund gleichverteilt. In jedem experimentellen Durchgang gab es zwei verschiedene Bedingungen: I. *Wiederholte* Bedingung: Festgelegte Positionen der Distraktoren, die über die einzelnen Blocks bestehen blieben, und zwölf zufällig gewählte Targetpositionen innerhalb der sie umgebenden Distraktoren. II. *Neue* Bedingung: zwölf zufällig gewählte Targetpositionen innerhalb der sie umgebenden Distraktoren. Deren Position wurde diesmal für jeden Block zufällig gewählt. Das Fixationskreuz bestand aus zwei schwarzen sich kreuzenden Linien, wobei zwei feinere Linien das gesamte Display

überspannten, um die Fixation zu erleichtern.

Die Sehschärfe der Patienten wurde nach den entsprechenden Refraktionsergebnissen optimal korrigiert. Während der Testung wurde eine Stirn- und Kinnstütze genutzt, um Kopfbewegungen während der Untersuchung zu minimieren. Die Probanden hatten die Aufgabe, ein nach links oder rechts gekipptes T zwischen L-förmigen Distraktoren zu suchen und die Orientierung des Targets via Knopfdruck zurückzumelden. Jeder Durchlauf startete mit der 500 ms dauernden Präsentation eines neutralen Bildes, gefolgt von der Präsentation des Fixationskreuzes für 1.000 ms und dem eigentlichen Suchdisplay. Dieses wurde so lange dargestellt, bis es zu einer Antwort durch den Probanden kam. Die Antwort wurde mit einer auditorischen Rückmeldung für *richtig* (2.000 Hz-Ton) und *falsch* (500 Hz-Ton) bestätigt. Die Probanden wurden instruiert, das Target möglichst schnell und genau zu finden. Zum ersten Termin erfolgte die visuelle Suche binokular, und in einem Zeitfenster von zwei Wochen wurden die Probanden mit ihrem schlechteren Auge erneut getestet. Der Untersuchung vorangegangen war eine Trainingsphase bestehend aus 24 Durchläufen, die zufällig generierte Displays enthielten. Die Targetpositionen dieser Trainingsphase wurden nicht nochmals für die eigentliche experimentelle Konfiguration genutzt. Das Hauptexperiment bestand aus 20 Blöcken mit jeweils 24 Durchläufen. Die Blöcke waren durch Pausen getrennt, deren Länge von den Probanden selbst bestimmt werden konnte. Der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe war zwischen AMD-Patienten und Kontrollprobanden gematcht.

Zur Analyse des Contextual Cueing-Effektes und um die statistische Power zu erhöhen, wurden die Suchzeiten zu vier Epochen, jede bestehend aus fünf Blöcken, zusammengefasst. Um eine normalisierte Variable des Lerneffektes zu erhalten, wurde einzeln die Differenz der gemittelten Reaktionszeiten zwischen neuen und wiederholten Displays berechnet. Im Anschluss wurde die absolute Differenz mit Hilfe der gemittelten Reaktionszeit der neuen Bedingung standardisiert. Im Kontrast zu einer Kontrollgruppe wurde für die AMD-Patientengruppe kein Lerneffekt während der monokularen Suche gefunden (ANOVA,  $p < 0,05$ ; Geringswald et al., 2013). Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Arbeit die monokularen Suchzeiten der Patienten als Parameter für das Contextual Cueing verwendet, d. h. der normalisierte Contextual Cueing-Effekt der letzten Epoche. Zusätzlich wurden die monokularen Suchzeiten, die Anzahl der Fixationen und die Suchwege der ersten Epoche verwendet, um den Zusammenhang mit der Sehbehinderung zu prüfen. Da sich die Parameter für die neuen und wiederholten Displays nicht signifikant voneinander unterschieden, wurden hierfür Mittelwerte über die jeweiligen Werte gebildet.

### **Natural Scenes - Reize, Ablauf und Analyse**

Eine Einführung zur Integration von Objekten in das Langzeitgedächtnis sowie zum visuellen Arbeitsgedächtnis ist dem Kapitel 2.5.2 zu entnehmen. Mittels der Software 3D Traumhaus Designer 9 Premium (Version V.489, Data Becker, Deutschland) wurden 48 Szenenbilder (zwölf pro Bedingung) für das Hauptexperiment und vier zusätzliche Übungsszenen kreiert. Jede Szene zeigte eine typische Inneneinrichtung eines

Raumes, beispielsweise Küche oder Wohnzimmer (siehe Abbildung 2.13), die zwischen zehn und 21 semantisch konsistente Alltagsobjekte enthielten. Bei den Targetobjekten handelte es sich um Einzelstücke, die über die Quadranten des Displays gleichverteilt wurden, um die Targetpositionen auszubalancieren. In einer zweiten Version dieser anfänglichen Szene wurde das Targetobjekt durch ein anderes ähnlich großes Objekt der gleichen semantischen Kategorie (z.B. lila birnen-förmige Kaffeetasse vs. silberfarbene zylinder-förmige Kaffeetasse). Das Szenenbild hatte eine Größe von  $22,8^\circ \times 17,1^\circ$  und wurde auf einem grauen Hintergrund präsentiert. Die Targetobjekte waren im Mittel  $2,29^\circ$  breit ( $SD = 0,98^\circ$ ) und  $2,49^\circ$  ( $SD = 1,25^\circ$ ) lang. Der erste Hinweisreiz hatte die Form eines ausgefüllten grünen Kreises mit einem Durchmesser von  $2,01^\circ$ . In der *validen* Hinweisbedingung wurde das Target von diesem Hinweisreiz komplett überdeckt. In der *invaliden* Bedingung wurde der Kreis zufällig in einem der drei anderen Quadranten, die nicht das Target enthielten, präsentiert. Bei dem zweiten Hinweisreiz handelte es sich um einen grünen Pfeil ( $3,02^\circ \times 3,02^\circ$ ), der eindeutig auf das entsprechende Zielobjekt zeigte. Insgesamt gliederte sich das Experiment in vier Bedingungen: I. Objekt bleibt gleich, Hinweisreiz valide; II. Objekt bleibt gleich, Hinweisreiz invalide; III. Objekt ändert sich, Hinweisreiz valide, IV. Objekt ändert sich, Hinweisreiz invalide. Das Fixationskreuz bestand aus zwei schwarzen sich kreuzenden Linien, wobei zwei feinere Linien das gesamte Display überspannten, um die Fixation zu erleichtern.

Die Sehschärfe der Patienten wurde nach den entsprechenden Refraktionsergebnissen optimal korrigiert. Die Aufgabe der Probanden war es, via Knopfdruck anzugeben, ob ein Targetobjekt aus der betrachteten Anfangsszene in der folgenden Testszene das gleiche Objekt war oder ob es sich verändert hatte. Dabei wurden sie instruiert, sich aus der Anfangsszene so viele Objekte wie möglich zu merken und nach der Präsentation des zweiten grünen Hinweisreizes (Pfeil) zu antworten. Die Antwort wurde mit einer auditorischen Rückmeldung bestätigt (richtig - 2.000 Hz-Ton; falsch - 500 Hz-Ton). Jeder Sitzung ging eine Trainingsphase mit vier Beispielszenen voraus. Die einzelnen Durchläufe starteten mit der Präsentation eines neutralen Displays (1.000 ms), gefolgt vom Fixationskreuz (1.000 ms), der Ausgangsszene (20 s), Präsentation des ersten Hinweisreizes (250 ms), erneute Präsentation der Ausgangsszene (200 ms), Maskierung der Szene (200 ms) und der Testszene. Die einzelnen Durchläufe waren durch von den Probanden selbstbestimmte Pausen voneinander getrennt. Zum ersten Termin erfolgte die Durchführung des Experimentes binokular, und innerhalb eines Zeitraumes von zwei Wochen wurden die Patienten erneut monokular, mit ihrem schlechteren Auge, getestet.

Zur Analyse des visuellen Arbeits- bzw. Langzeitgedächtnisses wurde ein Sensitivitätsmaß  $A'$  (Snodgrass & Corwin, 1988) für jeden Probanden und die valide bzw. invalide Hinweisreizbedingung berechnet, welches die Detektion der Veränderung durch den Probanden widerspiegelt. Der Wertebereich dieses Sensitivitätsmaßes reichte von 0,5 (Zufall) bis 1,0 (perfekte Sensitivität). In der monokularen Testbedingung wurde die Aufgabe von den Patienten mit dem schlechteren Auge ausgeführt, da sich die Auswirkung einer verminderten fovealen Funktionsfähigkeit auf das Langzeitgedächtnis besonders unter dieser Bedingung bemerkbar macht. Deshalb wurden in vorliegender Arbeit die monokularen Sensitivitätsmaße der validen Bedingung als Einflussgröße

des visuellen Arbeitsgedächtnisses bzw. der invaliden Bedingung als Einflussgrösse des visuellen Langzeitgedächtnisses genutzt.

### **MfERG - Reize, Ablauf und Analyse**

Das Reizmuster setzte sich aus 103 mit Exzentrizität skalierten Hexagonen [siehe Abbildung 3.18 links; Skalierungsfaktor: 24; horizontaler Radius:  $27,9^\circ$ , Exzentrizitätsspanne für jeden einzelnen Ring vom Zentrum zur Peripherie (Hexagonanzahl pro Ring, Abbildung 3.17):  $1,0^\circ$  (1),  $3,2^\circ$  (6),  $6,5^\circ$  (12),  $11,0^\circ$  (18),  $16,7^\circ$  (24),  $23,1^\circ$  (30),  $27,9^\circ$  (12)] zusammen, so dass die mfERGs von 103 einzelnen Gesichtsfeldorten abgeleitet werden konnten. Die voneinander unabhängige Blitzreizung folgte einer m-Sequenz (Sutter, 1991), welche aus einer pseudorandomisierten Abfolge von „0“ und „1“ Zuständen [„0“: kein Blitz ( $3,0 \text{ cd/m}^2$ ), „1“: Blitz ( $200 \text{ cd/m}^2$ )] bestand. Eine Detailbeschreibung des mfERGs ist Kapitel 2.2.1 zu entnehmen. Es wurde eine m-Sequenz-Länge von  $2^{14}-1$  Schritten (Einzelschritt: 13,3 ms) verwendet, woraus sich eine Gesamtdauer pro Messung von 3:38 Minuten ergab. Die Messungen waren in 16 einander überlappende Segmente (Einzelsegment: ca. 14s) unterteilt. Damit wurde den Patienten die Fixation erleichtert und es erlaubte zusätzlich, nach jedem Segment Blinzelpausen einzulegen. Durchläufe, die Störungen aufgrund von Blinzlern oder Augenbewegungen enthielten, wurden gelöscht und wiederholt. Abgeleitet wurde in Mydriasis (Tropicamide  $5 \text{ mgmL}^{-1}$ ) entsprechend der Empfehlungen des ISCEV-Standards (Hood et al., 2012). Für den Komfort der Patienten wurde zusätzlich ein Tropfen eines Lokalanästhetikums (Oxybuprocainhydrochloride  $4 \text{ mgmL}^{-1}$ ) getropft.

Informationen zur Mess-Software VERIS 5.01.12X Science sind dem Kapitel 2.6.1 und Details zu den Messelektroden dem Kapitel 2.2.1 zu entnehmen. Die Signale wurden mittels eines physiologischen Verstärkers (GrassModel 12) um 100.000-fach verstärkt, bandpass-gefiltert (Hochpass: 3 Hz, Tiefpass: 100 Hz) und mit 1.200 Hz digitalisiert.

Es wurden die Kerne 1. Ordnung mit VERIS 5.01.12X extrahiert. Wie für die Analyse von mfERGs empfohlen, wurden zwei Wiederholungen eines Algorithmus zur Artefaktentfernung mit VERIS angewendet. Zu beachten ist, dass bei der Nutzung der Standardeinstellungen zur Auswertung der mfERGs in VERIS die Möglichkeit besteht, den SNR-Schätzer des Rauschens „falsch“ zu bewerten. Aus diesem Grund wurde in der hier vorliegenden Arbeit zusätzlich zur Auswertung mit den Standardeinstellungen in einer zweiten Analyse von der Artefaktunterdrückung im Rauschfenster Gebrauch gemacht. Alle nachfolgenden Analysen wurden in der Software IGOR 6.21 (Kapitel 2.6.2) erstellt. Die Antworten wurden digital gefiltert (Tiefpass: 100 Hz) und ein Baseline-Wert für die Amplitudenbestimmung berechnet. Dieser definierte sich über den Mittelwert der Amplituden aus einem Zeitfenster (etwa 0 bis 10 ms nach Reizbeginn) vor Eintritt der eigentlichen Antwort auf den präsentierten Reiz. Im Anschluss wurde dieser Wert von den aufgezeichneten Amplituden vor deren eigentlicher Beschreibung und Berechnung der Grand Means abgezogen. Zur Erhebung von exzentrizitätsabhängigen Effekten wurden die Einzelantworten jedes Exzentrizitätsringes separat voneinander gemittelt (Abbildung 3.17; Antwortanzahl zugehörig zu jeweils einem der sieben Ringe vom Zentrum zur



Peripherie gesehen: 1, 6, 12, 18, 24, 30 und 12). Zur besseren Vergleichbarkeit mit berechneten mfVEP-Daten wurden für die mfERGs die RMS-Werte in einem Signal- und einem Rauschfenster (0-80 ms bzw. 200-280 ms) aller 103 getesteter Gesichtsfeldorte berechnet.

$$RMS_{Signal} = \left[ \sum_{t=0}^{80} (R_t - \mu_{0-80ms})^2 / m \right]^{0.5} \tag{3.12}$$

$$RMS_{Rauschen} = \left[ \sum_{t=200}^{280} (R_t - \mu_{200-280ms})^2 / m \right]^{0.5} \tag{3.13}$$

Daraus wurden die SNRs der mfERG-Antworten für jeden der 103 Gesichtsfeldorte und für jeden Patienten berechnet.

$$SNR = \frac{RMS_{Signal\ i}}{\sum_{i=1}^{103} RMS_{Rauschen\ i} / n} \tag{3.14}$$

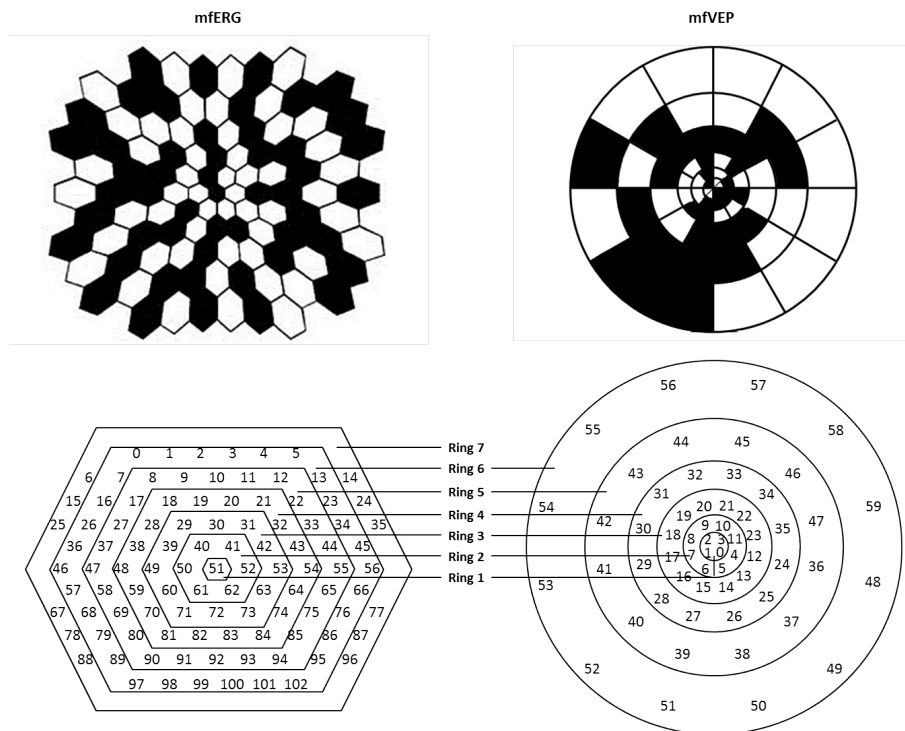


Abbildung 3.17: Zuordnung der nummerierten Einzelfelder zu den exzentritätsabhängigen Ringmittelwerten des mfERGs (links) & mfVEPs (rechts). Das mfVEP ist zum besseren Verständnis mit seinen 60 Segmenten ohne die zur Generierung der Antworten notwendige 4x4-Felderunterteilung (vgl. Abbildung 3.18) dargestellt.

### MfVEP - Reize, Ablauf und Analyse

Bei dem Reiz zur Messung der mfVEPs handelte es sich um ein kreisförmiges Schachbrettmuster (Abbildung 3.18, rechts) mit einem Durchmesser von 48,6°. Dieses Muster

unterteilte sich in 60 Reizorte, jeder bestehend aus einem 4x4 Felder großen Schachbrett. Die radiale Ausdehnung der Felder war nach zunehmender Exzentrizität skaliert, von  $1,3^\circ$  im Zentrum bis zu  $7,3^\circ$  in der Peripherie [(Radius:  $24,3^\circ$ , Exzentrizitätsspanne für jeden einzelnen Ring vom Zentrum zur Peripherie (Anzahl der Gesichtsfeldorte pro Ring, Abbildung 3.17):  $1,3^\circ$  (4),  $3,2^\circ$  (8),  $6,5^\circ$  (12),  $11,3^\circ$  (12),  $17,0^\circ$  (12),  $24,3^\circ$  (12)]. Es wurde eine m-Sequenz-Länge mit  $2^{15}-1$  Elementen (32.767) verwendet. Die Minimaldauer eines „Zustands“ betrug 13,3 ms, woraus eine Dauer von etwa 7 Minuten eines einzelnen Messblocks resultierte. Die jeweiligen Blöcke waren in 16 einander überlappende Segmente (Dauer Einzelsegment: ca. 27 s) unterteilt. Durchläufe, die Störungen aufgrund von Blinzlern oder Augenbewegungen enthielten, wurden gelöscht und wiederholt. In Übereinstimmung mit den ISCEV-Standards (Odom et al., 2010) wurden mfVEPs mit spielender Pupille abgeleitet.

Genauere Angaben zu Elektroden, deren Position und Anbringung sind in Kapitel 2.2.2 dargestellt. Abgeleitet wurde mit der Mess-Software VERIS 5.01.12X Science. Das EEG wurde durch einen physiologischen Verstärker potenziert, bandpass-gefiltert (Hochpass bzw. Tiefpass: 3 bzw. 100 Hz) und mit 1.200 Hz digitalisiert.

Die Kerne 2. Ordnung sind mit VERIS extrahiert worden. Alle weiteren Analysen wurden mit IGOR 6.21 (Kapitel 2.6.2) durchgeführt. Die Signale wurden digital bandpass-gefiltert mit einem Hochpass von 3 Hz und einem Tiefpass von 30 Hz. Zusätzlich sind die Antworten der zwei Wiederholungen jedes Auges gemittelt worden. Zur Auswertung wurden die RMS-Werte jedes einzelnen der 60 Gesichtsfeldorte in einem Signal- (45-150 ms) und einem Rauschfenster (425-530 ms) bestimmt. Im Anschluss daran wurden daraus die SNRs der Antworten berechnet (vgl. Kapitel 3.1). Um Gesichtsfeldtopographien der Antworten und entsprechend zugehörige Analysen abbilden zu können, wurden die SNRs des Maximalkanals (Kapitel 2.6; Hood et al., 2002; Kaltwasser, Horn, Kremers, Jünemann & Bergua, 2011) genutzt. Insbesondere bei Patientenmessungen, die sich oftmals durch eine schlechte Signalqualität auszeichnen, ist die Nutzung mehrerer Kanäle bei der mfVEP-Ableitung von Vorteil und erhöht deren Sensitivität. Dadurch kann für jeden einzelnen Gesichtsfeldort aus der Kombination der Kanäle, das maximale SNR und damit die beste kortikale Antwort für den jeweiligen Ort ausgewählt werden.

Ringmittelwerte wurden mittels der logarithmierten SNRs berechnet, da diese normalverteilt sind. Eine schematische Darstellung der Zuordnung der einzelnen Felder zu einem der sechs jeweiligen Exzentrizitätsringe ist in Abbildung 3.17 zu sehen.

### **Elektrophysiologie - Allgemeines Procedere**

Zur Reizpräsentation und Messung wurde VERIS 5.01.12X genutzt. Die Patienten betrachteten die Reize durch eine Kamera in einem Abstand von 50 cm auf einem Monitor (Kapitel 2.3). Um die Messung möglichst bequem für die Patienten zu gestalten und Kopfbewegungen zu vermeiden, konnten die Patienten ihren Kopf in einer Kinnstütze ablegen. Die Reize (Mittlere Helligkeit:  $102 \text{ cd/m}^2$ , Kontrast: 97,04%) wurden auf einem grauen Hintergrund (Helligkeit:  $102 \text{ cd/m}^2$ ) präsentiert. Die Patienten hatten

die Aufgabe, während der Messung ein zentrales weißes Kreuz zu fixieren, welches das gesamte Display überspannte (Abbildung 3.18). Die Patienten ohne Zentralskotom sollten das Zentrum des Kreuzes fixieren, wohingegen die Patienten mit einem zentralen Gesichtsfelddefekt instruiert wurden, ihr Zentralskotom über die Kreuzung der Linien zu platzieren. MfERGs und mfVEPs wurden in voneinander unabhängigen Sitzungen

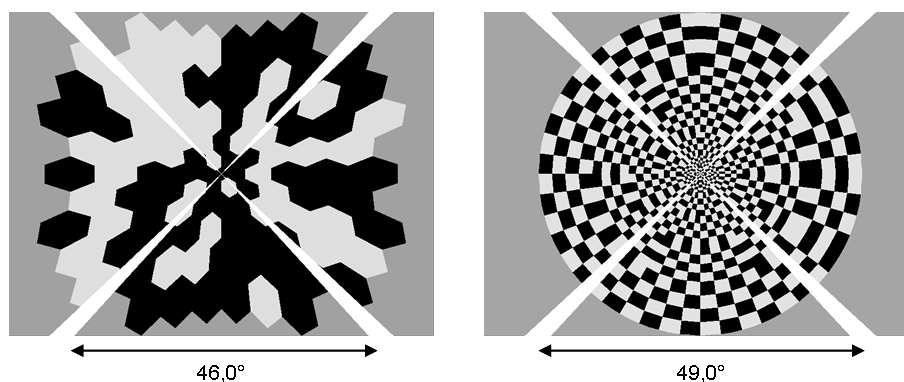


Abbildung 3.18: Darstellung der Reizmuster, die zur Ableitung von mfERG (links) und mfVEP (rechts) in Experiment III genutzt wurden. Der Einfachheit halber sind die Antworten in den Abbildungen 3.19, 3.21 und 3.22 in äquidistanter Weise präsentiert, wenn auch die Abtastung nicht äquidistant erfolgte.

mit einer Dauer von 1 bzw. 1,5 Stunden gemessen. Abgeleitet wurden jeweils zwei Wiederholungen, monokular von beiden Augen, in einem ausbalanciertem Design (A-B-B-A oder B-A-A-B Schema). Wie in Jurklies, Weismann, Husing, Sutter und Bornfeld (2002) beschrieben, wurden in beiden Messungen die Reize durch eine Infrarot-Kamera (VERIS Refraktions-/Kameraeinheit) betrachtet, um die Fixation beurteilen und die Korrektur der Sehschärfe durchführen zu können.

### 3.3.2 Statistik

Zur Bestimmung der Patientencharakteristik wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit den Faktoren *Gruppe* (Kontrollen vs. Patienten) und *Exzentrizität* (jeweils 7 bzw. 6 Exzentrizitätsringe für mfERG bzw. mfVEP) mit der Software SPSS 21 berechnet. Analysiert wurden die ANOVAs für die einzelnen Tal-zu-Gipfel-Amplituden für P1, die sich aus der Differenz von N1 und P1 ergaben, sowie die entsprechenden P1-Gipfelzeiten des mfERGs und die individuellen SNR-Werte des mfVEPs. Bei signifikanten Effekten wurden diese post-hoc mit *t*-Tests in SPSS 21 genauer betrachtet und für multiples Testen mit der Bonferroni-Holm-Korrektur (Holm, 1979) korrigiert.

Die gesamten sich anschließenden quantitativen Analysen zur Kombination mit höheren Sehfunktionen wurden mit den logarithmierten SNR-Daten durchgeführt, da diese normalverteilt sind (Hood, Odel & Winn, 2003; Hood, Zhang & Winn, 2003). Pearson-Korrelationskoeffizienten wurden mit der Software SPSS 21 berechnet, um gleichzeitig die statistische Signifikanz der Werte zu prüfen. In den einzelnen Übersichtstabellen zur

Darstellung der Ergebnisse wird auf den Determinationskoeffizienten  $r^2$  zurückgegriffen. Er definiert sich aus dem quadrierten Korrelationskoeffizienten  $r_{xy}$  und beschreibt den Anteil der gemeinsamen Varianz beider Merkmale an der Gesamtvarianz von 1. Man kann diese gemeinsame Varianz auch als Varianz des Merkmals X, die durch das Merkmal Y „erklärt“ wird, betrachten. Aufgrund der Mehrfach-Testungen wurde auf multiples Testen mit der Bonferroni-Holm-Methode korrigiert (Holm, 1979). In den Abschnitten „Zusammenhang zwischen Sehschärfe und mfERG bzw. mfVEP“ sowie „Beziehung zwischen kognitiven Funktionen und mfERG bzw. mfVEP“ sind im Text und in den Tabellen die unkorrigierten originalen  $p$ -Werte angegeben, wobei die Größen, die nach der Korrektur signifikant verblieben, mit „ $p_{korrigiert}$ “ zusätzlich aufgeführt wurden. Folgende Korrelationskoeffizienten wurden berechnet:

- zwischen Sehschärfe (logMAR) und den jeweiligen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs jeder Exzentrizität,
- zwischen Sehschärfe und Suchzeiten, Fixationsanzahl sowie Suchwegen aus Epoche 1 des Experimentes zum Contextual Cueing,
- zwischen Suchzeiten, Fixationsanzahl und Suchwegen aus Epoche 1 des Experimentes zum Contextual Cueing und den einzelnen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs,
- zwischen Contextual Cueing-Effekt der vierten Epoche und den jeweiligen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs der einzelnen Exzentrizitäten sowie
- zwischen dem Sensitivitätsmaß  $A'$  der Natural Scenes-Aufgabe und den jeweiligen mfERG- und mfVEP-SNRs jeder Exzentrizität.

Außerdem wurden mit SPSS 21 schrittweise lineare Regressionen, deren Normalverteilung der Residuen ebenfalls mit SPSS 21 überprüft wurde, berechnet für:

- Sehschärfe und den einzelnen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs,
- Contextual Cueing-Effekt der 4. Epoche und den einzelnen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs sowie
- Natural Scenes und den einzelnen mfERG- bzw. mfVEP-SNRs.

Patient	Sex	Alter (Jahre)	Differentialdiagnose	Sehschärfe		Skotomdurchmesser	Fixation
				logMAR (DV)	[°] (horizontal, vertikal)		
P01	M	68	nicht-nevovaskulär	1,22 (0,06)	5, 5 <sup>#</sup>	zentral	
P02	W	68	nicht-nevovaskulär	0,1 (1,8)	relativ	zentral	
P03	M	70	nicht-nevovaskulär	0,4 (0,4)	relativ	zentral	
P04	M	67	nicht-nevovaskulär	1,0 (0,1)	40, 45	exzentrisch	
P05	M	68	nicht-nevovaskulär	0,6 (0,25)	18, 20	temporal	
P06	M	76	nicht-nevovaskulär	0,2 (0,63)	relativ	exzentrisch	
P07	W	69	nicht-nevovaskulär	0,2 (0,63)	relativ	temporal	
P08 <sup>b</sup>	W	76	nicht-nevovaskulär	0,0 (1,0)	relativ	ventral	
P09	W	74	nevovaskulär	0,6 (0,25)	relativ	zentral	
P10 <sup>b</sup>	W	66	nevovaskulär	0,0 (1,0)	relativ	zentral	
P11 <sup>a</sup>	M	74	nicht-nevovaskulär	0,0 (1,0)	0	zentral	
P12	M	70	nevovaskulär	1,0 (0,1)	relativ	zentral	
P13	W	70	nevovaskulär	0,8 (0,16)	7, 5	exzentrisch	
P14	M	75	nevovaskulär	1,0 (0,1)	relativ	temporal	
P15	W	75	nevovaskulär	0,3 (0,5)	relativ	zentral	
P16	M	73	nevovaskulär	0,7 (0,2)	relativ	zentral	
			nevovaskulär	0,6 (0,25)	relativ	exzentrisch	
						temporal	

<sup>a</sup>Contextual Cueing: besseres Auge; Natural Scenes: schlechteres Auge

<sup>b</sup>Contextual Cueing/Natural Scenes: besseres Auge

Tabelle 3.1: Überblick der getesteten Patienten mit AMD. Beschrieben wird nur das in der Studie getestete Auge. Die Angaben zur Fixation basieren auf der funduskontrollierten Perimetrie (zentral - nicht-funduskontrollierte Perimetrie). (DV = Dezimalvisus; Skotomdurchmesser: „0“ = kein absolutes bzw. „relativ“ = relatives Zentralskotom, # = zweigeteiltes Skotom um die Fovea).

### 3.3.3 Ergebnisse

#### Patientencharakteristik

In Tabelle 3.1 sind die untersuchten Patienten im Einzelnen für das getestete Auge charakterisiert. Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patientengruppe und deren Sehschärfe ergab keinerlei signifikante Ergebnisse. Dabei waren neun Patientenaugen von einer nicht-exsudativen AMD und acht Patientenaugen von einer exsudativen AMD betroffen. Für das Contextual Cueing- bzw. Natural Scenes-Experiment mussten drei bzw. zwei Patienten ihr besseres Auge verwenden. Einer dieser Patienten führte das Contextual Cueing-Experiment mit seinem besseren, das Natural Scenes-Experiment jedoch mit seinem schlechteren Auge durch. In vier Patientenaugen war ein absolutes Zentralskotom vorhanden, wobei davon drei Patienten eine exzentrische Fixation ausgebildet hatten. Ein Patient mit relativem Skotom fixierte ebenfalls exzentrisch. Werte des Mittleren Defektes reichten von -0,8 bis 20,0 dB (Mittelwert Mittlerer Defekt: 6,3 dB).

#### MfERG bei altersbedingter Makuladegeneration

Ein Vergleich der mfERG-Antworten der Patienten- und Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.19 A, rechts) an jeweils 14 Patienten- bzw. Kontrollaugen zeigt eine deutliche Reduktion der Amplituden für Patienten insbesondere im zentralen Bereich. Bedingt werden diese herabgesetzten Antworten durch pathologische Veränderungen im zentralen Netzhautbereich der Patienten. Korrespondierend zu den topographischen Grand Means sind die exzentrizitätsabhängigen Ringmittelwerte der mfERG-Antworten der Patienten im Gegensatz zu den mfERG-Antworten der Kontrollen im Zentrum stark herabgesetzt. Eine zweifaktorielle ANOVA der Amplituden (P1) des mfERGs innerhalb der gesamten Patienten- und Kontrollgruppe ergab signifikante Effekte sowohl für den Faktor *Gruppe* [ $F(1,181) = 51,07, p < 0,001$ ] als auch *Exzentrizität* [ $F(6,181) = 5,91, p < 0,001$ ], jedoch nicht für die Interaktion. Im Anschluss daran durchgeführte *t*-Tests für unabhängige Stichproben inklusive der Korrektur auf multiples Testen ergaben folgende signifikante Unterschiede zwischen gesamter Patienten- und Kontrollgruppe: Ring 1 - ( $p = 0,002$ ), Ring 2 - ( $p = 0,006$ ) und Ring 3 - ( $p = 0,02$ ).

Zur genaueren Betrachtung des Einflusses der Sehschärfe und der retinalen Funktionsfähigkeit wurden die Patienten in Gruppen mit hohem und niedrigem Visus unterteilt. Für die Gruppe der Patienten mit noch guter Sehschärfe wurde im Rahmen einer zweifaktoriellen ANOVA ausschließlich der Faktor *Gruppe* [ $F(1,84) = 17,45, p < 0,001$ ] bzw. für die Patienten mit geringem Visus beide Faktoren (*Gruppe*: [ $F(1,84) = 46,10, p < 0,001$ ], *Exzentrizität*: [ $F(6,84) = 8,62, p < 0,001$ ]) signifikant. In den folgenden post-hoc durchgeführten *t*-Tests der P1-Amplituden fanden sich nach der Korrektur auf multiples Testen keine signifikanten Ergebnisse für die Patienten mit hohem Visus. Patienten mit geringem Visus unterschieden sich jedoch signifikant für Ring 1 ( $p = 0,012$ ) und Ring 2 ( $p = 0,007$ ) in den P1-Amplituden von entsprechenden Kontrollprobanden (Abbildung 3.19, C).

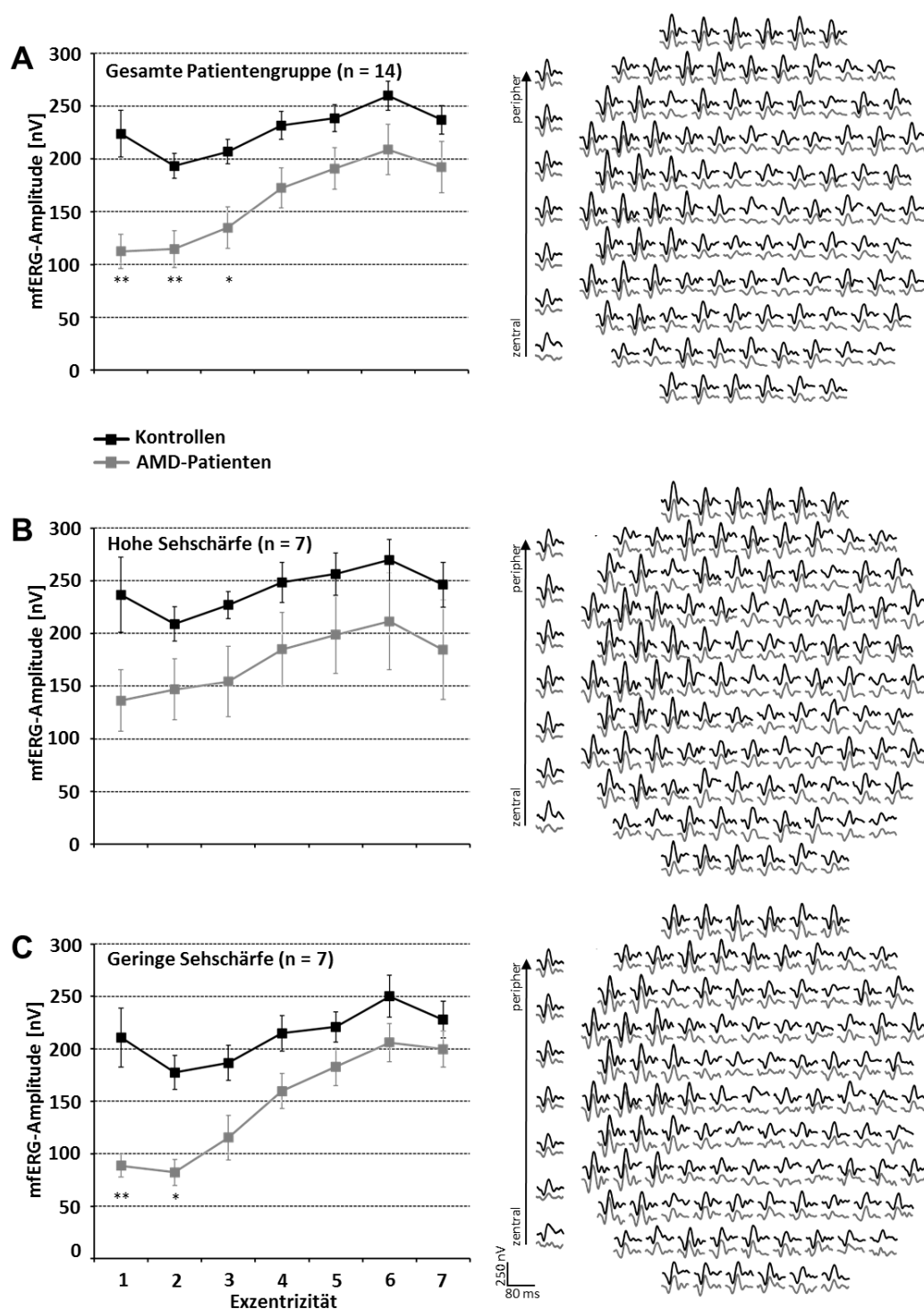


Abbildung 3.19: Vergleich der P1-Amplituden des mfERGs (Mittelwert  $\pm$  SEM) von Kontrollen (schwarz) und AMD-Patienten (grau) in Abhängigkeit der Exzentrizität innerhalb der gesamten Gruppe (A,  $n = 14$ ) sowie mit hoher (B,  $n = 7$ ) und geringer Sehschärfe (C,  $n = 7$ ). Rechts abgebildet sind die Grand Means der mfERGs gemittelt für die jeweilige Exzentrizität sowie als Projektion zu ihrem entsprechenden Gesichtsfeldort für Kontrollen (schwarz) und Patienten (grau). Signifikanzniveaus: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ . Genaue Signifikanzwerte sind dem Abschnitt „MfERG und altersbedingte Makuladegeneration“ zu entnehmen.

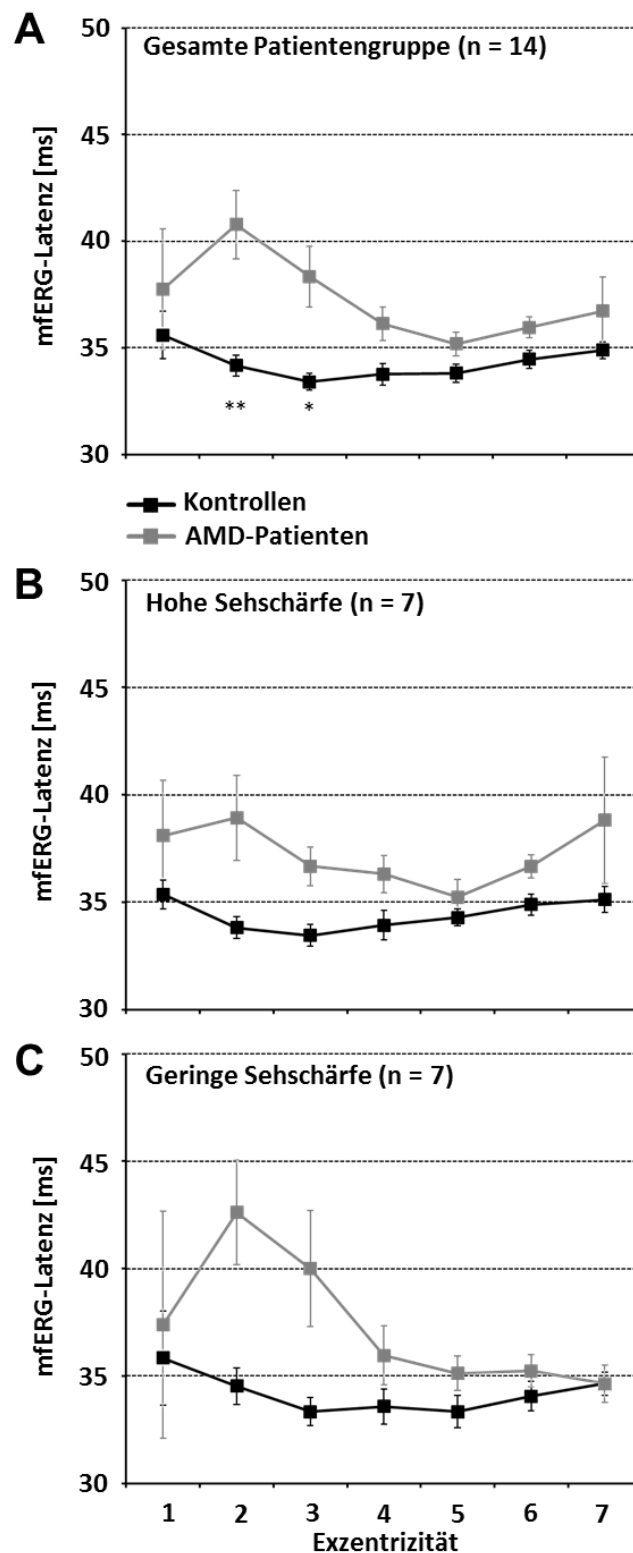


Abbildung 3.20: Vergleich der mfERG-Gipfelzeiten der P1-Amplitude (Mittelwert  $\pm$  SEM) von Kontrollen (schwarz) und AMD-Patienten (grau) in Abhängigkeit der Exzentrizität innerhalb der gesamten Gruppe (A,  $n = 14$ ) sowie mit hoher (B,  $n = 7$ ) und geringer Sehschärfe (C,  $n = 7$ ). Signifikanzniveaus: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ . Genaue Signifikanzwerte sind dem Abschnitt „MfERG und altersbedingte Makuladegeneration“ zu entnehmen.



Die Untersuchung von Effekten der P1-Gipfelzeiten ergab ausschließlich einen signifikanten Effekt für den Faktor *Gruppe* [ $F(1,181) = 22,91, p < 0,001$ ] in der gesamten Patientengruppe. Unterschiede in den Gipfelzeiten zwischen Patienten und Kontrollen verblieben in auf multiples Testen korrigierten anschließenden *t*-tests signifikant für Ring 2 ( $p = 0,007$ ) und Ring 3 ( $p = 0,018$ ). Dies bedeutet, dass es in AMD-Patienten zu einer Verzögerung in der Ausbildung von retinalen Potentialen kommt. Wurde die komplette Patientengruppe nach hohem bzw. geringem Visus entsprechend unterteilt und die P1-Gipfelzeiten erneut getestet, so erwies sich in der zweifaktoriellen ANOVA lediglich der Faktor *Gruppe*, nämlich I. Sehschärfe  $> 0,5$ : [ $F(1,84) = 16,53, p < 0,001$ ] bzw. II. Sehschärfe  $< 0,5$ : [ $F(1,84) = 8,87, p = 0,004$ ] als signifikant. Post-hoc-*t*-Tests zeigten keinerlei signifikante Ergebnisse mehr nach erfolgter Korrektur auf multiples Testen.

### MfVEP bei altersbedingter Makuladegeneration

Der Vergleich der mfVEP-Antworten der Patienten- und Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3.21, rechts) an jeweils 16 Patienten- bzw. Kontrollaugen zeigte insbesondere für Patienten mit geringer Sehschärfe eine Herabsetzung der Antworten im zentralen Bereich. Eine zweifaktorielle ANOVA der SNRs des mfVEPs innerhalb der gesamten Patienten- und Kontrollgruppe zur detaillierten Betrachtung der Beziehung zwischen Sehfunktion und kortikalen Antworten ergab signifikante Effekte für den Faktor *Gruppe* [ $F(1,180) = 45,03, p < 0,001$ ] und die Interaktion der Faktoren *Gruppe* x *Exzentrizität* [ $F(5,180) = 5,43, p < 0,001$ ], jedoch nicht für den Faktor *Exzentrizität*. Im Anschluss durchgeführte *t*-Tests für unabhängige Stichproben, die auf multiples Testen korrigiert wurden, ergaben signifikante Unterschiede zwischen gesamter Patienten- und Kontrollgruppe in Ring 1 ( $p < 0,001$ ) und Ring 2 ( $p < 0,001$ ), nicht aber in Ring 3 bis 6. Reduzierte Amplituden deuten sich zwar in AMD-Patienten schon zeitig an (Abbildung 3.21, A), scheinen aber aufgrund der noch vorhandenen guten Sehschärfe zunächst keine massiven Auswirkungen auf die kortikale Funktionsfähigkeit zu haben.

Um die Relevanz der Sehschärfe eingehender zu untersuchen, wurden zweifaktorielle ANOVAs und post-hoc Mittelwertvergleiche innerhalb der nach Sehschärfe (hoch bzw. niedrig) aufgeteilten Patientengruppe im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollprobanden berechnet. In der Patientengruppe mit hoher Sehschärfe ergab sich ein signifikanter Effekt des Faktors *Exzentrizität* [ $F(5,84) = 2,58, p = 0,032$ ], jedoch nicht für den Faktor *Gruppe* und die Interaktion. Post-hoc-*t*-Tests korrespondieren mit diesem Ergebnis und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Der Faktor *Gruppe* [ $F(1,84) = 80,40, p < 0,001$ ] und die Interaktion von *Exzentrizität* und *Gruppe* [ $F(5,84) = 5,87, p < 0,001$ ] waren hingegen signifikant in Patienten mit niedrigem Visus. Ring 1 bis 3 (Ring 1:  $p < 0,001$ , Ring 2:  $p < 0,001$ , Ring 3:  $p = 0,044$ ) zeigten auch nach der Korrektur auf multiples Testen signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in post-hoc durchgeführten *t*-Tests. Das Ausmass der Reduktion der kortikalen Antworten ist demnach von der Sehschärfe abhängig.

Sowohl für mfERGs als auch mfVEPs wurde zusätzlich eine Analyse der Beziehung der jeweiligen SNR-Werte mit der Skotomgröße bzw. dem Mittleren Defekt in Abhän-

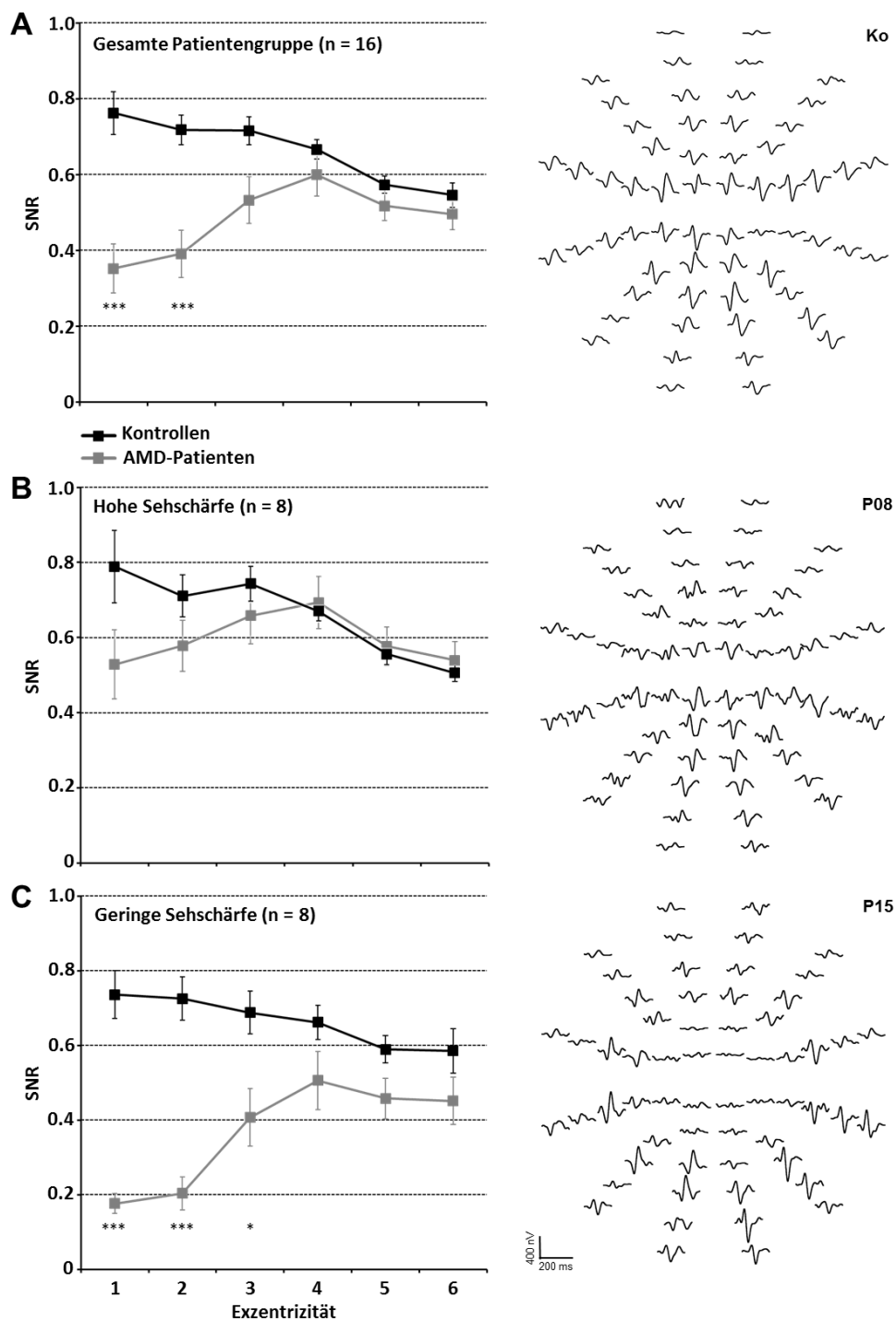


Abbildung 3.21: Vergleich der mfVEP-Antworten (logarithmiertes SNR; Mittelwert  $\pm$  SEM) von Kontrollen (schwarz) und AMD-Patienten (grau) in Abhängigkeit der Exzentrizität innerhalb der Gesamtgruppe (A, n = 16) sowie mit hoher (B, n = 8) und geringer Sehschärfe (C, n = 8). Rechts abgebildet sind die mfVEP-Antworten als Projektion zu ihrem entsprechenden Gesichtsfeldort für drei Studienteilnehmer: (A) eine gesunde Kontrolle, (B) P08 mit hoher (logMAR = 0,0) sowie P15 mit geringer Sehschärfe (logMAR = 0,7). Die mfVEP-Antworten der Patienten mit geringer Sehschärfe waren insbesondere im Zentrum reduziert. Signifikanzniveaus: \*p < 0,05, \*\*\*p < 0,001. Genaue Signifikanzwerte sind dem Abschnitt „MfVEP und altersbedingte Makuladegeneration“ zu entnehmen.

gigkeit von der Exzentrizität durchgeführt (vgl. Tabelle 3.2). In die Berechnung der Korrelationswerte von mfERG- bzw. mfVEP-SNR mit Skotomgröße gingen nur die AMD-Patienten mit absolutem Skotom ein ( $n = 4$ ). Beobachtete Korrelationen des Mittleren Defektes mit ausschließlich den SNR-Werten (Ring 3, 4 und 6) des mfVEPs waren nach Korrektur auf multiples Testen nicht von Bestand. Ursache dafür könnte die Abhängigkeit der Korrelationen von dem Bereich, den die Parameter, die in die Analyse eingehen, umfassen, sein. Zur weiteren Charakterisierung der Zusammenhänge von altersbedingter Makuladegeneration und daraus resultierender eingeschränkter Sehfunktionen mit retinaler (mfERG) bzw. kortikaler (mfVEP) Aktivität wurden die Patienten anhand des Medians der Sehschärfe (0,5) in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit hoher und geringer Sehschärfe.

		Exzentrizität						
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6	Ring 7
mfERG & Skotom	$r^2$	0,04	0,17	0,03	0,05	0,20	0,21	0,30
	$p$	0,79	0,58	0,83	0,78	0,55	0,54	0,45
mfERG & MD	$r^2$	<0,01	<0,01	0,07	0,06	0,06	0,08	0,08
	$p$	0,83	0,77	0,36	0,38	0,39	0,34	0,31
mfVEP & Skotom	$r^2$	0,80	0,84	0,71	0,62	0,57	0,36	
	$p$	0,10	0,083	0,16	0,21	0,24	0,40	
mfVEP & MD	$r^2$	0,06	0,13	0,36	0,31	0,24	0,33	
	$p$	0,37	0,17	0,019	0,025	0,054	0,019	

Tabelle 3.2: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Korrelationen der SNRs des mfERGs und des mfVEPs mit der Skotomgröße (Skotom) sowie dem Mittleren Defekt (MD) in Abhängigkeit von der Exzentrizität.*

### Zusammenhang zwischen Sehschärfe und mfERG bzw. mfVEP

An dieser Stelle ist kurz darauf hinzuweisen, dass in die in den nachfolgenden Abschnitten beschriebenen Auswertungen ausschließlich Patienten- und keine Kontrolldaten einbezogen wurden.

In einer weiterführenden Analyse der Patientendaten wurde die Abhängigkeit der Sehschärfe (Visus) von den SNRs des mfERG mittels einer stufenweisen Regressionsanalyse für jede Exzentrizität am gesamten Datensatz überprüft. Signifikante Effekte wurden nicht gefunden und dementsprechend erreichten die einzelnen Korrelationswerte von Sehschärfe und SNR keine signifikanten Werte (Abbildung 3.23). Die stärkste, aber nicht-signifikante, Korrelation wurde für Ring 2 ( $r^2 = 0,27$ ,  $p = 0,059$ ) beobachtet. Auch nach dem Ausschluss der Patienten mit exzentrischer Fixation ( $n = 4$ ) fanden sich keinerlei signifikante Effekte. Zusammengefasst sind die Ergebnisse in Tabelle 3.3

dargestellt. Mittels stufenweiser Regression wurde erneut der Zusammenhang der SNRs des mfERGs für jede Exzentrizität am gesamten Datensatz berechnet, wenn im Rahmen der SNR-Bestimmung der mfERGs eine Artefaktunterdrückung auch im Zeitfenster für das Rauschen erfolgte. Im Gegensatz zu oben berichteten Ergebnissen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sehschärfe und SNR für Ring 2 des mfERGs ( $r^2 = 0,33$ ,  $p = 0,033$ ). Keine der berechneten Korrelationen verblieb jedoch signifikant nach der Korrektur auf multiples Testen (vgl. Tabelle 3.6). Diese Ergebnisse korrespondieren mit den oben beschriebenen Resultaten unter Verwendung der Standardeinstellungen zur Datenauswertung.

		Exzentrizität						
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6	Ring 7
mfERG & CCe	$r^2$	0,08	0,48	0,34	0,43	0,39	0,33	0,16
	$p$	0,32	<b>0,006<sup>a</sup></b>	0,029	0,011	0,016	0,031	0,16
mfERG & Visus	$r^2$	0,17	0,27	0,04	0,03	0,01	0,004	0,008
	$p$	0,14	0,059	0,48	0,59	0,72	0,83	0,76
mfVEP & CCe	$r^2$	0,20	0,22	0,12	0,047	0,009	0,002	
	$p$	0,081	0,069	0,18	0,42	0,73	0,88	
mfVEP & Visus	$r^2$	0,53	0,68	0,35	0,24	0,19	0,12	
	$p$	<b>0,001<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	0,015	0,053	0,091	0,20	

Tabelle 3.3: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Korrelationen der SNRs des multifokalen ERGs und des multifokalen VEPs mit dem Lerneffekt (CCe) sowie der Sehschärfe in Abhängigkeit von der Exzentrizität. (a -  $p$ -Werte blieben nach der Anpassung mit der sequentiellen Bonferroni-Korrektur signifikant. Details sind dem Kapitel 3.3.3 und den Abbildungen 3.23 sowie 3.24 zu entnehmen.)*

Analog zur Auswertung der mfERG-Daten der Patienten und deren Beziehung zur Sehschärfe wurde der Zusammenhang zwischen Sehschärfe und visuell evozierten Potentialen untersucht. Eine schrittweise Regressionsanalyse, angewendet auf die Exzentrizitäten und den jeweiligen entsprechenden SNR-Werten, ergab im Gegensatz zu oben beschriebener mfERG-Auswertung, dass die Sehschärfe der Probanden abhängig allein vom SNR des Exzentrizitätsringes 2 (1,3° bis 3,2°) des mfVEPs war ( $r^2 = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ). Entsprechend dieses Ergebnisses waren nach der Korrektur auf multiples Testen (Bonferroni-Holm) nur noch signifikante Korrelationen zwischen Sehschärfe und SNR-Werten für die zentralen beiden Ringe (Ring 1 und 2) zu beobachten ( $p_{korrigiert} = 0,005$  bzw.  $p_{korrigiert} < 0,001$ ). Details sind Abbildung 3.24 zu entnehmen. Dieser Effekt blieb auch nach Ausschluss der vier Probanden mit exzentrischer Fixation signifikant (Ring 1:  $p = 0,013$ , Ring 2:  $p = 0,003$ ). Die Beziehung zwischen Visus und mfVEPs wird in Abbildung 3.21 illustriert, in der die Gesichtsfeldtopographien dreier Probanden nebeneinander gestellt sind: einer Kontrolle sowie eines Patienten mit hohem und eines Patienten mit besonders

geringem Visus. In Tabelle 3.3 sind die Ergebnisse nochmals in einer Übersicht präsentiert.

Zusammenfassend: Ausschließlich für die Stimulation des zentralen Gesichtsfeldes wurde eine signifikante Beziehung zwischen Sehschärfe und kortikalen Antworten (SNR-Werte von Ring 1 und 2 des mfVEP) gefunden, jedoch nicht für mfERGs.

## Beziehung zwischen kognitiven Funktionen und mfERG bzw. mfVEP

### Contextual Cueing

Der Lerneffekt des Contextual Cueings trat in AMD-Patienten nicht auf bzw. zeigte sich selbst bei binokularer Suche deutlich herabgesetzt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Des Weiteren war er signifikant mit der Sehschärfe der Patienten assoziiert (Geringswald et al., 2013). Inwieweit sich diese Abhängigkeit von Contextual Cueing-Effekt und AMD-Erkrankung in elektrophysiologischen Messungen zeigt, wurde hier untersucht.

Um zu prüfen, inwieweit sich die Sehbehinderung, ausgelöst durch die AMD, generell auf das Verhalten der Patienten auswirkt, wurden die Zusammenhänge der Reaktionszeiten, die Anzahl der Fixationen sowie die Suchwege aus der ersten Epoche des Contextual Cueing-Experimentes mit den jeweiligen SNRs der einzelnen Exzentrizitäten des mfERGs überprüft. Zunächst wurden jedoch signifikante Korrelationen mit der Sehschärfe für alle drei Verhaltensparameter nachgewiesen (Reaktionszeiten:  $r^2 = 0,42$ ,  $p = 0,007$ ; Fixationsanzahl:  $r^2 = 0,32$ ,  $p = 0,034$ ; Suchwege:  $r^2 = 0,49$ ,  $p = 0,005$ ). Für die SNRs des mfERGs ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge (vgl. Tabelle 3.4).

		Exzentrizität						
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6	Ring 7
mfERG & RT	$r^2$	0,01	0,07	<0,01	0,01	<0,01	0,01	0,05
	$p$	0,76	0,35	0,94	0,71	0,83	0,73	0,45
mfERG & FA	$r^2$	0,01	0,09	<0,01	0,03	<0,01	0,01	0,04
	$p$	0,73	0,34	0,85	0,57	0,84	0,75	0,53
mfERG & SW	$r^2$	0,01	0,11	<0,01	0,01	<0,01	0,01	0,04
	$p$	0,72	0,29	0,94	0,74	0,91	0,82	0,52

Tabelle 3.4: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Zusammenhänge der SNRs des multifokalen ERGs mit den Reaktionszeiten (RT), der Fixationsanzahl (FA) und den Suchwegen (SW) der Epoche 1 des Experimentes zum Lerneffekt.*

Um die Qualität der Beziehung zwischen Contextual Cueing-Effekt (Epoche 4) und mfERG einschätzen zu können, wurde die Patientenkohorte in zwei Gruppen geteilt, die jeweils 50% der Patienten enthielten: I. mit höherer und II. mit geringerer Contextual Cueing-Leistung (CCe >0,06 bzw. CCe <0,06). Für beide Gruppen wurden die Grand Mean-ERGs berechnet. Wie in Abbildung 3.22 zu sehen, zeigen sich die

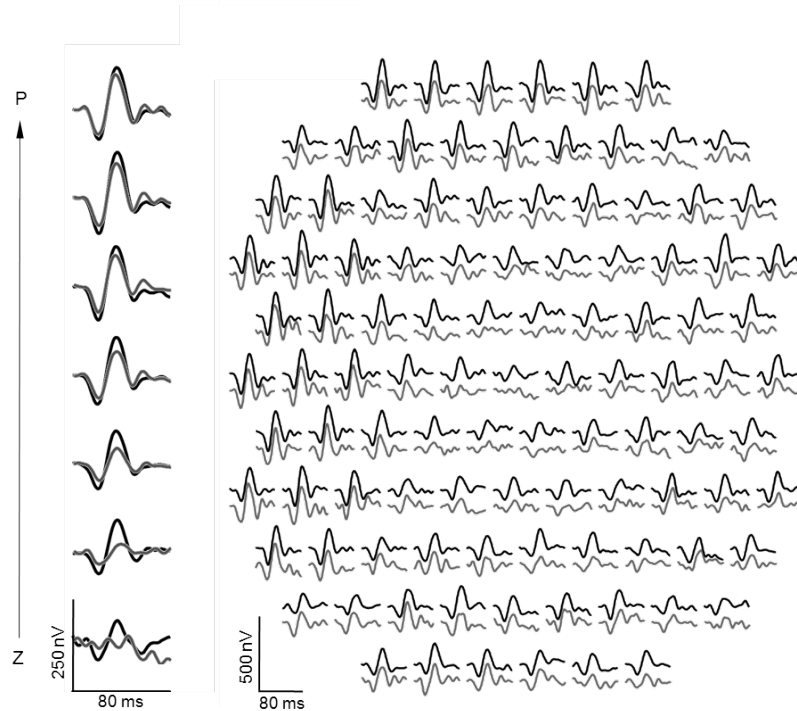


Abbildung 3.22: *Grand Means* des mfERGs gemittelt über die Patienten mit größerem (schwarz,  $n = 7$ ) und geringerem Contextual Cueing-Effekt (grau,  $n = 7$ ). Rechte Spalte: *Grand Means* als Projektion zum entsprechenden Gesichtsfeldort ( $n = 103$ ). Die zentralen Antworten sind kleiner für die Patienten mit geringerem Contextual Cueing-Effekt. Linke Spalte: *Grand Means* gemittelt für die jeweilige Exzentrizität. Die Antworten sind übereinandergelegt, um den Unterschied der Antworten von größerem und geringerem Lerneffekt besser zu illustrieren (Z - Gesichtsfeldzentrum, P - Gesichtsfeldperipherie).

typischen mfERG-Anteile: zu Beginn eine Negativierung (N1) gefolgt von einem positiven Ausschlag (P1) und einer zweiten Negativierung (N2). Die Antworten im zentralen Gesichtsfeld fallen, wie für Patienten mit AMD erwartet, relativ klein aus. Die Gesichtsfeldübersichten für die berechneten *Grand Means* der beiden Gruppen sind in Abbildung 3.22 dargestellt. Zu sehen sind größere mfERG-Antworten für die Gruppe der Probanden mit höherem Contextual Cueing-Effekt im Gegensatz zu der Gruppe mit einer geringeren Leistung. Anhand der Ringmittelwerte (Abbildung 3.22, linke Spalte) wird deutlich, dass die größten Differenzen zwischen der Gruppe mit hohem und niedrigem Contextual Cueing-Effekt im zentralen Gesichtsfeld zu finden sind. Diese Abhängigkeit der Lernleistung von der Größenordnung des mfERGs (SNR) wurde quantitativ mittels stufenweiser Regression für den kompletten Datensatz ( $N = 14$ ) über die einzelnen Ringexzentrizitäten geprüft. Daraus ging hervor, daß der Lerneffekt am stärksten mit den SNR-Werten des mfERGs für Ring 2 ( $1,0^\circ - 3,2^\circ$ ) zusammenhängt ( $r^2 = 0,48$ ,  $p = 0,006$ ). Als signifikant verblieb nach der Bonferroni-Holm-Korrektur der Einzelwerte ebenfalls nur die Korrelation des Contextual Cueings mit dem SNR

des Ringes 2 ( $p_{\text{korrigiert}} = 0,042$ ). Daraufhin wurde überprüft, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen Contextual Cueing und dem SNR des Ringes 2 aufgrund des Einschlusses von Patienten mit fehlender zentraler Fixation in Erscheinung tritt. Für die Untergruppe der zentral fixierenden Patienten ( $n = 10$ ) wurde erneut die Korrelation zwischen Contextual Cueing und SNR (mfERG) berechnet. Die Korrelation blieb auch nach dem Ausschluss der vier Patienten mit exzentrischer Fixation signifikant ( $p = 0,029$ ).

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die SNRs des mfERGs mit Artefaktunterdrückung im Rauschen und dem Contextual Cueing (Tabelle 3.6) erläutert. Mittels stufenweiser Regression über die einzelnen Exzentrizitäten wurde am gesamten Datensatz ( $n = 14$ ) die Abhängigkeit der Lernleistung von den mfERG-SNRs überprüft. Daraus ergab sich, dass der Lerneffekt am stärksten mit den SNRs des Ringes 2 zusammenhängt ( $r^2 = 0,41$ ;  $p = 0,013$ ). Nach der Korrektur auf multiples Testen ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen. Diese Ergebnisse korrespondieren aber mit den oben beschriebenen Resultaten unter Verwendung der Standardeinstellungen zur Datenauswertung.

		Exzentrizität					
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6
mfVEP & RT	$r^2$	0,24	0,38	0,19	0,12	0,17	0,17
	$p$	0,055	0,011	0,091	0,18	0,12	0,11
mfVEP & FA	$r^2$	0,21	0,32	0,09	0,04	0,07	0,07
	$p$	0,097	0,034	0,30	0,47	0,35	0,36
mfVEP & SW	$r^2$	0,32	0,48	0,22	0,15	0,18	0,19
	$p$	0,035	<b>0,006<sup>a</sup></b>	0,089	0,17	0,13	0,12

Tabelle 3.5: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Zusammenhänge der SNRs des multifokalen VEPs mit den Reaktionszeiten (RT), der Fixationsanzahl (FA) und den Suchwegen (SW) der Epoche 1 des Experimentes zum Lerneffekt (a -  $p$ -Werte blieben nach der Anpassung mit der sequentiellen Bonferroni-Korrektur signifikant).*

Die Zusammenhänge der Reaktionszeiten, die Anzahl der Fixationen sowie die Suchwege der Epoche 1 des Contextual Cueing-Experimentes mit den SNRs der mfVEPs sind in einer Übersicht in Tabelle 3.5 dargestellt. Die stärksten und signifikanten Zusammenhänge zwischen den multifokal evozierten Potentialen und den Verhaltensdaten wurde für Suchzeiten ( $r^2 = 0,38$ ,  $p = 0,011$ ), Fixationsanzahl ( $r^2 = 0,32$ ,  $p = 0,034$ ) und Suchweg ( $r^2 = 0,48$ ,  $p = 0,006$ ) fast ausschließlich für parafoveale Areale (Ring 2) gefunden. Nach Korrektur auf multiples Testen blieb nur noch die Korrelation zwischen Suchweg und SNR des Ringes 2 signifikant ( $p_{\text{korrigiert}} = 0,036$ ). Analog zur Auswertung der mfERG-Daten und deren Beziehung zu höheren Sehfunktionen wurde der Zusammenhang zwischen Contextual Cueing-Leistung (Epoche 4) und visuell evozierten Potentialen untersucht. Die Abhängigkeit der Contextual Cueing-Leistung von den berechneten SNR-Werten

der einzelnen Exzentrizitäten (6 Ringe) des mfVEPs wurde mittels einer schrittweisen Regression am gesamten Datensatz ( $n = 16$ ) geprüft. Signifikante Effekte fanden sich nicht. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis erreichten die Korrelationen zwischen Contextual Cueing-Leistung und SNR ebenfalls nicht das entsprechende Signifikanzniveau (Abbildung 3.24). Die größte, jedoch nicht-signifikante, Korrelation wurde für Ring 2 ( $r^2 = 0,22$ ,  $p = 0,069$ ) berechnet. Auch nach dem Ausschluss der Probanden mit exzentrischer Fixation ( $n = 4$ ) ergaben sich keine signifikanten Effekte innerhalb des verbliebenen Datensatzes an Probanden mit zentraler Fixation ( $n = 12$ ).

Zusammenfassend: Der Lerneffekt hängt am stärksten mit den SNR-Werten des mfERGs für Ring 2 ( $1,0^\circ - 3,2^\circ$ ) zusammen ( $r^2 = 0,48$ ,  $p = 0,006$ ). Keine signifikanten Zusammenhänge ergaben sich für Contextual Cueing-Leistung und mfVEP-Maße. Die größte, jedoch nicht-signifikante, Korrelation wurde für die parafovealen Antworten (Ring 2:  $r^2 = 0,22$ ,  $p = 0,069$ ) berechnet.

		<b>Exzentrizität</b>						
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6	Ring 7
mfERG & CCe	$r^2$	0,06	0,41	0,24	0,33	0,29	0,26	0,11
	$p$	0,41	0,013	0,074	0,030	0,046	0,061	0,24
mfERG & Visus	$r^2$	0,21	0,33	0,14	0,11	0,07	0,04	<0,01
	$p$	0,10	0,033	0,19	0,24	0,37	0,48	0,79
mfERG & vC	$r^2$	0,03	0,06	0,04	<0,01	<0,01	<0,01	0,06
	$p$	0,54	0,40	0,53	0,77	0,95	0,78	0,41
mfERG & ivC	$r^2$	0,04	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01
	$p$	0,50	0,87	0,72	0,85	0,83	0,80	0,73

Tabelle 3.6: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Korrelationen der SNRs des multifokalen ERGs mit Artefaktunterdrückung im Rauschen für den Visus sowie mit dem Lerneffekt des Contextual Cueing-Experimentes und mit dem validen (vC) bzw. invaliden Hinweisreiz (ivC) der Natural Scenes-Aufgabe. Details sind den jeweiligen Abschnitten in Kapitel 3.3.3 zu entnehmen.*



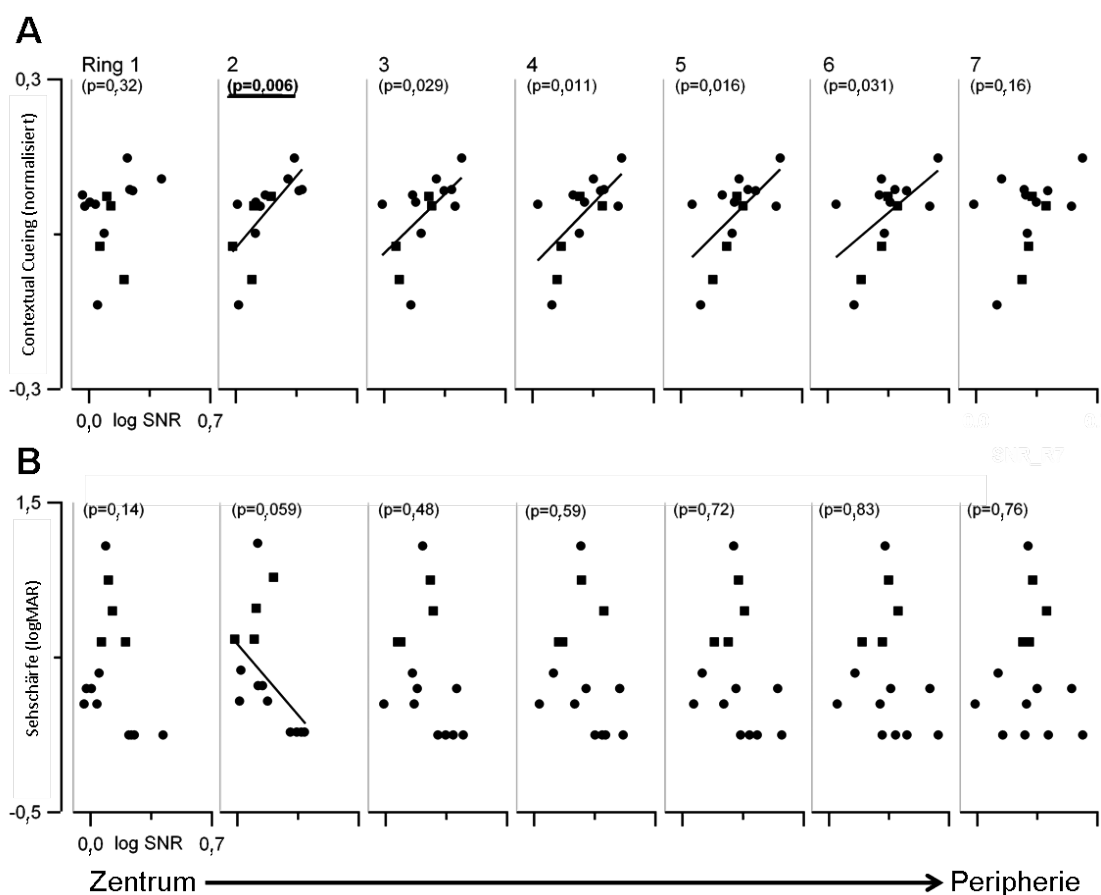


Abbildung 3.23: Zusammenhänge von Contextual Cueing (A) und Sehschärfe (B) mit den SNRs des mfERGs für jede Exzentrizität (Ring 1: Zentrum/Fovea bis Ring 7: Peripherie). Die oberhalb stehenden  $p$ -Werte der entsprechenden Korrelationen sind nicht für Multiples Testen korrigiert. Nach der Modifikation mittels sequentieller Bonferroni-Korrektur blieb lediglich die Korrelation zwischen Contextual Cueing und SNR des Ringes 2 signifikant [unterstrichen, korrigiertes Signifikanzniveau für Ring 2:  $p_{\text{korrigiert}} = 0,042$ ]. Der SNR-Wert des Ringes 2 ging ebenfalls als einzige Variable mit einem Zusammenhang zum Lerneffekt aus einer stufenweisen Regression hervor. Regressionsgeraden sind dargestellt für Korrelationen, deren Signifikanzniveau unter 0,1 lag. Patienten mit zentraler Fixation sind als gefüllte Kreise, Patienten mit exzentrischer Fixation als gefüllte Quadrate präsentiert.

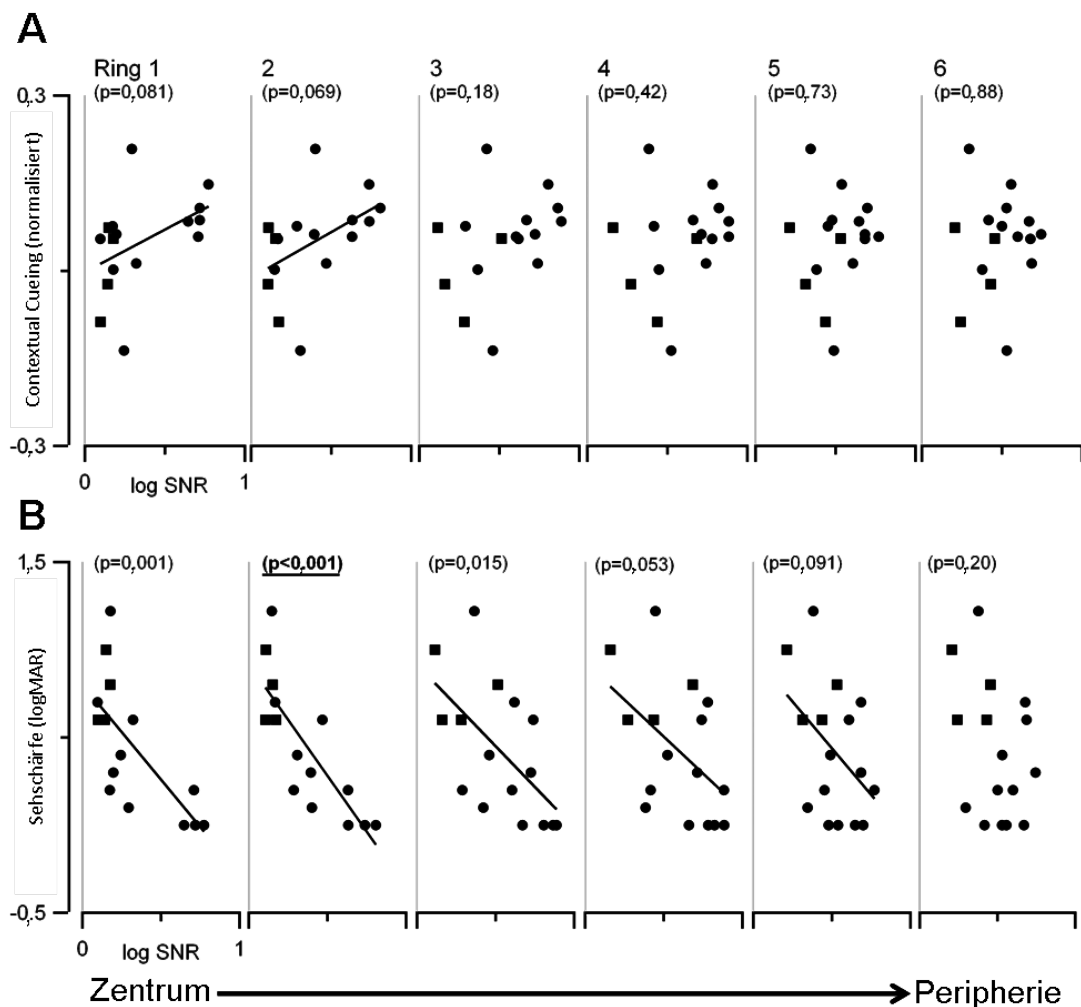


Abbildung 3.24: Zusammenhänge von Contextual Cueing (A) und Sehschärfe (B) mit den SNRs des mfVEPs für jede Exzentrizität (Ring 1: Zentrum/Fovea bis Ring 6: Peripherie). Die p-Werte oberhalb der einzelnen Graphen wurden nicht für Multiples Testen korrigiert. Nach der Modifikation mittels sequentieller Bonferroni-Korrektur blieben die Korrelationen zwischen Sehschärfe und zentralen SNRs (Ring 1 und 2) signifikant [unterstrichen, korrigierte Signifikanzniveaus für Ring 1 und 2:  $p_{\text{korrigiert}} = 0,005$  bzw.  $p_{\text{korrigiert}} < 0,001$ ]. In einer stufenweisen Regressionsanalyse blieb lediglich der Zusammenhang zwischen mfVEP-SNR des Ringes 2 und der Sehschärfe erhalten. Regressionsgeraden wurden nur für Korrelationen mit einem Signifikanzniveau kleiner als 0,1 eingezeichnet. Patienten mit zentraler Fixation sind als gefüllte Kreise, Patienten mit exzentrischer Fixation als gefüllte Quadrate präsentiert.

## Natural Scenes

Das Verhaltensexperiment (Geringswald, Herbig et al., 2015) ergab, dass AMD-Patienten zwar insgesamt gesehen weniger sensitiv gegenüber Objektveränderungen sind als Kontrollprobanden, aber vergleichbare Leistungen zeigten, wenn ein invalider Hinweisreiz präsentiert wurde. Von validen Hinweisreizen hingegen profitieren Patienten nicht wie Kontrollprobanden. Des Weiteren korrelierte in dieser Bedingung die Sensitivität mit der Sehschärfe der Patienten. In der hier vorliegenden Arbeit wurde aufgrund dessen die Beziehung zwischen der Sensitivität beider Hinweisreizbedingungen (valide/invalide) mit den erhobenen mfERG- und mfVEP-Daten überprüft.

In einer ersten Analyse der Zusammenhänge zwischen den SNRs des mfERGs und den Sensitivitätsmaßen des Natural Scenes-Experimentes, nämlich I. Sensitivität valider Hinweisreiz und II. Sensitivität invalider Hinweisreiz, fanden sich keinerlei signifikante Ergebnisse (vg. Tabelle 3.7).

		Exzentrizität						
		Ring 1	Ring 2	Ring 3	Ring 4	Ring 5	Ring 6	Ring 7
mfERG & vC	$r^2$	0,06	0,15	0,06	<0,01	<0,01	0,05	0,17
	$p$	0,42	0,19	0,42	0,95	0,76	0,48	0,17
mfERG & ivC	$r^2$	0,03	<0,01	<0,01	0,01	0,01	0,02	0,04
	$p$	0,59	0,90	0,87	0,74	0,71	0,61	0,53
mfVEP & vC	$r^2$	0,45	0,56	0,25	0,14	0,20	0,13	
	$p$	<b>0,006<sup>a</sup></b>	<b>0,001<sup>a</sup></b>	0,060	0,18	0,094	0,18	
mfVEP & ivC	$r^2$	0,05	0,07	0,07	0,11	0,29	0,33	
	$p$	0,41	0,33	0,35	0,23	0,072	0,025	

Tabelle 3.7: *Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ) und unkorrigierte  $p$ -Werte für die Korrelationen der SNRs des multifokalen ERGs und multifokalen VEPs mit dem validen (vC) bzw. invaliden Hinweisreiz (ivC) der Natural Scenes-Aufgabe zum Langzeitgedächtnis in Abhängigkeit von der Exzentrizität. (a - die  $p$ -Werte blieben nach der Anpassung mit der sequentiellen Bonferroni-Korrektur signifikant. Details sind dem Kapitel 3.3.3 und der Abbildung 3.25 zu entnehmen.)*

Des weiteren wurde überprüft, welche Beziehung zwischen den SNRs des mfVEPs und den Sensitivitätsmaßen des Natural Scenes-Experimentes bestand. Eine schrittweise Regressionsanalyse, angewendet auf die Exzentrizitäten und den jeweiligen SNR-Wert, ergab im Gegensatz zum mfERG, dass die Sensitivität des validen Cues allein signifikant abhängig vom SNR des Ringes 2 des mfVEPs war ( $r^2 = 0,56$ ,  $p = 0,001$ ). Entsprechend dieses Ergebnisses war nach der Korrektur auf multiples Testen (Bonferroni-Holm) nur noch die Korrelationen zwischen der Sensitivität des validen Hinweisreizes und den zen-

tralen SNR-Werten (Ring 1 und 2) signifikant ( $p_{\text{korrigiert}} = 0,03$  bzw.  $p_{\text{korrigiert}} = 0,006$ ). Ebenfalls untersucht mittels einer schrittweisen Regression wurde der Zusammenhang zwischen den SNRs des mfVEPs der einzelnen Exzentrizitäten und der Sensitivität des invaliden Hinweisreizes. Signifikante Effekte fanden sich nur für periphere SNR-Werte (Ring 6;  $r^2 = 0,33$ ,  $p = 0,025$ ). Die berechnete Korrelation der Sensitivität des invaliden Hinweisreizes mit den SNR-Werten (Ring 6) war nicht von Bestand nach der Korrektur auf multiples Testen ( $p_{\text{korrigiert}} = 0,15$ ). Zusammengefasst werden die Ergebnisse in Abbildung 3.25.

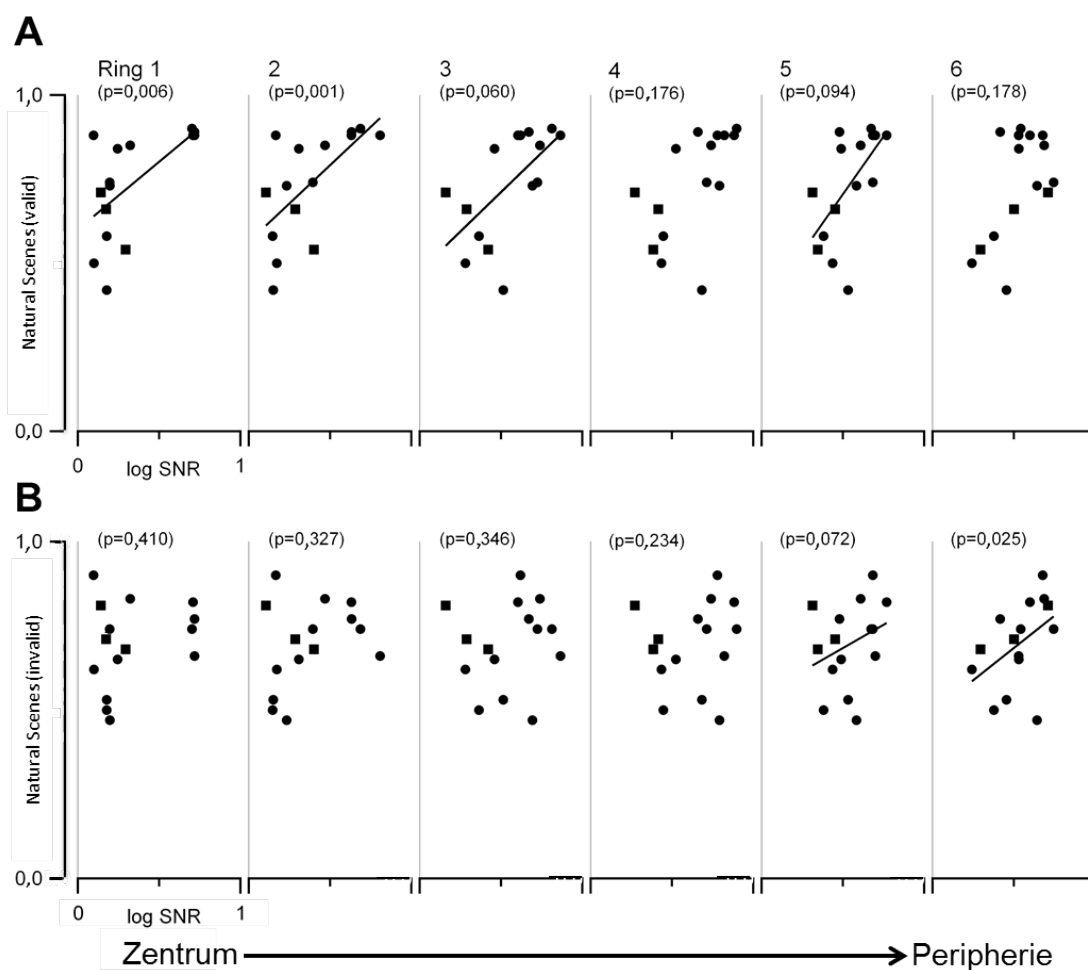


Abbildung 3.25: Zusammenhänge von validem Hinweisreiz (A) und invalidem Hinweisreiz (B) mit den SNRs des mfVEPs für jede Exzentrizität (Ring 1: Zentrum/Fovea bis Ring 6: Peripherie). Die  $p$ -Werte oberhalb der einzelnen Graphen wurden nicht für multiples Testen korrigiert. Regressionsgeraden wurden nur für Korrelationen mit einem Signifikanzniveau kleiner als 0,1 eingezeichnet. Patienten mit zentraler Fixation sind als gefüllte Kreise, Patienten mit exzentrischer Fixation als gefüllte Quadrate präsentiert.

Zusammenfassend: Gedächtniseffekte der validen Hinweisreizbedingung hängen besonders mit zentralen und parafovealen SNR-Werten des mfVEPs zusammen, wobei der stärkste

Zusammenhang für Ring 2 ( $r^2 = 0,56$ ,  $p = 0,001$ ) berechnet wurde. Periphere SNRs des mfVEPs waren hingegen mit der invaliden Hinweisreizbedingung assoziiert. Diese Korrelation war jedoch nicht von Bestand nach der Korrektur auf multiples Testen. Keinerlei signifikante Beziehungen fanden sich für mfERGs und Gedächtniseffekte.

### 3.3.4 Diskussion

In Experiment III wurden die Auswirkungen einer AMD auf mfERG und mfVEP im Vergleich zu den Antworten von Kontrollprobanden untersucht. Des Weiteren die Konsequenzen von retinal und kortikal herabgesetzter Funktionsfähigkeit auf höhere visuell abhängige Sehfunktionen in AMD-Patienten analysiert und die Bedeutung parafovealer retinaler und kortikaler Antwortareale nachgewiesen.

AMD-Patienten zeigten im Vergleich zu Kontrollprobanden reduzierte mfERG- sowie mfVEP-Antworten, insbesondere in den zentralen Bereichen (mfERG: Ring 1 bis 3; mfVEP: Ring 1 und 2). Nach der Aufteilung der Patientengruppe nach ihrer Sehschärfe wurde deutlich, dass vor allem Patienten mit niedrigem Visus dafür ausschlaggebend sind. Ähnliche Ergebnisse konnten im Rahmen einer Masterarbeit an der Universitätsaugenklinik für das mfERG nachgewiesen werden (Löwen, 2014). Es wurden dafür AMD- und JMD-Patienten mit deutlichen Gesichtsfeldausfällen getestet. Das Ausmass der reduzierten mfERG-Antworten war dabei von der Sehschärfe und Fixationsgenauigkeit der Patienten abhängig. Je stärker ein Patient von der Erkrankung betroffen ist, umso stärker sind mfERG- und mfVEP-Amplituden reduziert. Beim Vergleich von Gipfelzeit-Mittelwerten zeigten die AMD-Patienten in der Masterarbeit eine Verzögerung der Antworten in den Ringen 1, 3 und 6 (Löwen, 2014). In der vorliegenden Arbeit fanden sich nur in der Gesamtgruppe Unterschiede im Vergleich zu Kontrollen, nämlich in Ring 2 und 3. Nach der Aufteilung konnte dies nicht mehr festgestellt werden. Entsprechend den Ergebnissen aus der oben zitierten Masterarbeit (Löwen, 2014) ist anzunehmen, dass stark von einer AMD betroffene Patienten dafür ausschlaggebend sind und die Fixationsstabilität auch hier eine Rolle spielt. In einer Studie von Jiang und Kollegen (Jiang et al., 2011) wurden ebenfalls 48 Patientenaugen mit AMD mit dem mfVEP untersucht. Insbesondere zentral reduzierte mfVEP-Amplituden ( $2^\circ$ ,  $5^\circ$  und  $10^\circ$ ) waren mit der Sehschärfe assoziiert.

Einzig parafoveale mfERG-Anteile standen im direkten signifikanten Zusammenhang mit der Contextual Cueing-Leistung und nur parafoveale mfVEP-Anteile bestimmten die signifikante Korrelation mit der Sehschärfe. Es soll jedoch darauf hingewiesen werden, dass es Hinweise auf eine Beziehung zwischen parafovealem mfERG und Sehschärfe bzw. parafovealem mfVEP und Contextual Cueing gab, wenn auch nicht-signifikant bzw. für die Verbindung mfERG - Sehschärfe signifikant nach der Anwendung der Artefaktunterdrückung. Zusammengefasst bedeutet dies, dass Lerneffekte sich in den mfERG-Antworten widerspiegeln. Die Sehschärfe hingegen lässt sich mit dem mfVEP in Zusammenhang bringen. Untermauert werden diese Annahmen durch die Betrachtung des Zusammenhangs von Verhaltensparametern der ersten Epoche mit elektrophysiologischen Maßen bzw. der Sehschärfe. Die Sehbehinderung der AMD-Patienten bewirkte generell

eine Einschränkung deren visueller Suche: je geringer der Visus, desto größer Suchzeiten und Fixationsanzahl bzw. desto länger der Suchweg. Keine signifikanten Ergebnisse fanden sich für die Beziehung zwischen Verhaltensparametern der Epoche 1 und mfERG-SNRs. Bedeutender ist die Sehschärfe bzw. die Sehbehinderung für das mfVEP und hat damit Folgen für den Zusammenhang zwischen SNRs, insbesondere der parafovealen Anteile (Ring 2), und Verhaltensparametern: je schlechter die Signalqualität, desto größer die Suchzeiten, die Anzahl der Fixationen und die Suchwege. Im Längsschnitt betrachtet scheint eine Kompensation des herabgesetzten fovealen Sehens und damit einer geringeren Sehschärfe hier nicht möglich zu sein. Patienten zeigten keine bzw. kaum Lerneffekte, obwohl gerade bei Patienten der Verbesserungsspielraum besonders groß wäre. Keine signifikanten Zusammenhänge fanden sich für die Sensitivitätsmaße der Natural Scenes und dem mfERG. Insbesondere foveale und parafoveale mfVEP-Anteile hingegen stehen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Sensitivität gegenüber Objektveränderungen bei der Präsentation eines validen Hinweisreizes. Entsprechend lässt sich das gezeigte Ergebnis der Kollegen des Instituts für Psychologie einordnen (Geringswald, Herbig et al., 2015). Nämlich dass die Erkrankung dazu führt, dass Patienten in Bezug auf die Genauigkeit gegenüber Objektänderungen im Mittel nicht von diesen validen Hinweisen profitieren können. Zudem konnten sie nachweisen, dass gerade für Patienten mit größerer Beeinträchtigung im Sehen diese Hinweise weniger sinnvoll nutzbar waren. Ursächlich ist vermutlich dafür nicht eine fehlende Fesselung der Aufmerksamkeit, sondern dass die 200 ms nach der Präsentation des Hinweisreizes für die Patienten nicht ausreichen, um das Target identifizieren zu können. Tran und Kollegen berichten für AMD-Patienten ebenfalls von Korrelationen zwischen der Sehschärfe und der Sensitivität (Tran, Guyader, Guerin, Despretz & Boucart, 2011). Patienten hatten die Aufgabe, in einer Szene zu entscheiden und mit Knopfdruck zu bestätigen, ob ein Tier zu sehen war oder nicht. Patienten fiel es leichter, das Tier zu identifizieren, wenn es durch einen weißen Hintergrund hervorgehoben war. Dabei erhöhte sich die Sensitivität der Patienten zusätzlich bei einer längeren Betrachtungszeit. Für invalide Hinweisreize findet sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Beziehung zwischen der Sensitivität gegenüber Objektveränderungen, wenn ein invalider Hinweisreiz gegeben wurde, und retinalen bzw. kortikalen Antworten. Beide Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei der Objektintegration in das Langzeitgedächtnis und der darauf folgende Abruf aus diesem um einen Mechanismus handelt, der tiefere Verarbeitungsstrukturen betrifft. Die Betrachtung der Ergebnisse in einem globaleren Zusammenhang erfolgt in Kapitel 4.2.

## Kapitel 4

# Allgemeine Diskussion

Die altersbedingte Makuladegeneration greift als degenerative und komplexe Erkrankung insbesondere bei einem Verlust des zentralen Sehens grundlegend in die alltägliche Lebenssituation von Betroffenen ein. Dabei sind die der Erkrankung zugrunde liegenden Mechanismen bereits weitgehend untersucht worden. Um die vielschichtige Bedeutung der Auswirkung retinaler krankhafter Veränderungen für die visuelle Verarbeitung zu beschreiben, reicht jedoch die Definition reiner pathologischer Vorgänge nicht aus. Für ein objektives Gesamtbild der Sehfunktion von AMD-Patienten ist es wichtig, mit elektrophysiologischen Untersuchungen die retinalen sowie kortikalen Antwortcharakteristika zu beschreiben und durch deren Auswertung in Kombination mit Verhaltensdaten den Zusammenhang zwischen grundlegenden physiologischen Funktionen und kognitiver Leistungsfähigkeit aufzuklären. Dem vorangehen muss eine Aufschlüsselung von den die elektrophysiologische Untersuchungen beeinflussenden Parameter, um Fehlinterpretationen der gewonnenen Antworttopographien zu vermeiden. In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere multifokale elektrophysiologische Experimente durchgeführt. Zunächst um die Größen mit Auswirkung auf die Elektrophysiologie zu bestimmen und, daran anschließend, die Zusammenhänge von basalen Sehfunktionen bzw. höheren Wahrnehmungsleistungen mit retinaler und kortikaler Funktionsfähigkeit bei einer vorhandenen retinalen Schädigung zu betrachten.

In folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Plausibilität diskutiert und mit anderen Studien verglichen. Ferner wird die Bedeutung der Arbeit einschließlich ihrer Relevanz für die Praxis erläutert. Mögliche Fehlerquellen sowie Einzelheiten zu methodischen Aspekten werden im Hinblick auf Anschlussuntersuchungen beschrieben.

### 4.1 Auswirkungen von Medientrübungen auf elektrophysiologische Ableitungen

Durch die Simulation von Medientrübungen in Normalprobanden wurde untersucht, welche Parameter sich in welcher Form auf die Antworten von mfERG, mfPERG und mfVEP

auswirken. Dabei wurde festgestellt, dass eine Herabsetzung der Helligkeit mfERG- sowie mfPERG-Amplituden reduziert und die Antworten zeitlich verzögert, das mfVEP hingegen bis auf eine Verzögerung der Gipfelzeiten unbeeinflusst bleibt. Erst eine allgemeine Verschlechterung der Bildqualität führte zu von der Exzentrizität unabhängigen schwächeren kortikalen Antworten, wobei es dabei auf den Grad der Vernebelung ankommt. Retinale Aktivität zeigte sich durch mangelhafte Bildqualität auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt: Streulicht löste, im Gegensatz zur exzentrizitätsunabhängigen Herabsetzung von mfPERG-Antworten, exzentrizitätsabhängige Effekte im mfERG aus, und zwar zentral reduzierte bzw. peripher erhöhte Amplituden.

#### 4.1.1 Mechanismen der unterschiedlichen Effekte von mfERG und mfVEP

Die unterschiedlichen Effekte der Reizveränderungen auf mfERG und mfVEP in Experiment I (Kapitel 3.1) sind auf die spezifischen Reizprotokolle zurückzuführen. MfERGs werden üblicherweise als Antwort auf Blitzreizung (Sutter & Tran, 1992) und mfVEPs auf Musterumkehr- oder Muster-An/Aus-Reiz (z. B. James, 2003; Hoffmann, Seufert & Bach, 2004; James, Ruseckaite & Maddess, 2005; Hoffmann et al., 2011) abgeleitet. Es zeigt sich entsprechend, dass mfERGs stark abhängig von der Helligkeit sind (Yoshii et al., 2000; Gerth et al., 2002; Chen, Hood, Odel & Behrens, 2006; Schimitzek & Bach, 2006; Poloschek & Bach, 2009). Von der Veränderung des Reizes sind die Antwortzeiten sowohl des mfERGs als auch des mfVEPs betroffen. Ursache dafür ist die experimentell erzeugte Verzögerung in der Verarbeitungszeit des Reizes innerhalb der Retina, bei 8% Transmission hier um 6,0 ms. Diese Zeitverzögerung pflanzt sich quasi bis in den visuellen Kortex fort (Shimada, Horiguchi & Nakamura, 2005) und wird post-retinal signifikant, aber nur leicht verstärkt, in vorliegender Arbeit auf 6,3 ms (Abbildung 4.1).

Eine Verschlechterung der Bildqualität, die zu einer Lichtstreuung führt, wirkt sich ebenfalls unterschiedlich auf eine Blitz- bzw. Musterreizung aus (Abbildung 4.1). Licht, welches während einer Blitzreizung in das Auge eintritt, wird aufgrund der Streuung einen größeren Bereich der Retina erreichen. Periphere Reizorte mit einer größeren Anzahl an größeren Hexagonen streuen mehr Licht auf der Netzhaut als die geringere Anzahl an kleineren Hexagonen, die zur Reizung der zentralen Retina dienen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass periphere Reizorte zusätzlich zentrale Netzhautorte antreiben, was wiederum zu größeren mfERG-Antworten führt (A. Tam, Chan, Brown & Yap, 2004). Dieser Mechanismus kann den zunächst paradox wirkenden Effekt der Antwortvergrößerung in der Peripherie erklären. Streulicht und daraus folgender reduzierter Kontrast an zentralen Gesichtsfeldorten ist eine wahrscheinliche Ursache für kleine mfERG-Antworten an zentralen Reizorten (Arai, Lopes de Faria & Hirose, 1999; Chan, Siu, Yap & Brown, 2002; W. K. Tam, Chan, Brown & Yap, 2004; Wördehoff, Palmowski, Heinemann-Vernaleken, Allgayer & Ruprecht, 2004; W. K. Tam et al., 2005). Parameter wie lokaler Kontrast und Ortsfrequenz gelten als beeinflussende Parameter der mfVEP-Größe (Berman & Seki, 1982; Katsumi, Hirose, Sakae, Mehta & Rosenstein, 1990; Pieh et al., 2005). Lichtstreuung während einer Musterumkehr-Reizung reduziert diese Kenngrößen und wird daher mit



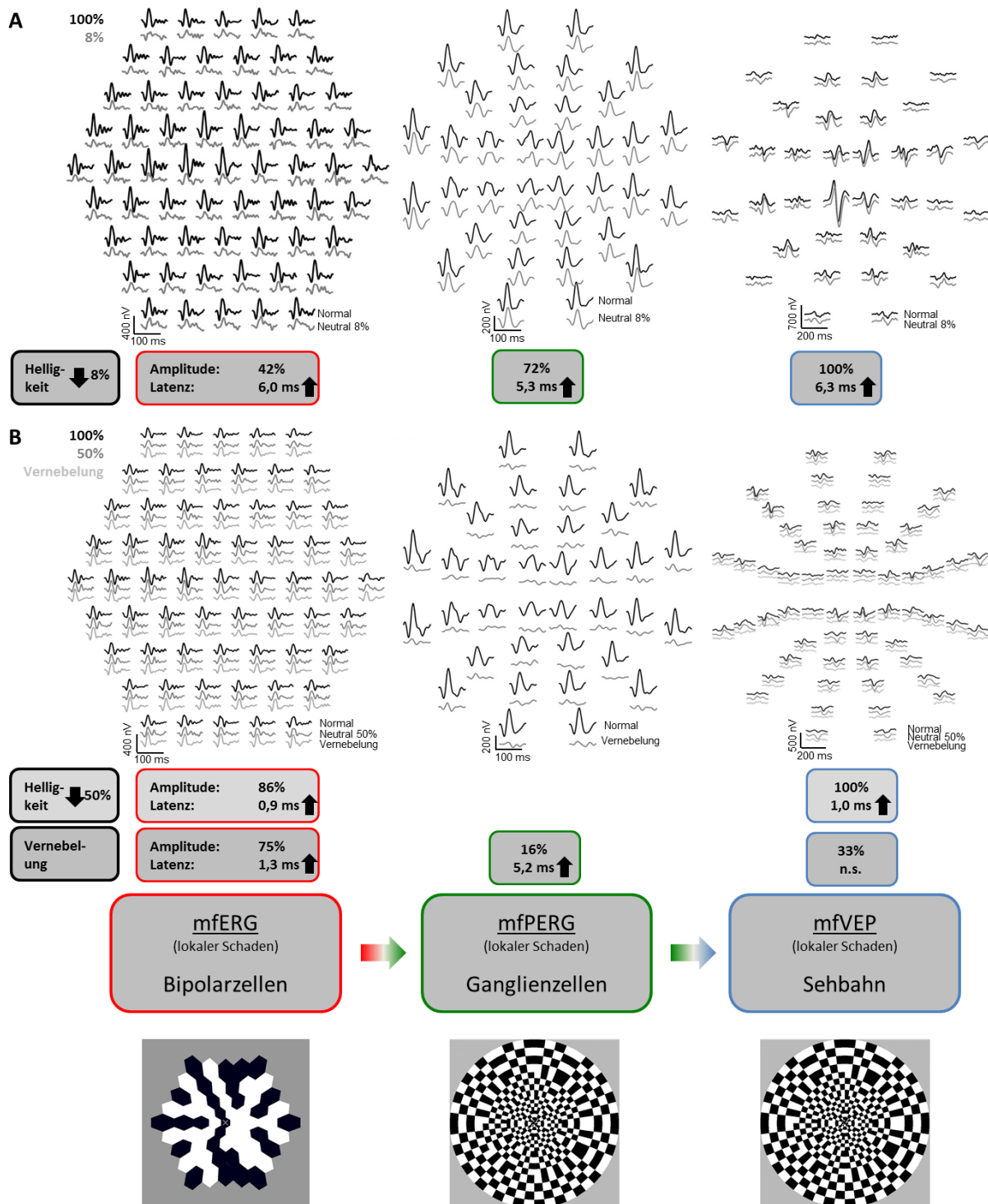


Abbildung 4.1: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Signalprogression im Sehsystem, von den Bipolar- über die Ganglienzellen bis hin zum visuellen Kortex, aus Experiment I (Kapitel 3.1) und II (Kapitel 3.2). (A) Beschreibung der Auswirkungen deutlich herabgesetzter Helligkeit und (B) leicht reduzierter Helligkeit bzw. mangelhafter Bildqualität auf mfERG, mfPERG und mfVEP. (neutral = Neutralfilter, n.s. = nicht signifikant)

der Reduzierung der Antworten des mfVEPs in dieser Studie in Zusammenhang gebracht. Durch die höhere räumliche Auflösung der Reizmuster des mfVEPs (Abbildung 3.1) sind diese automatisch stärker von einer Bildverschlechterung betroffen als das „grobe“ Muster zur mfERG-Messung, zusammengesetzt aus 61 Hexagonen. Aufgrund der starken Vernebelung in Experiment I (Kapitel 3.1) war es kaum möglich, mfVEPs zu messen. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass eine geringere Verschlechterung der Bildqualität zu einer Erhöhung der peripheren mfVEP-Antworten, ähnlich zu jenen des mfERGs führt, weil nicht mit einer „Musterstreuung“ zu rechnen ist. Bei einer moderaten Vernebelung wie in Experiment II (Kapitel 3.2) lassen sich jedoch mfVEPs messen, die, aufgrund der Karogröße in der Peripherie, einen exzentritätsabhängigen Effekt zeigen, dessen Ursache eben diese Vernebelung ist (Pieh et al., 2005).

### 4.1.2 Mechanismen der unterschiedlichen Effekte von mfPERG und mfVEP

Die wahrscheinliche Ursache für die beschriebenen Unterschiede zwischen mfPERG und mfVEP in Experiment II (Kapitel 3.2) sind die unterschiedlichen Kontrastabhängigkeiten der Antworten, die für konventionelle PERGs und VEPs beschrieben sind. Während sich PERG-Amplituden linear abhängig vom Reizkontrast (Thompson & Drasdo, 1989; Zapf & Bach, 1999; Porciatti et al., 2005) zeigen, besitzen VEP-Amplituden eine sättigende Kontrastabhängigkeit (Heinrich & Bach, 2002). Als Konsequenz wird sich ein reduzierter Reizkontrast, wie er bei einer Vernebelung auftritt, stärker auf PERGs als auf mfVEPs auswirken. Welchen Ursprung die Unterschiede in den Abhängigkeiten konventioneller und multifokaler PERGs und VEPs von den Reizcharakteristika haben, bleibt unklar. Zwei Erklärungen sind möglich: I. Parallele retinale Eingangssysteme in den Kortex, die unterschiedlich von den beschriebenen Reizmanipulationen abhängen. Ein Eingangssystem wird durch das (mf)PERG und das andere durch das (mf)VEP erfasst. II. Es erfolgt eine der Retina nachgeschaltete nicht-lineare Vergrößerung der Antworten. Das bedeutet, kleine Retinaantworten werden verhältnismäßig verstärkt, bevor sie den Kortex erreichen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Mechanismen aufzudecken.

### 4.1.3 Vergleich von mfPERG und mfERG

Die Effekte der Reizveränderungen auf die gemessenen Antworten unterschieden sich für das mfERG und das mfPERG (Abbildung 4.1). Ursächlich dafür sind die verschiedenen Neuronenpopulationen, die angesprochen werden: einerseits das Bipolarzellsystem bei dem mfERG (Hood et al., 2002), andererseits das Ganglienzellsystem bei dem mfPERG (Harrison, Viswanathan & Malinovsky, 2006). Zwei Unterschiede zeigten sich zwischen mfERG und mfPERG und jeweiliger Reaktion auf Bildverschlechterungen: I. Die Reizhelligkeit wirkte sich stärker auf mfERGs als auf mfPERGs aus und II. bewirkte die Vernebelung eine generelle Amplitudenreduktion im mfPERG und einen scheinbar paradoxen Effekt auf die mfERG-Amplituden, nämlich eine Reduzierung im Zentrum und eine Erhöhung in der Peripherie. Verantwortlich dafür war die Lichtstreuung, wie in Abschnitt 3.1.4 beschrieben. In Antworten, die durch eine Musterumkehr generiert werden, soll-

ten keine durch Lichtstreuung induzierten Effekte entstehen. Übereinstimmend mit dieser Erklärung fanden sich in Experiment II weder für das mfPERG noch für das mfVEP eine Amplitudenerhöhung in der Peripherie aufgrund vernebelter Reize. Zur Überprüfung wurde zusätzlich an einem Probanden ein mfPERG mit den gleichen Vernebelungsfiltern wie aus Experiment I (Kapitel 3.1.1) gemessen. Es fanden sich keine Effekte wie für das mfERG in Experiment I berichtet.

#### 4.1.4 Praktische Relevanz

Die in Experiment I (Kapitel 3.1) beobachteten Effekte haben praktische Bedeutung für die klinische Diagnostik. Bildverschlechterungen und deren differentielle Effekte auf mfERG und mfVEP führen möglicherweise zu Fehlinterpretationen. Die Antworttopographien von mfERGs, gemessen unter Vernebelungsbedingungen wie sie bei einer Katarakt auftreten, könnten als pathologische Veränderungen der Makula ausgelegt werden. Die Topographien der mfVEPs, gemessen unter Vernebelungsbedingungen, könnten als genereller Gesichtsfelddefekt fehlinterpretiert werden. Darüber hinaus können die Diskrepanzen in den Antworten beider Ableitungen irrtümlicherweise als eine Kombination von Netzhautschaden mit einer post-retinalen pathologischen Veränderung wahrgenommen werden. Solch ein Antwortmuster ist allerdings, wie hier belegt, typisch für Lichtstreuung, welche mit Medientrübungen assoziiert ist, die häufig bei älteren Patienten auftreten. Es ist zu beachten, dass es keinen bekannten mit Netzhautdysfunktionen zusammenhängenden Mechanismus gibt, der die peripheren Retinaantworten vergrößert. Diese Antwortveränderung kann folglich ein Hinweis darauf sein, dass eine Medientrübung zugrunde liegt. In der vorliegenden Arbeit wurden extreme Medientrübungen simuliert. Deshalb muss einschränkend bemerkt werden, dass im klinischen Alltag „subtilere“ Beeinträchtigungen zu erwarten sind und nur eine sehr genaue Betrachtung der elektrophysiologischen Aufzeichnungen diese Effekte aufdecken würde. Während ein Grauer Star üblicherweise die Reizhelligkeit moderat um etwa 10% reduziert (Sadun & Libondi, 1990), tritt eine massive Verdunklung eher selten auf, beispielsweise bei Patienten mit starker Miosis der Pupillen (Poloschek & Bach, 2009). Kombinierte mfERG- und mfVEP-Messungen leisten trotz allem einen wertvollen Beitrag in der Charakterisierung von Patienten.

Im Rahmen des Experimentes II (Kapitel 3.2) konnten ausgeprägte Unterschiede in den Antwortcharakteristika der simultan abgeleiteten mfPERGs und mfVEPs beschrieben werden. Konventionelle PERGs gelten als geprüfte Methode, um Dysfunktionen der inneren Netzhautschichten, z.B. in Patienten mit primären Erkrankungen der Ganglienzellen (z.B. Lebersche hereditäre Optikusatrophie) sowie in Glaukompatienten (Bach & Hoffmann, 2008; Bode, Jehle & Bach, 2011; Preiser, Lagreze, Bach & Poloschek, 2013) oder akuter Neuritis nervi optici (Holder, 2004) zu untersuchen. Sie reflektieren die Funktion des Ganglienzellsystems (Bach & Hoffmann, 2006; Bach et al., 2013), welches den gebündelten retinalen Ausgang darstellt. MfPERGs und mfVEPs greifen Informationen demnach an der Ausgangsebene der Netzhaut bzw. der Eingangsebene des visuellen Kortex, im Speziellen dem primären visuellen Kortex (Slotnick, Klein, Carney,

Sutter & Dastmalchi, 1999), ab. Der Vergleich von simultan abgeleiteten mfPERG- und mfVEP-Messungen bietet mit seinen identischen Messbedingungen die Möglichkeit, Prozesse post-retinaler Pathologien und Plastizität zu untersuchen. Diskrepanzen infolge unterschiedlicher visueller Reizbedingungen sowie unterschiedlicher Aufmerksamkeit und Compliance der Patienten können ausgeschlossen werden. Unter diesen Prämissen ist ein höchst möglicher Grad an Vergleichbarkeit gewährleistet. Wie schon für Experiment I (Kapitel 3.1) beschrieben, ist bei der Interpretation gewonnener Daten jedoch immer in Betracht zu ziehen, dass selbst bei geringen Reizmanipulationen Unterschiede in den Antwortcharakteristika auftreten.

Um mögliche Effekte durch Medientrübungen auf die Amplituden und Gipfelzeiten des mfERG bzw. mfVEP in Experiment III (Kapitel 3.3) auszuschließen, wurde daher schon während der Rekrutierung darauf geachtet, Patienten mit fortgeschrittener Katarakt von der Teilnahme an der Studie auszuschließen.

## 4.2 Zusammenhang von AMD und elektrophysiologischen Maßen der Antworten von Netzhaut und Kortex

Zahlreiche das visuelle System betreffende Veränderungen wie beispielsweise die Verringerung der Sehschärfe, die mit zunehmendem Alter auftreten, sind normal (Owsley, 2011). Insbesondere das mfERG zeigt sich in der Abnahme von Amplituden und einer Verlängerung der Gipfelzeiten altersabhängig (Jurklies, 2007; Langrová, Zrenner, Kurtenbach & Seeliger, 2008). Hauptsächlich schlagen sich Abweichungen dabei in den Amplituden (zwischen 5 bis max. 10% pro Lebensdekade) und weniger in der Zunahme der P1-Gipfelzeiten (etwa 1% pro Lebensdekade) nieder (Jurklies, 2007). Ähnliche Zusammenhänge wurden im Rahmen einer an der Universitätsaugenklinik Magdeburg durchgeführten Masterarbeit (Löwen, 2014) beobachtet. Studien, die die Altersabhängigkeit der Amplituden sowie der Gipfelzeiten von visuell evozierten Potentialen untersuchten, berichten von einer Antwortab- und Gipfelzeitenzunahme sowie vereinzelt von morphologischen Veränderungen (Porciatti, Burr, Morrone & Fiorentini, 1992; Odom et al., 2010; Kuba et al., 2012; Stothart, Tales, Hedge & Kazanina, 2014). Durch die Auswahl möglichst altersentsprechender Kontrollprobanden für jeden Patienten wurde diesen Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen und keine Alterskorrektur der Daten durchgeführt. Jedoch kann für Anschlussstudien eine Alterskorrektur angemessen sein.

Mit der Untersuchung von AMD-betroffenen Patienten in der hier durchgeführten Studie wurde ferner gezeigt, dass sich multifokale elektrophysiologische Untersuchungen zur Charakterisierung von im Alter auftretenden Erkrankungen der Retina und entsprechenden Patienten eignen. Sowohl mfERG als auch mfVEP spiegeln die Sehfunktion der Betroffenen in ihren unterschiedlichen Stadien in hohem Maße wider und können als Untersuchungsinstrumente im klinischen Alltag objektiv fundierte und diagnostisch

relevante Ergebnisse erbringen, sowie die Auswirkung therapeutischer Maßnahmen dokumentieren (Berrow, Bartlett, Eperjesi & Gibson, 2010; Sabeti, James, Essex & Maddess, 2013; Löwen, 2014). Von besonderem Interesse ist dabei die multifokale Technik, die eine orts aufgelöste Bewertung visueller Funktionen erlaubt. Im Rahmen der Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer AMD und einhergehendem zentralen retinalen Funktionsverlust erweist sich vor allem das mfERG als hilfreich. Die nachgewiesene signifikante Beziehung zwischen mfERG-Antworten bzw. deren Gipfelzeiten mit Sehfunktionen bei einer fortgeschrittenen Makuladegeneration im Rahmen der an der Universitätsaugenklinik Magdeburg durchgeführten Masterarbeit (Löwen, 2014) belegt die Aussagekraft elektrophysiologischer Ableitungen bei einer objektiven Überprüfung der Netzhautfunktion. Dabei eigneten sich insbesondere parafoveale Anteile der Antworten (Ring 2 bzw. 3, d. h. von 1,0 bis 6,5°) zur Prognose von Sehschärfe bzw. Fixationsgenauigkeit. Beide Faktoren bestimmten zudem die Größe der Antworten (Löwen, 2014). Spezifische Parameter des PRL bzw. welche Faktoren die Wahl eines exzentrischen Fixationsortes vorhersagen können, wurden anhand der mfERG-Untersuchungen nicht nachgewiesen.

### 4.3 Zusammenhang von AMD und kognitiver Leistungsfähigkeit in Betroffenen

Die Auswirkungen einer Makuladegeneration auf den Alltag von Betroffenen sind massiv, wie beispielsweise durch eine eingeschränkte und gegebenenfalls sogar komplett fehlende Lesefähigkeit. In den folgenden Abschnitten soll aufgeschlüsselt werden, wie sich die Erkrankung auf das visuelle Lernen und das visuelle Gedächtnis der Patienten auswirkt und welche elektrophysiologischen Maße damit im Zusammenhang stehen.

#### 4.3.1 Lerneffekte

Während die Lernleistung und parafoveale retinale Aktivität signifikant in Zusammenhang stehen, war die Sehschärfe hingegen an die parafovealen Antworten des mfVEP gebunden. Zwei Erklärungen scheinen plausibel für die beobachteten Inkongruenzen in den in Kapitel 3.3 beschriebenen Ergebnissen zwischen mfERG und mfVEP zu sein: I. Die Unterschiede entstanden durch die unterschiedlichen Reizmodi und Reizmuster, die zur Ableitung von mfERG und mfVEP genutzt wurden, d. h. im mfERG eine Blitzreizung (Hood et al., 2012) bzw. im mfVEP Musterumkehr-Reize (Hoffmann, Straube & Bach, 2003; Hoffmann et al., 2008). Das bedeutet, ein Musterreiz erfordert eine höhere räumliche Auflösung als lokale Blitzreize. Damit sind mfVEPs wesentlich abhängiger von der Sehschärfe als mfERGs. Mehrere Studien berichten einhergehend mit dieser Annahme, dass eine verschlechterte retinale Bildqualität, die die Sehschärfe herabsetzt, stärker mfVEP- als mfERG-Antworten beeinflusst (Berman & Seki, 1982; Katsumi et al., 1990; Arai et al., 1999; Palmowski et al., 1999; Chan & Siu, 2003; Pieh et al., 2005). Diese Überlegungen helfen zu verstehen, warum mfERGs weniger von Sehschärfe reduzierenden Bedingungen reglementiert sein können als mfVEPs. In der hier vorliegenden Arbeit wurde zudem ein Datensatz an Patienten erhoben, die in einem geringeren Ausmaß von

der AMD betroffen waren. In der Arbeit von Löwen (2014) zeigte sich, dass mfERG und Sehschärfe erst dann in einer signifikanten Beziehung stehen, wenn es zu deutlichen Schäden aufgrund der Erkrankung kommt. II. Eine andere Ursache für die Differenzen ist möglicherweise eine post-retinale Verstärkung der Antworten. Chen et al. (2006) berichteten für Patienten mit Netzhauterkrankungen, dass das mfERG deutlich beeinträchtigt sein kann, sich das mfVEP hingegen unbeeinflusst zeigte. Ähnliche Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit für Normalprobanden in Experiment I (Kapitel 3.1) bei einer herabgesetzten Reizhelligkeit präsentiert. Es ist zu vermuten, dass bei simulierten bzw. tatsächlichen Defiziten des Sehsystems zwar die Lichtabsorption in den Rezeptoren normal funktionsfähig ist, es aber aufgrund von Krankheitsprozessen zu einer reduzierten Informationsabgabe der retinalen Rezeptoren bzw. Bipolarzellen kommt (Chen et al., 2006). Mögliche nachfolgende Kompensationsmechanismen greifen erst an den Amakrin- und Ganglienzellen bzw. auf postretinalem Niveau. Daraus ergeben sich ähnliche Effekte in den multifokalen Ableitungen, die genauso ein Neutralsichtfilter auslösen würde. Dies scheint insbesondere bei den einigen der getesteten Patienten mit vergleichsweise großen mfVEP-Antworten im Vergleich zu ihren mfERGs der Fall zu sein. In Studien mit Patienten, die von einer Retinopathia pigmentosa (RP) betroffen waren, fanden sich, korrespondierend zu den hier berichteten Ergebnissen, vergleichbare Effekte von herabgesetzten mfERG-Antworten, aber deutlich messbaren kortikalen Antworten (Holopigian et al., 2005; Parisi et al., 2010). Erstere konnten zudem einen signifikant höheren Zusammenhang zwischen Gesichtsfelddefekten und mfVEPs feststellen als mit mfERG-Ableitungen. Das deutet sich ähnlich in den in Tabelle 3.3 präsentierten Daten an, auch wenn nach der Korrektur auf multiples Testen keine signifikante Beziehung gefunden wurde.

### 4.3.2 Determinanten des Contextual Cueings

Der Lerneffekt des Contextual Cueings basiert auf der Integration spezifischer Aspekte des visuellen Systems. Eine erfolgreiche visuelle Suche hängt vom räumlichen Auflösungsvermögen und folglich von der Sehschärfe ab. In der hier durchgeführten Studie ergab sich erstaunlicherweise eine Abhängigkeit in erster Linie von der initialen Eingangsebene des visuellen Systems, nämlich von Photorezeptor- und Bipolarzellenaktivität, wobei ein Trend im multifokalen VEP zu erkennen war. Insbesondere die Antworten des zentralen Gesichtsfeldes, repräsentiert im mfERG, scheinen dabei am relevantesten zu sein. Die wichtige Bedeutung parafovealer Netzhautbereiche für das Contextual Cueing entspricht Ergebnissen vorhergehender Studien. Diese nehmen an, dass bei der Foveation eines aufzusuchenden Objektes ein mentaler *Schnappschuss* des Objektes und dessen Umgebung gelernt wird und im Nachhinein dazu dient, die visuelle Suche in invarianten, also unveränderten, Kontexten zu lenken: I. Das Lernen im Rahmen des Contextual Cueing-Effektes scheint vorwiegend lokal zu erfolgen (Olson & Chun, 2001; Brady & Chun, 2007), so dass insbesondere die Wiederholung visueller Distraktoren nah am zu findenden Objekt in der visuellen Suche den größtmöglichen Nutzen bringen. Van Asselen und Castelo-Branco (2009) beschreiben, dass parafoveales Sehen ausreichen kann, um den Contextual Cueing-Effekt auszulösen und Targets nicht notwendigerweise mit der Fovea betrachtet werden müssen. II. Im Rahmen von Simulationsstudien wurde nachgewiesen, dass dieser Effekt in normal-

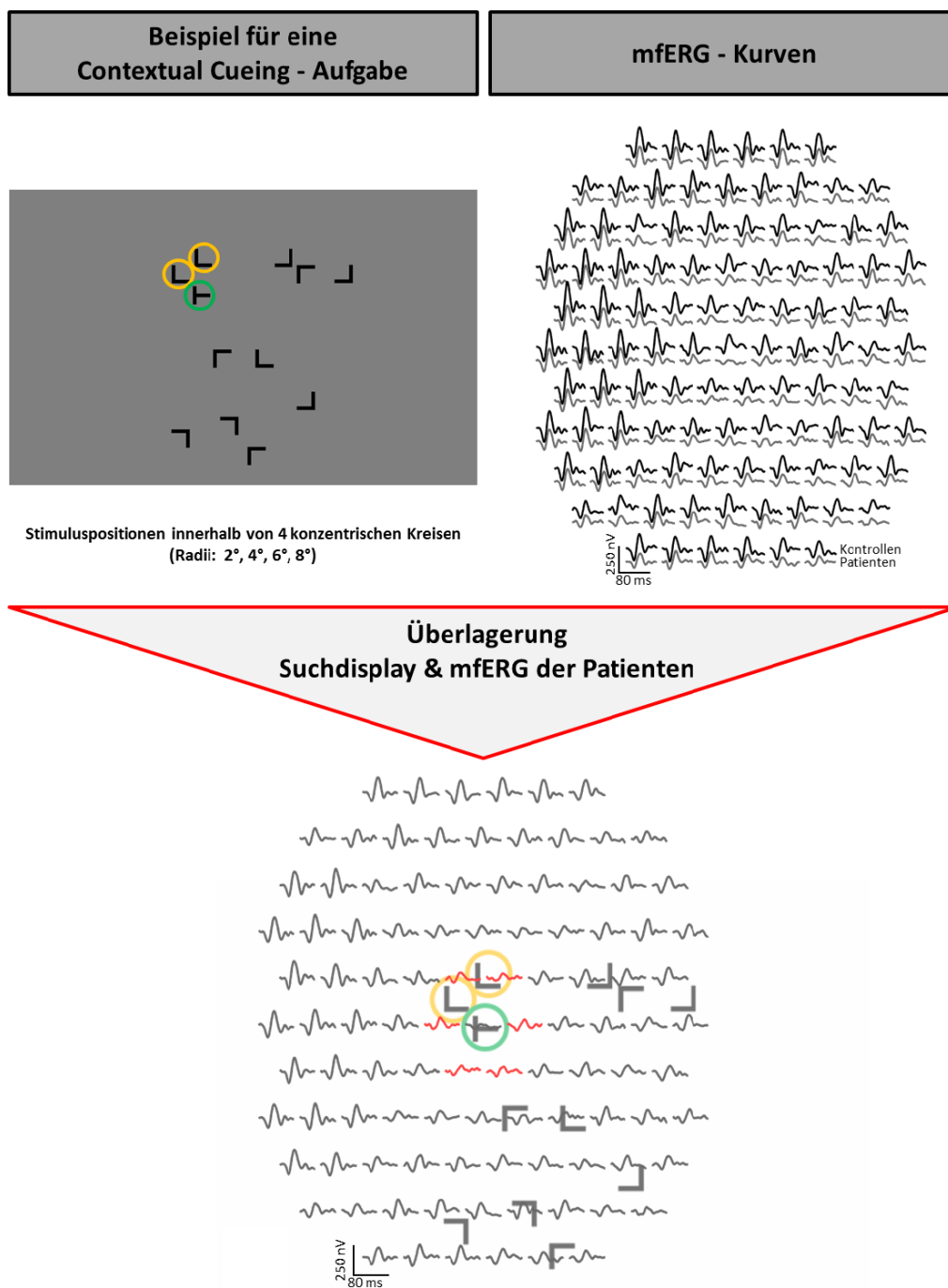


Abbildung 4.2: Überlagerung der über alle Patienten ( $n = 14$ ) gemittelten Antworttopographien des mfERGs aus Experiment III mit einem beispielhaften Suchdisplay der Contextual Cueing-Aufgabe. Zu sehen ist die Überschneidung der Lage von den dem Target (grün umrandet) am nächsten liegenden Distraktoren (orange umrandet) mit den mfERG-Antworten des Ringes 2 (rot). (Ausdehnung Ring 2 mfERG:  $1,0^\circ$ - $3,2^\circ$ ; Distraktorbereich in unmittelbarer Nachbarschaft „T“:  $2,5^\circ$ - $3,5^\circ$ )

sichtigen Probanden mit simuliertem Zentralskotom nicht mehr auftritt (Geringswald et al., 2012; Geringswald & Pollmann, 2015), sich aber in einer nachfolgenden Testphase ohne Skotom wieder zeigt (Geringswald & Pollmann, 2015). Die Information wurde demnach gelernt, konnte aber nicht effizient abgerufen werden. Ursächlich, aber eher unwahrscheinlich, dafür könnte einerseits die Skotomgröße gewesen sein, die bis in parafoveale Bereiche hineinreichte. Andererseits fehlte den Normalprobanden die „Expertise“ der Patienten, mit reduziertem fovealen Sehen umzugehen und darauf zu adaptieren. Monokular konnte für die AMD-Patienten zwar kein Lerneffekt nachgewiesen werden, binokular hingegen schon, was für eine Anpassung der Patienten spricht. Normalprobanden waren deutlich in ihren Ressourcen gefordert, um Sakkaden zu inhibieren, damit das Skotom nicht über wichtige Bereiche des Suchdisplays gelegt wurde. Geringswald und Pollmann (2015) konnte zudem anhand eines simulierten peripheren Skotoms, eines sogenannten „Tunnelgesichtsfeldes“ wie es bei RP-Patienten auftritt, zeigen, dass es keinen Contextual Cueing-Effekt gibt. Bemerkenswerterweise überlappen gerade die vornehmlich parafovealen Exzentrizitätsringe des mfERGs in dieser Beziehung,  $1,0^\circ$  bis  $3,2^\circ$ , mit jenen Exzentrizitätsbereichen der Distraktoren, die in direkter Nachbarschaft zum aufzufindenden Objekt lagen, nämlich  $2,5^\circ$  bis  $3,5^\circ$  (Abbildung 4.2). Der beschriebene Zusammenhang in der hier vorliegenden Arbeit zwischen der Leistung der AMD-Patienten innerhalb des Contextual Cueing-Paradigmas und zentralen mfERG-Antworten unterstützt die oben dargelegten Annahmen und Beobachtungen. Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass aus den gemessenen Blickbewegungen der Patienten während der visuellen Suche jedoch nicht nachvollziehbar war, wie die Patienten letztendlich mit dem Target umgingen. Denkbar ist es, in nachfolgende Studien sowohl einen breiteren Patienten-Bereich in der Ausprägung der Erkrankung, z.B. mit deutlichem Zentralskotom und herausgebildeter exzentrischer Fixation, als auch Patienten mit RP einzuschließen, sowie Elektrophysiologie unter monokularen und binokularen Bedingungen abzuleiten. Weitere Untersuchungen müssen ebenso klären, inwieweit nicht signifikante, aber sich andeutende Trends in den Ergebnissen, u.a. zwischen zentralen Antworten des mfVEPs und dem Contextual Cueing, in größeren Stichproben Signifikanz erreichen. Neben parafovealen retinalen Antworten könnten ebenso zentrale kortikale Potentiale mit der Leistung in einer Contextual Cueing-Aufgabe in Beziehung gesetzt werden.

### 4.3.3 Objekveränderung und visuelles Arbeitsgedächtnis

Im Rahmen des Experimentes III wurde neben Lerneffekten ebenfalls die Sensitivität der AMD-Patienten gegenüber Objektveränderungen in natürlichen Umgebungen untersucht (Kapitel 3.3). Präsentiert man dabei einen Hinweisreiz auf dem sich tatsächlich änderndem Objekt, erfasst man eine Komponente des visuellen Gedächtnis, die man auch als visuelles Arbeitsgedächtnis bezeichnen kann. Unter dem Begriff des „Arbeitsgedächtnisses“ werden Prozesse des kognitiven Systems verstanden, die zur kurzfristigen Aufrechterhaltung, Wiedergabe und gegebenenfalls auch zur Manipulation von Gedächtnisinhalten beitragen. Insgesamt überdauern die Inhalte im Gedächtnis nur kurze Zeit und verblassen anschließend wieder (Popp, 2013). Zur Beschreibung des Arbeitsgedächtnisses existieren zwei Modellvorstellungen: I. Das wohl einflussreichste Modell von Baddeley und Hitch



aus dem Jahre 1974, welches das Arbeitsgedächtnis in drei Komponenten unterteilt: eine zentrale Steuereinheit, die phonologische Schleife und den visuell-räumlichen Notizblock (Baddeley & Hitch, 1974). Die beiden letztgenannten, so genannte *abhängige* Systeme, existieren neben einem Langzeitgedächtnis. Über die zentrale Steuereinheit erfolgt der Informationsaustausch mit diesem. Zur Testung vor allem des visuellen Anteils des „Notizblocks“ dient die in hier vorliegender Arbeit genutzte *Change detection*-Aufgabe, bei der ein valider Hinweisreiz präsentiert wurde. II. Das Modell von (Cowan, 1995) sieht das Arbeitsgedächtnis nicht als eigenständige Einheit, sondern ein Aufmerksamkeitsfokus richtet sich auf Langzeitgedächtniseinträge und bringt sie damit für kurze Zeit in den Vordergrund (Arbeitsgedächtnis). Demnach nutzen Arbeits- und Langzeitgedächtnis in diesem Modell auch dieselben neuronalen Netzwerke und anatomischen Strukturen (Popp, 2013). Die Kapazität des visuellen Arbeitsgedächtnisses ist auch bei gesunden Menschen begrenzt. Durchschnittlich können maximal etwa vier integrierte Objekte kurzzeitig behalten werden, danach sinkt die Trefferwahrscheinlichkeit in visuellen *Change detection*-Aufgaben signifikant ab (Luck & Vogel, 1997, 2013). Eine ganze Reihe neuroanatomischer Strukturen sind am gesamten Arbeitsgedächtnis beteiligt. Beim visuellen Arbeitsgedächtnis kommunizieren wohl hauptsächlich präfrontale und dorsale Kortexareale miteinander (Popp, 2013). Die Objekt-, Farb- und Formverarbeitung bzw. die Verarbeitung räumlicher Information läuft über unterschiedliche Pfade. Diese Annahme ist weitgehend in der Forschungsgemeinschaft akzeptiert. So aktivieren Objektinformationen den ventralen Pfad, der sich über primär visuelle Areale im Okzipitalkortex, höhere visuelle Assoziationsareale bis in den inferioren Temporallappen erstreckt. Im Mittel profitieren AMD-Patienten nicht von der Präsentation eines validen Hinweisreizes (Geringswald, Herbig et al., 2015). Das spricht dafür, dass die Aufgaben sich für die Patienten nicht unterschieden, sondern die Aufgabe, in der ein valider Hinweisreiz gezeigt wurde, mit der invaliden Hinweisreizbedingung vergleichbar war und vermutlich Informationen des Langzeitgedächtnisses abgriffen wurden. Ein bestimmender Parameter dafür scheint dabei das Ausmaß der Sehbehinderung zu sein, da Patienten mit geringer Schädigung durchaus Nutzen aus einem validen Hinweis ziehen. Darauf weisen zudem die signifikante Korrelation sowohl I. von Sehschärfe mit der Leistung der Patienten (Geringswald, Herbig et al., 2015) als auch II. die hier berichteten Zusammenhänge zwischen fovealer bzw. parafovealer elektrophysiologischer Aktivierung des Kortex und Leistung der Patienten hin. Unterstützt wird diese Annahme durch die in Kapitel 3.3 beschriebene signifikante Korrelation zwischen Sehschärfe und multifokalem VEP. Signifikant herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit bei einem schweren Grad der Erkrankung und daraus resultierender geringerer Sehschärfe beschreibt ebenso die Age-Related Eye Disease Study Research Group (2006), die Daten in einer groß angelegten Studie mit über 2.000 AMD-Patienten sammelte. Des Weiteren berichten Tran und Kollegen (Tran & Boucart, 2012; Tran et al., 2012), dass bei Aufgaben zur Szenenexploration, sich die Leistung von AMD-Patienten stark kontrastabhängig zeigte. Anschlussstudien müssen die genaue Natur der Beziehung zwischen kortikalen Antworten und visuellem Arbeitsgedächtnis klären sowie strukturelle Veränderungen der Sehbahn in die Betrachtung mit einbeziehen (Jackson & Owsley, 2003). Eine Analyse späterer Komponenten des VEP, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind, kann ebenso neue Einblicke bieten (Supèr, Spekrijse & Lamme, 2001). Es soll an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Beschreibung des Arbeitsgedächtnis in Bezug auf die genauen

Zusammenhänge kortikaler Strukturen sowie der Modellvorstellungen bzw. Begrifflichkeiten derzeit noch keineswegs vollständig geklärt sind und weiterer Forschung bedürfen (Zimmer, 2010; Popp, 2013; Maxcey, Fukuda, Song & Woodman, 2015).

#### 4.3.4 Objektintegration in das visuelle Langzeitgedächtnis

Präsentiert man innerhalb einer *Change detection*-Aufgabe einen Hinweisreiz, der die Aufmerksamkeit vom eigentlichen Target ablenkt, wird bei der Abfrage auf eine Objektänderung eher das Langzeitgedächtnis der Patienten geprüft. Das objektbezogene Langzeitgedächtnis zeigt sich weitgehend unempfindlich gegenüber nachfolgend fokussierten Objekten in der gleichen Umgebung oder nachfolgend präsentierten Szenen (Standing, 1973; A. Hollingworth & Henderson, 2002; A. Hollingworth, 2004; Brady, Konkle, Alvarez & Oliva, 2008). Die Objektinformationen sind selbst nach wenigstens einem zwischenliegenden Tag immer noch abrufbar (A. Hollingworth, 2005). Voraussetzung für eine erfolgreiche Kodierung in das Langzeitgedächtnis in Sehenden ist jedoch, dass das Objekt vorher in den Aufmerksamkeitsfokus des Betrachters gelangt und mit der Fovea betrachtet wird (Deubel & Schneider, 1996; Hoffman & Subramaniam, 1995). Bei MD-Patienten ist zu vermuten, dass die durch die retinale Degeneration ausgelöste Sehbehinderung kompensiert wird und es zu einer Art „Rereferenzierung“ der Augenbewegungen auf einen exzentrischen, aber intakten Netzhautbereich kommt (Von Noorden & Mackensen, 1962; White & Bedell, 1990; Whittaker, Cummings & Swieson, 1991). Die Sensitivität der in vorliegender Arbeit getesteten AMD-Patienten gegenüber Objektveränderungen nach einem invaliden Hinweisreiz bemerkenswerterweise sowohl mon- als auch binokular mit jenen von Kontrollprobanden vergleichbar war, selbst nach mehr als vier dazwischen liegenden Fixationen anderer Bereiche, und in keinerlei signifikantem Zusammenhang mit der visuellen Beeinträchtigung stand (Geringswald, Herbig et al., 2015). Daraus lässt sich schließen, dass funktionsfähige parafoveale Bereiche der Patienten genügen, um die Szenen zu explorieren und detaillierte komplexe Informationen effizient in das visuelle Langzeitgedächtnis zu kodieren. Eine Foveation der Objekte erscheint nicht zwingend notwendig. Ebensoviele standen die in hier vorliegender Arbeit abgeleiteten elektrophysiologischen Antworten der Retina bzw. des Kortex in einem Zusammenhang mit dem Langzeitgedächtnis. Insgesamt ist dies besonders von theoretischem Interesse, da es zeigt, dass der Aufmerksamkeitsfokus, der normalerweise in gesunden Probanden eng an deren Blickbewegungen und daraus resultierender fovealer Erfassung von Objektpositionen geknüpft ist, ebenso effizient mit parafovealem Sehen und der verbleibenden Sehschärfe assoziiert werden kann. Die erfolgreiche Wahrnehmung einer Veränderung innerhalb einer betrachteten Szene hängt entscheidend von der Distanz zwischen Fixationsort und sich änderndem Objekt ab (O’Regan, Deubel & Clark, 2000; S. G. . H. J. M. Hollingworth A., 2001), und die erfolgreiche Speicherung im Langzeitgedächtnis dürfte nur bei einem geringen Radius um die momentane Fixation möglich sein (Nelson & Loftus, 1980). Als alternative Erklärung für die gezeigten Ergebnisse könnte man annehmen, dass eine aufmerksamkeitsbezogene Foveation des Objektes grundsätzlich nicht notwendig ist, so lange den Probanden ausreichend Zeit bleibt, ihren Aufmerksamkeitsfokus in die Peripherie zu verlagern. Für die These der „Rereferenzierung“ auf den exzentrischen Fixationsort innerhalb der untersuch-

ten MD-Patientengruppe spricht zusätzlich eine aktuelle Untersuchung der Kollegen des Instituts für Psychologie der Universität Magdeburg (Geringswald, Porracin & Pollmann, 2015), die genau dieser Fragestellung nachging. Getestet wurde, wie sich ein simuliertes Zentralskotom bei Normalprobanden auf deren Empfindlichkeit gegenüber Objektänderungen auswirkte. Spielt die Foveation keinerlei Rolle, so sollten auch diese Probanden in der Lage sein, ebenso gut wie Kontrollprobanden Objektveränderungen differenzieren zu können. Ist aber umgekehrt eine aufmerksamkeitsbezogene Foveation von enormer Bedeutung für die Aufgabenerfüllung, so wurde eine schlechtere Langzeitgedächtnisleistung erwartet. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Leistung der Probanden mit simuliertem Zentralskotom im Vergleich zu Kontrollen in der invaliden Hinweisreiz-Bedingung signifikant reduziert war. Auch in den Augenbewegungen spiegelte sich die Auswirkung eines künstlich erzeugten Gesichtsfeldausfalls wider. Er führte zu einer im Durchschnitt geringeren Anzahl an Fixationen, aber einer Verlängerung der Fixationsdauer. Das steht im Gegensatz zu dem berichteten normalen Fixationsmuster in MD-Patienten (Geringswald, Herbig et al., 2015) und spricht für eine „Rereferenzierung“ der Augenbewegungen in den Patienten auf einen exzentrischen Fixationsort. Normalprobanden ohne Erfahrung mit Gesichtsfelddefekten müssen große kognitive Ressourcen aufwenden, um ihre Augenbewegungen so zu steuern, dass sich Skotome nicht über wichtige Bildteile legen. Trotzdem scheint eine Betrachtung mit der Fovea keine zwingende Notwendigkeit zur Erfüllung der Aufgabe zu sein, da die Leistung der Probanden über dem Zufallsniveau lag. Aktuelle Studien sprechen dafür, dass ein exzentrischer Fixationsort innerhalb weniger Stunden ausgebildet werden kann (Kwon, Nandy & Tjan, 2013; Walsh & Liu, 2007). An dieser Stelle sei darauf hinzuweisen, dass nicht auszuschließen war, dass in der invaliden Hinweisreizbedingung die Aufmerksamkeit der Patienten an der Stelle der letzten Fixation lag und diese zufällig dem abgefragten Testobjekt entsprach. Das kann eine alternative Erklärung für die vergleichbare Leistung zu den Kontrollen sein. Grundsätzlich reicht die Sehschärfe nicht aus, um kognitive Defizite bzw. intakte kognitive Funktionsfähigkeit zu erklären. Dem Langzeitgedächtnis müssen wesentlich komplexere Netzwerke zugrunde liegen. Zusammenfassend eröffnen die Erkenntnisse alternative Möglichkeiten in der Entwicklung von Rehabilitationsmethoden, die vornehmlich die Ressourcen der Patienten in den Fokus rücken und weniger defizit-orientiert sind.

### 4.3.5 Beurteilung der Ergebnisse auf Einzelprobandenniveau

Es ist grundsätzlich an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass selbst in normalsichtigen Kontrollen die Variabilität in der Ausprägung des Contextual Cueing-Effektes zwischen den Probanden beträchtlich schwankt (Lleras & Von Mühlens, 2004; Manginelli & Pollmann, 2009). Auch die Gedächtnisleistung scheint in relevantem Ausmaß von der variablen Speicherkapazität zwischen einzelnen Probanden abhängig zu sein, was durch elektrophysiologische Studien eindrucksvoll gezeigt wurde (Vogel, McCollough & Machizawa, 2005; McCollough, Machizawa & Vogel, 2007; Luck & Vogel, 2013). So erreichte etwa eine zum Arbeitsgedächtnis zuordenbare elektrophysiologische Aktivierung in Probanden mit geringerer Speicherkapazität eher ein gesättigtes Plateau als bei Probanden mit hoher Kapazität (Vogel & Machizawa, 2004).

Im Mittel finden sich in der hier vorliegenden Arbeit zwar signifikante Effekte für die untersuchte Patientengruppe, die aber einer nicht unbedeutenden interindividuellen Streuung unterliegen. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, sollten die beschriebenen Ergebnisse in einer größeren Patientenstichprobe reproduziert werden. In die Interpretation von Daten und Zusammenhängen muss die hohe Variabilität, die in Patientengruppen noch breiter streuen wird u.a. schon aufgrund unterschiedlich stark betroffener Patienten, jedoch stets mit einbezogen werden. Es stellt sich die Frage, ob der Lerneffekt des Contextual Cueings als eine Art „Biomarker“ für Therapieerfolge in Patienten fungieren kann. Generell in Patientengruppen wäre dies denkbar, auf Einzelprobandenniveau hingegen ist der Contextual Cueing-Effekt wegen des hohen Rauschens in den einzelnen Patienten ungeeignet.

## 4.4 Plastizität in AMD

### fMRT

Die Anwendung der MRT (Morphometrie) bzw. fMRT (retinotopie Kartierung) zur Untersuchung von Grundlagenfragestellungen zur Plastizität bei AMD im menschlichen visuellen Kortex ist vielversprechend. Die Frage der Reorganisation des visuellen Kortex bei einer Makuladegeneration wurde sehr kontrovers diskutiert (Wandell & Smirnakis, 2009; Hoffmann et al., 2011). Es gibt eine Reihe von funktionellen Studien mit MRT an Patienten mit Makuladegeneration. Allerdings zeigten sie sich bezüglich Analyse und verwendeten Paradigmen sehr heterogen und behandeln oftmals nur wenige Fälle. Insgesamt ergab sich daraus ein widersprüchliches Bild, in der einige Untersuchungen die Abwesenheit von Antworten im deafferentierten Kortex belegten. Mittlerweile wird die Annahme des Fehlens einer relevanten Plastizität im primären visuellen Kortex dieser Patienten deutlich favorisiert (Sunnness et al., 2004; Baseler, Gouws & Morland, 2009; Baseler et al., 2011). Andere Studien hingegen beschrieben genau diese Reorganisationsprozesse sowohl nach Reizung im PRL (Baker, Peli, Knouf & Kanwisher, 2005; Baker, Dilks, Peli & Kanwisher, 2008; Schumacher et al., 2008) als auch außerhalb (Dilks, Baker, Peli & Kanwisher, 2009) und deuteten somit kortikale Reorganisationsprozesse an. Unbedeutend für die berichteten Unterschiede in den Ergebnissen waren eher der Beginn der Erkrankung oder die Unterschiede in den genutzten visuellen Reizmustern. Im Rahmen weiterer Studien zeigte sich, dass diese Diskrepanzen vermutlich davon abhängen, ob die Patienten während der Stimulation mit einem visuellen Reiz eine reizbezogene visuelle Aufgabe lösen mussten (Baker et al., 2005, 2008; Dilks et al., 2009). Masuda und Kollegen (Masuda, Dumoulin, Nakadomari & Wandell, 2008) erhielten nur dann Antworten im deafferentierten Kortex der Patienten, wenn diese eine reizbezogene Aufgabe zu lösen hatten. Es lag nahe, dass zur Erfüllung der Aufgabe Rückkopplungsprozesse in einem größeren kortikalen Netzwerk notwendig sind. Folglich wird aktuell angenommen, dass die gefundene Aktivierung im deafferentierten Kortex von Patienten mit MD vielmehr mit Netzwerkaktivitäten und ihren Rückkopplungssignalen in Zusammenhang stehen als mit plastischen Prozessen innerhalb des primären visuellen Kortex.

## MRT - Morphometrie

Der fehlende Eingang aufgrund einer retinalen Schädigung und daraus resultierenden Gesichtsfelddefekten in MD (Masuda et al., 2008; Baseler et al., 2011) führt nicht nur zu funktionellen, sondern ebenso zu strukturellen kortikalen Veränderungen (Boucard et al., 2009), die mit MRT-basierter Morphometrie untersucht wurden. Verschiedenste Veränderungen der Netzhaut und des Sehnerven sind mit der Abnahme von kortikaler Masse bzw. dem Verlust an grauer Substanz ebenso assoziiert (Kitajima et al., 1997; Boucard et al., 2009; Alcauter, Barrios, Diaz & Fernández-Ruiz, 2011; Plank et al., 2011) wie ein Volumenschwund der weiter proximal liegenden Sehbahnstrukturen, so z. B. des Sehnerven (Hernowo, Boucard, Jansonius, Hooymans & Cornelissen, 2011). In einer aktuellen Studie von Hernowo und Kollegen (Hernowo et al., 2014) wurde untersucht, ob eine MD strukturelle Veränderungen der Sehbahn verursacht. Man verglich dabei die aus MRT-Messungen gewonnenen morphometrischen Daten von MD-Patienten und gesunden Kontrollen. Sowohl in AMD als auch in JMD-Patienten war das Volumen der Sehbahn signifikant reduziert. Das Ausmaß der Involvierung der Sehbahn war dabei unterschiedlich für beide Erkrankungen, nämlich weitreichender in JMD. Zudem konnten sie eine Abnahme des Volumens der weißen Substanz im Frontallappen von AMD Betroffenen nachweisen. Sie nehmen an, dass dies mit Beeinträchtigungen kognitiver Leistungsfähigkeit im Zusammenhang steht. Interessanterweise fanden sich in der hier vorliegenden Arbeit dafür keine funktionellen Äquivalente. Weder wurden für AMD-Patienten Unterschiede in den Ergebnissen der Gedächtnisaufgabe, insbesondere das Langzeitgedächtnis betreffend, im Vergleich zu Kontrollen berichtet, noch zeigten sich Zusammenhänge zwischen elektrophysiologischen Daten und Langzeitgedächtnis. Daraus ergibt sich ein Widerspruch, der Gegenstand nachfolgender Studien sein kann: Eine retinale Fehlfunktion bedingt zwar einzelne Ausfälle, aber bestimmte Aspekte visuell abhängiger kognitiver Aktivität, wie das Langzeitgedächtnis, sind gerade in AMD nicht betroffen.

## Training

Eine Studie von Rosengarth et al. (2013) berichtet, dass ein bei AMD-Patienten durchgeführtes okulomotorisches Training zu verbesserter Fixationsstabilität und Lesegeschwindigkeit sowie erhöhtem Visus führte. Mit funktioneller und struktureller MRT wurde nachgewiesen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen kortikalen Veränderungen der Aktivierung und der verbesserten Fixationsstabilität bestand, der aber über längere Zeit hin abnahm. Morphometrisch fanden sich außerdem erhöhte Volumen der weißen und grauen Substanz in AMD-Patienten, wenn diese ein okulomotorisches Training durchlaufen hatten. Einschränkend weisen die Forscher aber auf eine starke interindividuelle Variabilität beim Trainings-Effekt hin. Ähnliche Effekte können durch perzeptuelles Lernen erzielt werden (Plank et al., 2014). Insbesondere die Fixationsstabilität der Patienten scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen.

## 4.5 Fazit und Ausblick

Mit vorliegender Arbeit wurde die aktuelle Lücke im Zusammenhang der Auswirkung einer pathologischen Veränderung der Netzhaut und höheren Sehfunktionen geschlossen. Weiterführende Studien müssen klären, inwieweit die vorliegenden Erkenntnisse generalisierbar sind oder sich auf den spezifischen Lerneffekt des Contextual Cueings bzw. das Arbeitsgedächtnis und deren zugehöriger Change detection-Aufgabe beschränken. Dazu sind weitere visuelle Paradigmen von Lern- und Gedächtniseffekten und deren Beziehung zum neuronalen Signal zu prüfen. Des Weiteren können möglicherweise kortikale Antworten anderer Hirnbereiche mit einer Sehbehinderung und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht werden.

Betrachtet man die Ergebnisse in Bezug auf Rehabilitationsmassnahmen für AMD-Patienten, so spricht der berichtete Zusammenhang zwischen retinaler Fehlfunktion und kognitiven Aspekten, genauer dem Lerneffekt, für die lohnenswerte Durchführung eines (Fixations-)Trainings. Denkbar ist die Untersuchung der Patienten mit elektrophysiologischen Methoden im Anschluß an ein Training und die Überprüfung der Korrelate, um den Trainingseffekt in den Patienten quantifizieren zu können. Eine entsprechende Kooperation des Instituts für Allgemeine Psychologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und der Universitätsaugenklinik Magdeburg befindet sich derzeit in der Durchführung.

Aus den hier berichteten Ergebnisse, motivieren sich nachfolgende Studien, die Patienten mit anderen ophthalmologischen Erkrankungen einschließen. Insbesondere Patienten mit einer Retiopathia pigmentosa, die sich durch einen komplementären Gesichtsfeldausfall zu dem einer Makuladegeneration auszeichnen (zentral erhaltenes, peripher reduziertes Sehvermögen), können ebenso zur Klärung der Beziehung zwischen Kognition bzw. Sehschärfe und rein physiologischen Parametern beitragen wie eine zusätzliche Kombination des Untersuchungsansatzes mit bildgebenden Verfahren wie der fMRT.

Um den Zusammenhang von Medientrübungen und Elektrophysiologie praktisch umsetzen zu können, gilt es vorher zu eruieren, inwieweit sich optische Methoden zur Quantifizierung einer Katarakt eignen. Der Einsatz von Scheimpfulkameras, die detaillierte Informationen über die Augenlinse liefern, kann zur Erhebung entsprechender Daten in einer Patientengruppe dienen (Handzel, Meyer & Wegener, 2014; Lim, Kim, Chung & Chung, 2015). Dabei handelt es sich um ein computergestütztes Instrument zur genauen Untersuchung des vorderen Augenabschnitts, welches berührungslos Schnittbilder der vorderen Augenkammer aufnimmt. Es ist denkbar, anhand der gewonnenen Daten Korrekturfaktoren für Medientrübungen zu etablieren, die in der Elektrophysiologie eingeführt werden und sich für eine Kompensation entsprechender Differenzen in den verschiedenen elektrophysiologischen Ableitungen eignen.

## Literaturverzeichnis

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 107 (12), 2224-2232.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *American Journal of Ophthalmology*, 132 (5), 668-681.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2006). Cognitive Impairment in the Age-Related Eye Disease Study. *Archives of Ophthalmology*, 124 (4), 537-543.
- Alcauter, S., Barrios, F. A., Diaz, R. & Fernández-Ruiz, J. (2011). Gray and white matter alterations in spinocerebellar ataxia type 7: an in vivo DTI and VBM study. *NeuroImage*, 55 (1), 1-7.
- American Encephalographic Society. (2006). Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23 (2), 107-110.
- Amsler, M. (1958). *Die Untersuchung des qualitativen Sehens mit dem quadratischen Netz. Anweisung zum Gebrauch der Testtafeln*. London: Theodore Hamblin Ltd.
- Arai, M., Lopes de Faria, J. M. & Hirose, T. (1999). Effects of stimulus blocking, light scattering, and distortion on multifocal electroretinogram. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 43 (6), 481-489.
- Audo, I., Robson, A. G., Holder, G. E. & Moore, A. T. (2008). The Negative ERG: Clinical Phenotypes and Disease Mechanisms of Inner Retinal Dysfunction. *Survey of Ophthalmology*, 53 (1), 16-40.
- Augustin, A. J. (2007). *Augenheilkunde* (3. Aufl.). Berlin: Springer.
- Babiloni, C., Pizzella, V., Gratta, C. D., Ferretti, A. & Romani, G. L. (2009). Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *International Review of Neurobiology*, 86, 67-80.
- Bach, M. (1996). The Freiburg Visual Acuity Test - Automatic measurement of visual acuity. *Optometry & Vision Science*, 73 (1), 46-53.
- Bach, M., Brigell, M. G., Hawlina, M., Holder, G. E., Johnson, M. A., McCulloch, D. L., ... Viswanathan, S. (2013). ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*, 126 (1), 1-7.
- Bach, M., Haarmeier, T. & Dichgans, J. (2005). Visuelle evozierte Potentiale und Elektretinogramm. In M. Stöhr, J. Dichgans, U. W. Buettner & W. Hess (Hrsg.), *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP* (S. 253-368). Berlin: Sprin-

- ger.
- Bach, M. & Hoffmann, M. B. (2006). The origin of the pattern electroretinogram. In J. R. Heckenlively & G. B. Arden (Hrsg.), *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision* (S. 185-196). MIT Press.
- Bach, M. & Hoffmann, M. B. (2008). Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optometry & Vision Science*, 85 (6), 386-395.
- Bach, M. & Kellner, U. (2000). Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie*, 97, 898-920.
- Bach, M. & Kommerell, G. (1998). Determining visual acuity using european normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement. *Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde*, 212 (4), 190-195.
- Bach, M. & Mathieu, M. (2004). Different effect of dioptric defocus vs. light scatter on the Pattern Electroretinogram (PERG). *Documenta Ophthalmologica*, 108 (1), 99-106.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Hrsg.), *Recent advances in learning and motivation* (S. 47-90). New York: Academic Press.
- Baker, C. I., Dilks, D. D., Peli, E. & Kanwisher, N. (2008). Reorganization of visual processing in macular degeneration: replication and clues about the role of foveal loss. *Vision Research*, 48 (18), 1910-1919.
- Baker, C. I., Peli, E., Knouf, N. & Kanwisher, N. G. (2005). Reorganization of visual processing in macular degeneration. *Journal of Neuroscience*, 25 (3), 614-618.
- Baseler, H. A., Brewer, A. A., Sharpe, L. T., Morland, A. B., Jagle, H. & Wandell, B. A. (2002). Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. *Nature Neuroscience*, 5 (4), 364-370.
- Baseler, H. A., Gouws, A., Haak, K. V., Racey, C., Crossland, M. D., Tufail, A., ... Morland, A. B. (2011). Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nature Neuroscience*, 14 (5), 649-655.
- Baseler, H. A., Gouws, A. & Morland, A. B. (2009). The organization of the visual cortex in patients with scotomata resulting from lesions of the central retina. *Neuro-Ophthalmology*, 33 (3), 149-157.
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A. & Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90 (1), 65-81.
- Bear, M., Paradiso, M. & Connors, B. W. (2007). *Neuroscience, Exploring the Brain* (3. Aufl.). Lippincott Williams & Wilki.
- Belliveau, J. W., Kennedy, J., D. N., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., ... Rosen, B. R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254 (5032), 716-719.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87 (1), 527-570.
- Berke, A. & Rauscher, C. (2007). *Altern und Auge* (1. Aufl.). Heidelberg: DOZ-Verlag.
- Berman, M. S. & Seki, S. (1982). Blur-induced changes in the visual evoked potential. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 59 (7), 556-560.
- Berrow, E. J., Bartlett, H. E., Eperjesi, F. & Gibson, J. M. (2010). The electroretinogram: a useful tool for evaluating age-related macular disease? *Documenta Ophthalmologica*, 121 (1), 51-62.



- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. (2015). *Statistische Datenbank: Augenkrankheiten*. ([http://www.augeninfo.de/stat\\_db/katarakt.php](http://www.augeninfo.de/stat_db/katarakt.php), Zugriff 28.05.2015)
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2010). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Birch, D. G. (2001). The Focal and Multifocal Electroretinogram. In G. A. Fishman, D. G. Birch, G. E. Holder & M. G. Brigell (Hrsg.), *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway* (2. Aufl., S. 177-192). Oxford: Oxford University Press.
- Bird, A. C., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Chisholm, I. H., Coscas, G., Davis, M. D., ... et al. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of Ophthalmology*, 39 (5), 367-374.
- Bode, S. F., Jehle, T. & Bach, M. (2011). Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: New findings from a longitudinal study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52 (7), 4300-4306.
- Boucard, C. C., Hernowo, A. T., Maguire, R. P., Jansonius, N. M., Roerdink, J. B., Hooymans, J. M. & Cornelissen, F. W. (2009). Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain*, 132 (Pt7), 1898-1906.
- Brady, T. F. & Chun, M. M. (2007). Spatial constraints on learning in visual search: Modeling contextual cuing. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 33 (4), 798-815.
- Brady, T. F., Konkle, T., Alvarez, G. A. & Oliva, A. (2008). Visual long-term memory has a massive storage capacity for object details. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (38), 14325-14329.
- Bressler, N. M. & Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. (2001). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Archives of Ophthalmology*, 119 (2), 198-207.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Moskowitz, A. & Robson, J. (2003). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*, 107 (2), 185-193.
- Bullimore, M. A., Bailey, I. L. & Wacker, R. T. (1991). Face recognition in age-related maculopathy. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 32 (7), 2020-2029.
- Chan, H. L. & Siu, A. W. (2003). Effect of optical defocus on multifocal ERG responses. *Clinical and Experimental Optometry*, 86 (5), 317-322.
- Chan, H. L., Siu, A. W., Yap, M. K. & Brown, B. (2002). The effect of light scattering on multifocal electroretinography. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 22 (6), 482-490.
- Chauhan, B. C., Tompkins, J. D., LeBlanc, R. P. & McCormick, T. A. (1993). Characteristics of frequency-of-seeing curves in normal subjects, patients with suspected glaucoma, and patients with glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 34 (13), 3534-3540.
- Chen, J. Y., Hood, D. C., Odel, J. G. & Behrens, M. M. (2006). The effects of retinal abnormalities on the multifocal visual evoked potential. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 47 (10), 4378-4385.

- Chiang, A., Witkin, A. J., Regillo, C. D. & Ho, A. C. (2011). Fundus Imaging of Age-Related Macular Degeneration. In A. C. Ho & C. D. Regillo (Hrsg.), *Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment* (S. 39-64). Berlin: Springer.
- Chun, M. M. & Jiang, Y. (1998). Contextual cueing: Implicit learning and memory of visual context guides spatial attention. *Cognitive Psychology*, *36* (1), 28-71.
- Cohen, M. S. & Bookheimer, S. Y. (1994). Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neuroscience*, *17* (7), 268-277.
- Cowan, N. (1995). *Attention and Memory: An Integrated Framework*. New York: Oxford University Press.
- Crossland, M. D., Culham, L. E., Kabanarou, S. A. & Rubin, G. S. (2005). Preferred retinal locus development in patients with macular disease. *Ophthalmology*, *112* (9), 1579-1585.
- Crossland, M. D., Kabanarou, S. A. & Rubin, G. S. (2004). An unusual strategy for fixation in a patient with bilateral advanced age related macular disease. *British Journal of Ophthalmology*, *88* (11), 1479-1480.
- Dawson, W. W., Trick, G. L. & Litzkow, C. A. (1979). Improved electrode for electroretinography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *18* (9), 988-991.
- Dawson, W. W., Trick, G. L. & Litzkow, C. A. (1998). Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *British Journal of Ophthalmology*, *82* (3), 267-275.
- Deruaz, A., Matter, M., Whatham, A. R., Goldschmidt, M., Duret, F., Issenhuth, M. & Safran, A. B. (2004). Can fixation instability improve text perception during eccentric fixation in patients with central scotomas? *British Journal of Ophthalmology*, *88* (4), 461-463.
- Deruaz, A., Whatham, A. R., Mermoud, C. & Safran, A. B. (2002). Reading with multiple preferred retinal loci: implications for training a more efficient reading strategy. *Vision Research*, *42* (27), 2947-2957.
- Deubel, H. & Schneider, W. X. (1996). Saccade target selection and object recognition: Evidence for a common attentional mechanism. *Vision Research*, *36* (12), 1827-1837.
- Dilks, D. D., Baker, C. I., Peli, E. & Kanwisher, N. G. (2009). Reorganization of visual processing in macular degeneration is not specific to the „preferred retinal locus“. *Journal of Neuroscience*, *29* (9), 2768-2773.
- Di Russo, F., Martinez, A., Sereno, M. I., Pitzalis, S. & Hillyard, S. A. (2002). Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Human Brain Mapping*, *15* (2), 95-111.
- Di Russo, F. & Pitzalis, S. (2014). *EEG-fMRI Combination for the Study of Visual Perception and Spatial Attention* (Bericht Nr. Mangun, G. R.) Waltham: Cognitive Electrophysiology of Attention: Signals of the Mind.
- Di Russo, F., Pitzalis, S., Aprile, T., Spitoni, G., Patria, F., Stella, A., ... Hillyard, S. A. (2007). Spatiotemporal analysis of the cortical sources of the steady-state visual evoked potential. *Human Brain Mapping*, *28* (4), 323-334.
- Di Russo, F., Pitzalis, S., Spitoni, G., Aprile, T., Patria, F., Spinelli, D. & Hillyard, S. A. (2005). Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *NeuroImage*, *24* (3), 874-886.

- Di Russo, F., Stella, A., Spitoni, G., Strappini, F., Sdoia, S., Galati, G., ... Pitzalis, S. (2011). Spatiotemporal brain mapping of spatial attention effects on pattern-reversal ERPs. *Human Brain Mapping, 33* (6), 1334-1351.
- DOG, Retinologische Gesellschaft & BVA. (2014, November). *Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien* (Bericht). Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.
- Duncan, G. E. & Stumpf, W. E. (1991). Brain activity patterns: assessment by high resolution autoradiographic imaging of radiolabeled 2-deoxyglucose and glucose uptake. *Progress in Neurobiology, 37* (4), 365-382.
- Duret, F., Issenhuth, M. & Safran, A. B. (1999). Combined use of several preferred retinal loci in patients with macular disorders when reading single words. *Vision Research, 39* (4), 873-879.
- Eissfeld, M. (2012). Gesichtererkennung bei Personen mit Zentralskotom. *Optometrie, 3*, 21-24.
- Ergun, E., Maár, N., Radner, W., Barbazetto, I., Schmidt-Erfurth, U. & Stur, M. (2003). Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology, 110* (1), 65-69.
- Euler, T., Haverkamp, S., Schubert, T. & Baden, T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nature Reviews Neuroscience, 15* (8), 507-519.
- Eysel, U. (2007). Sehen. In R. F. Schmidt & H. G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (S. 243-287). Berlin: Springer.
- Eysel, U. (2011). Sehen und Augenbewegungen. In R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 345-385). Berlin: Springer.
- Ferree, T. C., Clay, M. T. & Tucker, D. M. (2001). The spatial resolution of scalp EEG. *Neurocomputing, 38*, 1209-1216.
- Ferris, F. L., Kassoff, A., Bresnick, G. H. & Bailey, I. (1982). New visual acuity charts for clinical research. *American Journal of Ophthalmology, 94*, 91-96.
- Fishman, G. A. (2001). The Electroretinogram. In G. A. Fishman, D. G. Birch, G. E. Holder & M. G. Brigell (Hrsg.), *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway* (2. Aufl., S. 1-28). Oxford: Oxford University Press.
- Fortune, B. & Hood, D. C. (2003). Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Investigative Ophthalmology and Vision Science, 44* (3), 1364-1375.
- Friston, K. J., Jezzard, P. & Turner, R. (1994). Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping, 1*, 153-171.
- Gandorfer, A., Ulbig, M. W. & Kampik, A. (2002). *Erkrankungen der Retina - Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie*. Bremen: Uni-Med.
- Geringswald, F., Baumgartner, F. & Pollmann, S. (2012). Simulated loss of foveal vision eliminates visual search advantage in repeated displays. *Frontiers in Human Neuroscience, 6* (134), 1-9.
- Geringswald, F., Herbig, A., Hoffmann, M. B. & Pollmann, S. (2013). Contextual cueing impairment in patients with age-related macular degeneration. *Journal of Vision, 13* (3), 1-18.

- Geringswald, F., Herbig, A., Hofmüller, W., Hoffmann, M. B. & Pollmann, S. (2015). Visual memory for objects following foveal vision loss. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 41.
- Geringswald, F. & Pollmann, S. (2015). Central and peripheral vision loss differentially affects contextual cueing in visual search. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, in Druck.
- Geringswald, F., Porracin, E. & Pollmann, S. (2015). Impairment of visual memory for objects in natural scenes by simulated scotoma. , in Revision.
- Gerth, C., Garcia, S. M., Ma, L., Keltner, J. L. & Werner, J. S. (2002). Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 240 (3), 202-208.
- Gouras, P. (1968). Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology*, 199 (3), 533-547.
- Gouras, P. (1969). Antidromic responses of orthodromically identified ganglion cells in monkey retina. *Journal of Physiology*, 204 (2), 407-419.
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde* (31. Aufl.). Berlin: Springer.
- Guez, J. E., Le Gargasson, J. F., Rigaudiere, F. & O'Regan, J. K. (1993). Is there a systematic location for the pseudo-fovea in patients with central scotoma? *Vision Research*, 33 (9), 1271-1279.
- Halliday, A. M., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked response in optic neuritis. *The Lancet*, 1, 982-985.
- Handzel, D. M., Meyer, C. H. & Wegener, A. (2014). Possibilities for use of Scheimpflug technology in cataract surgery. *Ophthalmologe*, 111 (10), 927-934.
- Harrison, W. W., Viswanathan, S. & Malinovsky, V. E. (2006). Multifocal Pattern Electroretinogram: Cellular Origins and Clinical Implications. *Optometry & Vision Science*, 83 (7), 473-485.
- Heinrich, T. S. & Bach, M. (2002). Contrast adaptation in retinal and cortical evoked potentials: No adaptation to low spatial frequencies. *Visual Neuroscience*, 19 (5), 645-650.
- Herbig, A., Geringswald, F., Thieme, H., Pollmann, S. & Hoffmann, M. B. (2014). Können elektrophysiologische Maße Lerneffekte bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration vorhersagen? In *Programm 22. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens e. V.* (S. 19 V). Magdeburg.
- Herbig, A., Geringswald, F., Thieme, H., S., P. & Hoffmann, M. B. (2014). Prediction of higher visual function in macular degeneration with multifocal electroretinogram and multifocal visual evoked potential. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 34 (5), 540-551.
- Herbig, A., Hölzl, G., Reupsch, J. & Hoffmann, M. B. (2012a). Differentielle Effekte reduzierter Abbildungsqualität auf mfERG und mfVEP. In *Programm 20. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens e. V.* (S. 16 V). Jena.
- Herbig, A., Hölzl, G., Reupsch, J. & Hoffmann, M. B. (2012b). Differentielle Effekte reduzierter Abbildungsqualität auf mfERG und mfVEP. In *Programm 21. Treffen des Arbeitskreises Ophthalmische Optik*. Freiburg.

- Herbik, A., Hölzl, G., Reupsch, J. & Hoffmann, M. B. (2013b). Differentielle Effekte reduzierter Bildqualität auf multifokales Elektroretinogramm und multifokal visuell evozierte Potentiale. In *DOG 2013 Abstracts zum 111. DOG-Kongress* (S. 21). Berlin: Springer.
- Herbik, A., Hölzl, G. C., Reupsch, J. & Hoffmann, M. B. (2013a). Differential effects of optic media opacities on mfERGs and mfVEPs. *Clinical Neurophysiology*, *124* (6), 1225-1231.
- Herbik, A., Hölzl, G. C., Reupsch, J. & Hoffmann, M. B. (2013c). Visual system assessment with multifocal electrophysiology - optic media opacities mimic retinal diseases. In *Proceedings of the 10th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society* (S. T15-6A). Göttingen.
- Herbik, A., Reupsch, J., Thieme, H. & Hoffmann, M. B. (2014). Differential effects of optic media opacities on simultaneous multifocal pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, *125* (12), 2418-2426.
- Hernowo, A. T., Boucard, C. C., Jansonius, N. M., Hooymans, J. M. & Cornelissen, F. W. (2011). Automated morphometry of the visual pathway in primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Vision Sciences*, *52* (5), 2758-2766.
- Hernowo, A. T., Prins, D., Baseler, H. A., Plank, T., Gouws, A. D., Hooymans, J. M., ... Cornelissen, F. W. (2014). Morphometric analyses of the visual pathways in macular degeneration. *Cortex*, *56*, 99-110.
- Hoffman, J. E. & Subramaniam, B. (1995). The role of visual attention in saccadic eye movements. *Perception and Psychophysics*, *57* (6), 787-795.
- Hoffmann, M. B. (2008). Investigating Visual Function with Multifocal Visual Evoked Potentials. In B. Lorenz & F. X. Borruat (Hrsg.), *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics* (S. 139-159). Berlin: Springer.
- Hoffmann, M. B. & Dumoulin, S. O. (2015). Congenital visual pathway abnormalities: a window onto cortical stability and plasticity. *Trends in Neuroscience*, *38* (1), 55-65.
- Hoffmann, M. B. & Flechner, J. (2008). Slow pattern-reversal stimulation facilitates the assessment of retinal function with multifocal recordings. *Clinical Neurophysiology*, *119* (2), 409-417.
- Hoffmann, M. B., Kaule, F., Grzeschik, R., Behrens-Baumann, W. & Wolynski, B. (2011). Retinotopic mapping of the human visual cortex with functional magnetic resonance imaging - basic principles, current developments and ophthalmological perspectives. *Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde*, *228* (7), 613-620.
- Hoffmann, M. B., Seufert, P. & Bach, M. (2004). Simulated nystagmus suppresses pattern-reversal VEPs but not pattern-onset VEPs. *Clinical Neurophysiology*, *115* (11), 2659-2665.
- Hoffmann, M. B., Straube, S. & Bach, M. (2003). Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *Journal of Vision*, *3* (6), 432-439.
- Hoffmann, M. B., Wolynski, B., Meltendorf, S., W., B.-B. & Käsmann-Kellner, B. (2008). Multifocal visual evoked potentials reveal normal optic nerve projections in human carriers of oculocutaneous albinism type 1a. *Investigative Ophthalmology & Vision Sciences*, *49* (6), 2756-2764.
- Holder, G. E. (2001). The Pattern Electroretinogram. In G. A. Fishman, D. G. Birch, G. E. Holder & M. G. Brigell (Hrsg.), *Electrophysiologic Testing in Disorders of the*

- Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway* (2. Aufl., S. 197-207). Oxford: Oxford University Press.
- Holder, G. E. (2004). Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye*, *18*, 1133-1143.
- Holladay, J. T. (1997). Proper method for calculating average visual acuity. *Journal of Refractive Surgery*, *13* (4), 388-391.
- Hollingworth, A. (2004). Constructing visual representations of natural scenes: the roles of short- and long-term visual memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *30* (3), 519-537.
- Hollingworth, A. (2005). The relationship between online visual representation of a scene and long-term scene memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *31* (1), 396-411.
- Hollingworth, A. (2006). Visual memory for natural scenes: Evidence from change detection and visual search. *Visual Cognition*, *14* (4-8), 781-807.
- Hollingworth, A. & Henderson, J. M. (2002). Accurate visual memory for previously attended objects in natural scenes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *28* (1), 113.
- Hollingworth, S. G. . H. J. M., A. (2001). Change detection in the flicker paradigm: the role of fixation position within the scene. *Memory and Cognition*, *29* (2), 296-304.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, *6* (2), 65-70.
- Holopigian, K., Shuwairi, S., Greenstein, V., Winn, B. J., Zhang, X., Carr, R. E. & Hood, D. C. (2005). Multifocal visual evoked potentials to cone specific stimuli in patients with retinitis pigmentosa. *Vision Research*, *45* (25-26), 3244-3252.
- Holz, F. G., Pauleikhoff, D., Spaide, R. F. & Bird, A. C. (2011). Klinische Manifestationen. In *Altersabhängige Makuladegeneration* (S. 105-145). Berlin: Springer.
- Hood, D. C. (2000). Assessing retinal function with the multifocal technique. *Progress in Retinal Eye Research*, *19* (5), 607-646.
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., ... Palmowski-Wolfe, A. M. (2012). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*, *124* (1), 1-13.
- Hood, D. C. & Greenstein, V. C. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, *22* (2), 201-251.
- Hood, D. C., Odel, J. G. & Winn, B. J. (2003). The multifocal visual evoked potential. *Journal of Neuroophthalmology*, *23* (4), 279-289.
- Hood, D. C., Thienprasiddhi, P., Greenstein, V. C., Winn, B. J., Ohri, N., Liebmann, J. M. & Ritch, R. (2004). Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *45* (2), 492-498.
- Hood, D. C., Zhang, X., Hong, J. E. & Chen, C. S. (2002). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, *104*, 303-320.
- Hood, D. C., Zhang, X. & Winn, B. J. (2003). Detecting glaucomatous damage with multifocal visual evoked potentials: how can a monocular test work? *Journal of*

- Glaucoma*, 12 (1), 3-15.
- Horton, J. C. & Hocking, D. R. (1998). Monocular core zones and binocular border strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity. *Journal of Neuroscience*, 18 (14), 5433-5455.
- Horton, J. C. & Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of Ophthalmology*, 18 (6), 816-824.
- Hu, X., Le, T. H. & Ugurbil, K. (1997). Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37 (6), 877-884.
- Jackson, G. R. & Owsley, C. (2003). Visual dysfunction, neurodegenerative diseases, and aging. *Neurologic Clinics*, 21 (3), 709-728.
- James, A. C. (2003). The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Investigative Ophthalmology and Vision Science*, 44 (2), 879-890.
- James, A. C., Ruseckaite, R. & Maddess, T. (2005). Effect of temporal sparseness and dichoptic presentation on multifocal visual evoked potentials. *Vision Neuroscience*, 22 (1), 45-54.
- Jiang, L., Zhang, H., Xie, J., Jiao, X., Zhou, H., Ji, H., ... Wang, N. (2011). Application of multifocal visual evoked potentials in the assessment of visual dysfunction in macular diseases. *Eye*, 25, 1302-1309.
- Jonisch, J. & Shah, G. (2011). Diagnosis of Age-Related Macular Degeneration. In A. C. Ho & C. D. Regillo (Hrsg.), *Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment* (S. 23-38). Berlin: Springer.
- Jurklies, B. (2007). Klinische Elektrophysiologie. In A. J. Augustin (Hrsg.), *Augenheilkunde* (S. 1037-1100). Berlin: Springer.
- Jurklies, B., Weismann, M. & Bornfeld, N. (2001). Multifocal electroretinography in diagnosis of macular diseases. *Ophthalmologe*, 98 (1), 19-25.
- Jurklies, B., Weismann, M., Husing, J., Sutter, E. E. & Bornfeld, N. (2002). Multifocal electroretinography in diagnosis of macular diseases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 240 (4), 244-264.
- Kaltwasser, C., Horn, F. K., Kremers, J., Jünemann, A. & Bergua, A. (2011). Objective visual field determination in forensic ophthalmology with an optimized 4-channel multifocal VEP perimetry system: a case report of a patient with retinitis pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica*, 123 (2), 121-125.
- Kanski, J. J. & Bowling, B. (2006). In *Focus Augenheilkunde* (1. Aufl.). München: Urban und Fischer.
- Kaplan, E. (1991). The receptive field structure of retinal ganglion cells in cat and monkey. In Cronly-Dillon, J. R. and Leventhal, A. (Hrsg.), *The Neural Basis of Visual Function (Vision and Visual Dysfunction)* (S. 10-36). London: The Macmillan Press Ltd. Basingstokes.
- Kaplan, E. & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83 (8), 2755-2757.

- Katsumi, O., Hirose, T., Sakaue, H., Mehta, M. & Rosenstein, R. B. (1990). Effect of optical defocus on the steady state pattern reversal visual-evoked response. *Ophthalmic Research*, 22 (6), 383-390.
- Kellner, U. (2001). Hereditäre Erkrankungen von Netzhaut und Aderhaut. In A. J. Augustin (Hrsg.), *Augenheilkunde* (S. 375-432). Berlin: Springer.
- Kitajima, M., Korogi, Y., Hirai, T., Hamatake, S., Ikushima, I., Sugahara, T., ... Mukuno, K. (1997). Mr changes in the calcarine area resulting from retinal degeneration. *American Journal of Neuroradiology*, 18 (7), 1291-1295.
- Klistorner, A. I., Graham, S. L., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (1998). Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39 (6), 937-950.
- Koch, I. (2008). Konditionieren und Implizites Lernen. In J. Müsseler (Hrsg.), *Allgemeine Psychologie* (2. Aufl., S. 338-377). Heidelberg: Springer.
- Korb, C. A., Kottler, U. B., Wolfram, C., Hoehn, R., Schulz, A., Zwiener, I., ... Mirshahi, A. (2014). Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252 (9), 1403-1411.
- Kuba, M., Kremláček, J., Langrová, J., Kubová, Z., Szanyi, J. & Vít, F. (2012). Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Research*, 62, 9-16.
- Kwon, M., Nandy, A. S. & Tjan, B. S. (2013). Rapid and persistent adaptability of human oculomotor control in response to simulated central vision loss. *Current Biology*, 23 (17), 1663-1669.
- Lachenmayr, B. J. & Vivell, P. M. O. (1992). *Perimetrie*. Stuttgart: Thieme.
- Langrová, H., Zrenner, E., Kurtenbach, A. & Seeliger, M. W. (2008). Age-related changes in retinal functional topography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49 (11), 5024-5032.
- Lei, H. & Schuchard, R. A. (1997). Using two preferred retinal loci for different lighting conditions in patients with central scotomas. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 38 (9), 1812-1818.
- Lim, D. H., Kim, T. H., Chung, E. S. & Chung, T. Y. (2015). Measurement of lens density using Scheimpflug imaging system as a screening test in the field of health examination for age-related cataract. *British Journal of Ophthalmology*, 99 (2), 184-191.
- Lingnau, A., Schwarzbach, J. & Vorberg, D. (2010). (Un-) coupling gaze and attention outside central vision. *Journal of Vision*, 10 (11), 13.
- Link, B., Rühl, S., Peters, A., Jünemann, A. & Horn, F. K. (2006). Pattern Reversal ERG and VEP - Comparison of Stimulation by LED, Monitor and a Maxwellian-view System. *Documenta Ophthalmologica*, 112 (1), 1-11.
- Liu, Z., Zhang, N., Chen, W. & He, B. (2009). Mapping the bilateral visual integration by EEG and fMRI. *NeuroImage*, 46 (4), 989-997.
- Lleras, A. & Von Mühlenen, A. (2004). Spatial context and top-down strategies in visual search. *Spatial Vision*, 17, 465-482.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453 (7197), 869-878.



- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412* (6843), 150-157.
- Löwen, J. (2014). *Multifokale Elektrophysiologie bei Makuladegeneration mit Zentralskotom* (Master Thesis). Otto von Guericke-Universität, Magdeburg.
- Luck, S. J. & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, *390*, 279-281.
- Luck, S. J. & Vogel, E. K. (2013). Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends in Cognitive Science*, *17* (8), 391-400.
- Manginelli, A. A. & Pollmann, S. (2009). Misleading contextual cues: How do they affect visual search? *Psychological Research*, *73* (2), 212-221.
- Marmor, M. F., Brigell, M. G., McCulloch, D. L., Westall, C. A. & Bach, M. (2011). Iscev standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Documenta Ophthalmologica*, *122* (1), 1-7.
- Masuda, Y., Dumoulin, S. O., Nakadomari, S. & Wandell, B. A. (2008). V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task, not stimulus. *Cerebral Cortex*, *18* (11), 2483-2493.
- Maxcey, A. M., Fukuda, K., Song, W. S. & Woodman, G. F. (2015). Using electrophysiology to demonstrate that cueing affects long-term memory storage over the short term. *Psychonomic Bulletin & Review*, in Druck.
- McCollough, A. W., Machizawa, M. G. & Vogel, E. K. (2007). Electrophysiological measures of maintaining representations in visual working memory. *Cortex*, *43* (1), 77-94.
- McCulloch, D. L., Marmor, M. F., Brigell, M. G., Hamilton, R., Holder, G. E., Tzekov, R. & Bach, M. (2015). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta Ophthalmologica*, *130* (1), 1-12.
- Mehlhorn, U. (1989). *Variabilität und Dichte von Zentralskotomen bei Erkrankungen des Nervus opticus und der zentralen Retina unter verschiedenen Adaptationsbedingungen* (Dissertation). Medizinische Akademie Carl Gustav Carus, Dresden.
- Menon, R. S., Ogawa, S., Hu, X., Strupp, J. P., Anderson, P. & Ugurbil, K. (1995). BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic Resonance in Medicine*, *33* (3), 453-459.
- Mickasch, H. & Haack, J. (1986). Blickbewegungsforschung - Einführung in die Physiologischen Grundlagen, Techniken und in die Problem- und Anwendungsbereiche. In L. Issing & H. Mickasch (Hrsg.), *Blickbewegung und Bildverarbeitung* (S. 11-36). Frankfurt am Main/New York: Peter Lang.
- Müller, H. & Krummenacher, J. (2012). Funktionen und Modelle der selektiven Aufmerksamkeit. In H. O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Kognitive Neurowissenschaften* (3. Aufl., S. 308-324). Heidelberg: Springer.
- Münte, T. F., Urbach, T. P., Düzel, E. & Kutas, M. (2000). Event-related brain potentials in the study of human cognition and neuropsychology. In F. Boller, J. Grafmann & R. G. (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology, Vol. I* (S. 260-295). Amsterdam: Elsevier.

- Nassi, J. J. & Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews in Neuroscience*, 10 (5), 360-372.
- Neelam, K., Nolan, J., Chakravarthy, U. & Beatty, S. (2009). Psychophysical function in age-related maculopathy. *Survey of Ophthalmology*, 54 (2), 167-210.
- Nelson, W. W. & Loftus, G. R. (1980). The functional visual field during picture viewing. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6 (4), 391-399.
- Neveu, M. M., Tufail, A., Dowler, J. G. & Holder, G. E. (2006). A comparison of pattern and multifocal electroretinography in the evaluation of age-related macular degeneration and its treatment with photodynamic therapy. *Documenta Ophthalmologica*, 113 (2), 71-81.
- Nidek. (2004). MP-1 Manual (23. Aufl.) [Software-Handbuch].
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Van Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas* (4. Aufl.). Berlin: Springer.
- Oakley, n., B. (1977). Potassium and the photoreceptor-dependent pigment epithelial hyperpolarization. *Journal of General Physiology*, 70 (4), 405-425.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P. & Vaegan. (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, 120 (1), 111-119.
- Ogawa, S. & Lee, T. M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 16 (1), 9-18.
- Olson, I. R. & Chun, M. M. (2001). Perceptual constraints on implicit learning of spatial context. *Visual Cognition*, 9 (3), 273-302.
- Olson, I. R. & Chun, M. M. (2002). Perceptual constraints on implicit learning of spatial context. *Visual Cognition*, 9 (3), 273-302.
- O'Regan, J. K., Deubel, H. & Clark, J. J. (2000). Picture changes during blinks: Looking without seeing and seeing without looking. *Visual Cognition*, 7 (1-3), 191-211.
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Research*, 51, 1610-1622.
- Paliaga, G. P. (1993). *Die Bestimmung der Sehschärfe*. München: Quintessenz-Verlag.
- Palmowski, A. M., Berninger, T., Allgayer, R., Andrielis, H., Heinemann-Vernaleken, B. & Rudolph, G. (1999). Effects of refractive blur on the multifocal electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 99 (1), 41-54.
- Parisi, V., Ziccardi, L., Stifano, G., Montrone, L., Gallinaro, G. & Falsini, B. (2010). Impact of regional retinal responses on cortical visually evoked responses: Multifocal ERGs and VEPs in the retinitis pigmentosa model. *Clinical Neurophysiology*, 121 (3), 380-385.
- Pertsov, Y., Avidan, G. & Zohary, E. (2009). Accumulation of visual information across multiple fixations. *Journal of Vision*, 9 (10), 2.1-212.
- Petersen, J. (1993). Erroneous vision determination and quantitative effects. *Ophthalmologie*, 90 (5), 533-538.
- Peterson, M. S. & Kramer, A. F. (2001). Attentional guidance of the eyes by contextual information and abrupt onsets. *Perception and Psychophysics*, 63 (7), 1239-1249.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, J., R., ... Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study

- cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37 (2), 127-152.
- Pieh, C., Hoffmann, M. B. & Bach, M. (2005). The influence of defocus on multifocal visual evoked potentials. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243 (1), 38-42.
- Pitzalis, S., Bozzacchi, C., Bultrini, A., Fattori, P., Galletti, C. & Di Russo, F. (2012). Parallel motion signals to the medial and lateral motion areas V6 and MT+. *NeuroImage*, 67, 89-100.
- Pitzalis, S., Strappini, F., De Gasperis, M., Bultrini, A. & Di Russo, F. (2012). Spatio-temporal brain mapping of motion-onset VEPs combined with fMRI and retinotopic maps. *PLoS One*, 7 (4), e3577.
- Plank, T., Frolo, J., Brandl-Rühle, S., Renner, A. B., Hufendiek, K., Helbig, H. & Greenlee, M. W. (2011). Gray matter alterations in visual cortex of patients with loss of central vision due to hereditary retinal dystrophies. *NeuroImage*, 56 (3), 1556-1565.
- Plank, T., Frolo, J., Farzana, F., Brandl-Rühle, S., Renner, A. B. & Greenlee, M. W. (2013). Neural correlates of visual search in patients with hereditary retinal dystrophies. *Human Brain Mapping*, 34 (10), 2607-2623.
- Plank, T., Rosengarth, K., Schmalhofer, C., Goldhacker, M., Brandl-Rühle, S. & Greenlee, M. W. (2014). Perceptual learning in patients with macular degeneration. *Frontiers in Psychology*, 5, 1189.
- Poloschek, C. M. & Bach, M. (2009). Can we do without mydriasis in multifocal ERG recordings? *Documenta Ophthalmologica*, 118 (2), 121-127.
- Popp, C. H. (2013). Visuelles Arbeitsgedächtnis. *Der Radiologe*, 53 (7), 607-612.
- Porciatti, V. (2015). Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Experimental Eye Research*, in Druck.
- Porciatti, V., Burr, D. C., Morrone, M. C. & Fiorentini, A. (1992). The effects of aging on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. *Vision Research*, 32 (7), 1199-1209.
- Porciatti, V., Sorokac, N. & Buchser, W. (2005). Habituation of retinal ganglion cell activity in response to steady state pattern visual stimuli in normal subjects. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 46 (4), 1296-1302.
- Preiser, D., Lagreze, W. A., Bach, M. & Poloschek, C. M. (2013). Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 54 (2), 1182-1191.
- Pro Retina. (2014). *Netzhauterkrankungen*. (<http://www.pro-retina.de/netzhauterkrankungen/makula-degeneration>, Zugriff 28.05.2015)
- Pschyrembel, W. (2013). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (262. Aufl.). Berlin: De Gruyter.
- Purpura, K., Kaplan, E. & Shapley, R. M. (1988). Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85 (12), 4534-4537.
- Rodieck, R. (1973). Light absorption by photoreceptors and photometry. In D. Kennedy & R. B. Park (Hrsg.), *A Series of Books in Biology. The Vertebrate Retina - Principles of Structure and Function* (S. 260-295). San Francisco: W. H. Freeman and Company.

- Rohrschneider, K., Bültmann, S. & Springer, C. (2008). Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27 (5), 536-548.
- Rohrschneider, K., Springer, C., Bültmann, S. & Völcker, H. E. (2005). Microperimetry - Comparison between the Micro Perimeter 1 and Scanning Laser Ophthalmoscope - Fundus Perimetry. *American Journal of Ophthalmology*, 139 (1), 125-134.
- Rosengarth, K., Keck, I., Brandl-Rühle, S., Frolo, J., Hufendiek, K., Greenlee, M. W. & Plank, T. (2013). Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Frontiers in Psychology*, 4 (428), 1-21.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate Kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer.
- Rowe, M. H. (1991). Vision and Visual Dysfunction, Volume 3, Neuroanatomy of the Visual Pathways and Their Development. In B. Dreher & S. Robinson (Hrsg.), (S. 1-59). London: The Macmillan Press Ltd.
- Sabeti, F., James, A. C., Essex, R. W. & Maddess, T. (2013). Dichoptic multifocal visual evoked potentials identify local retinal dysfunction in age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica*, 126 (2), 125-136.
- Sachsenweger, M. (2002). *Duale Reihe Augenheilkunde* (2. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Sadun, A. A. & Libondi, T. (1990). Transmission of light through cataracts. *American Journal of Ophthalmology*, 110 (6), 710-712.
- Schiefer, U., Pätzold, J. & Dannheim, F. (2005). Konventionelle Perimetrie, Teil 2: Konfrontationsperimetrie - Kinetische Perimetrie. *Ophthalmologe*, 821-830.
- Schmitzek, T. & Bach, M. (2006). The influence of luminance on the multifocal ERG. *Documenta Ophthalmologica*, 113 (3), 187-192.
- Schliebs, B., Gerling, J. & Bach, M. (1995). Progressive central cone dystrophy: Objective diagnosis and disease pattern established with the focal Electroretinogram. *Investigative Ophthalmology and Vision Science* (36), #4255.
- Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., Larsen, M., Souied, E., Schlingemann, R., ... Bandello, F. (2014). Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EU-RETINA). *British Journal of Ophthalmology*, 98 (9), 1144-1167.
- Schmidt-Erfurth, U., Kaiser, P. K., Korobelnik, J. F., Brown, D. M., Chong, V., Nguyen, Q. D., ... Heier, J. S. (2014). Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*, 121 (1), 193-201.
- Schrader, W. F. (2006). Altersbedingte Makuladegeneration - Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. *Ophthalmologe*, 103, 742-748.
- Schuchard, R. A. (2005). Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 40 (3), 303-312.
- Schumacher, E. H., Jacko, J. A., Primo, S. A., Main, K. L., Moloney, K. P., Kinzel, E. N. & Ginn, J. (2008). Reorganization of visual processing is related to eccentric viewing in patients with macular degeneration. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 26 (4-5), 391-402.

- Seeliger, M. W., Jurklies, B., Kellner, U., Palmowski, A., Bach, M. & Kretschmann, U. (2001). Multifocal electroretinography (mfERG). *Ophthalmologe*, *98* (11), 1112-1127.
- Shimada, Y., Horiguchi, M. & Nakamura, A. (2005). Spatial and temporal properties of interocular timing differences in multifocal visual evoked potentials. *Vision Research*, *45* (3), 365-371.
- Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A. & Logothetis, N. K. (2006). Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, *9* (4), 569-577.
- Silver, M. A. & Kastner, S. (2009). Topographic maps in human frontal and parietal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *13* (11), 488-495.
- Slotnick, S. D., Klein, S. A., Carney, T., Sutter, E. E. & Dastmalchi, S. (1999). Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clinical Neurophysiology*, *110* (10), 1793-1800.
- Snodgrass, J. G. & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, *117* (1), 34-50.
- Sood, D. & Rangarai, N. R. (2014). Perimetry. In H. V. Nema & N. Nema (Hrsg.), *Diagnostic Procedures in Ophthalmology* (S. 96-117). Neu Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd.
- Standing, L. (1973). Learning 10.000 pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *25* (2), 207-222.
- Stothart, G., Tales, A., Hedge, C. & Kazanina, N. (2014). Double peaked P1 visual evoked potentials in healthy ageing. *Clinical Neurophysiology*, *125* (7), 1471-1478.
- Sunness, J. S., Liu, T. & Yantis, S. (2004). Retinotopic mapping of the visual cortex using functional magnetic resonance imaging in a patient with central scotomas from atrophic macular degeneration. *Ophthalmology*, *111* (8), 1595-1598.
- Supèr, H., Spekreijse, H. & Lamme, V. A. F. (2001). A neural correlate of working memory in the monkey primary visual cortex. *Science*, *293*, 120-124.
- Sutter, E. E. (1985). Multi-input VER and ERG analysis for objective perimetry. In *Proceedings of the Seventh Annual Conference of Engineering and Medical Society* (S. 414-419).
- Sutter, E. E. (1991). Fast m-transform. a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *SIAM Journal on Computing*, *20* (4), 686-694.
- Sutter, E. E. (2001). Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Research*, *41* (10-11), 1241-1255.
- Sutter, E. E. & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Research*, *32* (3), 433-446.
- Tam, A., Chan, H., Brown, B. & Yap, M. (2004). The effects of forward light scattering on the multifocal electroretinogram. *Current Eye Research*, *28* (1), 63-72.
- Tam, W. K., Chan, H., Brown, B., Leung, K. W., Woo, V. & Yap, M. (2005). Comparing the multifocal electroretinogram topography before and after cataract surgery. *Current Eye Research*, *30* (7), 593-599.
- Tam, W. K., Chan, H., Brown, B. & Yap, M. (2004). Effects of different degrees of cataract on the multifocal electroretinogram. *Eye*, *18* (7), 691-696.

- Tatler, B. W., Gilchrist, I. D. & Land, M. F. (2005). Visual memory for objects in natural scenes: from fixations to object files. *Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 58 (5), 931-960.
- Tejeria, L., Harper, R. A., Artes, P. H. & Dickinson, C. M. (2002). Face recognition in age related macular degeneration: perceived disability, measured disability, and performance with a bioptic device. *British Journal of Ophthalmology*, 86 (9), 1019-1026.
- Thompson, D. & Drasdo, N. (1989). The effect of stimulus contrast on the latency and amplitude of the pattern electroretinogram. *Vision Research*, 29 (3), 309-313.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M. & Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta*, 714 (2), 265-270.
- Tran, T. H. & Boucart, M. (2012). Perception of objects and scenes in age-related macular degeneration. *French Journal of Ophthalmology*, 35 (1), 58-68.
- Tran, T. H., Despretz, P. & Boucart, M. (2012). Figure ground discrimination in age-related macular degeneration. *Optometry & Vision Science*, 89 (4), 419-425.
- Tran, T. H., Guyader, N., Guerin, A., Despretz, P. & Boucart, M. (2011). Figure ground discrimination in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52 (3), 1655-1660.
- Tran, T. H., Rambaud, C., Despretz, P. & Boucart, M. (2010). Scene perception in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 51 (12), 6868-6874.
- Tseng, Y.-C. & Li, C.-S. R. (2004). Oculomotor correlates of context-guided learning in visual search. *Perception and Psychophysics*, 66 (8), 1363-1378.
- Tyler, C. W. (1996). Analysis of Human Receptor Density. In V. Lakshminarayanan (Hrsg.), *Basic and Clinical Applications of Vision Science* (S. 63-71). Kluwer Academic Publishers.
- Van Asselen, M. & Castelo-Branco, M. (2009). The role of peripheral vision in implicit contextual cuing. *Attention, Perception & Psychophysics*, 71 (1), 76-81.
- Van Essen, D. C. & Gallant, J. L. (1994). Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. *Neuron*, 13 (1), 1-10.
- Van Leeuwen, R., Klaver, C. C., Vingerling, J. R., Hofman, A. & de Jong, P. T. (2003). The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Archives of Ophthalmology*, 121 (4), 519-526.
- Varsori, M., Perez-Fornos, A., Safran, A. B. & Whatham, A. R. (2004). Development of a viewing strategy during adaptation to an artificial central scotoma. *Vision Research*, 44 (23), 2691-2705.
- Vogel, E. K. & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428 (6984), 748-751.
- Vogel, E. K., McCollough, A. W. & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438 (7067), 500-503.
- Von Noorden, G. K. & Mackensen, G. (1962). Phenomenology of eccentric fixation. *American Journal of Ophthalmology*, 53, 642-661.

- Walsh, D. V. & Liu, L. (2007). Adaptation to a simulated central scotoma during visual search training. *Vision Research*, *96*, 75-86.
- Wandell, B. A. (1995). *Foundations of Vision* (1. Aufl.). Sinauer Associates Inc.
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O. & Brewer, A. A. (2007). Visual field maps in human cortex. *Neuron*, *56* (2), 366-383.
- Wandell, B. A. & Smirnakis, S. M. (2009). Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. *Nature Reviews in Neuroscience*, *10* (12), 873-884.
- Webb, R. H. & Hughes, G. W. (1981). Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *28* (7), 488-492.
- Weber, J. (1990). A new strategy for automated static perimetry. *Fortschritte in der Ophthalmologie*, *87*, 37-40.
- Wesemann, W., Schiefer, U. & Bach, M. (2010). New DIN norms for determination of visual acuity. *Ophthalmologie*, *107* (9), 821-826.
- White, J. M. & Bedell, H. E. (1990). The oculomotor reference in humans with bilateral macular disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *31* (6), 1149-1161.
- Whittaker, S. G., Cummings, R. W. & Swieson, L. R. (1991). Saccade control without a fovea. *Vision Research*, *31* (12), 2209-2218.
- Wördehoff, U. V., Palmowski, A. M., Heinemann-Vernaleken, B., Allgayer, R. & Ruprecht, K. W. (2004). Influence of cataract on the multifocal erg recording - a pre- and postoperative comparison. *Documenta Ophthalmologica*, *108* (1), 67-75.
- World Medical Association. (2001). Declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, *79* (4), 373-374.
- Yoshii, M., Yanashima, K., Wakaguri, T., Sakemi, F., Kikuchi, Y., Suzuki, S. & Okisaka, S. (2000). A basic investigation of multifocal electroretinogram: reproducibility and effect of luminance. *Japanese Journal of Ophthalmology*, *44* (2), 122-127.
- Zapf, H. R. & Bach, M. (1999). The contrast characteristic of the pattern electroretinogram depends on temporal frequency. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *237* (2), 93-99.
- Zhang, X., Hood, D. C., Chen, C. S. & Hong, J. E. (2002). A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Documenta Ophthalmologica*, *104* (3), 287-302.
- Zhang, X., Zhaoping, L., Zhou, T. & Fang, F. (2012). Neural Activities in V1 Create a Bottom-Up Saliency Map. *Neuron*, *73* (1), 183-192.
- Zimmer, H. D. (2010). Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis. Eine emergente Eigenschaft der Repräsentation von Reizen im Netzwerk visueller Informationsverarbeitung. *Psychologische Rundschau*, *61* (1), 25-32.





# Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung des Auges . . . . .	8
1.2	Schichten der Retina . . . . .	9
1.3	Sehschärfe in Abhängigkeit der Rezeptorendichte . . . . .	10
1.4	Anatomische Darstellung des rechten gesunden Augenhintergrundes . . . .	11
1.5	Schema der menschlichen Sehbahn . . . . .	13
1.6	Klassifikationsschema der altersbedingten Makuladegeneration . . . . .	16
1.7	Stadien bzw. Formen von AMD mit typischen pathologischen Veränderungen der Netzhaut . . . . .	17
1.8	Schematische Darstellung der Kataraktformen und Beispiele für Linsentrübungen . . . . .	20
1.9	OCT-Darstellung . . . . .	24
1.10	Frequency-Of-Seeing-Curve . . . . .	26
1.11	Übersicht der elektrophysiologischen Messmethoden der einzelnen Ebenen der Sehbahn . . . . .	27
1.12	Beispiel für Kurvenverläufe des PERGs und des konventionellen ERGs . .	29
1.13	Elektrodenpositionen für das EEG . . . . .	33
1.14	Kurvenverläufe des VEPs in Abhängigkeit der Durchläufe sowie VEP-Antwortkomponenten je nach Reizart . . . . .	35
1.15	Schematische Darstellung der Funktionsweise der multifokalen Technik . .	37
1.16	Herleitung der Gewichte für Gesichtsfeldort C aus der entsprechenden m-Sequenz . . . . .	38
2.1	Beispiel für ein Reizmuster mit 61 Feldern zur Ableitung des multifokalen ERGs . . . . .	47

2.2	DTL-Elektrode . . . . .	47
2.3	Schema einer mfERG-Antwort mit ihrer Wellenform und den typischen Ausschlägen . . . . .	48
2.4	Beispiel für einen 60 Felder großen Schachbrettmusterreiz zur mfVEP-Ableitung . . . . .	49
2.5	Elektrodenposition des mfVEP . . . . .	50
2.6	Kanäle im mfVEP . . . . .	50
2.7	Beispiel für einen 36 Felder großen Schachbrettmusterreiz zur Simultanableitung vom mfPERG und mfVEP. . . . .	51
2.8	Messplatz . . . . .	53
2.9	Darstellung der Netzhaut und des Ergebnisses einer funduskontrollierten Gesichtsfeldtestung sowie der Fixation einer SLO-Messung bei einem Patienten mit feuchter AMD und einem Kontrollprobanden . . . . .	55
2.10	Beispiele für Eingabelungsstrategien bei der MP1-Mikroperimetrie . . . . .	57
2.11	Darstellung der Netzhaut und des Ergebnisses einer funduskontrollierten Perimetrie mit dem MP1 eines Patienten mit feuchter AMD und exzentrischer Fixation sowie eines Normalprobanden . . . . .	58
2.12	Vereinfachtes Schema einer Aufgabe zur Erfassung des Contextual Cueing-Effektes . . . . .	60
2.13	Schema des Versuchsaufbaus zum visuellen Langzeitgedächtnis von Objekten	61
2.14	Übersicht der Parameter aller Experimente. . . . .	64
3.1	Reizmuster zur Ableitung von mfERG und mfVEP. . . . .	68
3.2	Grand Mean-Kurven des mfERGs - Telexperiment I. . . . .	71
3.3	MfERG-Einzelgipfelanalyse der P1-Amplituden und Gipfelzeiten - Telexperiment I . . . . .	72
3.4	MfVEP-Spuren - Telexperiment I . . . . .	73
3.5	MfVEP-RMS- und SNR-Analyse - Telexperiment I . . . . .	74
3.6	MfERG-Einzelgipfelanalyse und mfVEP-RMS- bzw. SNR-Analyse - Telexperiment II . . . . .	76
3.7	Reizmuster zur simultanen Ableitung von mfPERG und mfVEP . . . . .	78
3.8	MfPERG Grand Means - Telexperiment I . . . . .	83

---



---

3.9	MfPERG-Einzelgipfelanalyse - Telexperiment I . . . . .	84
3.10	MfPERG RMS- und SNR-Analyse - Telexperiment I . . . . .	84
3.11	MfVEP-Kurven - Telexperiment I . . . . .	85
3.12	MfVEP-RMS/SNR-Analyse - Telexperiment I . . . . .	86
3.13	MfPERG-Grand Means - Telexperiment II . . . . .	87
3.14	MfPERG-Analyse - Telexperiment II . . . . .	88
3.15	MfVEP-Analyse - Telexperiment II . . . . .	89
3.16	Übersichtsdarstellung der Ergebnisse der mfPERG- und mfVEP-Amplituden.	90
3.17	Zuordnung der Einzelfelder zu den exzentrizitätsabhängigen Ringmittel- werten des mfERGs & mfVEPs . . . . .	97
3.18	Reize zur Ableitung von mfERG bzw. mfVEP bei AMD-Patienten . . . . .	99
3.19	Vergleich der P1-Amplituden des mfERGs von Kontrollen und AMD- Patienten . . . . .	103
3.20	Vergleich der mfERG-Latenzen der P1-Amplitude von Kontrollen und AMD-Patienten . . . . .	104
3.21	Vergleich der mfVEP-Antworten von Kontrollen und AMD-Patienten . . .	106
3.22	MfERG-Grand Means und Contextual Cueing . . . . .	110
3.23	Korrelation von Lerneffekt und Sehschärfe mit mfERG-SNRs . . . . .	113
3.24	Korrelation von Lerneffekt und Sehschärfe mit mfVEP-SNRs . . . . .	114
3.25	Korrelation der Hinweisreize mit den SNRs des mfVEP . . . . .	116
4.1	Signalprogression im Sehsystem . . . . .	121
4.2	Überlagerung von mfERG-Antworttopographien und einem Suchdisplay der Contextual Cueing-Aufgabe . . . . .	127



---

---

# Tabellenverzeichnis

3.1	Patientenübersicht . . . . .	101
3.2	Zusammenhänge von Skotomgröße bzw. Mittlerem Defekt mit mfERG & mfVEP . . . . .	107
3.3	Zusammengefasste Ergebnisse der Zusammenhänge von Elektrophysiologie & Contextual Cueing . . . . .	108
3.4	Zusammengefasste Ergebnisse der Zusammenhänge von mfERG & Verhaltensdaten aus Epoche 1 . . . . .	109
3.5	Zusammengefasste Ergebnisse der Zusammenhänge von mfVEP & Verhaltensdaten aus Epoche 1 . . . . .	111
3.6	Zusammengefasste Ergebnisse mit Artefaktunterdrückung im Rauschen im Rahmen der mfERG-Auswertung. . . . .	112
3.7	Zusammengefasste Ergebnisse der Zusammenhänge von retinalen sowie kortikalen Antworten & Natural Scenes . . . . .	115



---



---

## Verzeichnis der Abkürzungen und Fachbegriffe

<b>AMD</b>	Altersbedingte Makuladegeneration
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance - Varianzanalyse
<b>asb</b>	Apostilb
<b>BOLD</b>	Blood Oxygen Level Dependent
<b>CCe</b>	Contextual Cueing
<b>cd/m<sup>2</sup></b>	Candela pro Quadratmeter
<b>CGL</b>	Corpus geniculatum laterale
<b>CNV</b>	Choroidale Neovaskularisation
<b>cVEP</b>	konventionelles VEP
<b>dB</b>	Dezibel
<b>dpt</b>	Dioptrien
<b>DTL</b>	Dawson, Trick & Litzkow-Elektrode - Zur Ableitung von Retina- potentialen
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EKP</b>	Ereigniskorrelierte Potentiale
<b>EPSP</b>	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
<b>ERG</b>	Elektroretinogramm
<b>ERP</b>	Event Related Potentials
<b>FA</b>	Fixationsanzahl
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FOSC</b>	Frequency Of Seeing Curve
<b>FrACT</b>	Freiburg Visual Acuity & Contrast Test
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ISCEV</b>	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
<b>ivC</b>	invalidier Cue
<b>Iz</b>	Inion <sub>zentral</sub>

---

---

<b>JMD</b>	Juvenile Makuladegeneration
<b>kΩ</b>	Kilo-Ohm
<b>MD</b>	Mittlerer Defekt
<b>mfERG</b>	multifokales Elektroretinogramm
<b>mfPERG</b>	multifokales Pattern-Elektroretinogramm
<b>mfVEP</b>	multifokal Visuell Evozierte Potentiale
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N1</b>	Erster negativer Ausschlag im mfERG
<b>N2</b>	Zweiter negativer Ausschlag im mfERG
<b>N35</b>	Erster negativer Ausschlag im mfPERG
<b>N95</b>	Zweiter negativer Ausschlag im mfPERG
<b>nm</b>	Nanometer
<b>nV</b>	Nanovolt
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomographie
<b>OD</b>	Oculus Dexter - rechtes Auge
<b>OL</b>	Okzipital Links
<b>OR</b>	Okzipital Rechts
<b>OS</b>	Oculus Sinister - linkes Auge
<b>Oz</b>	Occipital <sub>zentral</sub>
<b>p</b>	p-Wert - Signifikanzniveau
<b>P1</b>	Erster positiver Ausschlag im mfERG
<b>P50</b>	Erster positiver Ausschlag im mfPERG
<b>PERG</b>	Pattern-Elektroretinogramm
<b>PDT</b>	Photodynamische Therapie
<b>PRL</b>	Preferred Retinal Locus
<b>RMS</b>	Root-Mean-Square
<b>RP</b>	Retinopathia pigmentosa
<b>RPE</b>	Retinales Pigmentepithel
<b>RT</b>	Reaktionszeit
<b>SD</b>	Standard Deviation - Standardabweichung
<b>SD-OCT</b>	Spektral-Domänen-OCT
<b>SEM</b>	Standard Error of Mean - Standardfehler des Mittelwertes
<b>SNR</b>	Signal-to-Noise-Ratio
<b>SW</b>	Suchweg
<b>vC</b>	valider Cue
<b>VEP</b>	Visuell Evozierte Potentiale



---

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Dipl.-Psych. Anne Herbig
Anschrift	Einsteinstr. 9, 39104 Magdeburg
Geburtsdatum	21.09.1981
Geburtsort	Wippra
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulbildung

1988 - 1992	Grundschule Lutherstadt Eisleben
1992 - 2000	Martin-Luther-Gymnasium Lutherstadt Eisleben Abschluss: Abitur

### Studium

10/2000 - 09/2003	Studium „Humanmedizin“ an der Universität Leipzig, ohne Abschluss
10/2003 - 12/2009	Studium „Psychologie“ an der Universität Leipzig, Diplom Dezember 2009

### Berufliche Erfahrung

06/2007 - 01/2009	Wissenschaftliche Hilfskraft am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig
02/2009 - 07/2009	Wissenschaftliche Hilfskraft am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie, Leipzig
12/2009 - 04/2015	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Rahmen der Promotion an der Universitätsaugenklinik, Magdeburg
seit 05/2015	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitätsaugenklinik, Magdeburg

### Preise

2012	Vortragspreis bei der 20. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens e. V. (SATH), Jena
------	--

Magdeburg, den 23. Juni 2015



---

---

## Publikationen

1. \***Herbik A.**, Hölzl G. C., Reusch, J., Hoffmann, M. B. (2013). Differential effects of optic media opacities on mfERGs and mfVEPs. In *Clinical Neurophysiology*, 124 (6), 1225-1231.
2. Geringswald F., **Herbik A.**, Hoffmann M. B., Pollmann S. (2013). Contextual cuing impairment in patients with age-related macular degeneration. In *Journal of Vision*, 13 (3), 1-18.
3. \***Herbik A.**, Reusch J., Thieme H., Hoffmann M. B. (2014). Differential effects of optic media opacities on simultaneous multifocal pattern electroretinograms and visual evoked potentials. In *Clinical Neurophysiology*, 125 (12), 2418-2426.
4. \***Herbik A.**, Geringswald F., Thieme H., Pollmann S., Hoffmann M. B. (2014). Prediction of higher visual function in macular degeneration with multifocal electroretinogram and multifocal visual evoked potential. In *Ophthalmic & Physiological Optics*, 34 (5), 540-551.
5. Geringswald F., **Herbik A.**, Hofmüller, W., Hoffmann M. B., Pollmann S. (2015). Visual Memory for Objects Following Foveal Vision Loss. In *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, (im Druck).

\*Ergebnisse aus dieser Publikation sind Bestandteil der hier vorliegenden Arbeit.