Aus der Augenklinik und der Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

Das multifokale Muster-Elektroretinogramm bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Netzhauterkrankungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von:
Christine Jünke
aus
München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. T. Berninger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Dieringer Prof. Dr. U. Büttner
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. G. Rudolph
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	11.12.2003

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde von 03/1999 bis 03/2003 in der elektrophysiologischen Abteilung der Augenklinik Innenstadt, München, angefertigt.
Das Thema wurde von meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Thomas Berninger, gestellt. Ihm danke ich herzlich für die engagierte und hilfreiche Betreuung.
Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. Günther Rudolph, Oberarzt in der Kinderambulanz, der meine Fragen zur Elektrophysiologie und zu den Patienten geduldig beantwortete.
Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Augenklinik, besonders Frau Christine Hörmann und den Mitarbeitern von Roland Consult in Wiesbaden, die mit wertvollen Informationen und durch die Bereitstellung des Retiscan-Gerätes zum Gelingen der Doktorarbeit beigetragen haben.
Nicht zuletzt danke ich allen Patienten und Probanden dafür, daß sie sich freiwillig für meine Studie zur Verfügung gestellt haben.

München, 27.08.2003

Christine Jünke

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis		V
Abbildungsverzeichnis		VI
Tabellenverzeichnis		IX
1.	**Einleitung**	1
1.1	Elektrophysiologische Verfahren in der Ophthalmologie	3
1.2	Aufgabenstellung dieser Arbeit	6
2.	**Methodik des Multifokalen Elektroretinogramms**	7
2.1	Das RETIscan-System	7
2.2	Patientenvorbereitung	11
2.3	Durchführung der Ableitungen und Auswertungen mit RETIscan	12
2.4	Häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten	18
3.	**Ophthalmologische Spezifika der pathologischen Probanden**	20
3.1.	Altersbedingte Makuladegeneration	20
3.2.	Hereditäre Netzhauterkrankungen	21
4.	**Auswertungsergebnisse**	25
4.1.	Bezeichnung grundlegender Ergebnisparameter der Auswertung	26
4.1.1	Amplituden	26
4.1.2	Latenzen	27
4.1.3	Geometrische Lage der untersuchten Areale	28
4.2.	Darstellung der Auswertungsergebnisse	30
4.2.1	Ergebnisse der Normalprobanden	31
4.2.2	Ergebnisse der Patienten	34
4.2.3	Gegenüberstellung der positiven Amplitudensignale (PRING)	36
4.2.4	Gegenüberstellung der negativen Amplitudensignale (NRING)	39

4.2.5 Berücksichtigung von Altersklassen innerhalb der Normalprobandengruppe 41
4.2.6. Berücksichtigung von unterschiedlichen Krankheitsstadien innerhalb derPatientengruppe 43

5. Ausgewählte Fallbeispiele 48
5.1 Fall I: Normalprobandin 48
5.2 Fall II: Juvenile Makuladystrophie 50
5.3 Fall III: AMD 54
5.4 Fall IV: Morbus Stargardt 57
5.5 Fall V: Verdacht auf Makulopathie 60
5.6 Fall VI: Retinopathia Pigmentosa 61
5.7 Fall VII: Drusinosis makulae 62
5.8 Fall VIII: Verdacht auf Makulopathie 64
5.9 Fall IX: AMD nach Junius Kuhnt 66
5.10 Fall X: Juvenile Makuladystrophie 67
5.11 Fall XI und XII: Retinopathia Solaris 69

6. Bewertung des mfMERGs 72
6.1 Statistische Analyse der mfMERG-Ableitungsergebnisse 72
6.2 Möglichkeiten zur Qualitätssicherung bzw. Qualitätsverbesserung 74

7. Zusammenfassung 77

Anhang 79

Literaturverzeichnis 81

Lebenslauf 88

Abkürzungsverzeichnis

AMD	=	Altersbedingte Makuladegeneration
Aufl.	=	Auflage
Diss.	=	Dissertation
Dru. m.	=	Drusinosis maculae
EOG	=	Elektrookulographie
ERG	=	Elektroretinogramm
et al.	=	et alii
F	=	Frühform
Hrsg.	=	Herausgeber
JMD	=	juvenile Makuladystrophie
LA	=	Linkes Auge
m	=	männlich
mfMERG	=	Multifokales Muster-Elektroretinogramm
MERG	=	Muster-Elektroretinogramm
MP	=	Makulopathie
M. St.	=	Morbus Stargardt
O.N.	=	Ohne Name
PD	=	Papillendurchmesser
PERG	=	Pattern-Elektroretinogramm
RA	=	Rechtes Auge
rd.	=	rund
RP	=	Retinopathia Pigmentosa
RS	=	Retinopathia Solaris
S.	=	Seite
s.	=	siehe
SZD	=	Stäbchen-Zapfen-Dystrophie
Tab.	=	Tabelle
VEP	=	Visuelle-Evozierte-Potentiale
vgl.	=	vergleiche
w	=	weiblich
ZD	=	Zapfendystrophie

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Elektropotential in Abhängigkeit von der Fundusschicht und des Nervensystems (Quelle: Bach, 1996) 2

Abbildung 2: Komponenten des RETIscan-Systems 8

Abbildung 3: Reizmuster des mfMERGs zur Netzhautstimulierung 9

Abbildung 4: Eingabe von Patientendaten 12

Abbildung 5: Für die Messung wesentlichen Parameter 13

Abbildung 6: Stimulus 14

Abbildung 7: Die abgeleiteten Signale 15

Abbildung 8: Plots eines gesunden Probanden 16

Abbildung 9: Summenkurven des gesunden Probanden 17

Abbildung 10: 3D-Darstellung der aufgenommenen Signale des gesunden Probanden 17

Abbildung 11: Darstellung der wesentlichen Amplitudenparameter beim normalen mfMERG 27

Abbildung 12: Darstellung der wesentlichen Latenzparameter beim normalen mfMERG 28

Abbildung 13: Geometrische Lage der untersuchten Areale 29

Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der Amplituden N1-P 37

Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der Amplituden P-N2 39

Abbildung 16: mfMERG-Ableitung einer 25-jährigen Normalprobandin (PRINGs) 48

Abbildung 17: mfMERG-Ableitung einer 25-jährigen Normalprobandin (NRINGs) 49

Abbildung 18: 3-D-Darstellung der aufgenommenen Signale einer 25-jährigen Normalprobandin 50

Abbildung 19: Fluoreszenzangiographie LA des Patienten II 51

Abbildung 20: Gesichtsfeld LA des Patienten II 52

Abbildung 21: mfMERG-Ableitung LA des Patienten II (PRING) 53

Abbildung 22: mfMERG-Ableitung LA des Patienten II (NRING) 54

Abbildung 23: Fluoreszenzangiographie RA des Patienten III 55

Abbildung 24: mfMERG-Ableitung RA des Patienten III (PRING) 56

Abbildung 25: mfMERG-Ableitung RA des Patienten (NRING) 57

Abbildung 26: Fluoreszenzangiographie RA der Patientin IV 58

Abbildung 27: mfMERG-Ableitung RA der Patientin IV 59

Abbildung 28: mfMERG-Ableitung der Patientin V 60

Abbildung 29: mfMERG-Ableitung LA des Patienten VI 62

Abbildung 30: mfMERG-Ableitung RA des Patienten VII 63

Abbildung 31: Fluoreszenzangiographie LA der Patientin VIII 64

Abbildung 32: mfMERG-Ableitung LA der Patientin VIII 65

Abbildung 33: Fluoreszenzangiographie RA der Patientin IX 66

Abbildung 34: mfMERG-Ableitung RA der Patientin IX 67

Abbildung 35: mfMERG-Ableitung LA Patientin X 68

Abbildung 36: mfMERG-Ableitung RA der Patientin XI 70

Abbildung 37: mfMERG-Ableitung LA des Patienten XII 71

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Auswertungsergebnisse der Normalprobanden 32

Tabelle 2: Auswertungsergebnisse der Patienten mit Makulopathien 34

Tabelle 3: Werte der Amplitudensignale N1-P 37

Tabelle 4: Werte der Amplitudensignale P-N2 40

Tabelle 5: Auswertungsergebnisse der älteren Normalprobanden 41

Tabelle 6: Auswertungsergebnisse der jüngeren Normalprobanden 42

Tabelle 7: Charakteristika und Ableitungsergebnisse von Patienten im Frühstadium einer Makulopathie 44

Tabelle 8: Charakteristika und Ableitungsergebnisse von Patienten mit fortgeschrittenen Makulopathien 45

Tabelle 9: Auswertungsergebnisse der Patientenableitungen mit Frühform einer Makulopathie 46

Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der Patientenableitungen mit fortgeschrittenen Makulopathien 47

1 Einleitung

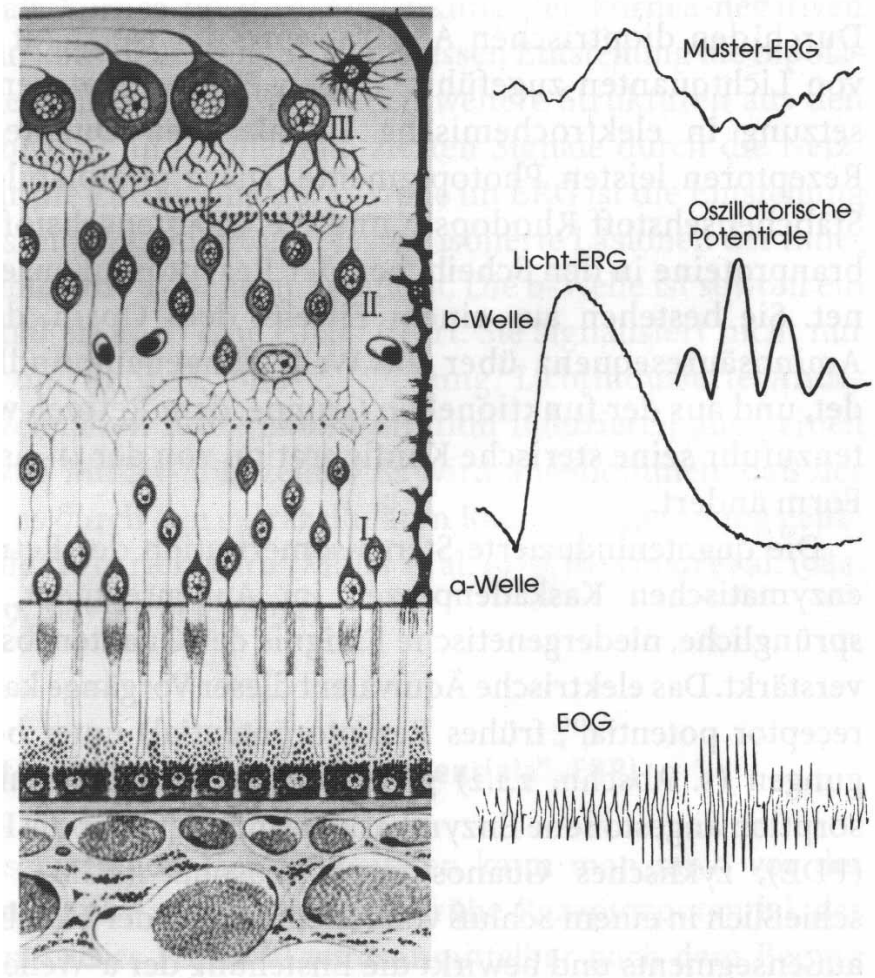
In den letzten Jahrzehnten hat die elektrophysiologische Diagnostik zur Quantifizierung der Sehfunktion deutlich an Wert gewonnen (Seeliger et al., 2001).

Eine zentrale Frage für viele Ophthalmologen besteht darin, welche Interaktionen zwischen den Zellen der Retinaschichten ablaufen und welche Funktionen die Zellen ausüben, bevor die visuellen Informationen zur Sehrinde gesendet werden (Kolb, 1994).

Elektrophysiologische Untersuchungen prüfen die Funktion und die Übertragung des gesamten Sehsystems. Bei der Interpretation psychophysischer Ergebnisse war bisher dahingehend Vorsicht geboten, eine direkte Zuordnung zu physiologischen Einheiten des Sehsystems herzustellen (z.B. zu bestimmten retinalen oder corticalen Neuronen, deren Übertragungsverhalten neurophysiologisch oft einer physikalischen Messung zugänglich ist). Diese Zuordnung wird durch Studien im elektrophysiologischen Bereich ermöglicht. Die Funktion der Sehbahn läßt sich somit Stufe für Stufe elektrophysiologisch untersuchen.

Bei einem ersten Blick auf die Elektrodiagnostik (Heckenlively & Arden, 1991) stellt sich die Frage, nach welchen Kriterien bei den verschiedenen visuellen Erkrankungen die vielfältigen Untersuchungsmethoden ausgewählt werden sollen. Diese Frage läßt sich beantworten, wenn man die Verarbeitungskette der Sehbahn von der Netzhaut bis zum visuellen Cortex verfolgt und sich dabei die elektrophysiologischen Signale der jeweils beteiligten neuronalen Strukturen anschaut (vgl. Abbildung 1, Bach 1996).

Visueller Reiz *Untersuchung*



Sehnerv *VEP*

Visueller Cortex *VEP*

Abbildung 1: Elektropotential in Abhängigkeit von der Fundusschicht und des Nervensystems (Quelle: Bach, 1996)

Wird diese „Topodiagnostik“ mit klinischen Vorstellungen spezifischer Erkrankungen kombiniert, erkennt man, daß bei diesen Erkrankungen jeweils ganz bestimmte Untersuchungsmethoden einzusetzen sind. Zum Beispiel ist die in dieser Arbeit verwendete mulifokale Muster-Elektroretinographie (mfMERG) eine wichtige Ergänzung der elektrophysiologischen Verfahren, da sich mit ihr erstmals begrenzte, lokale Funktionsdefekte der Retina feststellen lassen.

1.1 Elektrophysiologische Verfahren in der Ophthalmologie

Es ist seit über 100 Jahren bekannt, daß das Auge auf Lichteinfall mit elektrischen Reaktionen antwortet (Dewar und McKendrick, 1873). Erst nach Entwicklung der Kontaktlinsenelektrode vor einigen Jahrzehnten entstand ein reges klinisches Interesse an elektrophysiologischen Verfahren (Berninger, 1990).

Heute ist die Ganzfeldelektroretinographie in der Ophthalmologie eine weitverbreitete elektrophysiologische Untersuchungsmethode, die sich bereits seit über 40 Jahren in der klinischen Anwendung befindet (Jacobi, 1993).
Die klinische und experimentelle Bedeutung des Elektroretinogramms liegt darin, Aussagen über die Netzhautempfindlichkeit bzw. über die Netzhauterkrankungen zu erhalten. Das ERG stellt die elektrische Antwort der Netzhaut, die mit Hilfe von Elektroden als Summenantwort der gesamten Netzhaut gemessen werden kann, auf einen kurzen Lichtblitz dar. Es wird bei Erkrankungen der Retina, wie z.B. der Retinopathia Pigmentosa, Zapfendystrophie und der kongenitalen stationären Nachtblindheit (CSNB) verwendet. Weil bei der Retinopathia Pigmentosa zuerst die Stäbchen geschädigt werden, ist primär das skotopische ERG deutlich reduziert. Im ERG läßt sich oft eine pathologische Veränderung erkennen, bevor klinische oder ophthalmologische Zeichen auftreten. Das ERG hilft somit, die Früherkennung zu beschleunigen.

Die Untersuchungsdiagnostik des Blitz-ERGs ist jedoch begrenzt (Fry und Bartley, 1935), weil durch Streulicht ein starker, auf ein kleines Netzhautareal gerichteter Blitz eine größere Antwort erzeugt, als dies ohne Streulicht der Fall ist (Berninger, 1990).

Beim ERG wird am häufigsten die positive b-Welle, die in den Bipolarzellen und Müllerschen Zellen generiert und nichtinvasiv mit einfachen Stimulations- und Ableitungsbedingungen visualisiert wird, gemessen und bewertet (Dodt und Wadensten, 1954).

Neben der Ganzfeldelektroretinographie ist die Elektrookulographie eine beliebte Untersuchungsmethode. Sie dient zur Untersuchung der Funktion des Photorezeptor-Pigmentepithelkomplexes und zeichnet die Potentialdifferenz zwischen dem hinteren Pol des menschlichen Auges und der Kornea auf (okulärer Dipol). Du Bois-Reymond demonstrierte dieses Bestandspotential erstmals vor über 140 Jahren an einem Tierauge (Du Bois-Reymond, 1849). Das Bestandspotential entsteht vorwiegend transepithelial im Pigmentepithel und ändert seine Höhe mit Stoffwechselanforderungen der Photorezeptoren.

Um das Bestandspotential zu messen, werden dicht neben die Augen Hautelektroden geklebt. Änderungen des Bestandspotentials werden indirekt gemessen, indem die beim Hin- und Herblicken induzierten Potentialveränderungen des elektrischen Feldes registriert werden (Marmor & Zrenner, 1993).

Die Hauptindikation des EOG`s stellt der Morbus Best (=vitelliforme Makuladegeneration) da. Ein Nystagmus, eine ungenaue zentrale Fixation oder eine mangelnde Kooperation beeinträchtigen jedoch die Ableitung eines EOG's, wie auch alle anderen elektrophysiologischen Untersuchungen, entscheidend.

1964 führte Riggs et al. ein schwarz-weißes Streifen- oder Schachbrettmuster ein, daß durch einen Mustergenerator um eine Streifen- oder Musterbreite nach rechts und anschließend wieder zurückversetzt wird, so daß der Rezeptor abwechselnd von einem weißen und einem schwarzen Feld bedeckt wird (Riggs et al., 1964). Es entstand das Muster-ERG. Anfang der achtziger Jahre bemerkte man nach zahlreichen Hinweisen, daß die Methode des Muster-ERG's - im Gegensatz zur Methode des Blitz-ERG's - eine Antwort der inneren

Netzhautschicht produziert. Dies war eine entscheidende Entdeckung in der Erforschung der Funktion retinaler Ganglienzellen. Die Theorie, daß im wesentlichen die Ganglienzellen die Erzeugung des Muster-ERG's bewirken, wird heute durch eine Vielzahl von Befunden bestätigt (Groneberg & Teping, 1980, Maffei & Fiorentini, 1981, Sieving & Steinberg, 1987).

Zur Funktionsprüfung der gesamten Sehbahn bis zum visuellen Cortex dient die Methode der Visuell evozierten Potentiale (VEP). Das VEP besteht vorwiegend aus intrazellulären exzitatorischen postsynaptischen Potentialen der cortikalen Neurone. Während der Untersuchung kann als Sehreiz ein Blitz verwendet werden, der jedoch nur für grobe Fragestellungen geeignet ist, da die entstehenden Kurvenformen sehr variabel sind. Halliday führte 1972 Musterreize zu einem sinnvollem breiten Einsatz des VEP's ein (Halliday, 1993). Berninger zeigte, daß mit dem Farb-VEP kongenitale Farbsinnstörungen objektiv aufgedeckt werden können (Berninger, 1990).

Klassisch wird das VEP in der Diagnostik der Neuritis nervi optici, evtl. im Rahmen einer Multiplen Sklerose, angewendet. Mit hoher Treffsicherheit läßt sich auch der okuläre Albinismus mit dem VEP nachweisen.

Eine neue diagnostische Methode ist das multifokale Elektroretinogramm, die das erste Mal 1992 von Sutter und Tran beschrieben wurde (Sutter & Tran, 1992, Seeliger, 1998). Damit war erstmals eine zuverlässige Diagnostik begrenzter Funktionsausfälle der Makula ohne sichtbare morphologische Veränderungen möglich.

Beim multifokalen ERG werden gleichzeitig zahlreiche lokale ERG's von verschiedenen Regionen des hinteren Pols registriert, in dem mit einer Vielzahl kleiner Reizfelder stimuliert wird. Die Ergebnisse werden über einen spezifischen Algorithmus analysiert.

Das Prinzip des multifokalen Muster-Elektroretinogramms (mfMERG) wird in dieser Arbeit in den folgenden Kapiteln detailliert beschrieben.

Die Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden zeigen, daß diese bei entsprechender Fragestellung für die ophthalmologische Diagnostik wertvoll sein können. Entscheidend ist es, daß die richtige Methode und die geeigneten Untersuchungsparameter

angewandt werden und daß bei der Interpretation der Ergebnisse alle anderen klinischen Daten mit berücksichtigt werden. Die von der ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) aufgestellten Standardvorschläge sollten unbedingt berücksichtigt werden (ERG: Marmor, 1989 und 1995, EOG: Marmor & Zrenner, 1993, Muster ERG: Marmor et al., 1990 und 1996, VEP: Harding, 1996).

1.2 Aufgabenstellung dieser Arbeit

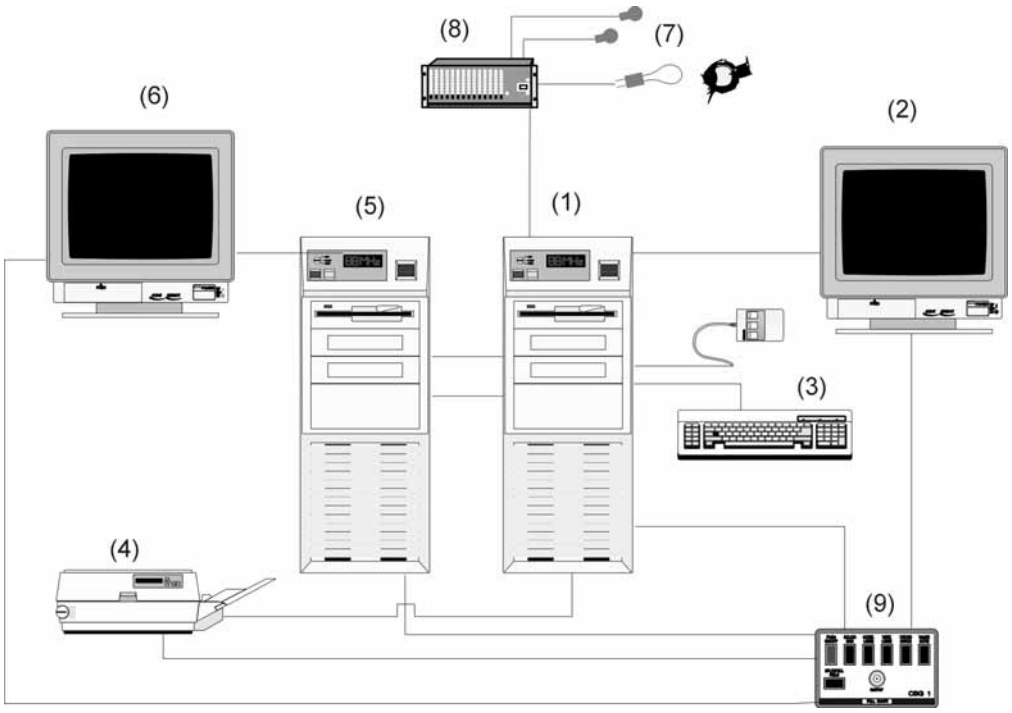
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung des multifokalen Muster-ERG´s (mfMERG), einer neuen Methode zur Erfassung von Antworten der inneren Netzhautschicht. Im Labor für Elektrophysiologie der Universitätsaugenklinik München wurde eine Gruppe gesunder Probanden und eine Gruppe netzhautgeschädigter Patienten mit dem mfMERG untersucht. Es sollten erstmals Werte für beide Gruppen ermittelt, analysiert, gegenübergestellt und statistisch ausgewertet werden. Hierbei sollte die Eignung des in der Arbeit verwendeten RETIscan-Gerätes für eine standardisierte Untersuchungsmethodik experimentell überprüft werden. Überdies sollte die Zuverlässigkeit und Effizienz der frühdiagnostischen Nachweisbarkeit von lokalisierten Schäden der Retina empirisch bewertet werden.

2 Methodik des multifokalen Muster-Elektroretinogramms

Zur Vorbereitung, Durchführung und Protokollierung einer experimentellen Studie mit dem mfMERG sind technische und methodische Kenntnisse erforderlich. Im Folgenden werden Grundlagen des Aufbaus sowie der Handhabung des eingesetzten Gerätes dargestellt.

2.1 Das RETIscan-System

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden mit RETIscan, einem von der Firma Roland Consult, Wiesbaden, konfigurierten System zur Ableitung des mfMERGs generiert.
Das Retiscan-System besteht aus folgenden Komponenten (Vgl. Abb. 2):
Als Hauptrechner (1) wird ein Pentium III-Prozessor mit 450MHz und 64MB RAM verwendet, an dem ein Monitor (2), eine Tastatur, eine Maus (3) und ein Drucker (4) angeschlossen sind. Alle Eingaben und Auswertungen werden über die hier installierte RETIscan Software durchgeführt.
Der Hauptrechner ist über zwei Control-Kabel (Nullmodem) mit dem Stimulatorrechner (5) verbunden. Der Stimulatorrechner besteht lediglich aus einem AMD K5 Prozessor (100MHz, 16MB), da er nur der Ansteuerung des Reizmonitors (6) dient.
Der Roland-Consult-Vorverstärker (8) ist am Hauptrechner angeschlossen, da hier die Berechnung der Stimulatoransteuerung und der aufgenommenen Signale erfolgt.
Als Reizmonitor (6) dient ein ELSA Trinitron 21 Zoll Monitor.



(1)	Hauptrechner	(6)	Reizmonitor
(2)	Bedienmonitor	(7)	Sensorik
(3)	Maus, Tastatur	(8)	Vorverstärker
(4)	Drucker	(9)	Powerbox
(5)	Stimulatorrechner		

Abbildung 2: Komponenten des RETIscan-Systems

Beim mfMERG wird simultan die Reaktion einer Vielzahl von Teilflächen der Netzhaut ermittelt. Die Netzhaut wird in einzelne Bereiche unterteilt, die über unterschiedliche Helligkeitszustände von auf dem Reizmonitor dargestellten Sechsecksflächen stimuliert werden.

Der Zeitverlauf der Helligkeit jeden einzelnen Segments eines Sechsecks wird durch eine ihm zugeordnete binäre Funktion gesteuert. Für jeden Zeitschritt wird somit eine unterschiedliche Anzahl von hell- bzw. dunkelgesteuerten Elementen dargestellt.

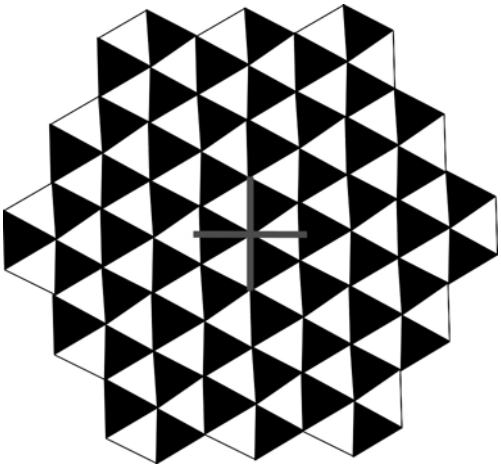


Abbildung 3: Reizmuster des mfMERGs zur Netzhautstimulierung

Die Stimulierung erfolgt durch eine Musterumkehr der 19 Subteilflächen nach jedem Zeitschritt. Die mittlere Leuchtdichte des Monitors bleibt immer gleich.
Der Patient sieht für die Dauer der Messung auf diese Fläche, wobei er das rote Kreuz in der Mitte fixiert.
Abgeleitet wurde mit einer Loop-Elektrode, die aus einer Nylonschlinge besteht, in die spezielle teflonbeschichtete Silberdrähte mit 0.25 mm Durchmesser eingebettet sind.
Das abgeleitete Signalgemisch setzt sich aus der Summe der Teilreaktionen aller stimulierten Teilflächen zusammen. Durch eine Kreuzkorrelationsberechnung dieser Signalfolge mit den zugehörigen binären Signalen der Anregung wird das Reaktionssignal für jede Teilfläche ermittelt.
Als binäre Anregungsfunktionen werden sogenannte M-Sequenzen verwendet, die jede Teilfläche am Auge mit unterschiedlichen Musterphasen reizt. Wesentlich ist hierbei, daß bei der Verwendung der M-Sequenzen und der anschließenden Berechnung der Kreuzkorrelationen mit den Antworten der Einfluß anderer Teilflächen eliminiert wird.

Das Signal-Rausch-Verhältnis wird durch Aufsummieren und Mittelwertbildung (Averaging) verbessert.

Als Ableitelektrode wurde, wie zuvor schon erwähnt, eine HK-Loop-Elektrode (7) verwendet. HK-Loop-Elektroden können sowohl für ERGs, PERGs als auch für mfMERGs genutzt werden. Während langer Ableitzeiten wird der Patientenkomfort durch Oberflächenanästhesie verbessert. Die Elektroden werden allerdings auch ohne Anästhesie sehr gut toleriert. Kinder über 5 Jahre akzeptieren die Elektrode mit örtlicher Anästhesie. Die bedeutendsten Vorteile dieser Elektroden manifestieren sich in der hohen Signalauflösung, dem konstanten Konjunktivakontakt und der Stabilität während der Ableitungen, ohne den Patienten zu belasten. Auch ist das Einsetzen der Elektrode unkompliziert.

Im Folgenden wird die Handhabung der Elektrode beschrieben. In jeder Elektrode befinden sich in der Isolierung drei Kontaktstelle, die in der Mitte der Schlinge positioniert sind. Diese Kontaktstellen sind auf eine konstante Größe genormt, um einen gleichmäßigen Kontaktbereich sicherzustellen. Die Isolierung der restlichen Elektrode minimiert Muskelartefakte.

Eine unerläßliche Voraussetzung bei der Anwendung der Elektroden besteht darin, daß die Kontaktstellen etwa 5 mm unter der Lidkante die bulbäre Konjunktiva berühren müssen. Um dies zu erreichen, soll die Schlinge entsprechend gebogen werden, so daß die Kontaktstellen an der äußeren Stelle des Drahtes erscheinen. Es muß darauf geachtet werden, daß scharfe Kanten vermieden werden. Die Schlinge soll im weiten Bogen verlaufen, um Kontakt mit der Kornea zu vermeiden. Die Elektrode kann nun in den Konjunktivalsack eingebracht werden und auf der Backe mit einem Klebestreifen gesichert werden. Es muß immer darauf geachtet werden, daß die Schlinge der jeweils individuellen Anatomie angepaßt wird. Die Elektrode ist durch ihre Elastizität beliebig formbar.

Die Elektroden sollten nach jedem Gebrauch sterilisiert werden. Die Sterilisation kann durch Einlegen in 70%-igen Alkohol für 5 Minuten durchgeführt werden.

Außer der Loop-Elektrode werden noch zwei Referenzelektroden benutzt. Diese silberbeschichteten Elektroden sollen einen Eingangswiderstand von 5 kOhm nicht überschreiten.

2.2 Patientenvorbereitung

Die elektrophysiologische Vorbereitung ist eine der bedeutendsten Voraussetzungen für eine korrekte Ableitung. Als erstes sollte darauf geachtet werden, daß der Patient entspannt sitzt, um Muskelartefakte zu reduzieren.
Des Weiteren muß eine optimale Korrektur für die Bildschirmentfernung vorliegen. Bei den Untersuchungen dieser Arbeit befanden sich die Augen des Patienten 325 mm vom Bildschirm entfernt. Die Entfernung wurde mit +3 Dioptrien ausgeglichen. Zudem wurden Fehlsichtigkeiten mit der entsprechenden Dioptrienzahl berichtigt.
Die Referenzelektrode wurde über dem Jochbein am Orbitarand des ipsilateralen Auges möglichst nahe am Auge auf die Haut geklebt. Die Erdungselektrode wurde in der Mitte der Stirn angebracht. Um für die Aufzeichnung der im Mikrovolt-Bereich liegenden Potentiale ein möglichst vorteilhaftes Signal/Rausch-Verhältnis zu produzieren, sollten die als Referenz- und Erdungselektrode verwendeten Hautelektroden einen Eingangswiderstand von 10 kOhm nicht überschreiten. Aus diesem Grund wurden die jeweiligen Hautareale kurz vor der Untersuchung mit einem Alkoholpräparat entfettet und gereinigt. Mit Hilfe einer Elektrodenpaste (Elefix, EEG-Paste; Nikon Kohden Corp., Tokyo) wurde anschließend die elektrische Verbindung zwischen Haut und Elektrode hergestellt und die Elektroden auf der Haut mit Klebestreifen befestigt. Nach Eingabe eines Tropfens Oberflächenanästhetikums wurde die Loopelektrode eingelegt. Das nicht zu untersuchende Auge wurde abgedeckt.
Jede Messung wurde mindestens sechsmal wiederholt.

2.3 Durchführung der Ableitungen und Auswertungen mit RETIscan

Nach einer sorgfältigen Patientenvorbereitung folgt nun die Ableitungsdurchführung. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß in dieser Arbeit hauptsächlich auf die Parameter des mfMERGs eingegangen wird. Weitere Bedienanleitungen können über die Help-Schaltfläche abgerufen werden.
Bevor eine Messung gestartet wird, müssen alle für die gewünschte Untersuchungsart geeigneten Parameter definiert und im Programm festgelegt werden. Als erstes sollten auf der Seite DESCRIPTION Angaben zum Patienten in einem Formular vermerkt werden, wie z.B. Name, Geburtsdatum und Diagnose (s. Abb. 4).

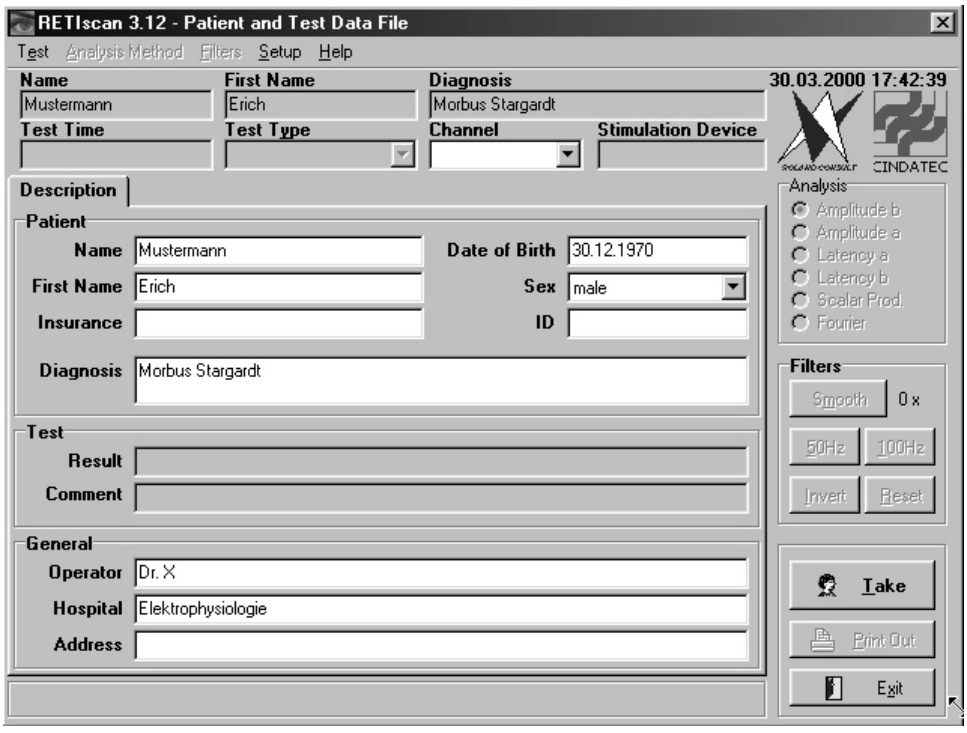


Abbildung 4: Eingabe von Patientendaten

Nach dem Ausfüllen des Patientenformulars wird mit der Maus die TAKE-Fläche angeklickt. Es erscheint das Meßfenster. Rechts oben wird unter der Überschrift Operation Mode (Betriebsarten-Selektor) das Pattern-MERG unter den verfügbaren Untersuchungsmethoden ausgesucht. Nun werden im nächsten Schritt das Meßsystem und seine Parameter entsprechend eingestellt. Zur Erhöhung der Übersichtlichkeit sind im Meßfenster über sogenannte Tab-Controls (Karteikartenreiter) verschiede Seiten wählbar.
Auf der CONTROLS-Seite werden grundlegende Parameter der Messung eingetragen. In dieser Arbeit beträgt die Auflösung des Stimulusbildes (Resolution) 19 Wabensegmente, die hell- bzw. dunkelgesteuert werden. Der in Grad vom Zentrum zum Rand eingestellte Blickwinkel (View Angle) beträgt bei dem benutzten 21 Zoll-Monitor und einem Augen-Monitor-Abstand von 325 mm 24deg (vgl. Abb. 5).

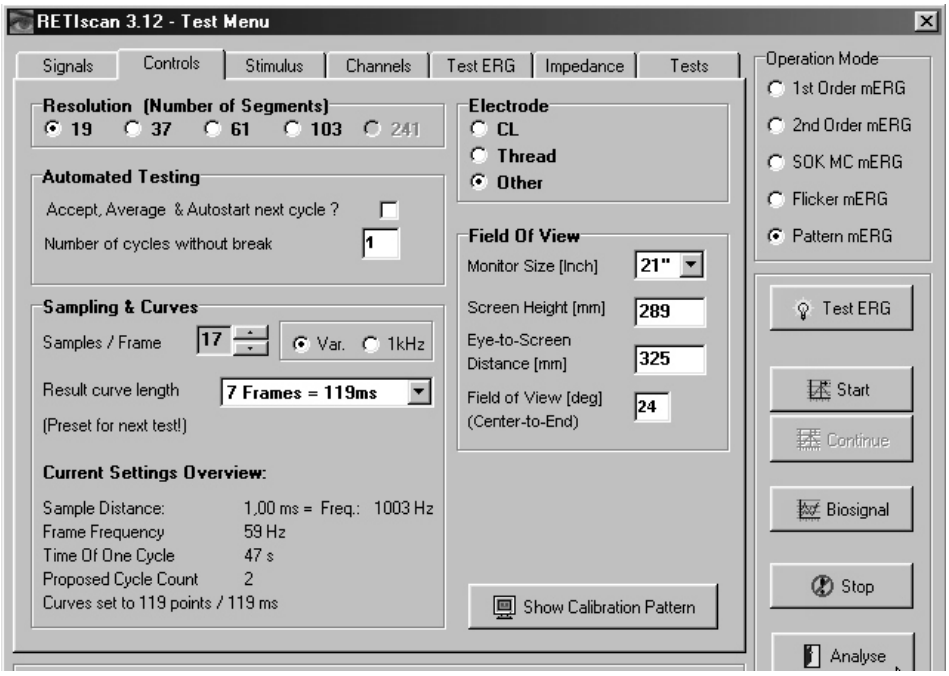


Abbildung 5: Für die Messung wesentlichen Parameter

Alle die Reizung betreffenden Einstellungen sind auf der STIMULUS-Seite zu finden (s. Abb. 6).
Die Farben der Reizung und des Randbereiches können frei gewählt werden. Bei den Untersuchungen dieser Arbeit wurden schwarz, weiß und als Hintergrund grau verwendet.
Für die Patienten von großer Bedeutung ist die Fixationshilfe. Es können verschiede Typen, Größen und Positionen verwendet werden. In dieser Arbeit wurde ein rotes Kreuz verwendet. Das Kreuz ist in der zentralen Wabe positioniert.

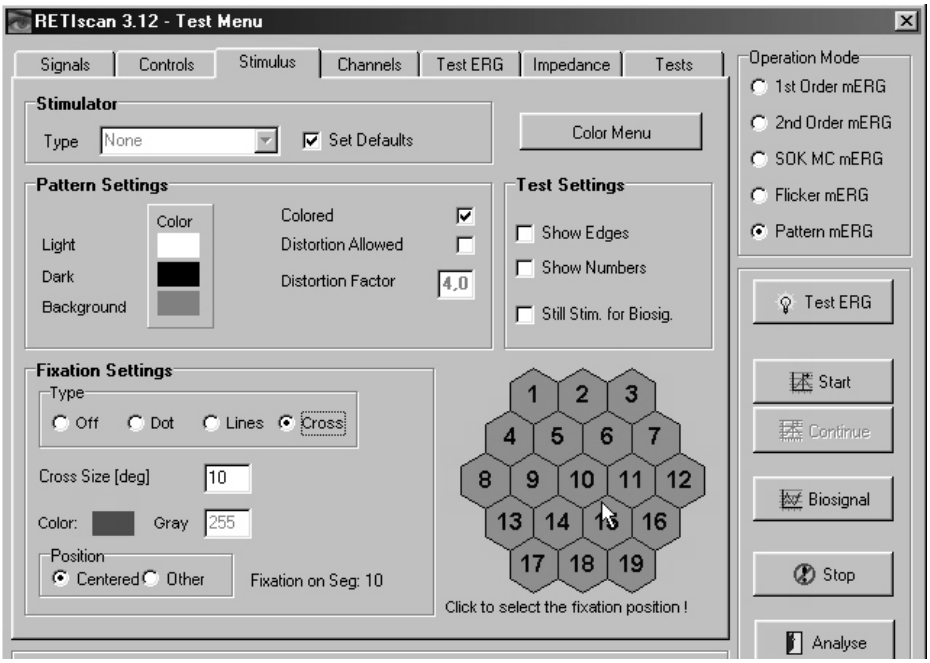


Abbildung 6: Stimulus

Nach Eingabe der Parameter sind alle Voraussetzungen für eine Messung gegeben.
Im SIGNALS-Fenster (s. Abb. 7) starten die Schalter START, CONTINUE oder BIOSIGNAL das Meßsystem. Der Schalter START dient zum Beginnen einer Meßreihe. Die Messung wird mit dem nächsten Zyklus durch den Schalter

Continue fortgesetzt. Das Biosignal überprüft den Sitz der Elektroden. Über die Online-Analysis kann die Ableitung während der Messung beobachtet werden. Nach jedem Zyklus kann die jeweilige Messung akzeptiert oder verworfen werden.
Der Schalter Stop beendet die Messung.

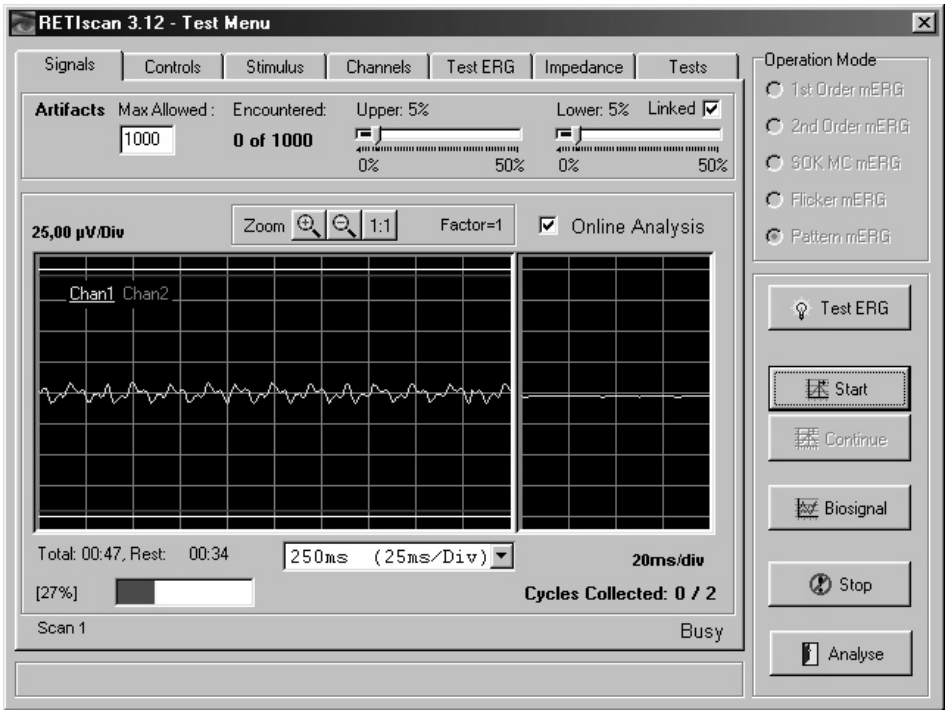


Abbildung 7: Die abgeleiteten Signale

Nach Durchführung der Messung werden im Analysefenster die Patienten- und Meßdaten dargestellt und können über die Anwahl von Unterseiten vielfältig ausgewertet werden.

Die Seite PLOTS stellt alle gemessenen Kurvenzüge der neunzehn Waben dar (s. Abb. 8). Auf der linken Seite des PLOTS-Fensters wird die gemessene Kurve für das hier ausgewählte und grün markierte zentrale Feld im Vergleich zu einer Referenzkurve angezeigt.(s. Abb. 8, in Abb. 9 sind links die gemittelten Kurven für den inneren, mittleren und äußeren Ring dargestellt). Dort werden

die Markierungen (Cursor) der Latenzen mit den beiden Maus-Tasten manuell korrigiert (linke Taste: Latenz a-Welle, rechte Taste: Latenz b-Welle).

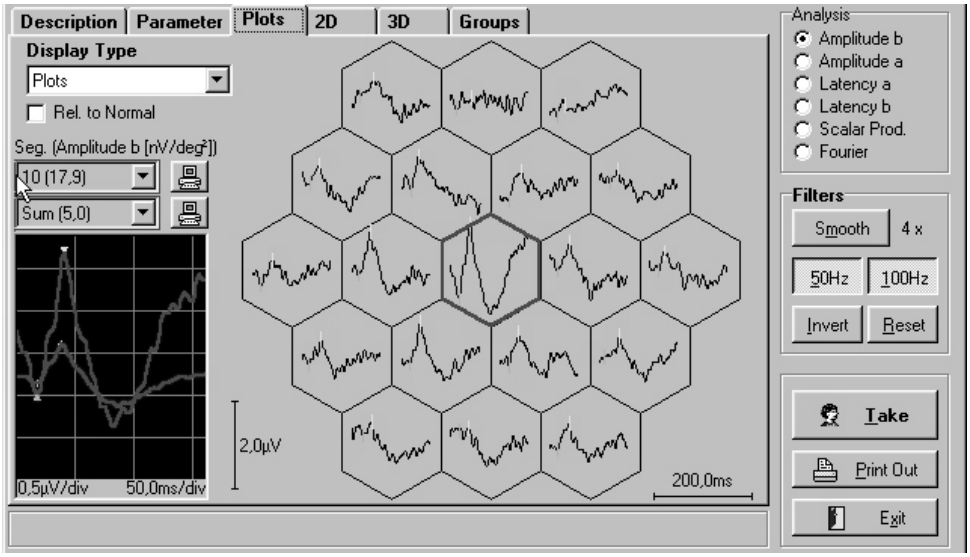


Abbildung 8: Plots eines gesunden Probanden

In der Subseite GROUPS ist es möglich, detaillierte und aussagekräftige Bewertungen des Ableitungsergebnisses für verschiedene Fragestellungen vorzudefinieren und frei wählbare Antwortbereiche zusammenzufassen. In der Statistik dieser Arbeit wurden aus allen Ringen gebildete Summenkurven (RINGS) ausgewertet (s. Abb. 9).

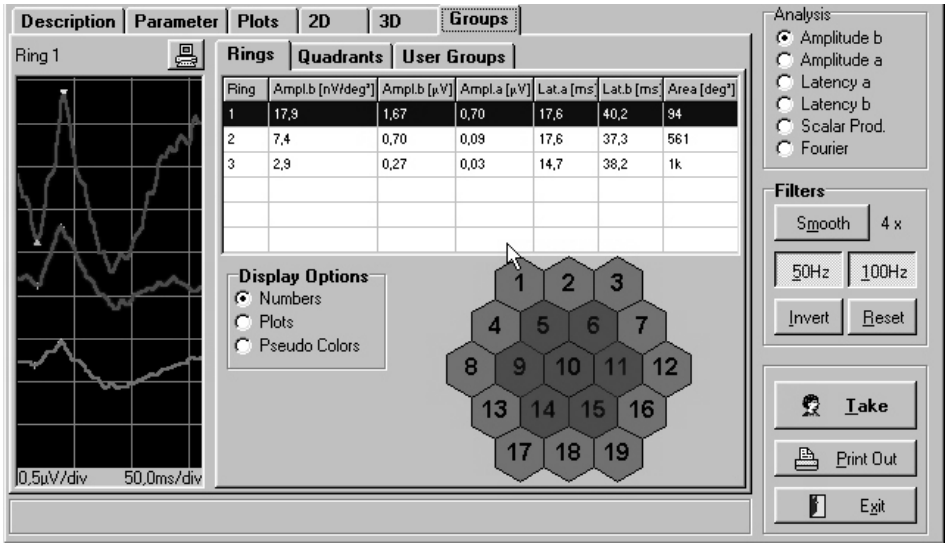


Abbildung 9: Summenkurven des gesunden Probanden

Eine optisch sehr ansprechende, räumliche Wertedarstellung bietet die Seite 3D. Neben einem Farbwert ist das abgeleitete Potential der Waben als Höhe abgetragen (s. Abb. 10). Bei einer Gesamtzahl von 19 Feldern ist diese Darstellung allerdings nicht sinnvoll.

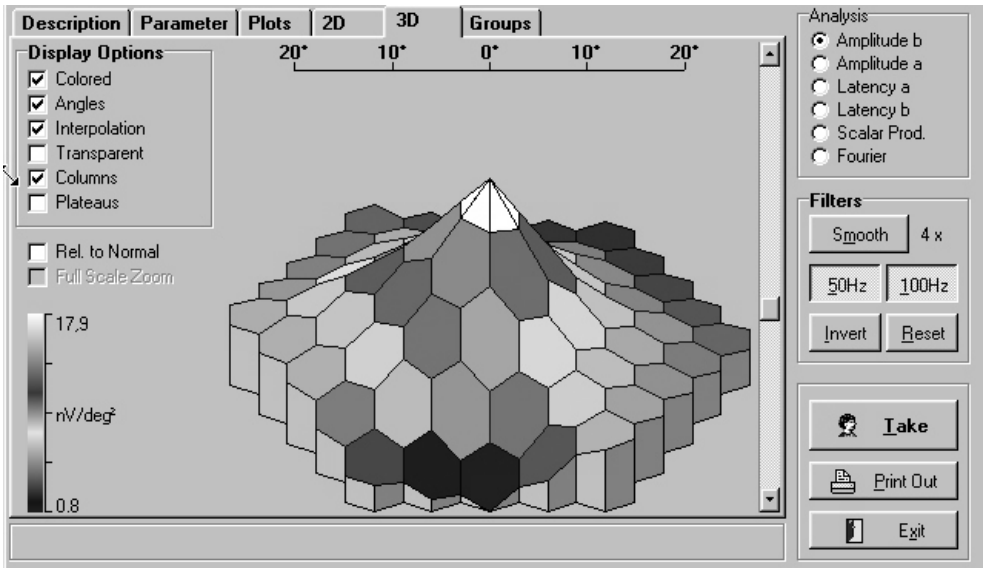


Abbildung 10: 3D-Darstellung der aufgenommenen Signale des gesunden Probanden

Als problematisch an dieser Darstellung ist anzusehen, daß kleine Niveauunterschiede der Signale nur in einer zweidimensionalen Betrachtung eindeutig erkennbar sind.
Nach Beendigung der Ableitung und Nachbereitung werden die Patienteninformationen und aufgenommenen Meßwerte in der integrierten Datenbank gespeichert.

2.4 Häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

Ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit stellt die Berücksichtigung von Störeinflüssen und Artefaktmöglichkeiten und deren Reduzierung auf ein Minimum dar. Um vergleichbare und qualitativ hochwertige Ergebnisse zu erzielen, ist es erforderlich, daß die Ableitungen mit dem mfMERG entsprechend den Anforderungen der Richtlinien für Muster-Elektroretinographie der Internationalen Society for Clinical Elektrophysiology of Vision (ISCEV) erfolgen. Doch auch bei weitgehender Standardisierung der Ableittechniken darf die Variabilität der tatsächlichen Meßsituation nicht ignoriert werden. Während der Untersuchung muß auf ein einheitliches Umfeld, wie z.B. immer exakt dieselbe Position der Augen zur Lichtquelle, geachtet werden. Selbst die negativen Effekte schwer kontrollierbarer Parameter können häufig in ihrem Auswirkungsgrad gemildert werden. Der Untersucher kann z.B. auf die unterschiedliche Vigilanz der Patienten Einfluß nehmen, indem er sie während der Untersuchung mehrmals auffordert, sich auf die Fixation des Kreuzes in der Mitte des Monitors zu konzentrieren, und auf Ruhe im Untersuchungszimmer achtet. Da die Signale im Mikrovolt-Bereich liegen, ist das mfMERG anfällig für unterschiedliche Störgrößen. Holder (1988) beschrieb eine Methode für das PERG, bei der die Messungen in kurze Abschnitte unterteilt werden, in denen der Patient die Fixation aufrechterhalten und Zwinkern unterdrücken kann (Holder, 1988). Diese Technik kann auch für das mfMERG verwendet werden. Die Messung besteht aus 8 Zyklen mit jeweils einer Zeitspanne von etwa 47s. Nach jedem Zyklus bekommt der Patient die

Gelegenheit, zu zwinkern und sich zu bewegen. Anschließend fixiert der Patient wieder und die Untersuchung wird mit den nächsten Zyklus fortgeführt. Bei diesem Vorgehen kooperieren die Patienten meist gut, so daß kaum noch Artefakte die mfMERG-Aufzeichnung stören.

Eine gravierende Rolle für die mfMERG-Technik spielen die Elektroden. Falscher Elektrodensitz oder zu hoher Hautwiderstand führen zu erheblichen Veränderungen des Meßergebnisses. Unterschiedliche Antwortpotentiale können auch vorkommen, wenn die Elektrodenposition variiert. Die Loop-Elektrode kann zu tief in den Konjunktivalsack hinein- oder zu weit herausgleiten. Eine gut definierte Elektrodenposition ist folglich besonders wichtig.

Ebenfalls sollte bei jedem Patienten dessen Anamnese bekannt sein, denn Fehlrefraktionen gehören zu häufigen Störeinflüssen.

Auch tageszeitliche Schwankungen retinaler Potentiale, die Birch et al. 1986 und Roenneberg et al. 1992 bei der b-Wellen-Amplitude des ERG nachgewiesen haben, können Auswirkungen auf die intraindividuelle Variabilität und damit auf die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen haben (Birch 1986, Roenneberg, 1992).

Leider läßt es sich bei Messungen in der Praxis nicht ausschließen, daß das mfMERG durch Artefakte, die durch Augenbewegungen und durch Zwinkern verursacht werden, kontaminiert wird. Während große Artefakte vom Retiscan-System verworfen werden, können kleine Störungen, die teilweise größer als die mfMERG-Signale sind, nicht erkannt werden. Zur Minimierung dieser Artefakte ist häufiges Aufsummieren von Wichtigkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden mindestens 8 Zyklen bei jeder Untersuchung durchgeführt.

3 Ophthalmologische Spezifika der pathologischen Probanden

In dieser Arbeit wird die Aussagekraft von Ableitungen mit dem mfMERG bei Patienten mit Netzhauterkrankungen, insbesondere Makuladegenerationen, untersucht. Die Netzhauterkrankungen werden in erworbene (altersbedingte) und hereditäre Erkrankungen unterteilt.

3.1 Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine weit verbreitete Ursache der schweren Visusminderung im höheren Erwachsenenalter. Leider gibt es keine allgemein akzeptierte Definition dieses Begriffs. Im Allgemeinen versteht man darunter das Auftreten von Drusen und Pigmentepithelveränderungen in der Makula nach dem fünfzigsten Lebensjahr sowie alle sekundären Veränderungen, die in Augen mit Drusen auftreten, wie chorioidale Neovaskularisationen, Pigmentepithelabhebungen und chorioretinale Atrophien (Gass, 1973).

Es existieren eine „trockene“ und eine „feuchte“ Form der senilen, arteriosklerotischen Makuladegeneration. Bei der ersteren findet man fokale Pigmentepithelhypertrophien und Pigmentblattdefekte sowie Drusen in der Makula. Der Übergang zur feuchten Form ist fließend: im serösen bzw. serös-hämorrhagischen Stadium kommt es zu seröser Abhebung des Pigmentepithels und Blutungen aus der Choriokapillaris. Dieses serös-hämorrhagische Exsudat kann eine weitere Kapillareinsprossung mit nachfolgenden erneuten Blutungen induzieren. Schließlich entsteht das Vollbild der disziformen Makulopathie mit Pseudotumor makulae bzw. Junius-Kuhnt (Green, Donnell, Yec, 1985).

In den in dieser Arbeit ausgesuchten Fallbeispielen sind zum Teil auch Fluoreszenzangiographien abgebildet, u.a. auch eine Makuladegeneration nach Junius-Kuhnt. Die Fluoreszenzangiographie des Fundus ist zur Darstellung von krankhaften Veränderungen der Makula hervorragend geeignet. Eine Pigmentepithelabhebung ist als scharf begrenzte Ansammlung von Fluoreszein

erkennbar. Ein funktionelles Zusammenbrechen der äußeren Blut-Retina-Schranke führt zu einer Ansammlung von Farbstoff im subretinalen Raum. Ein Zusammenbrechen der inneren Blut-Retina-Schranke führt zu einem Austritt von Farbstoff aus Netzhautgefäßen in die Neuroretina (Kraushar, Morse, 1978, Norton, 1981).

Eine bedeutende Untersuchungsmethode zur Diagnostik von Makuladegenerationen stellt die Fluoreszenzangiographie dar. Wird eine AMD diagnostiziert, stehen für einige Formen von AMDs seit einiger Zeit verschiedene therapeutische Verfahren zur Verfügung. Bei den fortgeschrittenen Stadien, wie der exsudativen Makuladegeneration, bilden sich häufig posteriore subretinale Neovaskularisationen (PSN). Internationale Studien haben gezeigt, daß eine Therapie mit Laserkoagulation in speziellen Fällen von besonderem Nutzen sein kann, wenn es sich um einzelne subretinale PSN außerhalb der fovealen avaskulären Zone handelt (Bird, Grey, 1979, Coscas, Soubrane, 1983). Klassische extra- und juxtafoveoläre Membranen können mit Hilfe von Laserbehandlungen koaguliert werden (Macular Photocoagulation Study Group, 1991). Okkulte CNV können möglicherweise mit transpupillarer Thermotherapie behandelt werden (Newsom et all 2001). Die photodynamische Therapie kann bei subfovealen aktiven Membranen den weiteren Visusverlust aufhalten (Schmidt-Erfurt U., Laqua H., 2001). Es kommen auch verschiedene chirurgische Verfahren zum Einsatz, wie ein Verfahren zur Makulatranslokation (Eckardt C, Eckardt U., Conrad H., 1999). Vitamine haben möglicherweise auch positive Auswirkungen auf AMDs. Wenn keine Therapie möglich ist, sind vergrößernde Sehhilfen und Trainingsprogramme, welche die Anwendung dieser Behelfe vermitteln, bei beidseitigem Visusverlust sehr wertvoll.

3.2 Hereditäre Netzhauterkrankungen

Die hereditären Makuladegenerationen führen häufig schon früh zu deutlichen Visusminderungen oder zur Erblindung. Eine Therapie zur Heilung dieser

Erkrankungen ist bisher noch nicht vorhanden, da selbst die biochemischen Störungen, die diesen Degenerationen zugrunde liegen, weitgehend unbekannt sind. Die hereditären Netzhauterkrankungen werden weiter aufgeteilt in bestimmte Bereiche, von denen nachfolgend die Bestsche vitelliforme Makuladegeneration, die Stargardtsche Erkrankung und die Retinitis Pigmentosa beschrieben werden.

Der Morbus Best ist eine autosomal dominante Augenerkrankung mit juvenilem Beginn zwischen dem fünften und fünfzehnten Lebensjahr. Der Genort der Bestschen vitelliformen Makuladegeneration wurde mittels genetischer Kopplungsanalyse auf Chromosom 11q12-q13.1 in einen etwa 1.4 Megabasen großen Bereich zwischen D11S1765 und Uteroglobin kartiert (Stöhr, 1997).

Ophthalmoskopisch ist der Morbus Best im Frühstadium typischerweise durch eine eidotter-artige Ansammlung von gelblichen Material im makulären Bereich des retinalen Pigmentepithels gekennzeichnet. Erst nach Ruptur des „Eidotters“ kommt es zu einem Visusverfall. Das zentrale Sehen bleibt in den meisten Fällen bis in die mittleren Lebensjahre erhalten (Kraushar, Margolis, Morse, 1982).

Die Diagnose der Bestschen Krankheit wird durch den Nachweis des reduzierten EOGs bei intaktem ERG gesichert.

1909 beschrieb Stargardt, daß die Stargardtsche Krankheit durch einen juvenilen Krankheitsbeginn zwischen dem sechsten und zwanzigsten Lebensjahr und durch einen progressiven Verlauf charakterisiert ist, der schließlich zu einer atrophen Makula mit typischen gelblichen Flecken in der Retina führt (Stargardt, 1909). Mit der Zeit entwickelt sich in der Makula eine ovale, ca. 1,5 PD große Veränderung, die einen Reflex zeigt, der an gehämmerte Bronze erinnert. Im weiteren Verlauf der Erkrankung dehnt sich die Makulaveränderung aus. Es kommt zur Atrophie von Pigmentepithel und Choriokapillaris (Noble, 1979).

Genetisch gesehen ist der Morbus Stargardt die häufigste hereditäre, autosomal rezessive Makuladystrophie (Inzidenz ca. 1:10000). Der Genort für die Erkrankung wurde mit Hilfe der genetischen Kopplungsanalyse auf

Chromosom 1p21-p13 kartiert (Weber, 1997). Es soll jedoch noch mindestens ein weiterer Stargardt Genlokus existieren.

Vor kurzem wurde ein neues Mitglied der Superfamilie der ATP-bindenden Transporter charakterisiert. Es zeigte sich, daß dieses retina-spezifische Protein (ABCR) in der DNA von Patienten mit Morbus Stargardt mutiert ist. Mutationsanalysen haben bereits dreiundzwanzig krankheitsverursachende Veränderungen im ABCR-Gen bei Patienten mit Morbus Stargardt gefunden. Es wird vermutet, daß Defekte in der Funktion des Transporters zu einer Akkumulation bzw. Defizienz eines Substrates und schließlich zum Zelltod und damit einer Dysfunktion der Photorezeptoren führen. Es handelt sich vermutlich um Ablagerungen von Glukosaminoglykanen im Pigmentepithel. Die Ablagerungen sehen gelben Flecken ähnlich und sind über den gesamten hinteren Pol beider Augen verstreut. Diese Form wird Fundus flavimaculatus genannt (Eagle, Lucier, Bernardino 1980, Fishman 1976).

Bei der Diagnose eines rein auf die Makula beschränkten Morbus Stargardt ist zu beachten, daß ERG und EOG unauffällig sind, während bei Beteiligung der mittleren Fundusperipherie das ERG und EOG reduziert sind. Der Visus liegt im Endstadium meist bei 0.1 (Kanski, Spitznas, 1987).

Als Retinitis (Retinopathia) Pigmentosa wird eine Gruppe von vererblichen Erkrankungen bezeichnet. Es wird in den autosomal-rezessiven (50-80%), den autosomalen-dominaten (10%) und den seltenen X-rezessiven Erbgang unterteilt (Fishman, 1978).

Für die Retinopathia Pigmentosa kennzeichnend ist ein progressiver Gesichtsfeldverlust, Nachtblindheit, ein stark verändertes oder nicht mehr ableitbares Elektroretinogramm und häufig die Trias aus wachsgelber Papille, Knochenbälkchen-Retinopathie und verengten retinalen Gefäßen (Nasemann, 1994, Gartner, Henkind, 1982).

Je nach bevorzugtem Befall der Stäbchen oder Zapfen wird eine Stäbchen-Zapfen- oder aber eine Zapfen-Stäbchen-Degeneration beobachtet. Bei der öfter vorkommenden Stäbchen-Zapfen-Degeneration steht die Dysfunktion der Stäbchen im Vordergrund, die in der mittleren Netzhautperipherie beginnt und

langsam nach zentral und peripher fortschreitet. Bei weitgehendem Ausfall der peripheren Gesichtsfeldanteile besitzt der Patient ein Flintenrohrgesichtsfeld.
Bei der weniger häufig auftretenden Zapfen-Stäbchen-Degeneration sind bereits frühzeitig Stäbchen und Zapfen befallen. Sie führt allerdings erst im Spätstadium zu einer Nachtblindheit. Dafür entsteht früher eine Zapfendegeneration mit Störungen der zentralen Netzhautfunktion wie Farbsinn, Kontrastempfinden und Visus.
Die Diagnostik der Retinopathia Pigmentosa wird durch elektrophysiologische Verfahren gesichert. Da eine ursächliche Therapie bei der primären Retinitis Pigmentosa nicht bekannt ist, ist vor allem eine genetische Beratung von großer Wichtigkeit.

4 Auswertungsergebnisse

Gegenstand dieses Kapitels ist die Generierung und Auswertung von Normalwerten sowie die Gegenüberstellung mit Patientenwerten durch eine statistische Analyse. Als Datenbasis dienen 50 mit dem mfMERG abgeleitete Normalprobandenaugen sowie 33 Ableitungen an Patienten, die an Makulopathien leiden.

In dem Unterkapitel 4.2.2. wird eine statistische Auswertung aller untersuchten Patienten durchgeführt. Hierbei werden in die Klinik überwiesene Patienten mit Symptomen einer Makulopathie und Patienten mit manifester Makulopathie mit der Gruppe der Normalprobanden verglichen (nähere Patientenangaben siehe Tabelle 7 und 8). Ziel dieses Vergleichs ist es, festzustellen, ob und in welcher Größenordnung Amplituden- und Latenzunterschiede bestehen. Die Gesamtzahl der Patientendaten wird der Statistik zugrunde gelegt, da eine Aufteilung der Daten in Gruppen bzw. Stadien aufgrund der Vielzahl von möglichen Einteilungskriterien und der Anzahl der zur Verfügung stehenden Patientenaugen problematisch ist.

Trotz der Schwierigkeiten einzelne Stadien zu definieren, habe ich dennoch in dem Unterkapitel 4.2.6. zwei Patientengruppen gebildet. In der ersten Gruppe sind Patienten im Frühstadium einer Makulopathie zusammengefaßt. Für diese Patientengruppe wird ausgewertet, inwiefern Abweichungen zu gesunden Augen bestehen. In der zweiten Gruppe befinden sich alle Patienten mit fortgeschrittenen Makulopathien. Anhand dieser Gruppenaufteilung können die erste und die zweite Gruppe miteinander und jede Gruppe für sich mit der Gruppe der Normalprobanden verglichen werden.

Im Übrigen ist bei Betrachtung der Tabellen 7 und 8 ein direkter Vergleich jedes einzelnen Patientenauges mit der Gruppe der gesunden Augen der jeweiligen Altersklasse möglich.

In elf ausgewählten Fallbeispielen (Kapitel 5) habe ich ausführlich die Unterschiede zwischen Patientenaugen und Normalprobanden erörtert.

4.1 Bezeichnung grundlegender Ergebnisparameter der Auswertung

Für klinische Untersuchungen mit dem mfMERG ist es notwendig, die Amplituden und Latenzen der aufgenommenen Signale unter Standardbedingungen und unter Zugrundelegung von Normwerten zu beurteilen (Alexandritis et al., 1997).

4.1.1 Amplituden

Ein typisches, mit dem mfMERG aufgenommenes Kurvenbild beinhaltet eine kleinere Negativität (N1) zu Beginn der Messung, eine Positivität (P) und eine weitere Negativität (N2). Die aufgenommenen Amplituden umfassen den absoluten Niveauunterschied zwischen N1 und P sowie P und N2.
Ein Maß für den gemittelten Signalanstieg zwischen N1 und P stellen die Variablen AMPL.PRINGx dar. AMPL.PRING1, AMPL.PRING2 und AMPL.PRING3 bezeichnen hierbei die unterschiedlichen Stimulationsringe 1 bis 3 (vgl. Kap. 4.1: *Geometrische Lage der untersuchten Areale*).
Der gemittelte Signalabfall zwischen P und N2 wird durch die Variablen AMPL.NRINGx beschrieben. Auch hier stehen AMPL.NRING1, AMPL.NRING2 und AMPL.NRING3 für die gemittelten Werte der unterschiedlichen Stimulationsringe 1 bis 3.
Abbildung 11 verdeutlicht die in dieser Arbeit wesentlichen Amplitudenparameter.

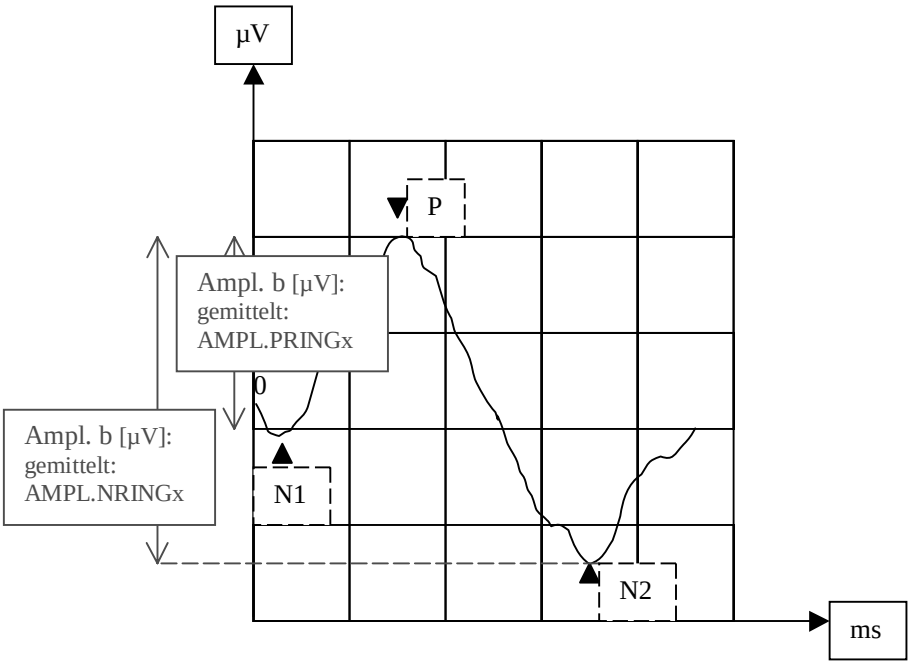


Abbildung 11: Darstellung der wesentlichen Amplitudenparameter beim normalen mfMERG

4.1.2 Latenzen

Die Latenzen beschreiben im Signalverlauf eines Normal-mfMERGs die Zeitintervalle zwischen den Punkten Meßbeginn (t = 0 ms) bis zum Tal N1 und Gipfel P und Tal N2.

Die Ergebnisvariablen LAT.xAP beschreiben den Zeitraum vom Meßbeginn bis zur ersten Negativität N1. Die Variablen LAT.xBP bzw. LAT.xBN bilden das Intervall vom Meßbeginn bis zum Maximum P ab. Die Variablen LAT.xAN charakterisieren das Intervall Meßbeginn bis N2.

Wie bei der Darstellung der Amplitudenparameter stehen die Indizes x=1, x=2 und x=3 für die unterschiedlichen Stimulusringe 1 bis 3 (vgl. Kap. 4.1: *Geometrische Lage der untersuchten Areale*).

Abbildung 12 zeigt die wesentlichen Ergebnisvariablen zur Beschreibung der Latenzen.

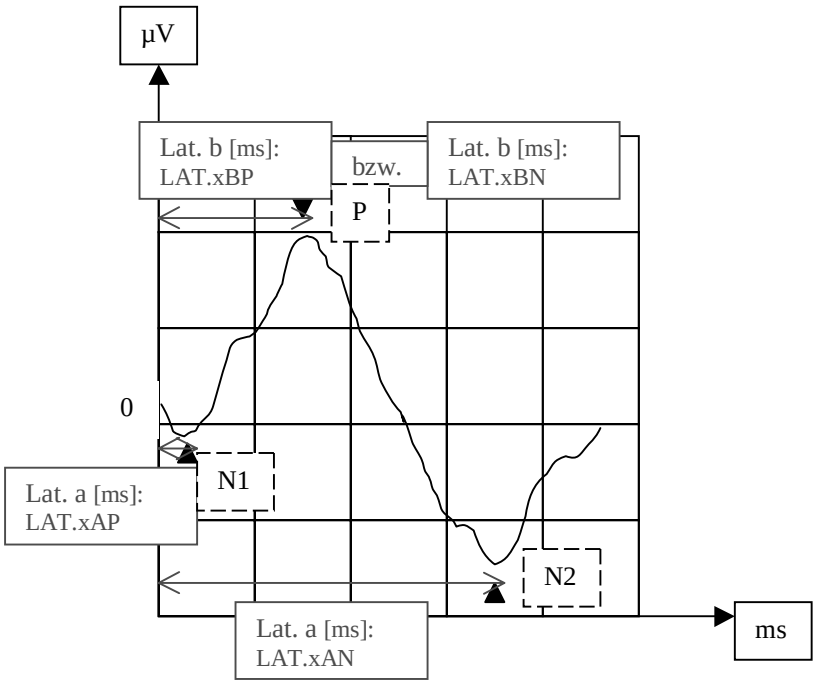


Abbildung 12: Darstellung der wesentlichen Latenzparameter beim normalen mfMERG

4.1.3 Geometrische Lage der untersuchten Areale

Die durch das mfMERG abgeleiteten Potentialverläufe entsprechen jeweils einer Summenantwort zahlreicher Ganglienzellen innerhalb bestimmter Netzhautareale.

Durch Erregung mit zahlreichen hexagonalen Reizfeldern (vgl. Kap. 2.1) werden gleichzeitig mehrere lokale Antworten von verschiedenen Regionen des hinteren Pols aufgenommen und mit einem spezifischen Algorithmus analysiert.

Die quantitative Analyse wird meist ringweise durchgeführt, da durch Ringmittelwerte eine Verbesserung des peripheren Signal-Rausch-Verhältnisses erzielt wird. Ringmittelwerte eignen sich vor allem bei

kreisförmigen, um das Netzhautzentrum angeordneten Erkrankungen, wie z.B. bei Makulopathien. Die Stimulationsfelder werden entsprechend ihrer Exzentrizität in Ringruppen zusammengefaßt. Die registrierten Amplituden und Latenzen entsprechen den Antworten der Ganglienzellen auf die Stimulation durch die unterschiedlichen Ringgruppen. Abbildung 13 zeigt die Zusammenfassung der Stimulationsfelder zu entsprechenden Ringgruppen.

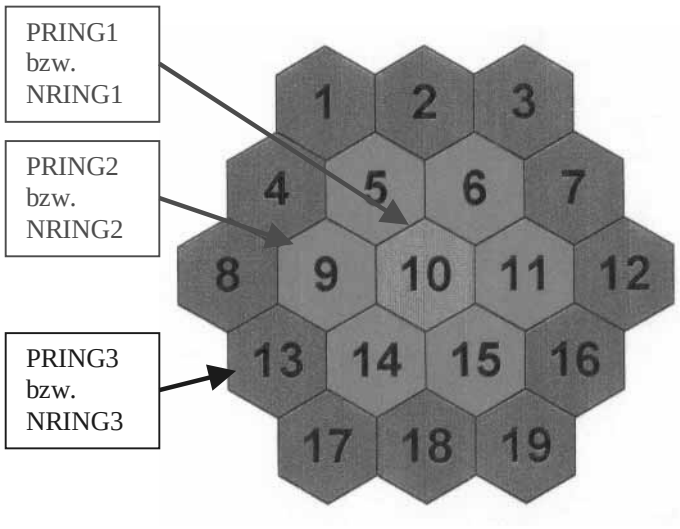


Abbildung 13: Geometrische Lage der untersuchten Areale

In der vorliegenden Arbeit wurde das aus neunzehn Elementen bestehende Stimulusbild in drei Ringgruppen aufgeteilt. Ring 1 entspricht dem zentralen Stimulationsfeld (10) und projiziert sich auf ein Areal in der Fovea. Ring 2 besteht aus den angrenzenden Feldern (5, 6, 9, 11, 14, 15). Analog bilden die äußeren Felder (1-4, 7, 8, 12, 13, 16-19) konzentrisch den Ring 3. Die für die Auswertung zugrundeliegenden Amplituden (1 bis 3) und Latenzen (1 bis 3) ergeben sich folglich aus der Erfassung und Mittelung der Antworten auf die Stimulationsringe (1 bis 3).

4.2 Darstellung der Auswertungsergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisparameter der 33 Ableitungen von Patienten mit Makulopathien den 50 Ableitungen von Normalprobanden gegenübergestellt und interpretiert. Die wesentlichen Ergebnisgrößen sind die unterschiedlichen Amplituden- und Latenzparameter (vgl. Kap. 4.1). Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Vergleich von repräsentativen Durchschnittswerten. Da die elektrophysiologisch aufgenommenen Werte am Auge meist keiner Normalverteilung entsprechen, sollten als maßgebliche Vergleichsparameter nicht die arithmetischen Mittelwerte, sondern die Medianwerte zugrunde gelegt werden. Der Median teilt eine Werteverteilung in zwei Hälften, so daß unterhalb und oberhalb des Medians jeweils 50% (n/2) der Werte liegen. Der Median eignet sich somit gut zur Analyse asymmetrischer Verteilungen, da er in seiner numerischen Größe kaum von extremen Beobachtungswerten beeinflußt wird (Güttler, 1999).
Ein Maß für die Streuung der aufgenommenen Ergebniswerte ist die Standardabweichung s:

$$s=\sqrt{\sum(x_i-x_m)^2/(n-1)}$$

wobei x_i die einzelnen Werte, x_m das arithmetische Mittel dieser Werte und n die Anzahl der Werte bezeichnen (Güttler, 1999). Eine numerisch große Standardabweichung bedeutet eine hohe Streuung um den Mittelwert, während eine kleine Standardabweichung eine dichtere Verteilung um einen Mittelwert beschreibt. Die Standardabweichung beschreibt auch bei nicht normalverteilten Stichproben ein anschauliches Maß für die Streuung der Werte um den Mittelwert.

Bei den im Folgenden dargestellten Ergebnissen von Normalprobanden und Patienten wurden zur Beschreibung der Niveaus von Amplituden- und Latenzparametern Medianwerte, Mittelwerte sowie 5. und 95. Perzentilwerte ermittelt. Die 5. und 95. Perzentilwerte dienten der um Ausreißerwerte

bereinigten Beurteilung der Ergebnisse. 90% aller Werte sind hierbei größer als der 5. Perzentilwert und kleiner als der 95. Perzentilwert.
Die Standardabweichung diente der Analyse der relativen Streuung von Amplituden- und Latenzparametern.

4.2.1 Ergebnisse der Normalprobanden

Die Ableitung der Normalprobanden war in der vorliegenden Arbeit notwendig, da noch keine Normwerte für die bestehende Konfiguration des mfMERGs vorlagen. Außerdem sind für jedes Labor eigene Normwerte zu erheben, da die Ableitung elektrischer Potentiale beim Menschen signifikant von den lokalen Gegebenheiten beeinflußt wird. Das ISCEV (International Society of Clinical Electrophysiology of Vision) empfiehlt auch bei Verwendung definierter Standarduntersuchungsprotokolle die Erstellung eigener Normwerte für jeden eigenen Meßplatz (Alexandritis und Krastel, 1997).

Die folgende Tabelle zeigt die ermittelten Normwerte der 50 mfMERG-Ableitungen an Normalprobanden. Dargestellt sind Median, Mittelwert, 5. und 95.Perzentilwert und Streuung der positiven (AMPL.PRINGx) und negativen (AMPL.NRINGx) Amplituden sowie der positiven (LAT.xyP) und negativen (LAT.xyN) Latenzen der 3 Stimulusringe.

	Anzahl	Median	Mittelwert	95.Perz.	5.Perz.	Std.-Abw.
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	50	16,6	16,4	21,5	11,5	3,1
AMPL.PRING2	50	7,2	7,3	10,1	4,3	1,7
AMPL.PRING3	50	3,7	3,7	5,5	1,9	1,1
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	50	17,6	17,9	23,5	13,2	3,5
LAT.1BP	50	39,2	39,6	44,1	36,3	2,3
LAT.2AP	50	17,6	16,8	20,6	9,8	3,2
LAT.2BP	50	37,3	37,0	41,2	32,4	2,4
LAT.3AP	50	17,6	16,4	22,5	8,8	4,0
LAT.3BP	50	36,8	36,7	41,2	31,4	3,0
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	50	21,2	22,3	32,7	13,6	5,6
AMPL.NRING2	50	9,2	9,2	12,7	6,0	2,1
AMPL.NRING3	50	5,8	5,9	9,0	3,2	1,5
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	50	84,3	84,8	97,1	69,1	8,3
LAT.2AN	50	88,2	85,8	94,1	72,1	6,9
LAT.3AN	50	87,8	86,4	96,1	73,5	8,2

(Einheit: Amplituden nV/deg²; Latenzen ms)

Tabelle 1: Auswertungsergebnisse der Normalprobanden

Die Medianwerte der Amplitudenvariablen AMPL.PRINGx fallen vom inneren Stimulationsring 1 zum äußeren Stimulationsring 3 sehr stark ab. Das Maß für das betrachtete Potential zwischen N1 und P liegt im inneren Stimulusring 1 ca. 130% über dem Signal, das durch den mittleren Stimulusring 2 verursacht wurde. Die durch den mittleren Stimulusring 2 angeregte Antwort liegt mit 7,2 rd. 95% über dem Median der Antworten, die durch den äußeren Stimulusring 3 (3,7) hervorgerufen wurden.

Die ausgewerteten Medianwerte verdeutlichen auch unter Berücksichtigung der relativ geringen Standardabweichungen (1,1 bis 3,1) den signifikanten, reproduzierbaren Abfall der positiven Potentialamplituden P-N1 zwischen den inneren und äußeren Ringen beim gesunden Auge.

Ein deutlicher Abfall der Potentialamplituden von den inneren zu den äußeren Stimulusfeldern kann auch für die Variable AMPL.NRINGx festgestellt werden. Die Medianwerte der Potentiale zwischen P und N2 liegen für den inneren Stimulusring 1 mit 21,2 um ca. 130% über den Antworten, die durch den mittleren Stimulusring 2 erzeugt wurden. Diese liegen mit 9,2 rd. 60% über den Antworten, die dem äußeren Simulusring 3 zugeordnet werden können. Die Standardabweichung liegt mit 1,5 bis 5,6 verhältnismäßig gering und verdeutlicht in Verbindung mit den Medianwerten die gute Reproduzierbarkeit des Potentialabfalls vom inneren zum äußeren Ring für das gesunde Auge.

Die Medianwerte für die Latenzvariablen LAT.xAP beschreiben das Zeitintervall von Meßbeginn bis zu N1 und liegen sowohl für den inneren Stimulusring 1, als auch für die äußeren Stimulusringe 2 und 3 bei 17,6 ms, obwohl die Perzentile dieser Latenz für die drei Bereiche durchaus unterschiedlich sind. Die niedrige Standardabweichung (3,2 bis 4,0) sowie die Tatsache, daß alle drei Areale dieselbe Latenz vom Meßbeginn bis N1 aufweisen, verdeutlicht die hohe Validität dieses Ergebnisses.
Die Medianwerte der Latenzvariablen LAT.xBP charakterisieren das Intervall vom Meßbeginn bis zum Gipfel P und liegen in allen drei Ringen mit 39,2 ms, 37,3 ms und 36,8 ms in einem ähnlichem Zeitfenster. Die Standardabweichung fällt mit höchstens 3,0 ebenfalls gering aus.
Die Variablen LAT.xBN entsprechen denen der Variablen LAT.xBP und werden deshalb nicht separat aufgeführt.
Die Ergebnisvariablen LAT.xAN beschreiben das Zeitfenster vom Meßbeginn bis zur Negativität N2. Auch hier liegen die Medianwerte für die 3 Areale mit 84,3 ms bis 88,2 relativ ähnlich. Die etwas höhere Standardabweichung von bis zu 8,3 ist auf die höheren Absolutwerte der LAT.xAN-Variablen als bei den anderen Amplituden- oder Lateranzvariablen zurückzuführen.

4.2.2 Ergebnisse der Patienten

Nachfolgende Tabelle zeigt die Auswertungsergebnisse der 33 mfMERG-Ableitungen an Patienten mit Makulopathien. Dargestellt sind wie im Falle der Normalprobanden Median, Mittelwert, Perzentilwerte und Streuung der positiven (AMPL.PRINGx) und negativen (AMPL.NRINGx) Amplituden sowie der positiven (LAT.xyP) und negativen (LAT.xyN) Latenzen der 3 Stimulusringe.

	Anzahl	**Median**	**Mittelwert**	**5.Perz.**	**95.Perz.**	**Std.-Abw.**
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	33	7,5	7,71	2,3	15,2	4,12
AMPL.PRING2	33	3,5	4,17	1,8	7,4	1,92
AMPL.PRING3	33	2,1	2,70	0,9	5,9	1,65
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	33	18,6	19,12	7	37,9	7,82
LAT.1BP	33	38,2	39,83	25,5	64,7	10,36
LAT.2AP	33	17,6	17,13	4	39,2	10,22
LAT.2BP	33	35,3	38,85	26,5	68,6	12,28
LAT.3AP	33	16,7	15,97	5,4	26,5	6,43
LAT.3BP	33	34,9	34,44	19,9	49,9	7,33
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	33	8,6	9,57	2,3	21	5,92
AMPL.NRING2	33	4,2	4,95	0,8	9,2	2,60
AMPL.NRING3	33	3,4	3,59	1,2	7,8	1,97
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	33	62,7	68,95	42,3	102	19,97
LAT.2AN	33	58,8	66,24	48	101	17,32
LAT.3AN	33	58,8	62,62	42,2	93,1	15,76

(Einheit: Amplituden nV/deg²; Latenzen ms)

Tabelle 2: Auswertungsergebnisse der Patienten mit Makulopathien

Die Medianwerte der Amplitudenvariablen AMPL.PRINGx fallen vom inneren Stimulationsring 1 zum äußeren Stimulationsring 3 ab. Das entsprechende Maß

für das Potential zwischen N1 und P liegt im inneren Stimulusring 1 mit 7,5 rd. 114% höher als das Signal, das dem mittleren Stimulusring 2 zugeordnet werden konnte (3,5). Die P-N1-Potentiale der mittleren Bereiche lagen ca. 67% höher als die der äußeren Bereiche. Auffällig an den durch den inneren Stimulusring hervorgerufenen Potentialwerten P-N1 ist die Tatsache, daß die Spanne zwischen 95.Perzentil (15,2) und 5.Perzentil (2,3) sehr hoch ausfällt. Dieser Umstand ist vor allem auf die sehr unterschiedlichen Schweregrade der Netzhauterkrankung der einzelnen Patienten zurückzuführen. Während bei besonders schweren Erkrankungen die Signale des inneren Stimulusrings teilweise *niedriger* als die mittleren Areale ausfielen (vgl. Fallbeispiele in Kap. 5), lagen die prozentualen Unterschiede der unterschiedlichen Ringe bei Erkrankungen im früheren Stadium ähnlich wie bei Normalprobanden, jedoch auf niedrigerem absolutem Niveau. Entsprechend liegt die Standardabweichung für den mittleren Stimulusring mit 4,12 höher als bei den Normalprobanden.

Die Variablen AMPL.NRINGx repräsentieren das Potential P-N2 und verdeutlichen eine um 105% höhere Amplitude des inneren Rings im Vergleich zum mittleren Stimulusring, dessen Antworten um 23% höher als die des äußeren Bereichs ausfallen.

Die Latenzvariablen aller drei Stimulusringe weisen für das Intervall 0-N1 (LAT.xAP) Werte zwischen 16,7 ms und 18,6 ms auf. Das Intervall 0-P1 (LAT.xBP bzw LAT.xBN) liegt zwischen 34,9 ms und 38,2 ms, während für das Zeitfenster 0-N2 Werte (LAT.xAN) zwischen 58,8 ms bis 62,7 ms existieren. Die Werte für die Latenzen der Patientenableitungen weisen zwei Besonderheiten auf. Zum einen fallen die Zeitintervalle des inneren Ringes durchwegs höher aus als die des mittleren, dessen Latenz höher ausfällt als die des äußeren Ringes. Zum anderen fällt die Standardabweichung der einzelnen Latenzvariablen relativ hoch aus. Eine Erklärung für die sehr breite Streuung der Latenzen kranker Augen ist in den teilweise sehr kleinen Antworten zu sehen. Da diese vereinzelt kaum vom Rauschen der Störeinflüsse zu isolieren sind, kann eine exakte Zuordnung von Latenzvariablen zu den Norm-Zeitpunkten 0, N1, P und N2 im Falle fortgeschrittener Krankheitsstadien teilweise nur erschwert erfolgen. Die Ursachen liegen auch hier in den deutlich

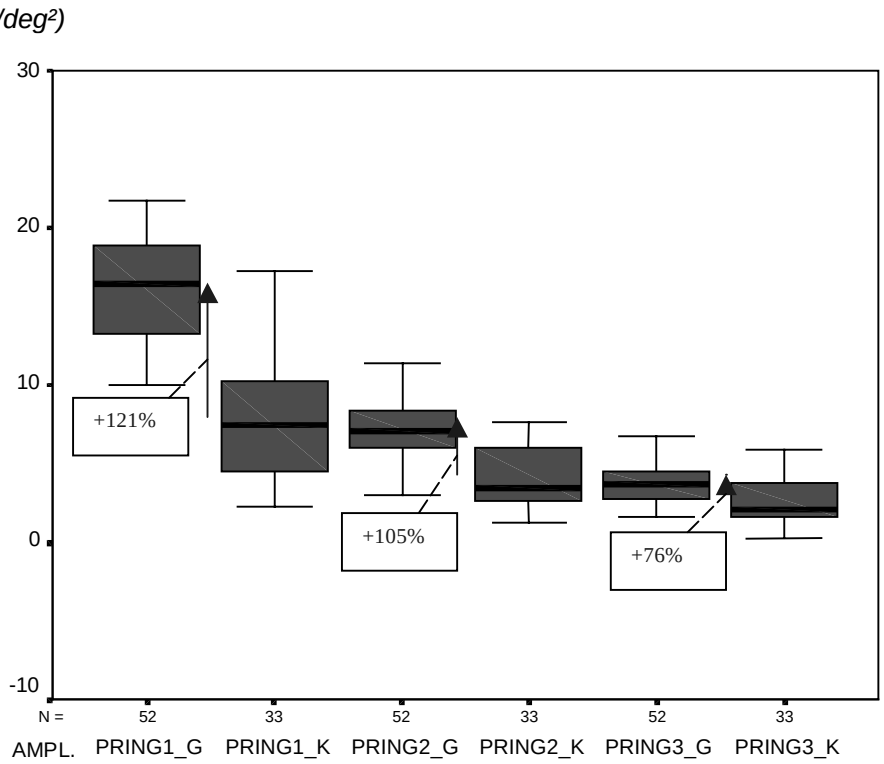
erniedrigten Signalen und der damit verbundenen, erschwerten Unterscheidbarkeit von Rauschsignalen.

Da eine Median- und Perzentilanalyse der eingesetzten Latenzvariablen nur die hohe Streuung und lediglich vernachlässigbare Unterschiede im Rahmen der Meßtoleranz widerspiegelten, liegt der Schwerpunkt der weiteren Darstellung auf der Analyse der Amplituden-Ergebnisvariablen.

4.2.3 Gegenüberstellung der positiven Amplitudensignale (PRING)

Im Folgenden werden die Amplitudensignale zwischen der Negativität N1 und der Positivität P für die Normalprobanden und die Patientengruppe gegenübergestellt. Gewählt wird die Darstellung des Boxplot-Diagramms, das für die entsprechenden Ergebnisvariablen Maximalwert, 75.Perzentil-Wert, Medianwert, 25.Perzentil-Wert und Minimum aufzeigt (Güttler, 1999).
Die schwarze, waagrechte Linie innerhalb der Boxen kennzeichnet den Median (50.Perzentil) der jeweiligen Variablen. Die untere Boxkante beschreibt den 25.Perzentilwert, unter dem genau 25% der Werte einer Variablen liegen. Die obere Boxkante (75.Perzentil) stellt die Zahl dar, bei der 75% der Werte einer Variablen numerisch kleiner und 25% numerisch größer sind. Innerhalb der Box, also unterhalb des 75.Perzentil-Wertes und oberhalb des 25.Perzentilwertes befinden sich folglich 50% aller Werte einer Variable.
Die unteren bzw. oberen waagrechten Linien kennzeichnen die Minimalwerte bzw. Maximalwerte der jeweiligen Variablen, vorausgesetzt sie sind maximal bis zu 1,5 Boxhöhen von den Boxkanten entfernt. Minimal oder Maximalwerte, die außerhalb dieser Grenzen liegen, gelten als Ausreißer und sind durch entsprechende Kreise gekennzeichnet (vgl. Wert 17 der Variable AMPL.PRING3_K in Abbildung 14)

Abbildung 14 und Tabelle 3 zeigen die Ergebnisse für die Variablen AMPL.PRINGx, wobei die Indizes 1, 2 und 3 wie bisher die Antworten auf die 3 Stimulationsringgruppen kennzeichnen. Der Index G steht für die Gruppe der (*G*esunden) Normalprobanden, während K die Stichprobe der (*K*ranken) Patienten beschreibt.



(Positive Amplitudenwerte der gesunden (G) und kranken (K) Probanden)

Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der Amplituden N1-P

Amplitude	PRING1_G (gesund, Ring 1)	PRING1_K (krank, Ring 1)	PRING2_G (gesund, Ring 2)	PRING2_K (krank, Ring 2)	PRING3_G (gesund, Ring 3)	PRING3_K (krank, Ring 3)
Maximum	21,7	17,3	11,4	7,6	6,8	7,3
75. Perzentil	19,2	10,55	8,4	6,1	4,5	3,75
Median	16,6	7,5	7,2	3,5	3,7	2,1
25. Perzentil	13,5	4,3	6,0	2,55	2,8	1,6
Minimum	11,1	2,2	4,1	1,3	1,9	0,2

(Einheit: nV/deg²)

Tabelle 3: Werte der Amplitudensignale N1-P

Der Vergleich der Normalprobanden- mit der Patientenstichprobe zeigt den sehr hohen Abfall der Potentialamplituden von den Normalprobanden zu den Patienten. Die durch den inneren Stimulusring (PRING1) induzierten Signale (Medianwerte) sind im Falle der Normalprobandengruppe ca. 121% höher als im Falle der Patientengruppe. Die durch den mittleren Stimulusring (PRING2) generierten Amplituden liegen bei den Normalprobanden im Median rd. 105% über denen der Patienten mit Makulopathien. Für den äußeren Stimulusring (PRING3) ergeben sich im Median für die Normalprobanden um ca. 76% höhere Werte als für die abgeleiteten kranken Augen.

Die Unterschiede in den Amplitudensignalen der Normalprobanden- und der Patientengruppe fallen also für den inneren Stimulusring noch deutlicher aus, als für den mittleren und äußeren Stimulusring. Die Ursache liegt hierbei vor allem in der Tatsache, daß innerhalb der Patientengruppe bei fortgeschrittener Erkrankung die Signale der inneren Stimulusfelder mitunter kleiner ausfallen als die der Randbereiche.

Trotz der vorhandenen Streuung der Ergebnisse, die im Falle der Patientengruppe noch durch die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankungen verstärkt wird, beinhalten vor allem die durch den inneren Stimulusring hervorgerufenen Amplitudensignale wichtige Informationen zur Diagnose von Makulopathien. Eine relative Aussage zur Diagnose von Makulopathien mittels mfMERG sollte sowohl die signifikant höheren Amplitudenwerte der Normalprobanden berücksichtigen als auch die Tatsache, daß Amplitudenwerte des mittleren Stimulusringes zwischen 25.Perzentil und 75.Perzentil für Normalprobanden und Patienten überschneidungsfrei sind.

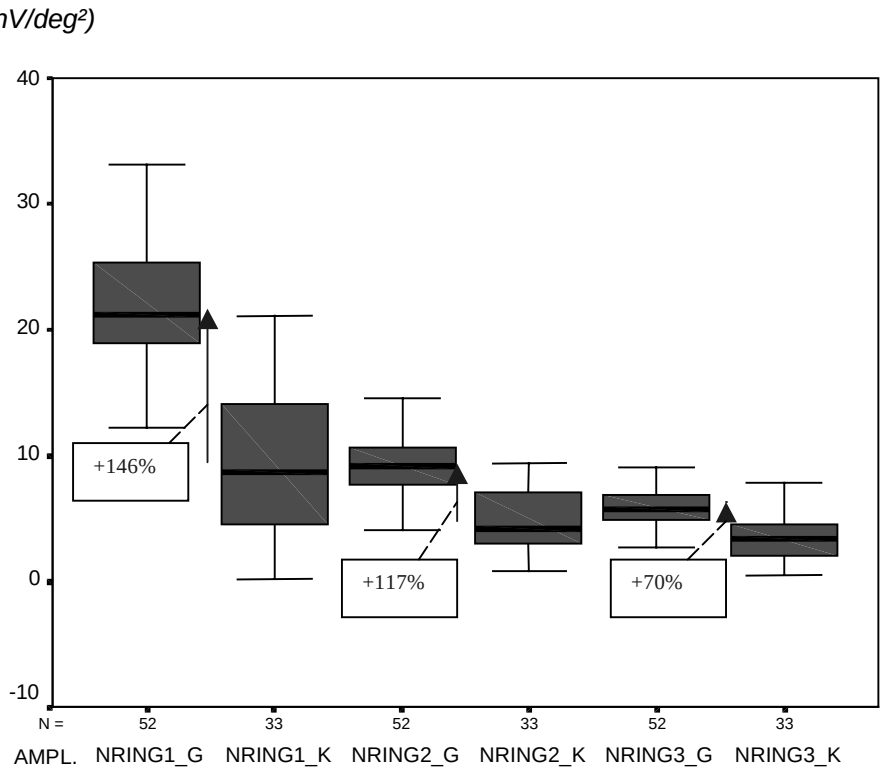
Die Überschneidungsfreiheit der Amplitudensignale ist für den inneren Stimulusring am höchsten. Eine Perzentilanalyse für die Variable AMPL.PRING1 ergab eine relative „Überschneidungsfreiheit“ von jeweils rd. 83,5%. Der absolute 83,5. Perzentil-Wert liegt bei rd. 12,5, d.h. 83,5% der *Normalprobanden* weisen einen *höheren* positiven Amplitudenwert als 12,5 auf. 83,5% der *Patienten* weisen *niedrigere* Werte als 12,5 auf.

Positive Amplitudenwerte des inneren Stimulusringes, die bei Ableitungen entsprechend niedriger als 12,5 liegen, deuten folglich zu 83,5% auf den

Befund der Makulopathie hin. Die positive Amplitude des inneren Stimulusringes ist damit ein Potentialwert, der sich zuverlässig für die Diagnose Makulopathie eignet.

4.2.4 Gegenüberstellung der negativen Amplitudensignale (NRING)

Abbildung 15 und Tabelle 4 zeigen die Auswertungsergebnisse für die Amplitudensignale zwischen P und N2 für die Normalprobandengruppe und die Patientenstichprobe. Dargestellt sind wieder die Boxplot-Diagramme mit den entsprechenden Ergebnisvariablen Maximalwert, 75.Perzentil-Wert, Medianwert, 25.Perzentil-Wert und Minimum. Die Indizes 1, 2 und 3 kennzeichnen wieder die Antworten auf die 3 Stimulationsringgruppen , der Index G steht für die Gruppe der (*G*esunden) Normalprobanden. K beschreibt die Stichprobe der (*K*ranken) Patienten.



(Negative Amplitudenwerte der gesunden (G) und kranken (K) Probanden)

Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der Amplituden P-N2

Amplitude	PRING1_G (gesund, Ring 1)	PRING1_K (krank, Ring 1)	PRING2_G (gesund, Ring 2)	PRING2_K (krank, Ring 2)	PRING3_G (gesund, Ring 3)	PRING3_K (krank, Ring 3)
Maximum	35	21,1	14,6	9,4	9,1	8,5
75. Perzentil	25,5	14,9	10,7	7,35	6,8	4,75
Median	21,2	8,6	9,1	4,2	5,8	3,4
25. Perzentil	19,0	4,5	7,7	2,85	4,8	2,05
Minimum	12,2	0,1	5,5	0,8	2,6	0,4

(Einheit: nV/deg²)

Tabelle 4: Werte der Amplitudensignale P-N2

Ein Vergleich der Amplituden P-N2 (AMPL.NRINGx) zeigt ebenso wie bei der Darstellung der positiven Amplituden (vgl. 4.2.3) hohe prozentuale Unterschiede zwischen den Normalprobandengruppen und den Patienten auf. Die durch den inneren Stimulusring (NRING1) generierten Signalwerte sind im Median bei den Normalprobanden ca. 146% höher als bei den Patienten. Die durch den mittleren Stimulusring (NRING2) stimulierten Antworten (Medianwerte) der Normalprobanden liegen im Vergleich zu den Antworten der Patienten mit Makulopathien um rd. 117% höher. Im äußeren Stimulusring (NRING3) wurden für die Normalprobanden ca. 70% höhere Medianwerte als für die kranke Stichprobe erhoben.

Obwohl eine Streuung der Ergebnisse sichtbar ist, wird die vollständige Überschneidungsfreiheit der Boxkantenflächen zwischen Normalprobanden und Patienten für alle 3 Stimulusringe deutlich.

Die Überschneidungsfreiheit der Amplitudensignale ist für den inneren Stimulusring am höchsten. Eine Perzentilanalyse für die Variable AMPL.NRING1 ergab eine relative „Überschneidungsfreiheit“ von jeweils rd. 81,5%. Der absolute 81,5. Perzentil-Wert liegt bei rd. 17,4, d.h. 81,5% der *Normalprobanden* weisen einen *höheren* Amplitudenwert AMPL.NRING1 als 17,4 auf. 81,5% der *Patienten* weisen *niedrigere* Werte als 17,4 auf.

Negative Amplitudenwerte des inneren Stimulusringes, die bei Ableitungen entsprechend niedriger als 17,4 liegen, deuten folglich zu 81,5% auf den Befund der Makulopathie hin. Der negative Amplitudenwert des inneren Stimulusringes ist damit ein Potentialwert, der sich ebenfalls wie der positive

Amplitudenwert des inneren Stimulusringes (vgl. 4.2.3) zuverlässig für die Diagnose Makulopathie eignet.

4.2.5 Berücksichtigung von Altersklassen innerhalb der Normalprobandengruppe

Um den Einfluß des Lebensalters von Probanden auf die Auswertungsergebnisse zu verifizieren, werden die 50 Normalprobanden in zwei Altersgruppen aufgeteilt. Tabelle 5 zeigt die Ableitungsergebnisse für 15 Normalprobanden, die vor 1965 geboren wurden, Tabelle 6 die Ergebnisse für 35 Normalprobanden, die 1965 und später geboren wurden.

	Anzahl	Median	Mittelwert	5.Perz.	95.Perz.	Std.-Abw.
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	15	13,9	14,3	20,3	11,1	2,6
AMPL.PRING2	15	6,0	6,4	10,1	4,1	1,8
AMPL.PRING3	15	2,8	2,9	5,4	1,9	1,0
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	15	19,6	18,9	24,5	13,2	3,2
LAT.1BP	15	39,2	40,0	45,1	33,8	3,2
LAT.2AP	15	17,6	17,8	20,6	11,8	2,3
LAT.2BP	15	38,2	37,7	43,1	32,4	3,6
LAT.3AP	15	18,6	17,4	23,5	8,8	4,6
LAT.3BP	15	39,2	37,6	44,1	31,4	3,9
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	15	19,7	19,3	23,9	13,6	2,8
AMPL.NRING2	15	8,2	8,2	11,4	5,5	2,0
AMPL.NRING3	15	4,9	4,9	6,8	2,6	1,3
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	15	84,3	85,7	96,1	77,9	5,0
LAT.2AN	15	86,3	85,7	96,1	72,1	6,2
LAT.3AN	15	85,3	85,0	95,6	72,1	7,0

(Einheit: Amplituden nV/deg^2; Latenzen ms)

Tabelle 5: Auswertungsergebnisse der älteren Normalprobanden

	Anzahl	Median	Mittelwert	5.Perz.	95.Perz.	Std.-Abw.
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	35	17,1	17,4	21,6	12,4	2,8
AMPL.PRING2	35	7,4	7,6	10,5	5,4	1,5
AMPL.PRING3	35	4,1	4,1	6,2	2,5	1,0
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	35	17,6	17,5	23,5	9,8	3,6
LAT.1BP	35	39,2	39,5	42,2	36,8	1,8
LAT.2AP	35	17,6	16,3	20,6	7,8	3,5
LAT.2BP	35	36,8	36,7	39,2	33,3	1,8
LAT.3AP	35	16,2	16,0	20,6	8,8	3,8
LAT.3BP	35	36,8	36,4	40,2	31,4	2,5
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	35	22,5	23,6	33,2	13,4	6,0
AMPL.NRING2	35	9,4	9,6	14,4	6,7	2,0
AMPL.NRING3	35	6,0	6,3	9,0	4,1	1,4
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	35	84,3	84,4	100,0	69,1	9,4
LAT.2AN	35	88,2	85,8	94,1	72,1	7,2
LAT.3AN	35	88,2	87,0	100,0	73,5	8,7

(Einheit: Amplituden nV/deg²; Latenzen ms)

Tabelle 6: Auswertungsergebnisse der jüngeren Normalprobanden

Die Amplitudenvariablen weisen für die jüngeren Probanden höhere Werte auf als für die älteren Probanden. So liegen die PRING-Medianwerte der jüngeren Probanden mit 17,1, 7,4 und 4,1 etwas über denen der älteren (13,9, 6,0, 2,8).

Auch die NRING-Variablen fallen für die jüngeren Probanden mit 22,5, 9,4, und 6,0 etwas höher aus als für die älteren (19,7, 8,2, 4,9). Somit besteht eine Altersabhängigkeit der Amplituden ebenfalls für das mfMERG, wie bereits für das ERG in der Literatur berichtet wird (Martin und Heckenlively, 1982, Peterson, 1968, Weleber, 1981, Wright et al., 1985).

4.2.6 Berücksichtigung von unterschiedlichen Krankheitsstadien innerhalb der Patientengruppe

Um den Einfluß von Krankheitsstadien bei Makulopathien auf die statistische Auswertung zu untersuchen, werden die 33 abgeleiteten Patientenaugen in zwei Gruppen unterteilt. Zudem können in den Tabellen 7 und 8 Patientencharakteristika und alle Ableitungsergebnisse einzeln betrachtet werden.

Die Patienten werden aufgrund ihrer Anamnese, ihrer angegebenen Beschwerden, ihres Visus und ihrer klinischen Befunde der jeweiligen Gruppe zugeteilt.

In der ersten Gruppe befinden sich zehn Patienten, bei denen in der Ambulanz der Augenklinik und zum Teil schon vorher vom überweisenden Augenarzt die Diagnose Frühform einer Makulopathie gestellt wurde.

Die zweite Gruppe beinhaltet dreiundzwanzig Patienten mit Makulopathien im fortgeschrittenen Stadium, die teilweise bereits als langjährige Patienten in der Augenklinik in Behandlung sind.

Ich möchte darauf hinweisen, daß es sich bei den angegebenen Patientendaten, um zum Zeitpunkt der Ableitung vorhandene Daten handelt, so daß sich zum Beispiel Altersangaben immer auf das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung beziehen. Dies gilt auch für die in Kapitel 5 vorgestellten Fallbeispiele.

Auf den nächsten beiden Seiten befinden sich zwei Tabellen (7,8), welche die Gruppenaufteilung veranschaulichen. In der Tabelle 7 sind die Patienten mit den Krankheitsfrühformen (1-10) aufgelistet. Die Tabelle 8 beinhaltet die Patienten in fortgeschrittenen Stadien (11-33). Zudem sind die Patientencharakteristika Geschlecht, rechtes oder linkes Auge, Art der Erkrankung, Visus und alle ermittelten Ableitungsergebnisse aufgelistet.

Ableitung	Ge-	Auge	Alter	Erkrankung	Visus	Positive Amplituden			Positive Latenzen						Negative Amplituden			Negative Latenzen					
No.	schlecht					Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3
									Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b				Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b
1	w	r	16	F.JMD	1,2sc	17,3	6,4	4	18,6	38,6	12,7	34,3	17,6	35,3	21,1	8	5,7	77,5	38,2	76,5	34,3	74,5	35,3
2	w	l	16	F.JMD	1,2sc	10,9	4	1,8	9,8	37,3	20,6	33,3	15,7	32,4	14	4	3,5	69,6	37,3	70,6	33,3	73,5	32,4
3	m	l	18	RS	0,8pcc	9,5	3,2	1,9	19	39,8	14,5	36,2	5,4	37,1	11,2	4	2,3	62,4	39,8	62,4	36,2	58,8	37,1
4	w	r	30	RP	0,8cc	10	7,2	5,5	22,5	33,3	19,6	37,3	11,8	37,3	10,6	9,4	7,8	76,5	33,3	73,5	37,3	81,4	37,3
5	w	r	32	F.MP	1,0cc	13,4	6,6	3,6	9,8	38,2	19,6	37,3	15,7	37,3	17,6	9,2	4,9	57,8	38,2	57,8	37,3	59,8	37,3
6	w	l	32	F.MP	1,0cc	11,9	4,2	1,7	10,8	34,3	3,9	33,3	26,5	33,3	18,3	6,6	1,8	54,9	34,3	55,9	33,3	50	33,3
7	w	r	50	RS	0,7cc	10,2	2,5	1,6	19,1	33,8	19,1	26,5	8,8	26,5	10	3,3	2,8	51,5	32,4	50	26,5	50	30,9
8	w	l	52	F.MP	0,6pcc	15,2	3,5	2,8	16,9	35,9	17,9	35,9	20,9	33,9	17,9	5,6	3,9	74,8	35,9	49,9	35,9	46,9	33,9
9	w	r	52	F.MP	0,6pcc	11,2	4,2	1,2	15,7	33,3	18,6	34,3	20,6	33,3	15,8	5,5	4,4	53,9	33,3	55,9	34,3	47,1	33,3
10	m	r	60	F.AMD	0,8cc	14,1	7,4	7,3	20,9	44,9	16,9	40,9	15	38,9	21	7,8	5,8	102	44,9	57,2	40,9	61,4	38,9
Legende:																							
	m: männlich			F.JMD: Frühform einer juvenilen Makuladystrophie																			
	w: weiblich			RS: Retinopathia Solaris																			
	r: rechtes Auge			F.AMD: Frühform einer altersbedingten Makuladegeneration																			
	l: linkes Auge			F.MP: Frühform einer Makulopathie																			
				RP: Retinitis Pigmentosa																			

Tabelle7: Charakteristika und Ableitungsergebnisse von Patienten im Frühstadium einer Makulopathie

Ableitung No.	Geschlecht	Auge	Alter	Erkrankung	Visus	Positive Amplituden			Positive Latenzen						Negative Amplituden			Negative Latenzen					
						Ring1	Ring2	Ring3	Ring1 Lat.a	Ring1 Lat.b	Ring2 Lat.a	Ring2 Lat.b	Ring3 Lat.a	Ring3 Lat.b	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1 Lat.a	Ring1 Lat.b	Ring2 Lat.a	Ring2 Lat.b	Ring3 Lat.a	Ring3 Lat.b
11	w	r	16	M.St.	0,4cc	5,8	7,4	3,8	4,9	48	14,7	35,3	10,8	33,3	9	7	6,7	93,1	48	94,1	35,3	96,1	33,3
12	w	l	16	M.St.	0,4cc	8,4	6,2	3,4	12,7	45,1	16,7	35,3	17,6	34,3	9,3	7,1	4,6	135,3	45,1	110,8	35,3	93,1	34,3
13	w	r	24	JMD	1/50cc	5,7	6,2	3,7	30,4	36,3	17,6	31,4	7,8	18,6	6,3	8,3	6,2	42,3	36,3	52,3	31,4	52,2	18,6
14	w	l	24	JMD	lux	7,5	6	4,1	23,5	32,4	18,6	40,2	9,8	25,5	12,1	7,6	4	46,1	32,4	48	40,2	38,2	25,5
15	w	l	30	RP	0,1cc	3,3	4,7	3,3	22,9	35,9	10	36,9	12	36,9	3,5	5,4	3,5	59,8	35,9	58,8	36,9	57,8	36,9
16	m	r	32	JMD	0,08sc	4,6	1,8	2,5	24,5	64,7	56,9	68,6	11,8	37,3	4,1	2,7	2,9	79,4	64,7	68,3	67,6	59,8	38,2
17	m	l	32	JMD	0,06sc	4,5	1,9	2,7	13,7	25,5	19,6	34,3	20,6	37,3	8,6	3,4	3,5	87,3	25,5	93,1	34,3	77,5	37,3
18	m	r	33	SZD	0,4cc	3,6	3,4	0,2	20,6	43,1	30,4	50	9,8	30,4	4,6	1,2	1,3	53,9	64,7	51	43,1	50	30,4
19	m	l	33	SZD	0,4cc	2,2	1,9	1,4	37,9	49,9	10	29,9	16,9	49,9	0,1	3,5	1,5	56,8	49,9	85,7	29,9	91,7	49,9
20	m	r	34	JMD	0,4cc	5,4	3,7	5,5	7	54,8	10	39,9	18,9	37,9	7,7	5,2	5,9	76,8	54,8	62,8	39,9	47,9	37,9
21	m	l	34	JMD	0,2cc	2,3	3,2	2	11	19,9	4	35,9	25,9	34,9	6,3	4,2	2,1	72,8	19,9	75,8	35,9	58,8	34,9
22	w	r	35	RP	0,1cc	3,1	2,1	0,9	29,9	42,9	6	25,9	10	19,9	5,2	1,3	1,2	79,8	42,9	83,7	25,9	75,8	47,9
23	w	l	35	RP	0,2cc	2,8	1,3	1	17,6	37,3	20,6	36,3	16,7	53,9	5,1	0,8	0,4	62,7	37,3	53,5	36,3	60,8	53,9
24	m	r	48	ZD	0,2cc	4,1	2,6	1,6	15,7	33,3	8,8	31,4	4,9	20,6	2,3	2,6	2	50	33,3	51	31,4	57,8	20,6
25	m	l	48	ZD	0,3cc	5,6	2,4	2,2	14,7	31,4	4,9	33,3	11,8	30,4	4,2	3	2,9	41,2	31,4	50	33,3	58,8	30,4
26	w	l	52	AMD	0,6cc	9,7	3,4	1,8	15,7	45,1	39,2	61,8	25,5	38,2	4	2,5	1,5	53,6	45,1	72,5	61,8	48,8	38,2
27	w	r	52	AMD	0,6cc	6,3	3,5	1,6	16,7	45,1	6,9	62,7	22,5	38,2	3,3	0,8	1,6	54,9	45,1	55,9	47,1	51	38,2
28	m	r	58	AMD	0,4cc	2,8	2,1	1,1	22,5	30,4	20,6	30,4	23,5	30,4	4,4	2,7	2,1	55,9	30,4	50	30,4	50	30,4
29	m	l	58	AMD	0,6pcc	13,7	5,4	1,8	18,6	39,2	18,6	30,4	20,6	32,4	18,9	8,1	2,8	81,4	39,2	52,9	30,4	52	32,4
30	m	r	59	Dru.M.	0,8cc	4,7	2,7	2,1	19,1	41,2	11,8	32,4	5,9	38,2	5,3	3,9	3,4	94,1	41,2	80,9	32,4	83,8	38,2
31	m	l	59	Dru.M.	0,6cc	8,2	5,8	5,9	29,4	39,7	20,6	39,7	20,6	38,2	8,1	9	8,5	72,1	39,7	80,9	39,7	76,5	38,2
32	w	r	60	AMD	0,6cc	8	3	1	20,6	30,4	19,6	30,4	17,6	30,4	16,3	6,3	3,1	53,9	30,4	43,1	29,4	42,2	28,4
33	w	r	80	AMD	1/35cc	8,3	7,6	4,1	38,2	73,5	15,7	80,4	27,5	44,1	9,7	3,2	3,7	91,2	60,8	101	80,4	82,4	44,1

Legende:

m: männlich	Dru.M: Drusinosis Maculae
w: weiblich	JMD: Juvenile Makuladystrophie
r: rechtes Auge	AMD: altersbedingte Makuladegeneration
l: linkes Auge	ZD: Zapfendystrophie
	RP: Retinitis Pigmentosa
	M.St.: Morbus Stargardt
	SZD: Stäbchen-Zapfen-Dystrophie

Tabelle 8: Charakteristika und Ableitungsergebnisse von Patienten mit fortgeschrittenen Makulopathien

In der Tabelle 9 sind die Auswertungsergebnisse der Patienten mit einer Makulopathie im Frühstadium aufgelistet. Vergleicht man den Median der positiven Amplitude des innersten Ringes der Normalprobandengruppe (16,6) mit demselben Median der Patientengruppe im Frühstadium (11,6), kann errechnet werden, daß der Patientenmedian mit 11,6 gegenüber dem Normmedian mit 16,6 um 30% erniedrigt ist. Der Median der negativen Amplitude ist um 21% vermindert. Dies zeigt, daß die positive Amplitude im Frühstadium einer Makulopathie für diagnostische Zwecke besonders geeignet ist.

	Anzahl	**Median**	**Mittelwert**	**5.Perz.**	**95.Perz.**	**Std.-Abw.**
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	10	11,6	12,4	9,5	17,3	2,6
AMPL.PRING2	10	4,2	4,9	2,5	7,4	1,8
AMPL.PRING3	10	2,4	3,1	1,2	7,3	2,0
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	10	17,8	16,3	9,8	22,5	4,7
LAT.1BP	10	36,6	36,9	33,3	44,9	3,7
LAT.2AP	10	18,3	16,3	3,9	20,6	5,0
LAT.2BP	10	35,1	34,9	26,5	40,9	3,8
LAT.3AP	10	15,7	15,8	5,4	26,5	6,2
LAT.3BP	10	34,6	34,5	26,5	38,9	3,6
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	10	16,7	15,8	10,0	21,1	4,1
AMPL.NRING2	10	6,1	6,3	3,3	9,4	2,2
AMPL.NRING3	10	4,2	4,3	1,8	7,8	1,8
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	10	66,0	68,1	51,5	102,0	15,4
LAT.2AN	10	57,5	61,0	49,9	76,5	9,5
LAT.3AN	10	59,3	60,3	46,9	81,4	12,4

(Einheit: Amplituden nV/deg²; Latenzen ms)

Tabelle 9: Auswertungsergebnisse der Patientenableitungen mit Frühform einer Makulopathie

Die statistische Auswertung der Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Makulopathie (s. Tabelle 10) beweist, daß die Patientenmediane für die positive und negative Amplitude des innersten Ringes gegenüber den Normmedianen um 68% und 75% abfallen.

Weiterhin können die beiden Patientengruppen einander gegenübergestellt werden. Hierbei sind die Mediane der positiven bzw. negativen Amplitude des innersten Ringes für die Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Makulopathie im Vergleich zu den Medianen der Patienten im Frühstadium um 53% bzw. 68% reduziert.

	Anzahl	**Median**	**Mittelwert**	**5. Perz.**	**95. Perz.**	**Std.Abw.**
Positive Amplituden:						
AMPL.PRING1	23	5,4	5,7	2,2	12,3	2,8
AMPL.PRING2	23	3,4	3,8	1,5	7,5	1,9
AMPL.PRING3	23	2,0	2,5	0,4	5,8	1,5
Positive Latenzen:						
LAT.1AP	23	19,1	20,3	5,6	38,1	8,7
LAT.1BP	23	39,7	41,1	21,9	70,4	12,1
LAT.2AP	23	16,7	17,5	4,3	50,7	11,9
LAT.2BP	23	35,3	40,6	27,3	76,3	14,3
LAT.3AP	23	16,9	16,0	5,3	26,9	6,7
LAT.3BP	23	34,9	34,4	19,1	52,5	8,5
Negative Amplituden:						
AMPL.NRING1	23	5,3	6,9	0,9	18,0	4,4
AMPL.NRING2	23	3,5	4,3	0,8	8,8	2,6
AMPL.NRING3	23	2,9	3,3	0,7	7,9	2,0
Negative Latenzen:						
LAT.1AN	23	62,7	69,3	41,6	120,9	22,0
LAT.2AN	23	62,8	68,5	44,8	107,4	19,5
LAT.3AN	23	58,8	63,6	39,6	95,1	17,2

(Einheit: Amplituden nV/deg²; Latenzen ms)

Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der Patientenableitungen mit fortgeschrittenen Makulopathien

5 Ausgesuchte Fallbeispiele

Die Beobachtungen im Rahmen dieser Arbeit werden an einigen besonders ausführlich untersuchten Fällen exemplarisch dargestellt.

5.1 Fall I: Normalprobandin

Zum besseren Verständnis der folgenden Fälle wird als erstes ein klinisch gesundes Auge einer 25-jährigen Frau erklärt.

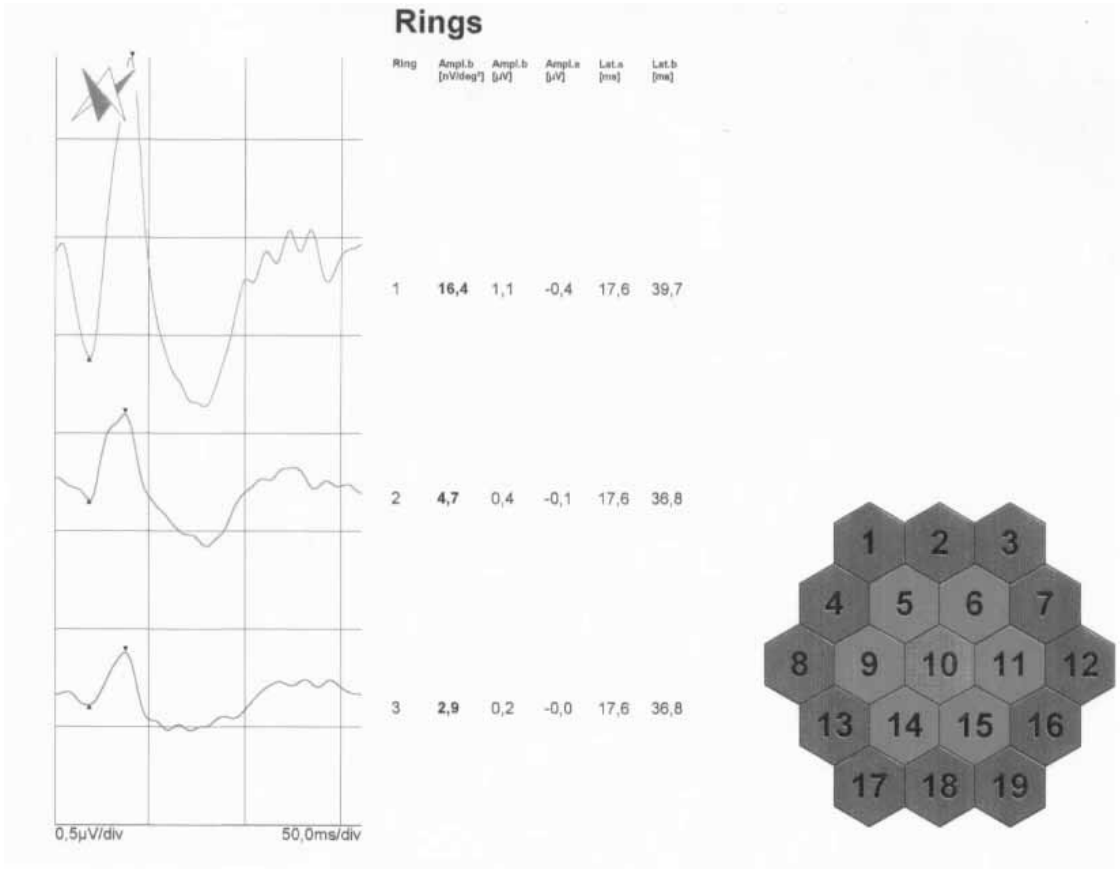


Abbildung 16: mfMERG-Ableitung einer 25-jährigen Normalprobandin (PRINGs)

Beim Betrachten der Abbildungen 16 und 17 wird deutlich, wie exakt der Untersucher das Kurvenbild der Normalprobanden auswerten kann. Bei den

Augen mit Funktionsstörungen der Makula im Fortgeschrittenenstadium ist das Kurvenbild meist nicht so einfach von Artefakten und Hintergrundrauschen abzugrenzen, weil die Amplitudenwerte sehr klein sind. Nimmt man die Werte aus Abbildung 16 und 17, die im Median- und Mittelwertbereich liegen, als Referenzwerte für die nachfolgend aufgeführten Fälle, sind Amplitudenminderungen auf einen Blick qualitativ auffällig.

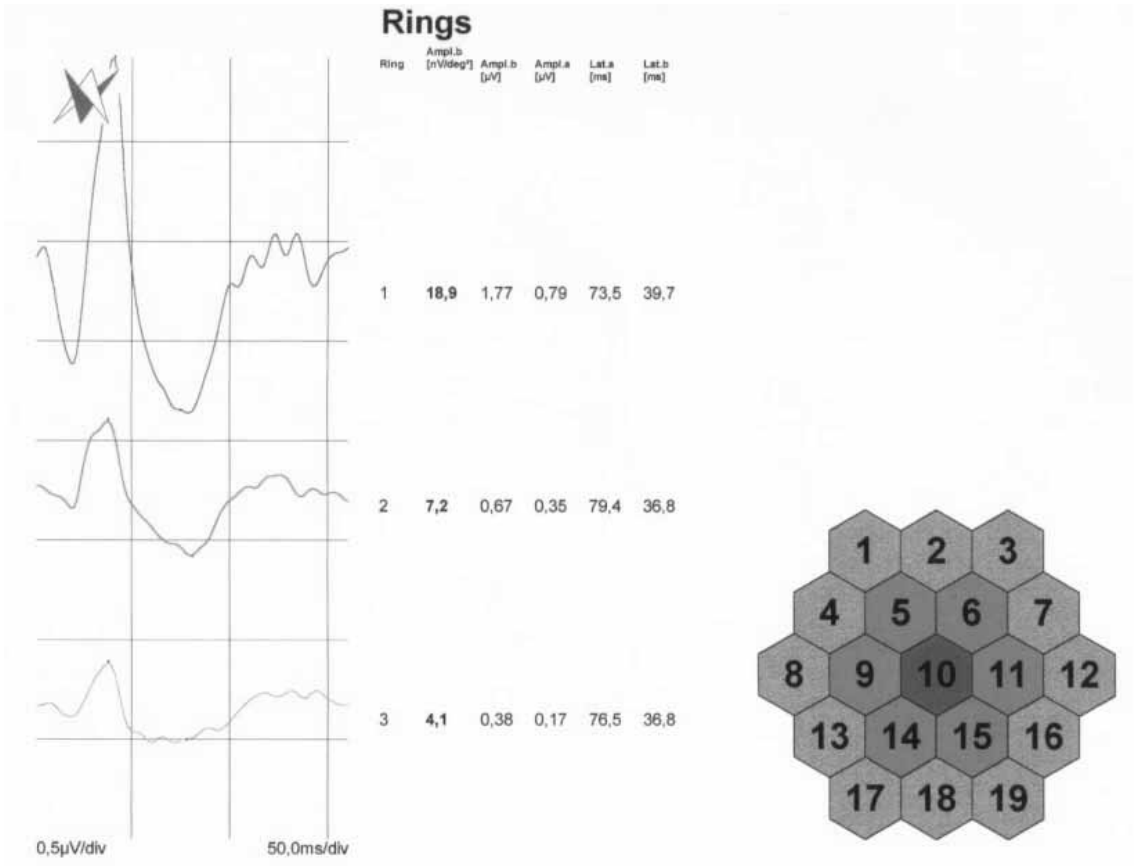


Abbildung 17: mfMERG-Ableitung einer 25-jährigen Normalprobandin (NRINGs)

Neben der Darstellung der Amplituden und Latenzen wird oft die dreidimensionale Darstellung des Skalarprodukts zwischen der jeweiligen Meßkurve und einer Referenzkurve abgebildet. Sie enthält die wenigste Information, weshalb sie in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt wird.

Obwohl die 3-D Darstellung optisch einen sehr anschaulichen Eindruck macht, ist eine genaue Ablesbarkeit der Amplitudensignale aufgrund der 3-D-Darstellung nicht möglich.

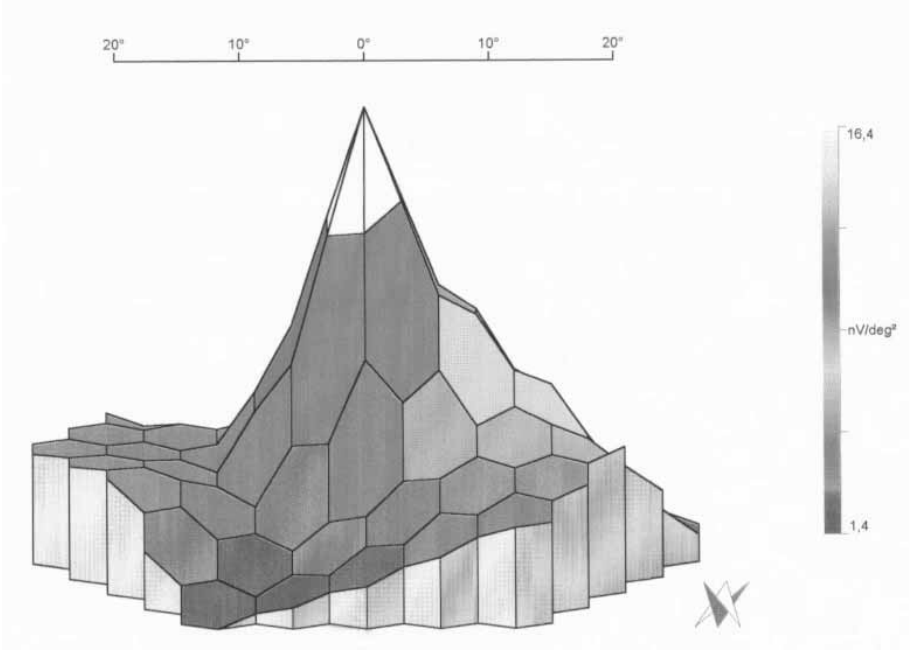


Abbildung 18: 3-D-Darstellung der aufgenommenen Signale einer 25-jährigen Normalprobandin

5.2 Fall II: Juvenile Makuladystrophie

Der 32-jährige Patient wurde von seinem Internisten in die Ambulanz der Augenklinik geschickt (der Patient entspricht der 16. Ableitungsnummer in Tabelle 8).

Bei der Fernvisusuntersuchung wurde ein Visus von 0,08 sc. am rechten Auge und von 0,06 sc. am linke Auge festgestellt. Bei der Funduskopie fanden sich am rechten und linke Auge an der Makula massive Pigmentepithel-verklumpungen. Die Papille war beidseits vital und randscharf. Am rechten Auge zeigten sich temporal Pigmentepithelverklumpungen und in der Peripherie PE-Verschiebungen. Am linken Auge fanden sich zentral massive PE-

verklumpungen im Bereich der Makula, peripapillär große Aderhautatrophien und in der Peripherie PE-Verschiebungen.
Die Fluoreszenzangiographie spiegelt den funduskopischen Befund wider. An der Makula sind massive Pigmentepithelverklumpungen deutlich erkennbar (vgl. Abb. 19).

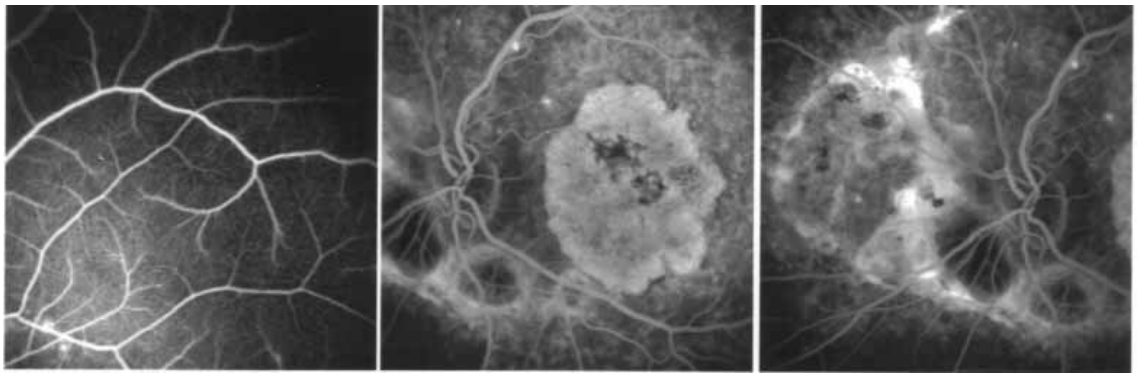


Abbildung 19: Fluoreszenzangiographie des linken Auges des Patienten II

Das Gesichtsfeld des Patienten erklärt den am linken Auge gemessenen Visus von 0,06. Wie in der Abbildung 20 dargestellt wird, befindet sich ein großes Zentralskotom im Bereich der Makula.

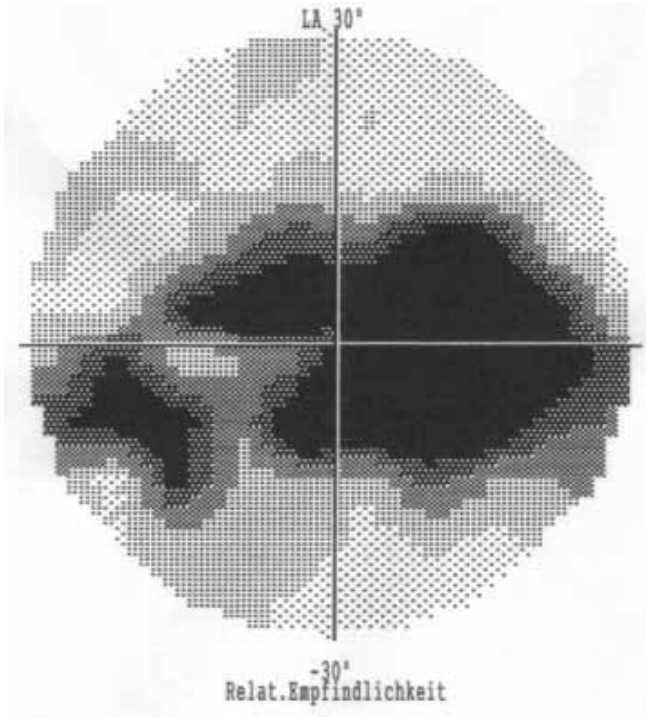


Abbildung 20: Gesichtsfeld LA des Patienten II

Die elektrophysiologischen Untersuchungen EOG, skotopisches ERG und photopisches ERG zeigten pathologische Werte. Das skotopische ERG beinhaltete in allen Intensitäten reduzierte Potentiale und keine oszillatorischen Potentiale. Im photopischen ERG wurden 30 Hz Flicker Single Flash sowie L-Cone-reduzierte Antworten abgeleitet.

Die bisherigen Untersuchungen deuteten auf eine juvenile Makuladystrophie hin.

Die mfMERG-Ableitungen des linken Auges ergaben sehr niedrige Antworten in allen 3 Stimulusringen.

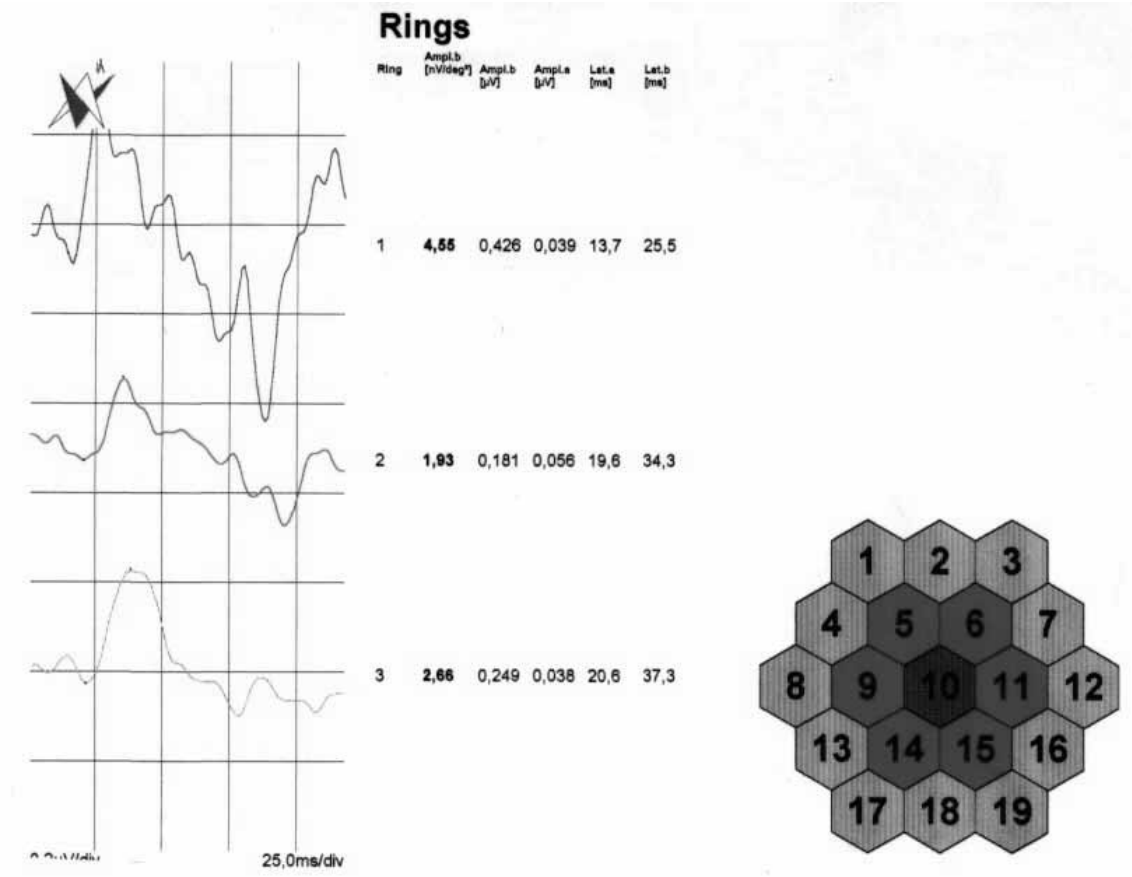


Abbildung 21: mfMERG-Ableitung LA des Patienten II (PRING)

Die Abbildungen 21 und 22 zeigen die Potentialverläufe sowie die ausgegebenen Werte für die Variablen AMPL.PRING und AMPL.NRING.
Die Ergebnisse 4,55, 1,93 und 2,66 für die PRING-Variablen und 8,57, 3,41 und 3,46 für die NRING-Variablen der drei Stimulusringe 1 bis 3 liegen deutlich unter den Medianwerten der gesamten Patientengruppe (vgl. Kap. 4.2). Die Ergebnisse der anderen elektrophysiologischen Untersuchungen werden also durch die Ableitung mit dem mfMERG im Hinblick auf das Vorliegen einer Makulaerkrankung bestätigt.

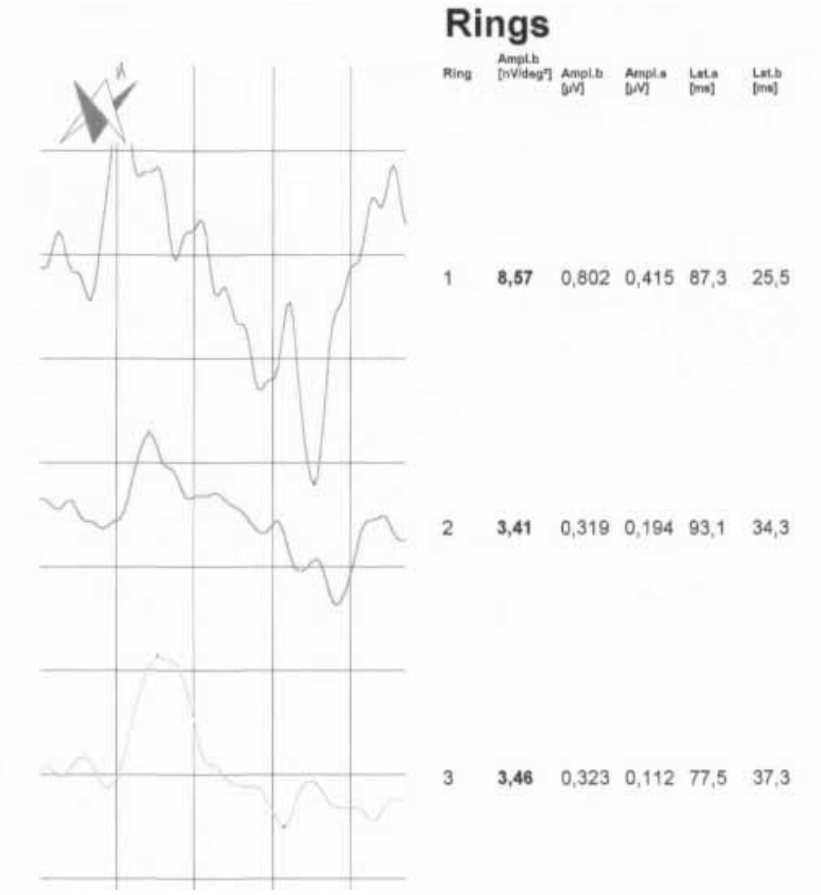


Abbildung 22: mfMERG-Ableitung LA des Patienten II (NRING)

5.3 Fall III: AMD

Der 58-jährige Patient wurde zur Abklärung der in den letzten drei Jahren festgestellten, beidseitigen Visusverschlechterung mit leichten Metamorphopsien in der Augenklinik vorstellig (der Patient entspricht den Ableitungsnummern 28 und 29 in der Tabelle 8).

Bei der Visusuntersuchung sah der Patient am rechten Auge mit Korrektur (RA: +2,5 / -1,5 / A77°) 0,4p und am linken Auge mit Korrektur (LA: +2,25 / -1,0 / A8°) 0,6p.

Bei der Funduskopie fällt eine vitale, randscharfe Papille auf und im Bereich der Makula eine Pigmentepithelabhebung umgeben von harten, teilweisen konfluierenden Drusen. Die Peripherie ist unauffällig.

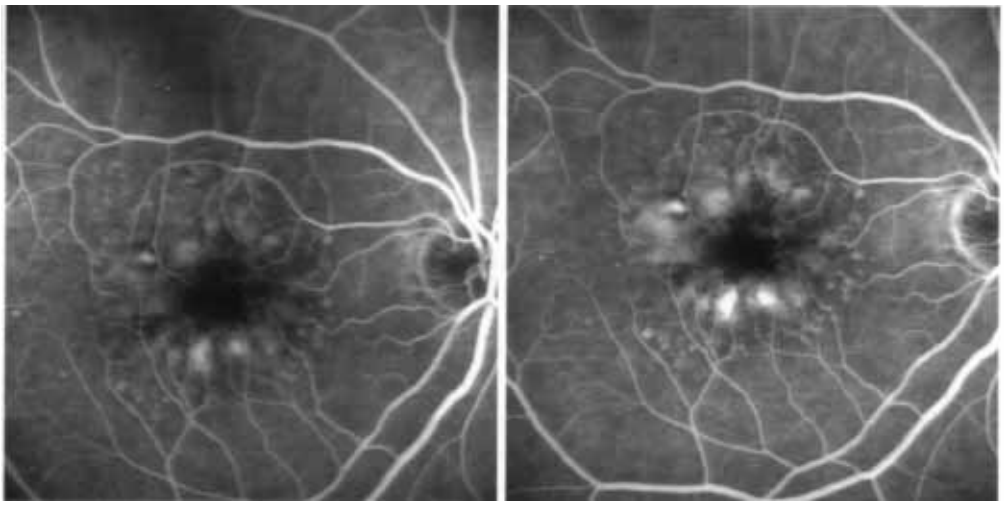


Abbildung 23: Fluoreszenzangiographie RA des Patienten III

In der Fluoreszenzangiographie sind an beiden Augen im Bereich der Makula ringförmig angeordnete, rundliche Hyper- und Hypofluoreszenzen deutlich erkennbar. Die Hyperfluoreszenzen nehmen langsam an Intensität zu.
Die Befunde wurden als altersbedingte Makuladegeneration interpretiert.
Die folgenden Abbildungen zeigen die mit dem mfMERG aufgenommenen Werte. Abbildung 24 zeigt die Amplitudenverläufe, wobei die Ergebnisvariablen AMPL.PRINGx ausgegeben wurden. Abbildung 25 stellt die Amplituden der Ergebnisvariablen AMPL.NRINGx für alle drei Stimulusringe gegenüber.

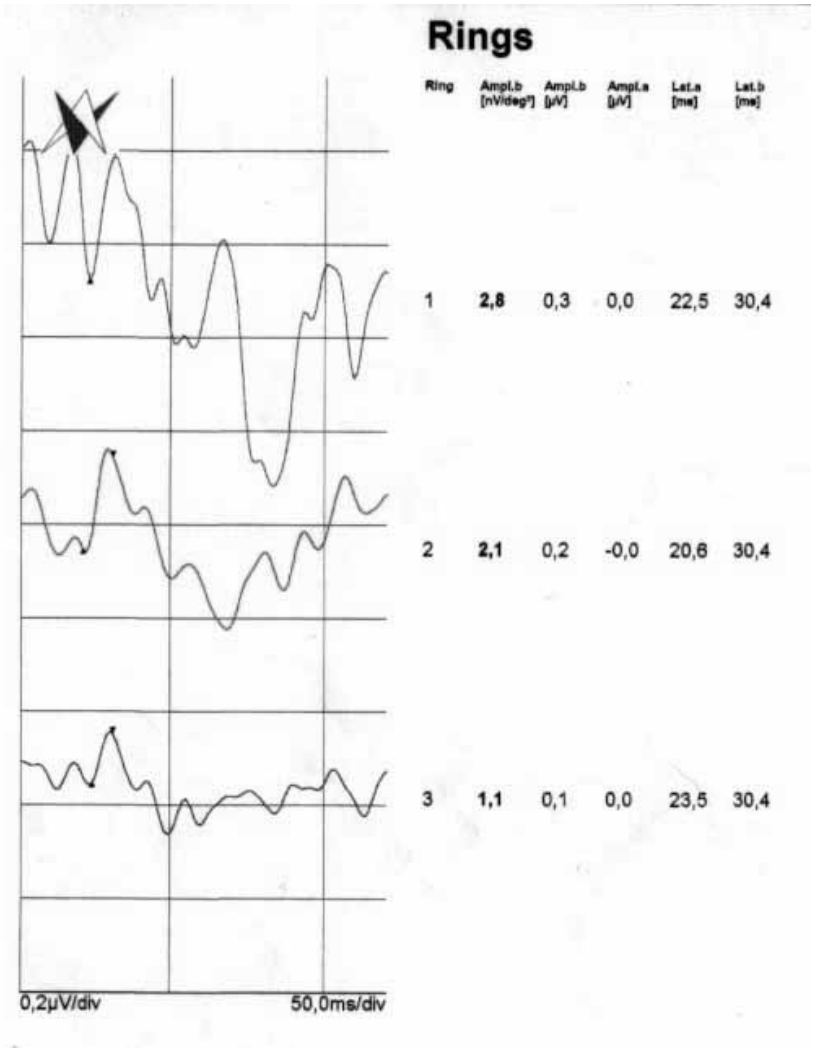


Abbildung 24: mfMERG-Ableitung RA des Patienten III (PRING)

Die Amplitudenwerte 2,8, 2,1 und 1,1 für die Variablen AMPL.PRING der 3 Ringe sowie die Werte 4,4, 2,7 und 2,1 für die Variablen AMPL.NRING spiegeln das fortgeschrittene Stadium der Krankheit in der mfMERG-Ableitung wider. Jeder dieser aufgenommenen Werte liegt deutlich unter den Medianwerten der Patientengruppe, woraus ein statistisch eindeutiger Befund resultiert (vgl. Kap. 4.2).

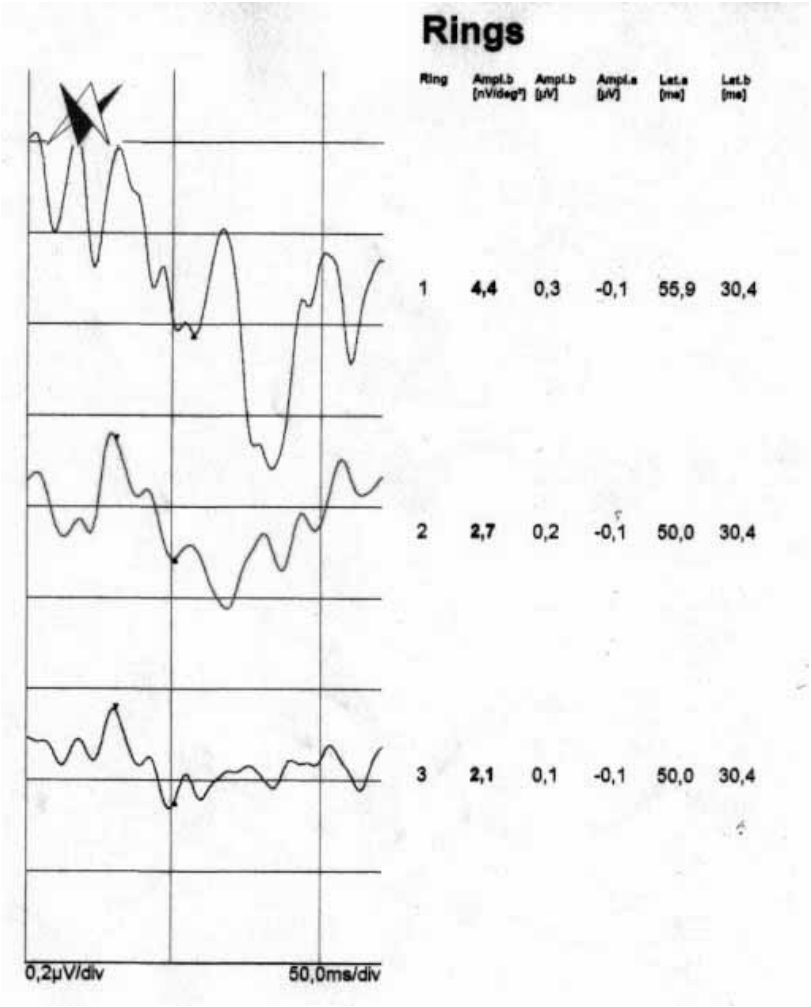


Abbildung 25: mfMERG-Ableitung RA des Patienten (NRING)

5.4 Fall IV: Morbus Stargardt

Eine 16-jährige Patientin (die Patientin entspricht den Ableitungsnummern 11 und 12 in Tab. 8) stellte sich in regelmäßigen Abständen in der Ambulanz der LMU-Augenklinik vor.

Sie leidet unter einer starken Visusminderung beidseits aufgrund eines Morbus Stargardt. Mit einer Lupenbrille beträgt ihr Fernvisus am rechten und linken Auge 0,4.

Bei der Funduskopie stellt sich die Papille beidseitig randscharf und vital dar. Die Makula weist beidseitig zentral kreisförmige Pigmentepithelverschiebungen auf. Die Netzhaut-Peripherie ist an beiden Augen regelrecht.
In der Perimetrie zeigte sich beidseitig im oberen zentralen Gesichtsfeldbereich ein relativer Defekt. Die Farbsinnuntersuchung war regelrecht.
Beim skotopischen ERG wurden an beiden Augen reduzierte Antworten abgeleitet. Beim photopischen ERG waren die Werte beidseits an der unteren Normgrenze. Beim EOG war an beiden Augen der OD-Wert mit 184% an der unteren Normgrenze, der OS-Wert mit 217% regelrecht.
In der Fluoreszenzangiographie erkennt man im Bereich der Makula eine kleine, zentrale, kreisförmige Pigmentepithelverschiebung am rechten Auge (vgl. Abb. 26).

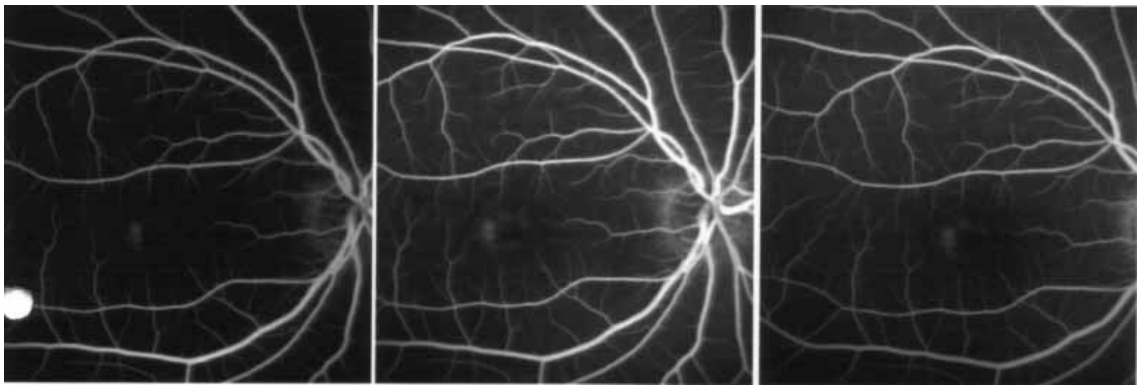


Abbildung 26: Fluoreszenzangiographie RA der Patientin IV

Die mit dem mfMERG abgeleiteten Werte des rechten Auges lagen vor allem für die Variable AMPL.PRING1 (5,8) deutlich unter dem Medianwert der Patientengruppe (vgl. Abb. 27). Interessant an der Ableitung der Patientin ist vor allem die Tatsache, daß die Amplituden des mittleren Rings (AMPL.PRING2) mit 7,4 über der des inneren Rings (5.8) lagen. Die Tatsache, daß die Werte des mittleren und äußeren Rings in etwa den Medianwerten der gesunden jüngeren Probanden entsprechen, während der innere Wert mit 5,8

wie der Medianwert der Patienten mit einer Makulopathie im fortgeschrittenen Stadium (5,4) ausfällt, zeigt, daß die Makulopathie bisher nur das Zentrum der Netzhaut betroffen hat. Das mfMERG erfaßt nur die Makula, das heißt, daß bei normalen mittleren und äußeren Ringwerten und erniedrigten bzw. erloschenen inneren Ringwert nur die Fovea betroffen ist.

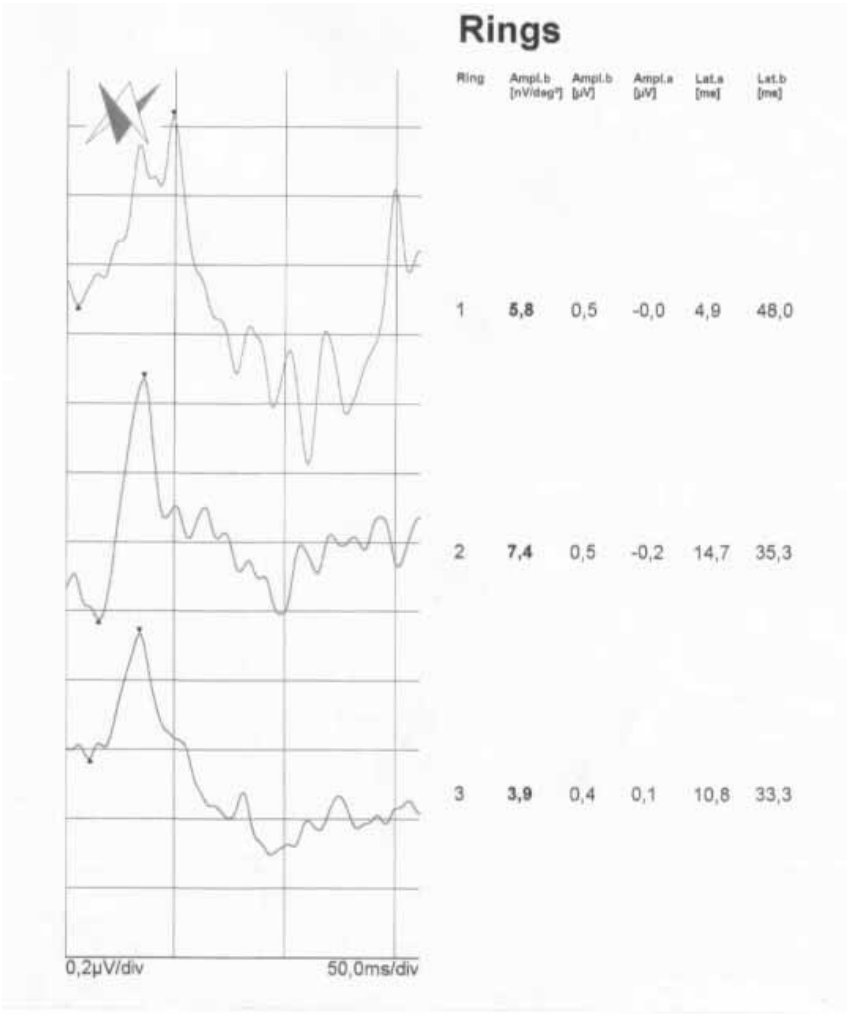


Abbildung 27: mfMERG-Ableitung RA der Patientin IV

5.5 Fall V: Verdacht auf Makulopathie

Bei der Ambulanzvorstellung berichtet die 52-jährige Patientin (die Patientin entspricht der Nummer 9 in Tab. 7) während der Anamnese über erst seit kurzer Zeit bestehende Nahsehschwäche. Sie wurde von ihrem niedergelassenen Augenarzt wegen Verdacht auf eine Makulopathie in die Augenklinik geschickt.

Beim Fernvisustest sah die Patientin auf beiden Augen 0,6 p. Funduskopisch stellt sich die Papille randscharf und vital dar. Im Bereich der Fovea und Parafovea fielen beidseitig diskrete Pigmentepithelumschichtungen auf.

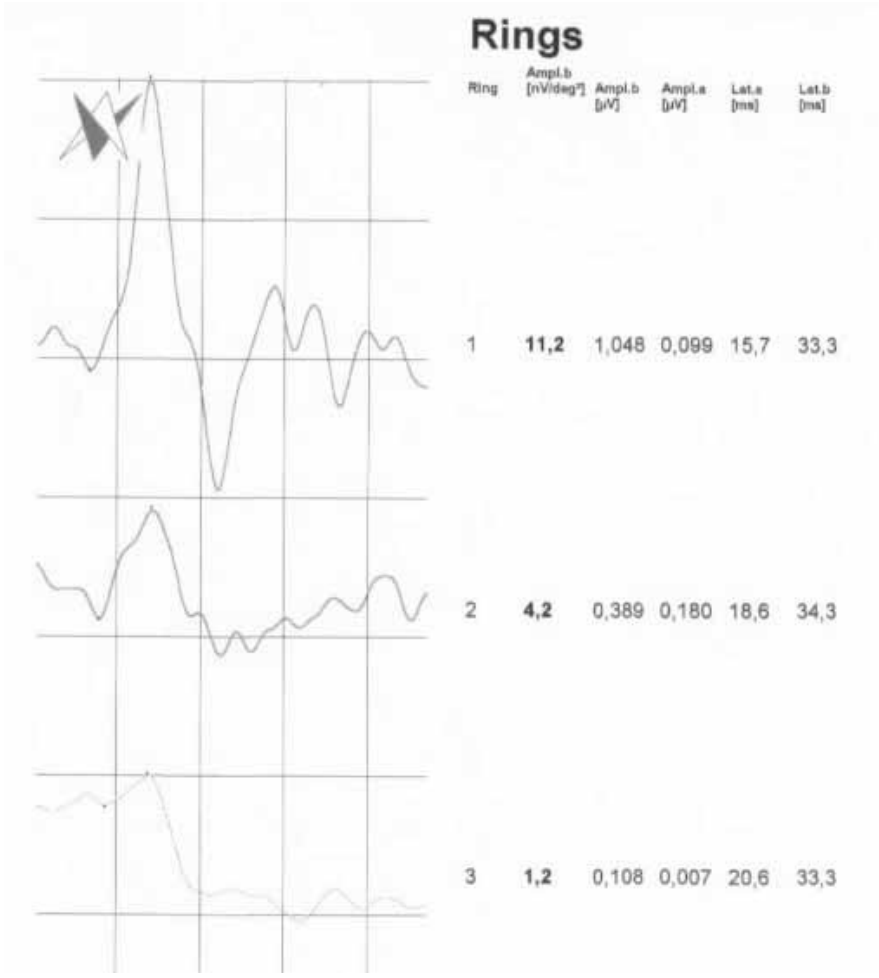


Abbildung 28: mfMERG-Ableitung RA der Patientin V

Die mit dem mfMERG abgeleiteten Amplitudenwerte der Ergebnisvariablen AMPL.PRINGx liegen mit 11,2, 4,2 und 1,2 (vgl. Abb. 28) im Bereich der Medianwerte der Patienten mit einer Frühform einer Makulopathie. Obwohl eine Makulopathie klinisch noch nicht bewiesen werden kann, deuten die mit dem mfMERG gemessenen reduzierten Werte auf einen pathologischen Befund hin (vgl. Kap. 4,2).

5.6. Fall VI: Retinopathia Pigmentosa

Die 24-jährige Patientin (sie entspricht den Nummern 13 und 14 in Tab. 8) stellte sich zur weiteren Abklärung bei Retinopathia Pigmentosa vor. Anamnestisch wird schon seit früher Jugend ein schlechtes Sehvermögen angegeben. In den letzten Jahren kam es zu einer deutlichen Zunahme der Sehverschlechterung. Der Visus beträgt am rechten und linken Auge 1/50. Funduskopisch zeigt sich die Papille randscharf und vital. Am hinteren Pol in der Parafovea befinden sich deutliche Pigmentepithelumschichtungen mit kristallinartigen Einlagerungen. In der peripheren Netzhaut zeigen sich diskrete Pigmentepithelumschichtungen. Das photopischen sowie das skotopischen ERG sind beidseitig erloschen. Im Gesichtsfeld fallen beidseitig konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen auf.

Bei der Patientin handelt es sich um das Vorliegen einer tapetoretinalen Degeneration, wobei derzeit, auch im Hinblick auf funktionelle Gesichtspunkte die Makulabeteiligung im Vordergrund steht.

Die mfMERG-Ableitung (vgl. Kap. 25) ergab für den inneren Amplituden-Wert (AMPL.PRING1) 7,5, der unter dem Median der kranken Gruppe liegt und somit das fortgeschrittene Stadium der Makuladegeneration widerspiegelt. Für den zweiten und dritten Ring ließen sich keine sicheren Antworten mehr ableiten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer fortgeschrittenen Retinopathia Pigmentosa. Die deutlich reduzierte zentrale Antwort weist auf eine zusätzliche fortgeschrittene Makulopathie hin, die auch die deutliche Visusreduktion erklärt.

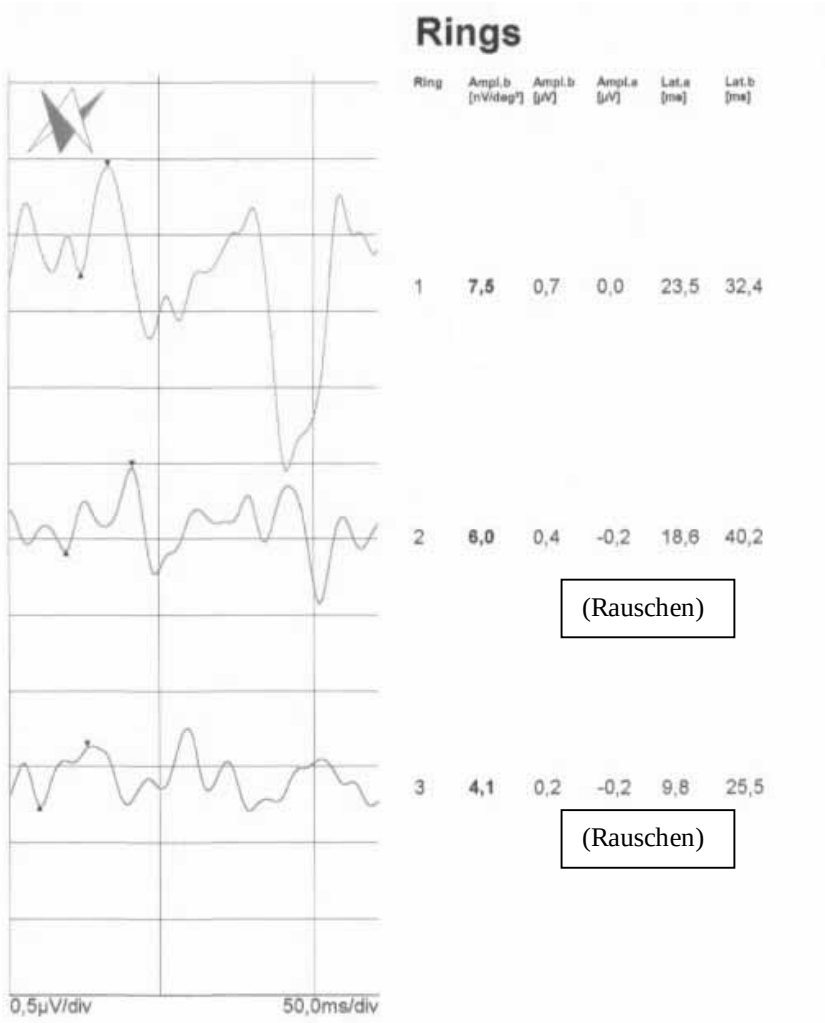


Abbildung 29: mfMERG-Ableitung LA des Patienten VI

5.7 Fall VII: Drusinosis makulae

Der 59-jährige Patient (entspricht den Nummern 30 und 31 in Tab. 8) stellt sich in regelmäßigen Abständen in der Ambulanz der LMU-Augenklinik vor. Er leidet unter einen Visusverlust beidseitig aufgrund einer Drusinosis makulae. Mit Korrektur (RA: -0,5 cyl. / A 90°, LA: +0,25 sph. / -1,5 cyl. / A 90°) erreicht der Patient rechts einen Visus von 0,8 und links von 0,6. Im Gesichtsfeld zeigte sich ein vergrößerter blinder Fleck und im VEP Werte an den Normbereichgrenzen.

Außer einer Drusinosis makulae (linkes Auge > rechtes Auge) sind keine weiteren Ursachen für die Visusminderung erkennbar.

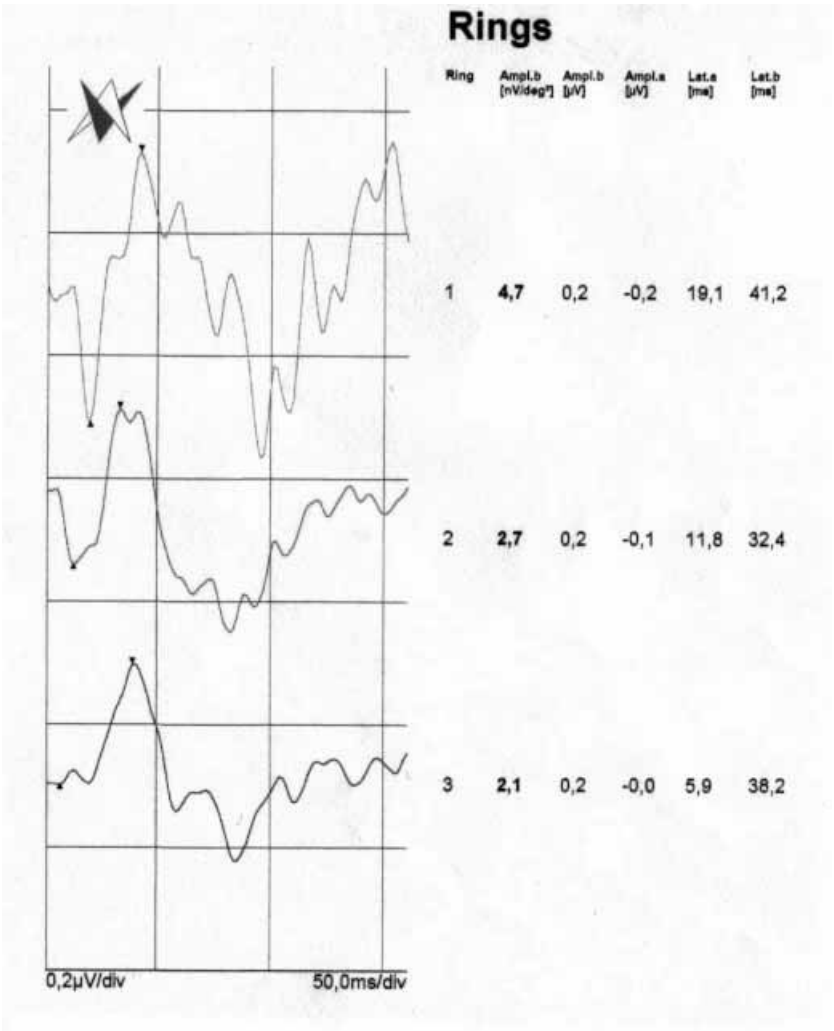


Abbildung 30: mfMERG-Ableitung RA des Patienten VII

Die mfMERG-Ableitung des rechten Auges des Patienten ergab mit 4,7, 2,7 und 2,1 relativ niedrige Antworten (PRING) der 3 Areale. Die gemessenen Werte lagen unterhalb der Medianwerte der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium und waren insbesondere im zentralen Bereich reduziert.

5.8 Fall VIII: Verdacht auf Makulopathie

Die 32-jährige Patientin (entspricht den Nummern 5 und 6 in Tab. 7) wurde vom niedergelassenen Augenarzt wegen einer Makulopathie am linken Auge überwiesen.

Bei der Visusuntersuchung betrug das Sehvermögen beidseitig 1,0 mit Korrektur. Der Augendruck war im Normbereich. Die vorderen Augenabschnitte waren beidseitig reizfrei und unauffällig bei klaren optischen Medien. Bei der Funduskopie fanden sich am rechten Auge unauffällige Fundusverhältnisse, während sich am linke Auge im Bereich der Makula etwas oberhalb der Fovea ein gelblich unscharf begrenzter Herd befand.

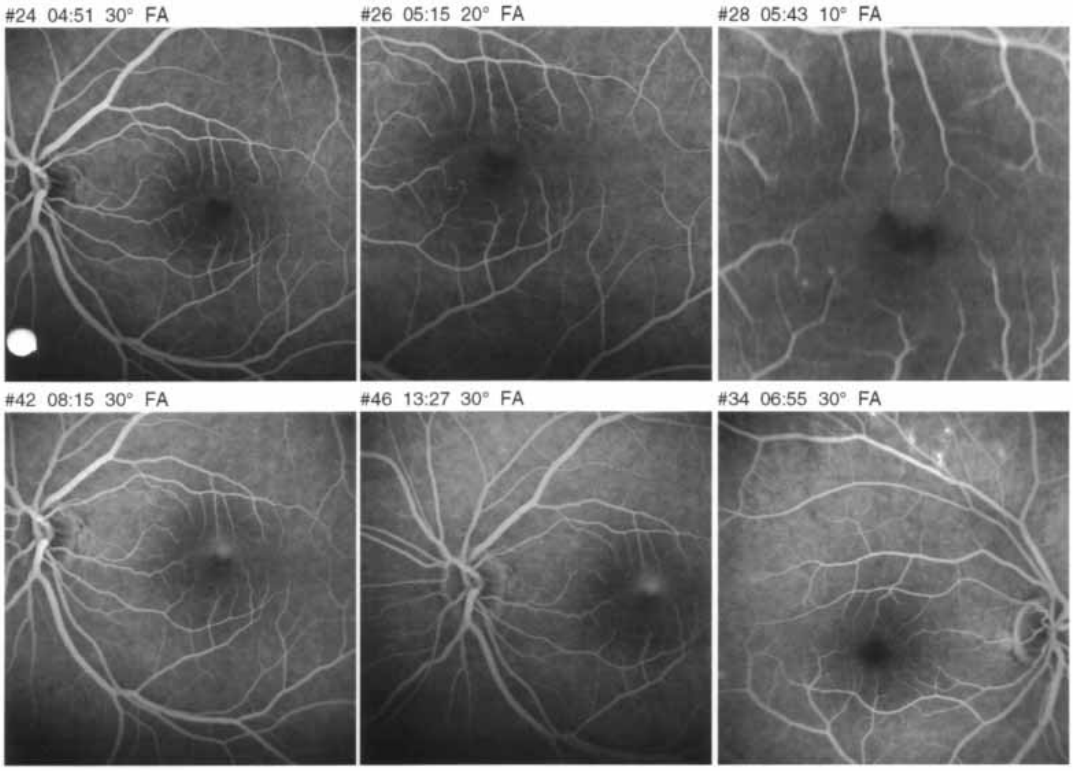


Abbildung 31: Fluoreszenzangiographie LA der Patientin VIII

In der Fluoreszenzangiographie (vgl. Abbildung 31) zeigte sich eine diffuse Exsudation, die im Verlauf der Angiographie zunahm und von einem Quellpunkt ausging. Oberhalb des Gefäßbogens waren einzelne Pigmentepitheldefekte vorhanden.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen EOG sowie skotopisches und photopisches ERG waren unauffällig.

Die folgende Abbildung zeigt die mit dem mfMERG abgeleiteten Amplituden und Latenzen der 3 Stimulusringe

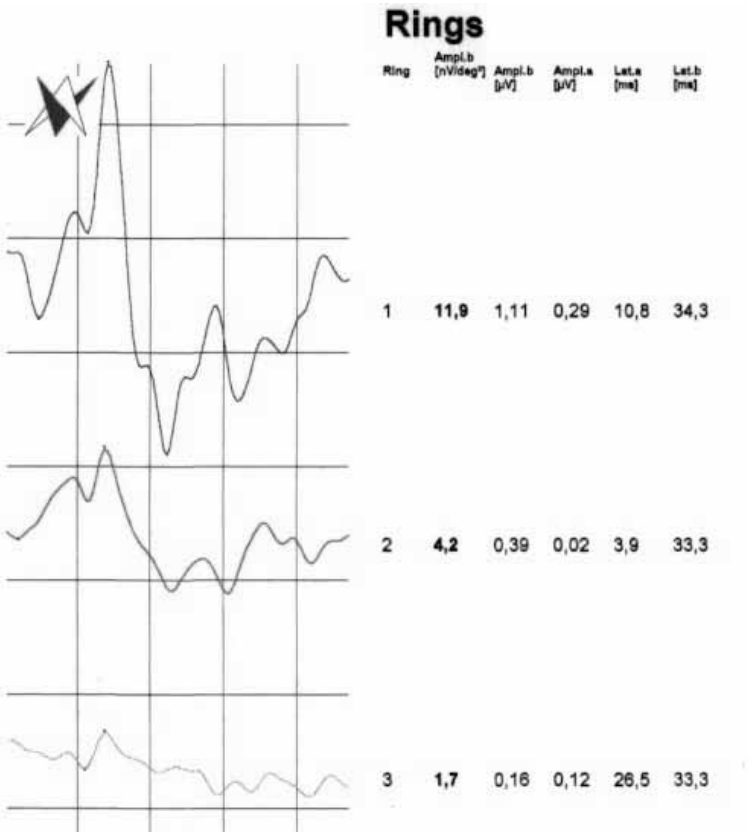


Abbildung 32: mfMERG-Ableitung LA der Patientin VIII

Daß es sich bei dieser Patientin um einen Verdacht auf eine abgelaufene Retinopathia centralis serosa oder um ein frühes Anfangsstadium einer Makulopathie handelt, spiegelt sich darin wieder, daß sich die aufgenommenen Werte, insbesondere die Amplitudenergebnisse für den Ring 1, außerhalb der

Norm der altersentsprechenden Normgruppe und im Median der Patienten im Frühstadium einer Makulopathie bewegen (s. Tabl. 6).

5.9 Fall IX: AMD nach Junius Kuhnt

Die 80-jährige Patientin stellte sich bei Auftreten von Beschwerden in der Ambulanz der LMU-Augenklinik vor.
Es wurde bei ihr an beiden Augen eine altersbedingte Makuladegeneration nach Junius Kuhnt diagnostiziert. Das rechte Auge ist mit einer disciformen Narbe stärker betroffen als das linke Auge.
Die Patientin sieht mit einem Fernvisus von 1/35 m.e.B. auf dem rechten Auge und von 0,1 m.e.B. auf dem linken Auge sehr schlecht.
Bei der Funduskopie stellt sich die Papille beidseitig randscharf und vital dar. Am rechten Auge zeigte sich eine Makulanarbe mit subretinalen Fibrosesträngen und Hyperpigmentierungen und ein ausgedehnter Pseudotumor makulae (vgl. Abb. 33).

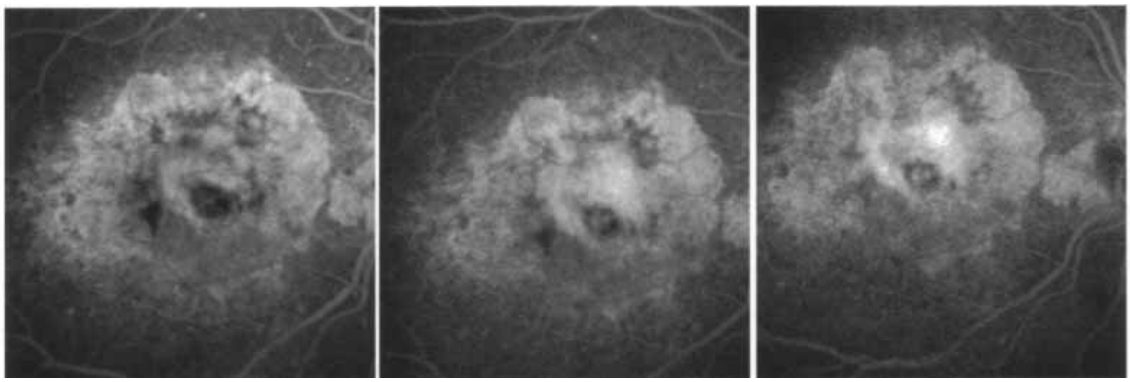


Abbildung 33: Fluoreszenzangiographie RA der Patientin IX

In der Fluoreszenzangiographie läßt sich eine fortgeschrittene, altersbedingte Makuladegeneration erkennen. Durch Defekte in der Bruch-Membran

verursachen chorioidale Gefäße eine seröse Retinopathie, Transsudationen und Blutungen unter dem Pigmentepithel und der Retina.
Die Größe der Läsion spiegelt sich im mfMERG wieder. Für keines der Ringe konnte eine sicher reproduzierbare Antwort abgeleitet werden
(s. Abbildung 34).

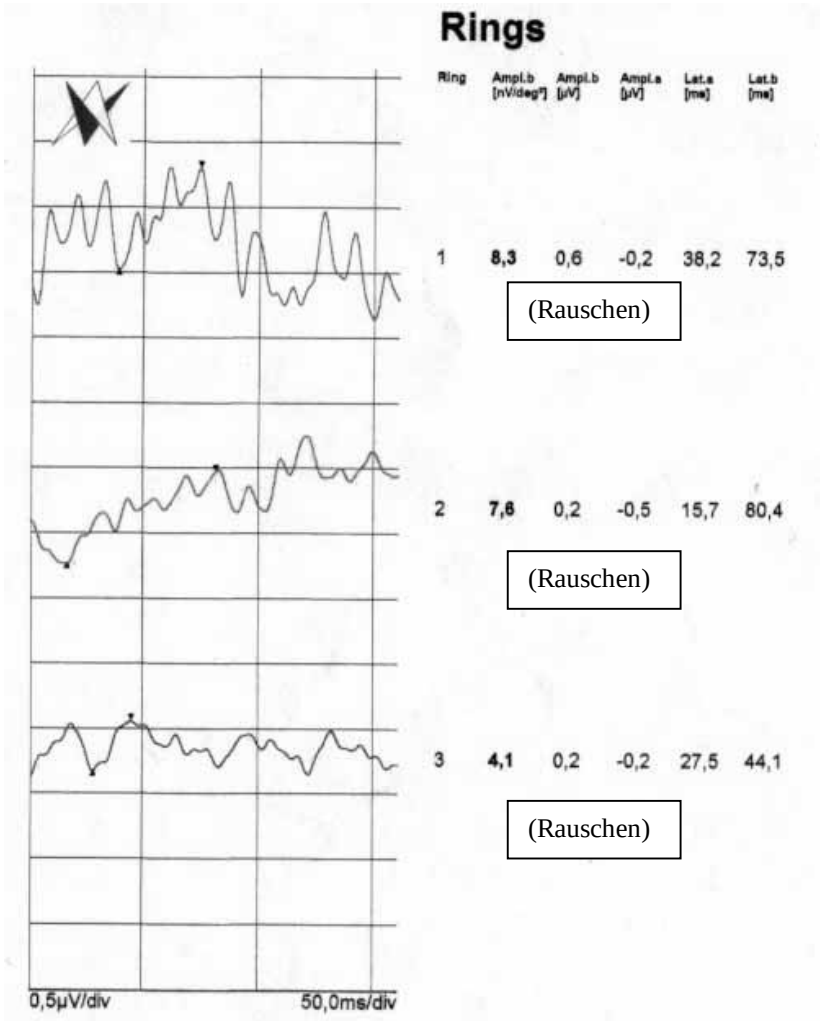


Abbildung 34: mfMERG-Ableitung RA der Patientin IX

5.10 Fall X: Juvenile Makuladystrophie

Die 16-jährige Patientin (entspricht den Nummern 1 und 2 in Tab. 7) stellte sich in der Augenklinik regelmäßig zur ambulanten Untersuchung vor. Sie wurde von

ihrer Augenärztin zur Mitbeurteilung bei unklarem Makulabefund zugewiesen.
Bei der zuletzt durchgeführten Untersuchung zeigte sich ein Fernvisus von 1,2 sc. beidseitig.
Funduskopisch ließen sich beidseitig symmetrisch am hinteren Pol im Bereich der Fovea und Parafovea zarte Pigmentumschichtungen und angedeutete bronzegehämmerte Aspekte erkennen.
Es wurde bei der Patientin eine Frühform einer juvenilen Makuladystrophie diagnostiziert. Eine Zuordnung zu einer klassischen Form ist derzeit nicht möglich.
Abbildung 35 zeigt die mit dem mfMERG abgeleiteten Amplitudenverläufe der Amplitudenpotentiale AMPL.PRINGx des linken Auges.

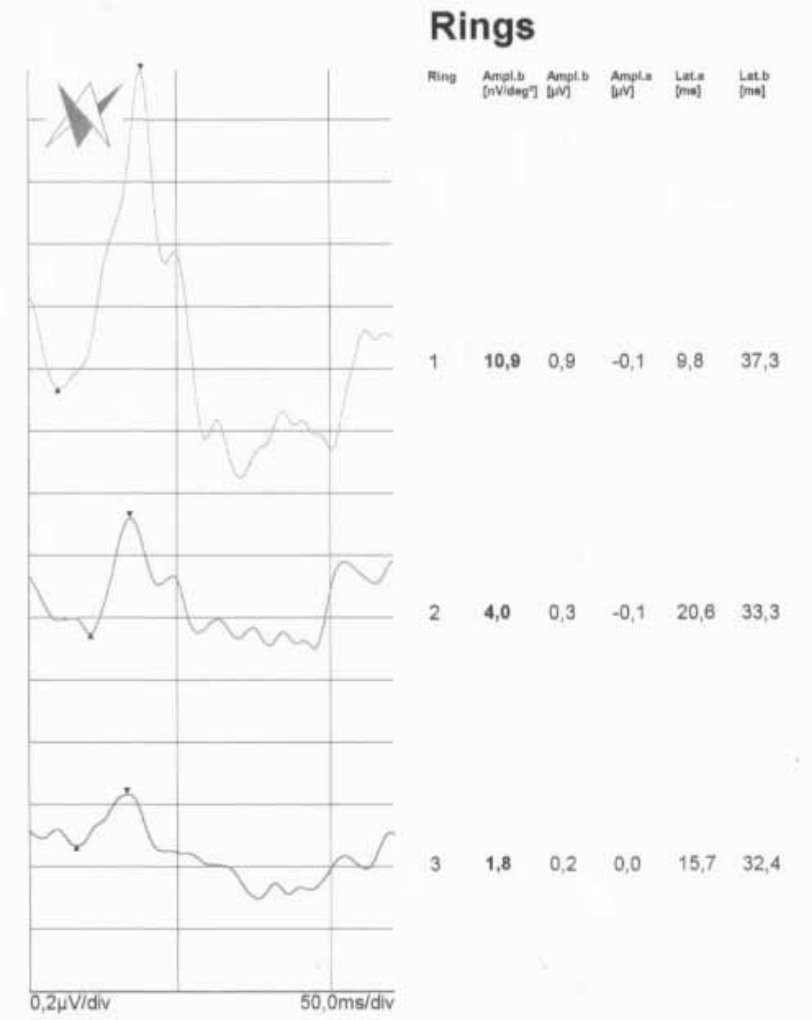


Abbildung 35: mfMERG-Ableitung LA Patientin X

Alle Ringwerte sind signifikant reduziert im Vergleich zu der jungen Normgruppe. Die Werte liegen noch unter der 5. Perzentile der Normgruppe. Die Reduktion des zweiten und dritten Ringes weist darauf hin, daß es sich um eine beginnende Netzhauterkrankung handelt, welche die gesamte Netzhaut betrifft.

5.11 Fall XI und XII: Retinopathia Solaris

Die beiden hier aufgeführten Patienten stellten sich in der Ambulanz der Augenklinik vor, nachdem sie die Sonnenfinsternis beobachtet hatten. Die 50-jährige Patientin XI fixierte mit dem rechten Auge die Sonne, um das Ereignis zu photographieren. Der 18-jährige Patient XII beobachtete die Sonnenfinsternis vor allem mit dem linken Auge.
Den Patienten fiel ein deutlich reduziertes Sehvermögen auf dem betroffenen Auge auf, außerdem klagten sie über ein Zentralskotom und Metamorphopsien.
Am Fundus der betroffenen Augen war ein kleiner rundlicher Herd in der Fovea sichtbar, während die Makula der nicht betroffenen Augen regelrecht war.
Es wurde eine Retinopathia Solaris, die durch Blick in die Sonne und dadurch verursachte photochemische Schädigung der Fovea centralis hervorgerufen wurde, diagnostiziert.
Abbildungen 36 und 37 zeigen die Ergebniskurven der mfMERG-Ableitungen. Weitere elektrophysiologische Untersuchungen zeigten erniedrigte Werte der betroffenen Augen gegenüber den gesunden Augen.

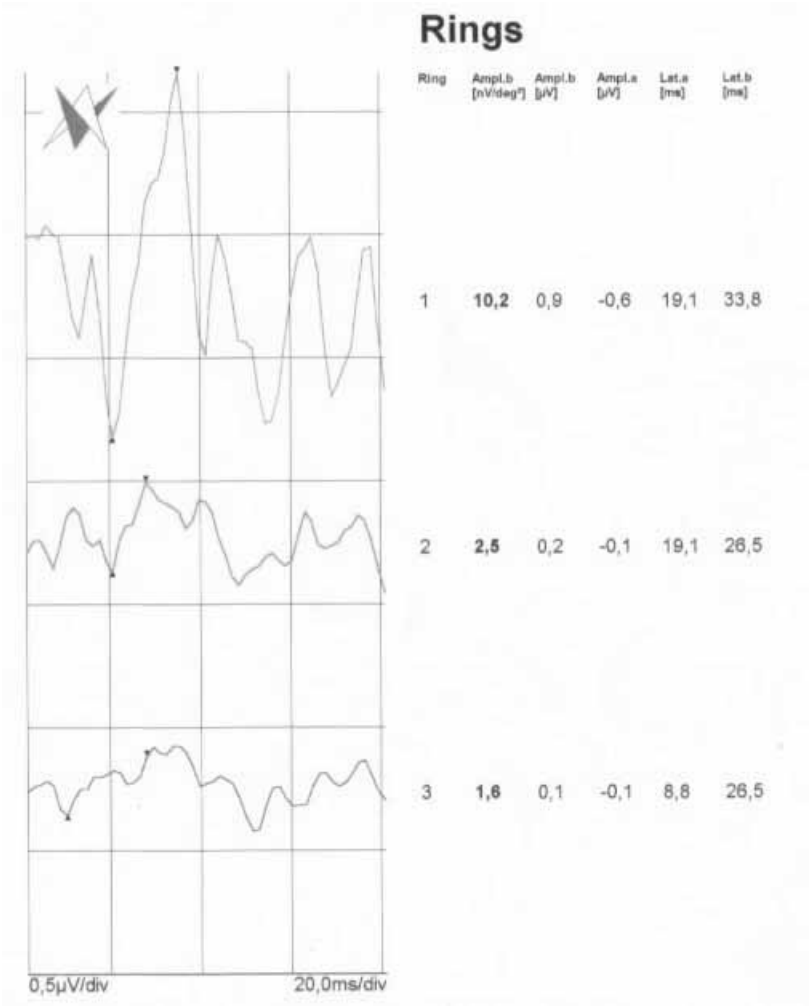


Abbildung 36: mfMERG-Ableitung RA der Patientin XI

Die PRING-Amplitudenwerten von 10,2, 2,5 und 1,6 liegen bei der Patientin XI in einer ähnlichen Größenordnung wie bei dem Patient XII mit Werten von 9,5, 3,2 und 1,9, wobei bei dem Patient noch niedrigere Werte im Vergleich zur jüngeren Normgruppe als bei der älteren Patientin im Vergleich zur ihrer Normgruppe gemessen wurden. Es zeigt sich bei beiden Patienten eine deutliche Verminderung der Amblitudenwerte, denn die Werte liegen sogar unterhalb der 5. Perzentile der Normwerte.

Die aufgenommenen Werte sprechen folglich dafür, daß die Retinopathia Solaris-Fälle, bei denen lokale Funktionsstörungen der Makula bestehen, relativ exakt den Patientenwerten zuordbar sind.

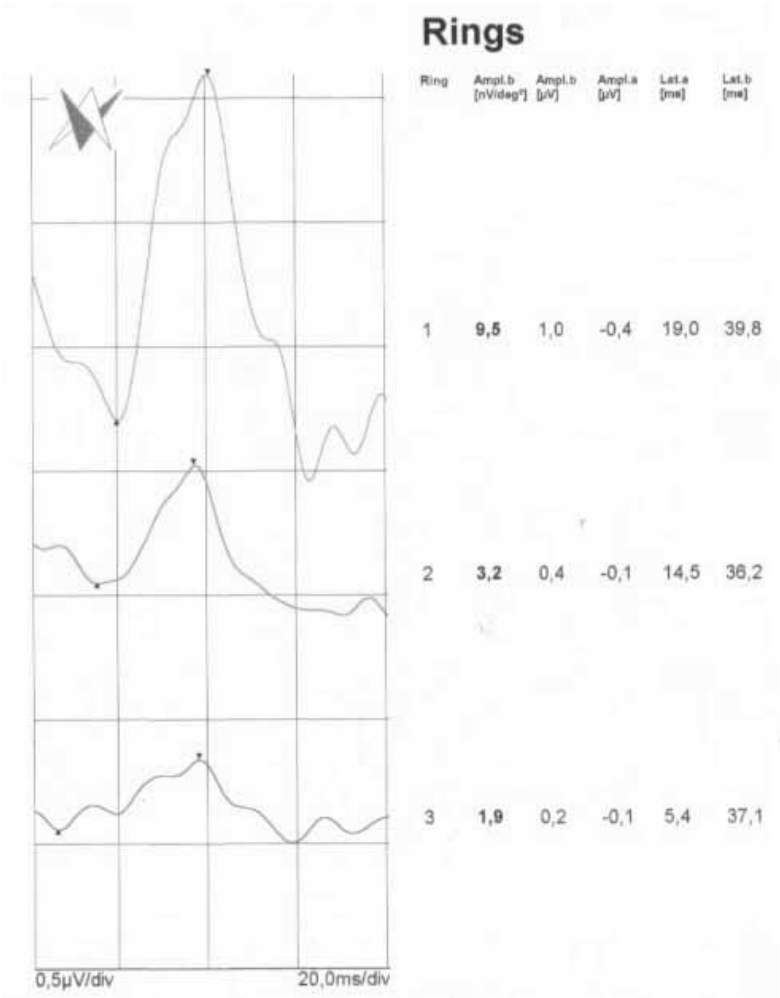


Abbildung 37: mfMERG-Ableitung LA des Patienten XII

6 Bewertung des mfMERGs

In dieser Arbeit soll bewertet werden, ob das mfMERG als Hilfsmittel für die Makuladiagnostik geeignet ist.

Nach Seeliger (Seeliger et al., 2001) stellt das mfMERG eine Bereicherung für die elektrophysiologische Standarddiagnostik dar, weil sich mit ihr - im Gegensatz zur Ganzfeld-Elektroretinographie – lokale Funktionsdefekte der Retina identifizieren lassen. Innerhalb kurzer Zeit kann ein topographisches Gesichtsfeld von ca. 24° Radius der Netzhautfunktion erstellt werden (Sutter und Tran, 1992). Damit ist bei stabiler Fixation eine relativ genaue Diagnose auch begrenzter, kleiner makulärer Funktionsausfälle ohne gut sichtbare morphologische Veränderungen möglich. Aus diesem Grund kann das mfMERG Informationen für die objektive Makuladiagnostik liefern. Sie kann sowohl zum Nachweis zentraler Funktionsausfälle (z.B. bei Makulopathien) als auch zum Beweis für eine Funktionsverbesserung nach Therapie (z.B. photodynamische Therapie, Operation eines Makulaforamens) herangezogen werden. So konnte beim Morbus Stargardt gezeigt werden, daß das mfMERG sehr empfindlich bei der Erfassung der Erkrankung ist (Kretschmann, 1998). In Kombination mit anderen Verfahren (z.B. VEP, Ganzfeld-ERG, evtl. SLO-mfERG) unterstützt das mfMERG die Differenzierung des Schädigungsortes in unklaren Fällen.

6.1 Statistische Analyse der mfMERG-Ableitungsergebnisse

Im Folgenden wird zunächst die statistische Auswertung der Gesamtpatientengruppe im Vergleich mit der Normalprobandengruppe diskutiert. Die Reliabilität des mfMERGs im Hinblick auf eine Diagnose von Makulaerkrankungen steigt mit fortschreitendem Krankheitsverlauf. Obwohl vor allem die Amplitudensignale der Patienten im Medianwert signifikant unter denen der Normalprobanden liegen, ist eine geringe Überlappung einzelner Werte nicht vermeidbar. Diagnosen von Makulopathien mit dem mfMERG

müssen daher stets unter Berücksichtigung einer bestimmten Wahrscheinlichkeit betrachtet werden. Die Aussagekraft zur Diagnose liegt bei Amplitudensignalen des mittleren Stimulusrings am höchsten. In der Arbeit zeigte sich beispielsweise, daß bei abgeleiteten positiven Amplitudenwerten (PRING-Variablen) des inneren Stimulusringes von kleiner als 12,5 mit einer Wahrscheinlichkeit von 83,5% der Befund einer Makulopathie vorliegt. Bei der Ableitung negativer Amplitudenwerte (NRING-Variablen) des mittleren Stimulusringes von kleiner als 17,4 beträgt die Wahrscheinlichkeit zum Vorliegen einer Makulopathie 81,5%. Dieses Ergebnis kann als sehr positiv gesehen werden, da der Wert 17,4 bereits deutlich näher am Median der Normalprobanden (21,2), als am Median der Patientengruppe (8,6) liegt und somit auch Patienten im Frühstadium erfaßt werden können. Teilt man die Patientengruppe in zwei Gruppen auf, fallen die Amplitudenwerte für die Gruppe mit den Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Makulopathie nochmals kleiner als die dargestellten Werte aus, so daß die Aussagekraft steigt.

Nun werden die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, bei denen sich in der ersten Gruppe die Patienten mit Frühformen von Makulopathien (10 Patienten) und in der zweiten Gruppe die fortgeschrittenen Makulopathien (23 Patienten) befinden, und der Normalprobandengruppe besprochen. Werden die Daten der ersten Gruppe den Normalprobanden ohne Altersberücksichtigung gegenübergestellt, sind die Mittelwerte der Kranken für die positiven Amplituden (12.4, 4,9, 3,1) und für die negativen Amplituden (15,8, 6,3, 4,3) gegenüber den Mittelwerten der Gesunden für die positiven Amplituden (16,4, 7,3, 3,7) und für die negativen Amplituden (22,3, 9,2, 5,9) deutlich erniedrigt. Der Median der positiven Amplitude des innersten Ringes liegt bei der Frühstadiumpatientengruppe um 30% niedriger als bei den Normalprobanden, während der Median der negativen Amplitude für die Patienten um 21% gegenüber der Normalprobandengruppe erniedrigt ist. Dies zeigt, daß im Frühstadium die positiven Werte im Vergleich zu den negativen Werten gegenüber den Normalprobandenwerten noch weiter vermindert sind. Besonders die positive Komponente (P-50) ist bei Makulopathien im

Frühstadium zunächst erniedrigt, während bei Sehnerverkrankungen die negative Komponente (N-95) stärker und dauerhafter reduziert ist (Berninger, 1990). Dennoch beeinflussen beide Komponenten sich gegenseitig, so daß bei Makulopathien beide Komponenten reduziert sind. Betrachtet man die Ableitungsergebnisse der positiven Amplituden der 10 Patienten unter Berücksichtigung des Alters, sind die Werte besonders bei den jungen Patienten bis auf einen Patienten im Vergleich zu der Altersgruppe der Normalprobanden sichtlich vermindert.

Werden bei der zweiten Gruppe vor allen die jüngeren Patienten, die normalerweise höhere Werte erzielen, begutachtet, so läßt sich erkennen, daß die Mediane und Mittelwerte der Patienten und der Probanden extrem weit auseinander liegen. Auch ohne Altersberücksichtigung ist der Patientenmedian der positiven Amplitude bzw. der negativen Amplitude des innersten Rings gegenüber dem Normmedian um 67% bzw. 75% reduziert. Das bedeutet, daß die Werte mit zunehmender Verschlechterung der Makulopathie drastisch abfallen. Die negative Komponente sinkt sogar stärker als die positive Komponente ab, so daß die positive Komponente nur für das Frühstadium von Makulopathien aussagekräftiger ist.

Um die Reliabilität von mfMERG-Ableitungs-Ergebnissen vor allem im Bereich der Makulopathien im Frühstadium noch weiter zu steigern, sollten weitere Optimierungen erfolgen.

6.2 Möglichkeiten zur Qualitätssicherung bzw. Qualitätsverbesserung

Unsicherheitsfaktoren bei der bildschirmgestützten Ableitung des mfMERGs stellen die Fixation und die Augenbewegungen des Patienten dar (Berninger und Arden, 1988). Eine ungenaue Fixation führt dazu, daß die Zuordnung der abgeleiteten Amplituden zu den jeweiligen Feldern nicht mehr zuverlässig möglich ist. Es wurden einige Studien veröffentlicht, in denen die zentrale Fixation der Patienten überprüft wurde. Durch Registrierung der Augenbewegungen bewiesen Chrisholm und Kollegen (Chrisholm et al, 2001),

welche Auswirkungen eine ungenaue Fixation auf die Untersuchungsergebnisse hat. Auch Parks und Kollegen zeigten anhand von Elektronystagmogrammen, die während der Ableitung von mfPERGs aufgezeichnet wurden, daß 44% aller Normalprobanden unzureichend fixierten (Parks et al, 1996). Eizenmann und Kollegen untersuchten die Stabilität der Fixation von gesunden Augen und zeigten, daß bei Gesichtsfelduntersuchungen 25% aller gesunden Augen um mehr als 3% bei 28% aller dargebotenen Signale abwichen (Eizenmann et al, 1992). Bei Patienten mit AMD oder Makuladystrophie gaben Rohrschneider und Kollegen mit Hilfe des Scanning-Laser-Ophthalmoskopes eine unbeständige Fixation mit einer Abweichung von mehr als 3% an (Rohrschneider et al, 1995). Bei Patienten mit Fixationsproblemen kann das SLO-mfERG als Untersuchungsmethode eingesetzt werden. Das SLO-mfERG ist eine neue Technologie, bei welcher der visuelle Stimulus von einem Heliumneonlaser (632,8 mm) erzeugt wird und direkt auf die Netzhaut projiziert wird. Die Fixation kann mit Hilfe eines Infrarotlasers (730 mm) kontrolliert werden (Rudolph et al, 2002). Bei den meisten gesunden Probanden kann eine ausreichende Fixation gewährleistet werden, indem der Untersucher die Probanden während der Messung mehrmals verbal zur Fixation auffordert und dadurch die Vigilanz der Untersuchten erhöht.

Positiv auf die Auswertung der mfMERG-Ergebnisse würde sich ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis auswirken, um bei Patienten mit schweren Makulopathien auch im inneren Ring ein rauscharmes Ergebnis erzielen zu können, da das mfMERG bei Makulopathien den typischen Befund zeigt, daß die zentralen Antworten deutlich erniedrigt oder nicht mehr vom Rauschen zu trennen sind (Kretschmann, 2001). Ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis könnte z.B. durch eine weitere Optimierung der eingesetzten Elektronik (Reduzierung von Störsignalen) erreicht werden.

Das Ergebnis der Ableitung wird außerdem durch die Art der zum Einsatz kommenden Elektrode (z.B. Kontaktlinsenelektrode oder Fadenelektrode) beeinflußt (Hennesy und Vaegan, 1992). Im Rahmen weiterführender Arbeiten sollten die Auswirkungen verschiedener Elektroden auf die Differenzen der

Amplituden und Gipfelzeiten zwischen Normalprobanden und Patienten geprüft werden.

Im Frühstadium von Makulopathien, wenn die Antworten kaum erniedrigt und klar ableitbar sind, können Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Zur Sicherstellung der Ableitungsqualität insbesondere mit den in dieser Arbeit eingesetzten Loop-Elektroden sollte auf eine exakte Positionierung der Elektroden im Auge sowie auf Leitfähigkeitsstörungen der Elektroden geachtet werden. Im Gegensatz zu Loop-Elektroden könnten hierbei Fadenelektroden bei Augenbewegungen und Lidschlägen eine stabilere Lagerung im Auge sicherstellen.

Bisher hat sich die mfMERG-Methode bei der Diagnose von Erkrankungen der äußeren Netzhaut klinisch etabliert (Seeliger et al., 2001). Diese Arbeit zeigt, daß das mfMERG auch bei Makulopathien aussagekräftig zum Einsatz kommen kann.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die klinische Relevanz des mfMERGs bei der Diagnostik von Makulopathien bewertet. Es wurden 50 Ableitungen an Normalprobanden und 33 Ableitungen an Patienten mit Makulopathien durchgeführt. Bei der Auswertung der Patientendaten wurden Anamnese und Krankheitsstadium berücksichtigt.

Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Die Ableitung von Patientenaugen mit Makuladegeneration mit Hilfe des mfMERGs brachte die Erkenntnis, daß das mfMERG nicht nur lokale Schädigungen der äußeren Netzhaut, sondern auch zusätzlich Hinweise auf Schäden der inneren Netzhaut liefert.

Es konnte in Fallbeispielen und in der statistischen Auswertung gezeigt werden, daß bereits im frühen Stadium der Makulopathien die positiven und negativen Amplitudenwerte gegenüber den Normwerten deutlich vermindert waren. Bei morphologisch nicht eindeutig erkennbaren Makulopathien kann das mfMERG folglich diagnostische Bedeutung erlangen.

Eine statistische Analyse der abgeleiteten Werte zeigte, daß bei den Patienten vor allem die Potentiale des inneren Stimulusringes gegenüber den Normalprobanden deutlich reduziert waren. Die abgeleiteten positiven und negativen Potentialwerte des inneren Stimulusringes stellten sich hierbei als bedeutend für die Diagnose von Makulopathien heraus. Positive Amplitudenwerte des inneren Stimulusringes, die bei Ableitungen niedriger als 12,5 liegen, deuten z.B. zu 83,5% auf den Befund der Makulopathie hin. Die positive Amplitude des inneren Stimulusringes ist damit ein Potentialwert, der sich relativ zuverlässig für die Diagnose der Makulopathie eignet, insbesondere weil bei Makulopathien im Frühstadium der Median der positiven Amplituden des innersten Ringes 30% und der Median der negativen Amplitude 21% unter dem Normmedianwert liegt.

Fortgeschrittene Makulopathien waren im inneren Ring teilweise stark erniedrigt oder nicht mehr vom Rauschen abzugrenzen.

Die Antwortenreduktion wurde in der Regel von der Größe der Läsion und von der Dauer des Bestehens beeinflußt.

In der anschaulichen topographischen Darstellung des mfMERGs waren erniedrigte Potentiale in betroffenen und normale Antworten in nicht betroffenen Gebieten der Retina erkennbar. Hierin zeigt sich ein Vorteil gegenüber anderen Methoden, wie der Ganzfeldelektroretinographie, bei denen Defekte nicht lokalisiert werden können.

Ein Grund für die Untersuchung von Patienten mit Makulopathien war, daß Makulopathien zu den häufigsten Ursachen für Blindheit in den westlichen Industrienationen zählen. Leider können diese Erkrankungen bis heute nicht effektiv behandelt werden. Da die Kenntnis der Quellenstrukturen und der Schadenslokalisation ein Schlüssel zum Verständnis und zur Diagnostik der Funduserkrankungen ist, leistet das mfMERG einen Beitrag für die Entwicklung präventiver Therapien. Jedoch sind noch weitere Studien und Optimierungen des mfMERGs notwendig, bevor es klinisch zuverlässig eingesetzt werden kann.

Anhang: Ableitungswerte der Normalprobanden

Ableitung	Positive Amplituden			Positive Latenzen				Negative Amplituden			Negative Latenzen					
	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3
				Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b				Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b
1	10	3	1,6	12,7	35,3	8,8	30,4	17,6	32,4	17,1	4	4,1	57,8	35,3	53,9	30,4	84,3	32,4
2	11,1	4,1	1,9	16,7	39,2	17,6	38,2	19,6	39,2	17,5	6,4	4,1	81,4	39,2	87,3	38,2	87,3	39,2
3	20,3	8,4	6,2	16,2	36,8	14,7	33,8	16,2	35,3	25,1	11,1	7,7	63,2	36,8	70,6	33,8	73,5	35,3
4	15,6	6,3	3,7	16,2	38,2	16,2	35,3	14,7	33,8	25,4	9,2	6,6	69,1	38,2	73,5	35,3	76,5	33,8
5	19,8	7,3	3,5	18,6	39,2	19,6	36,3	20,6	39,2	22,5	8,7	6,3	89,2	39,2	91,2	36,3	96,1	39,2
6	15,3	8	4,3	16,7	41,2	19,6	38,2	13,7	39,2	17,7	10,5	6	84,3	41,2	89,2	38,2	102	39,2
7	12,1	5,3	2,8	22,5	44,1	20,6	39,2	23,5	44,1	21,2	7,7	3,2	87,3	44,1	96,1	39,2	94,1	44,1
8	11,7	7,1	2,7	22,5	46,1	23,5	42,2	4,9	41,2	14,4	10,1	5,4	93,1	46,1	90,2	42,2	96,1	41,2
9	13,9	4,3	1,9	13,2	33,8	16,2	32,4	17,6	32,4	20,3	6	4,4	77,9	33,8	72,1	32,4	72,1	32,4
10	12,5	6,2	4	22,5	40,5	19,6	36,3	18,6	38,2	14,4	7,8	5,2	102	40,2	96,1	36,3	93,1	38,2
11	16,9	8,4	2,8	16,7	38,2	18,6	35,3	19,6	33,3	19,2	10,6	6,2	89,2	38,2	81,4	35,3	77,5	32,4
12	15,7	8,9	5,4	19,6	41,2	18,6	39,2	19,6	40,2	20,6	10,8	6,1	87,3	41,2	80,4	39,2	81,4	40,2
13	13,3	10,1	3,7	19,6	39,2	19,6	38,2	20,6	38,2	23,9	11,4	6,6	84,3	39,2	90,2	38,2	89,2	38,2
14	16,5	8,3	4,4	18,6	39,2	17,6	36,3	14,7	34,3	20,7	9,4	5,7	83,3	39,2	86,3	36,3	81,4	34,3
15	12,6	4,2	1,9	19,6	36,3	15,7	33,3	10,8	31,4	14,6	5,6	4,2	84,3	36,3	82,4	33,3	74,5	31,4
16	15,7	6,7	2,4	23,5	41,2	17,6	38,2	17,6	29,4	23,1	9,1	6,1	76,5	41,2	77,9	39,7	82,4	29,4
17	16,7	7,3	4	14,7	38,2	16,2	36,8	16,2	33,8	28	11,3	8	75	38,2	75	36,8	89,7	33,8
18	19	7,1	4,1	21,6	42,2	20,6	38,2	20,6	38,2	32,7	9,4	7,5	92,2	42,2	91,2	38,2	93,1	38,2
19	20,1	8,1	2,5	14,7	41,2	19,6	38,2	19,6	37,3	35	8,6	4,8	93,1	41,2	89,2	38,2	79,4	37,3
20	18,7	9,4	5,3	17,6	38,2	14,7	33,8	19,1	35,3	32,1	14,4	9	89,7	38,2	88,2	33,8	91,2	35,3
21	20,2	5,9	3,1	15,7	41,2	15,7	36,3	15,7	35,3	29	7,7	4,6	93,1	41,2	89,2	36,3	88,2	35,3
22	11,3	6,8	2,4	19,6	42,2	11,8	41,2	15,7	39,2	19	8,2	4,9	79,4	42,2	79,4	41,2	89,2	39,2
23	13,1	5,9	1,9	22,5	45,1	18,6	42,2	22,5	41,2	13,6	6,3	2,6	81,4	45,1	88,2	42,2	80,4	41,2
24	14,1	6,2	2,8	15,7	39,2	16,7	39,2	9,8	40,2	19,7	9,5	5,3	85,3	39,2	83,3	39,2	85,3	40,2
25	20,7	9	4,1	19,1	38,2	13,2	36,8	14,7	35,3	31,3	9,4	6,5	80,9	38,2	79,4	36,8	79,4	35,3

Ableitung	Positive Amplituden			Positive Latenzen						Negative Amplituden			Negative Latenzen					
	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3	Ring1	Ring2	Ring3	Ring1	Ring1	Ring2	Ring2	Ring3	Ring3
				Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b				Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b	Lat.a	Lat.b
26	20,2	9,3	4,9	19,1	39,7	19,1	38,2	11,8	38,2	30,7	12,7	7,6	83,8	39,7	85,3	38,2	79,4	38,2
27	13,5	5,4	2,6	17,6	40,2	15,7	37,3	15,7	31,4	13,4	6,6	3,6	97,1	40,2	92,2	37,3	92,2	31,4
28	12,4	6,5	3,7	19,6	44,1	18,6	38,2	15,7	36,3	13,6	6,7	5,4	93,1	44,1	93,1	38,2	94,1	36,3
29	16,6	7,3	5,5	18,6	38,2	18,6	36,3	18,6	36,3	22,3	8,7	5,9	92,2	38,2	92,2	36,3	87,3	36,3
30	21,6	6,5	4,7	17,6	38,2	17,6	38,8	17,6	36,8	26,5	10,9	7,2	77,9	38,2	89,7	36,8	86,8	36,8
31	20,3	6	3,2	17,6	38,2	17,6	33,8	17,6	35,3	23,5	8,8	6,8	92,6	38,2	91,2	33,8	95,6	35,3
32	16,8	7,1	3,4	14,7	37,3	16,7	32,4	18,6	33,3	19,9	7,7	4,2	84,3	37,3	83,3	32,4	85,3	33,3
33	11,5	4,9	2,5	22,5	41,2	20,6	41,2	8,8	40,2	18,5	5,5	3,2	96,1	41,2	92,2	41,2	91,2	40,2
34	14,9	5,7	3,1	24,5	45,1	20,6	43,1	21,6	41,2	17,1	9,2	6,3	91,2	43,1	92,2	41,2	91,2	37,3
35	19,6	8,9	6,8	19,6	39,2	17,6	37,3	15,7	32,4	25,6	10,7	5,4	87,3	39,2	91,2	37,3	92,2	32,4
36	16,6	7,9	3,7	17,6	39,7	19,1	38,2	17,6	38,2	12,2	8,4	5,5	73,5	39,7	82,4	38,2	80,9	38,2
37	18,3	7	4,1	17,6	38,2	19,1	38,2	17,6	38,2	21,3	8,2	5,6	95,6	38,2	94,1	38,2	94,1	38,2
38	16,3	9,3	5,3	15,7	39,2	13,7	37,3	8,8	37,3	23	11,5	9	81,4	39,2	89,2	37,3	96,1	37,3
39	12,9	8,3	4,6	4,4	38,2	17,6	35,3	14,7	33,8	21,2	9,8	5	88,2	38,2	79,4	35,3	89,7	33,8
40	18,1	8,5	4,7	17,6	39,7	16,2	36,8	8,8	36,8	22	11,2	6,9	69,1	39,7	72,1	36,8	61,8	36,8
41	16,4	4,7	2,9	17,6	39,7	17,6	36,8	17,6	36,8	18,9	7,2	4,1	73,5	39,7	79,4	36,8	76,5	36,8
42	16,4	6,8	3,6	17,6	42,2	7,8	37,3	9,8	37,3	20,7	8,2	5,7	89,2	42,2	92,2	37,3	93,1	37,3
43	21,7	8	3,1	18,6	38,2	5,9	36,3	20,6	36,3	24	9,6	4,8	85,3	38,2	88,2	36,3	88,2	36,3
44	11,5	7,8	4,1	20,6	39,2	13,7	35,3	19,6	36,3	19	7,7	5,8	78,4	39,2	93,1	35,3	96,1	36,3
45	16,3	5,9	3,8	21,6	41,2	20,6	39,2	22,5	40,2	21,2	7,5	5,6	83,3	41,2	85,3	39,2	81,4	40,2
46	17,9	7,4	2,9	17,6	40,2	17,6	37,3	14,7	38,2	22,1	9,5	5,2	82,4	40,2	85,3	37,3	77,5	38,2
47	16,6	6,1	2,6	16,7	42,2	13,7	39,2	6,9	39,2	19	6,7	4,3	74,5	42,2	75,5	39,2	81,4	39,2
48	13,2	5,7	3,9	16,7	36,3	16,7	31,4	18,6	38,2	18,9	8,9	7,6	78,1	40,2	74,9	35,7	77,8	34,5
49	21,5	8,9	4,9	15,7	38,2	17,6	36,3	20,6	36,3	33,2	14,6	8,1	93,1	38,2	88,2	36,3	96,1	36,3
50	18,5	9,5	4,3	9,8	37,3	9,8	35,3	15,7	33,3	32,1	10,5	6,8	100	36,3	87,3	35,3	91,2	33,3
51	17,1	11,4	4,5	23,5	39,2	17,6	38,2	11,8	40,2	26,4	11,9	9,1	91,2	39,2	89,2	38,2	100	40,2
52	19,6	10,5	4,5	13,7	37,2	11,8	33,3	12,7	34,3	21	11,5	7,2	78,4	37,3	94,1	33,3	87,3	34,3

Literaturverzeichnis

Alexandritis, E., Krastel, H.: Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie: Ein Kompendium für den Augenarzt. Heidelberg 1997.

Bach, M.: Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie – Wann welche Untersuchung und warum. In: Orthoptik –Pleoptik 20, 1996.

Berninger, T.: Elektrophysiologische und psychophysische Untersuchung des magnozellulären und parvozellulären Teils des visuellen Systems. München, 1990.

Berninger, T. und Arden, G: The Pattern Electroretinogram. In: Eye, 2, 1988, S. 257-283.

Birch, D., Sandberg, M. Berson, E.: Diurnal rhythm in the human ERG. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1986, S. 268-270.

Bird, A., Grey, H.: Photocoagulation of disciform macular lessons with krypton laser. In: Brit. J. Ophthal. 63, 1979, S. 669-673.

Chisholm J., Keating D., Parks S., Evans A.: The impact of fixation on the multifocal electroretinogram. In: Doc Ophthalmol 102, 2001, S. 131-139.

Coscas, G., Soubrane, G.: The effects of red krypton and green argon laser on the foveal region; a clinical and experimental stody. In: Ophthalmology 90, 1983, S. 1013-1022.

Dewar, J., McKendrick, J.: On the physiological action of light. In: Roy. Soc., 27, 1873, S. 141-166.

Dodt, E., Wadensten, L.: The use of flicker electroretinopathy in the human eye, Acta Ophthalmologica, 32, 1954, S. 165-180.

Du Bois-Reymond, E.: Untersuchungen über die tierische Elektrizität. Vol. 2, Berlin, 1849.

Eagle, R., Lucier, V., Bernardino, V.: Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. In: Ophthalmology, 87, 1980, S. 1189-1200.

Eckardt C. Eckardt U., Conrad H.: Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular-degeneration. In: Graefes Arch Clin Exp Optthalmol 237, 1999, S. 313-325.

Eizenmann M., Trope G., Forrtinsky M., Murphy P.: Stability of fixation in healthy subjects during automated perimetry. In: Can journal Ophthalmol 27, 1992, S. 336-340.

Fishman, G.: Fundus flavimaculatus: a clinical classification. In: Arch. Opthal. 94, 1976, S. 2061-2067.

Fishman, G.: Retinitis pigmentosa – genetic percentages. In: Arch. Opthal. 96, 1978, S. 922-926.

Fry G, Bartley, S.: Electrical responses of the ganglion cell axons. In: Journal Cell Comp. Physiol., 5, 1935, S. 291-297

Gartner, S., Henkind, P.: Pathology of retinitis pigmentosa. In: Ophthalmology 89, 1982, S. 1425-1432.

Gass, J.: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. In: Arch. Ophthal. 90, 1973, S. 206-217.

Green, W, Mc Donnell, P., Yec, H.: Pathologic features of senile macular degeneration. In: Ophthalmology 92, 1985, S. 615-627.

Groneberg, A., Teping, C.: Topodiagnostik von Sehstörungen durch Ableistung retinaler und kortikaler Antworten auf Umkehr-Kontrastmuster. In: Deutsche Ophthalmologischer Gesellschaft 77, 1980, S. 409-417.

Güttler, P.: Statistik mit SPSS. 2. Aufl., Oldenbourg 1999.

Halliday, A.: Evoked potentials in clinical testing. 2. Ed, London, 1993.

Harding, G. et al.: Standard for visual evoked potentials. In: Vision research, 1996, S. 3567-3572.

Heckenlively I. , Arden G.: Principles and practice of clinical elctrophysiology of vision, Mosby, St. Louis, 1991.

Hennesy, M., Vaegan, A.: Comparison of ERG b-wave amplitude-intensity functions from gold-foil, DTL- and Burian-Allen-electrodes. In: Investigative Ophthalmology, abstract issue, 33, 1992, S.735.

Holder, G: Update: Recording the pattern electroretinogram with the Arden foil electrode. In: Electrophysiol. Technol., 14, 1988, S. 183-190.

Jacobi, Ph. C. et al.: Klinische Elektroretinographie; Standardprotokoll und Normwerte. In: Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde 202, 1993, S. 27.

Kanski, J, Spitznas, M.: Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, Stuttgart, 1987, S. 334.

Kolb, H.: The Architecture of Functional Neural Circuits in the Vertebrate Retina. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science, 5, 1994, S. 35.

Kraushar, M., Margolis, S, Morse, P.: Pseudohypopyon in Best´s vitelliform macular dystrophy. In: Amer. J. Ophthal. 94, 1982, S. 30-37.

Kraushar, M., Morse, P.: Retinal fluorescein angiography uses and abuses. In: Persp. Ophthal. 2, 1978. S. 299-306.

Kretschmann, U. et al.: Spartial cone activity in disease of the posterior pole determined by multifocal ERG. In: Vision Research, 1998, S. 3817-3828.

Kretschmann, U.: Multifokale Elektroretinographie (mfERG). In: Der Ophthalmologe, 11, 2001, S. 1115.

Macular Study Photocoagulation Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. In: Arch Ophthalmol; 109;1991; S. 1220-1231

Maffei, L., Fiorentini, A.: Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. In: Science 211, 1981, S. 953-955.

Marmor, M. et al.: Standard for clinical electro-oculography. In: Arch Ophthalmol 107, 1989, S. 816-819.

Marmor, M.: An international standard for electro-oculography. In: Doc. Ophthalmol 73, 1990, S. 288-302.

Marmor, M. und Zrenner, E.: Standard for clinical electro-oculography. In: Arch Ophthalmol 111, 1993.

Marmor, M.: An updated standard for clinical electroretinography. In: Arch Ophthalmol 113, 1995, S. 1375-1376.

Marmor, M. et al.: Guidelines for basic pattern electroretinography: recommendations by the international society for clinical electrophysiology of vision. In: Doc. Ophthalmol 91, 1996, S. 291-298.

Martin, D, Heckenlively, I: The normal ERG. In: Doc. Ophthalmol 31, 1982, S. 135-144.

Nasemann, J.: Netzhaut (Retina). In: Augenheilkunde (Hrsg.: Sachsenweber, M.), Stuttgart, 1994, S. 328.

Newsom R. et all: Transpupillary thermotherapie (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. In: Br J Ophthalmol 85, 2001, S. 173-178.

Noble, U., Carr, R.: Stargardt´s disease an fundus flavimaculatus. In: Arch. Ophthal. 97, 1979, S.1281-1285.

Norton, E.: Fluorescein angiography. In: Trans. Ophthal. Soc. 101, 1981, S. 229-233.

Parks, S., Keating, D., Williamson, T., Evans, A., Elliot, A., Jay, J.: Funktional imaging of the retina using the multifocal electroretinograph: a control study. In: Brit. J. Ophthal. 80, 1996, S. 831-834.

Peterson, I.: The normal b-potential in the clinical single flash electroretinogram; a computer technique study of the influency of sex and age. In: Acta Ophthalmol 99, 1968, S. 5-77.

Riggs, L., Johnson, E. und Schick, A.: Electrical responses of the human eye to moving stimulus patterns. Science 144, 1964.

Roenneberg, T., Lotze, M., Steinbüchel, M.: Diurnal variation in human visual sensitivity determinded by incremental threshold. In: Clinical Vision of Science, 2, 1992, S. 312-319.

Rohrschneider K., Becker M., Kruse F., Fendrich T., Völcker H.: Stability of fixation: results of fundus contolled examination using the scanning laser ophthalmoscope. In: Ger Journal Ophthalmol 4, 1995, S.197-202.

Rudolph G., Kalpadakis P, Bechmann M., La Rocca G., Hörmann C., Berninger T.: Scanning laser ophthalmoscope-evoked multifocal-ERG (SLO-m-ERG) by using short m-sequences. In: European Journal ophthalmol 12, 2002, S. 109-116.

Schmidt-Erfurt U., Laqua H.: Photodynamische Therapie In: Ophthalmologe 98, 2001, S. 216-230.

Seeliger, M.W. et al.: Implicit Time Topography of Multifocal Electroretinograms. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science, April 1998.

Seeliger, M.W. et al.: Multifokale Elektroretinographie (mfERG). In: Der Ophthalmologe, 11, 2001, S. 1112.

Sieving, P., Steinberg, R.: Contribution from proximal retina to intraretinal pattern ERG: The M-wave. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science 26, 1985, S. 1642-1647.

Stargardt, K.: Über familiäre, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. In: Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1909.

Stöhr, H. et al.:Die Bestsche vitelliförmige Makuladegeneration. Wissenschaftlicher Bericht der Arbeitsgruppe Ophthalmologische und Onkologische Humangenetik, 1997.

Sutter, E, Tran, D: The field topography of ERG components in man, the photopic luminance response, Vison research 32, 1992, S. 433-446.

Weber, B.: Hereditäre Makuladegenerationen. Wissenschaftlicher Bericht der Arbeitsgruppe Ophthalmologische und Onkologische Humangenetik, 1997.

Weleber, R.: The effect of age on human cone and rod Ganzfeld electroretiongrams, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 22, 1981, S. 392-399.

Wright, C, Williams, D., Hardig, G.: The influence of age on the electroretinogram and visual evoked potential, Doc. Ophthalmol 59, 1985, S. 365-384.

Lebenslauf Christine Jünke

Geburtsdatum/-ort: 30.06.1976 in München

Ausbildung

09/82 - 08/86	Werdenfels-Grundschule München
09/86 - 07/95	Erasmus-Grasser-Gymnasium München allgemeine Hochschulreife
11/95 - 12/01	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximiliam-Universität München nach dem 6. Semester: 1. Staatsexamen nach dem 10. Semester: 2. Staatsexamen nach dem 12. Semester: 3. Staatsexamen nach dem 1. Staatsexamen Beginn der Dissertationsarbeit

Praktika

09/98 - 10/98	Famulatur: Allgemeinmedizinpraxis Dr. med. Pielsticker und Dr. med. Stahlknecht München
03/99 - 04/99	Famulatur: Augenklinik Innenstadt München
09/00 - 02/01	1. PJ-Tertial: Innere Medizin, Klinikum Med. III Großhadern
02/01 - 05/01	2. PJ-Tertial: Chirurgie, Chirurgische Klinik Lehrkrankenhaus Starnberg
05/01 - 09/01	3. PJ-Tertial: Augenheilkunde, Augenklinik Innenstadt München

AIP

02/02 - 09/02	Ärztin im Praktikum, Augenarztpraxis Dr. Sörgel-Hoegen, München
10/02 -07/03	Ärztin im Praktikum, Augenklinik Rechts der Isar
Seit 09/03	Assistenzärztin, Augenklinik Rechts der Isar