

Redaktion

F. Grehn · Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:

A. Kampik · München

G. Kommerell · Freiburg

H. Witschel · Freiburg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung“ sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Ophthalmologen ohne Schwerpunktbezeichnung notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem Facharzt in Klinik und Praxis als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

M. Bach¹ · U. Kellner²

¹ Universitäts-Augenklinik Freiburg

² Augenklinik, Universitäts-Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie

► Topodiagnostik

► Ergebnis elektrophysiologischer Methoden

Die Sehbahn lässt sich Stufe für Stufe elektrophysiologisch untersuchen. Bei einem ersten Blick auf die elektrophysiologische Diagnostik [1, 24] ist man von der Vielfalt an Untersuchungsmethoden verwirrt, die meist mit einem 3- bis 4-Buchstabenkürzel bezeichnet sind (ERG, ENG, EOG, mERG, PERG, VEP, mVEP). Eine Auflösung der Abkürzungen hilft nicht viel weiter, weil sie historisch entstanden und vom Wortsinn her ungenügend genau sind. Eine systematische Darstellung kann sich an klinischen Fragestellungen, an der Pathophysiologie oder an den Methoden orientieren. Im Folgenden wird die physiologische Verarbeitungskette der Sehbahn von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex dargestellt, und dabei werden die elektrischen Signale der jeweils beteiligten neuronalen Strukturen betrachtet (► „Topodiagnostik“, Abb. 1).

Die Makula nimmt aufgrund ihrer speziellen Morphologie eine Sonderstellung in der Netzhaut ein, hat dabei aber nur einen sehr geringen Anteil an der Gesamtzahl der Rezeptoren: In der „anatomischen“ Fovea mit 5° Durchmesser [63] befinden sich nur 1% aller Zapfen [78]. Der Einsatz entweder von „Ganzfeld“-Reizen für die gesamte Netzhaut oder von regionalen, auf die Makula spezifisch abgestimmten Reizen lässt daher unterschiedliche Ergebnisse erwarten. Kombiniert man die Kenntnis der Topodiagnostik und der verschiedenen möglichen Reizstimuli mit den pathophysiologischen Vorstellungen spezifischer Erkrankungen, so ergibt sich fast von alleine die Antwort, bei welcher klinischen Fragestellung welche elektrophysiologische Untersuchungsmethode, welcher Lichtreiz und welche Elektroden (Abb. 2) einzusetzen sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das ► **Ergebnis aller elektrophysiologischen Methoden** von der Qualität sowohl der Transduktion der Reizstimuli in den Photorezeptoren als auch der Weiterleitung der Potenziale in der in Abb. 1 dargestellten neuronalen Kette abhängig ist. Bei einer Schädigung eines bestimmten Neurons sind notwendigerweise auch abnorme Befunde bei allen nachfolgenden Neuronen zu erwarten (z. B. ist bei einer Zapfendystrophie fast immer das VEP als Indikator der Sehbahnfunktion gestört, auch wenn kein Optikus Schaden vorliegt).

Ziel dieser Übersicht ist eine Darstellung der physiologischen Grundlagen und wesentlichen technischen Aspekte der Ableitung und Auswertung elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden (Tabelle 1). Die elektrophysiologischen Ergebnisse bei spezifischen Krankheitsbildern können nur in einzelnen typischen Beispielen

Prof. Dr. Michael Bach

Universitäts-Augenklinik Freiburg, Killianstraße 5, 79106 Freiburg,

E-Mail: bach@uni-freiburg.de, www: <http://www.ukl.uni-freiburg.de/aug/bach/>

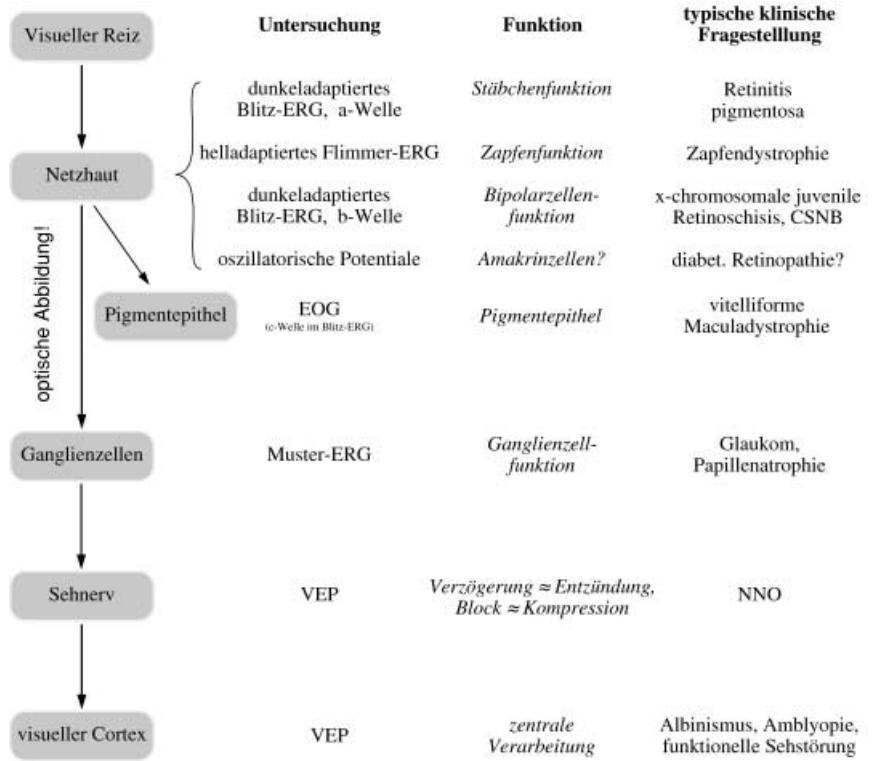


Abb. 1 ▲ Elektrophysiologische Topodiagnostik der Sehbahn. Links die neuronale Verarbeitungskette, rechts die entsprechenden Untersuchung, geprüfte Funktion und typische Anwendung

Tabelle 1
Übersicht über die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden in der Ophthalmologie

Untersuchung	Generator	Optische Abbildung	Typische Erkrankung (Beispiel)	Hauptsächlich veränderter Parameter
Blitz-ERG	Stäbchen, Bipolarzellen	Unwichtig	Retinitis pigmentosa CSNB	a- und b-Welle ↓ b-Welle ↓
Flimmer-ERG	Zapfen, Bipolarzellen	Unwichtig	Zapfendystrophie Stäbchenmonochromasie	Amplitude ↓ Amplitude ↓
Oszillatorische Potentiale	Amakrinzellen?, Horizontalzellen?	Unwichtig	Proliferative diabetische Retinopathie (?)	Amplituden ↓
Multifokales ERG (mERG)	Zapfen, Bipolarzellen	Wichtig	Makuladystrophien	Amplituden ↓
EOG	Pigmentepithel	Fast unwichtig	Morbus Best	Basiswert und Amplitude der Hellschwingung ↓
PERG	Ganglienzellen	Sehr wichtig	Glaukom	Amplitude ↓, evtl. spezifisch für die Karogröße
VEP	Sehbahn bis zum primären visuellen Kortex	Wichtig	Neuritis nervi optici Tumorkompression Amblyopie	Latenz ↑ bei jeder Karogröße Amplitude ↓ Amplitude ↓, Latenz ↑ bei kleinen Karos
			Simulation/Aggravation Sehschärfe	Mitarbeit? Amplitude abhängig von Karogröße

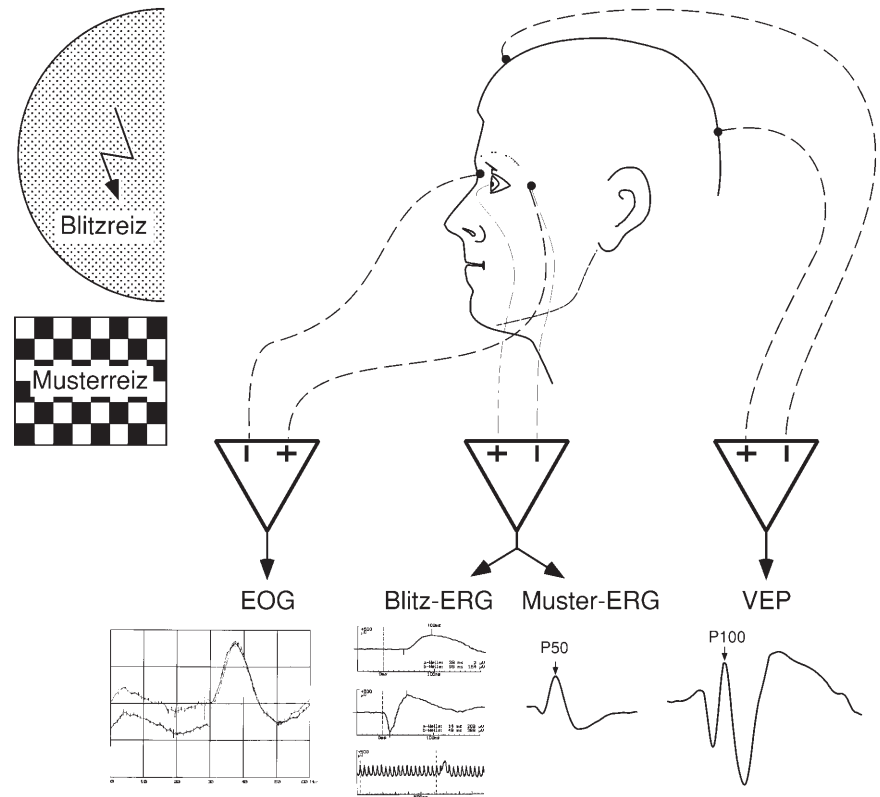


Abb. 2 ▲ Vereinfachtes Schema elektrophysiologischer Ableitungen. Links der Blitz- oder Musterreiz je nach Untersuchung. Die Elektroden für ein EOG werden jeweils zwischen Nase und Schläfe angebracht. Für Ganzfeld-, multifokales und PERG werden Elektroden an der Kornea und der Schläfe angebracht. Für VEP-Ableitungen ist die aktive Elektrode hinten über der Projektion der Fovea im primären visuellen Kortex (=A17 oder V1), die Referenz an der Stirn (FPz) oder wie hier bei Fz

aufgeführt werden, hier muss aus Platzgründen auf die weiterführende Literatur verwiesen werden [1, 24, 36, 37, 42].

Elektroretinogramm – Funktion der Netzhaut

Die Funktion der gesamten Netzhaut spiegelt sich im Ganzfeld- oder Blitz-Elektroretinogramm (ERG) wider. Für eine spezifische Funktionsuntersuchung der Makula lässt sich mit dem multifokalen ERG (mERG) die Funktion der Photorezeptoren und der Bipolarzellen und mit dem Pattern-ERG (PERG) die Funktion der Ganglienzellen analysieren.

Ganzfeld-ERG (ERG) – Funktion der gesamten Netzhaut

(ISCEV-Norm: im Internet verfügbar unter www.iscev.org; [54].)

Bei der Ableitung des ERGs werden Summenantworten der gesamten Netzhaut gemessen. Dabei kann man durch Wahl geeigneter Lichtreize und Analyse verschiedener Signalkomponenten gezielt die Funktion der Stäbchen und Zapfen sowie ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen mit dem dunkeladaptierten Blitz-ERG untersuchen. Die Funktion der Zapfen und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen ist mit dem helladaptierten Blitz-ERG und dem Flimmer-ERG überprüfbar. Wesentliche Komponenten der Signalantwort auf einen Einzelblitz im klinischen ERG sind dabei die a-Welle und die b-Welle. Eine ► **Flimmerlichtreizung** erlaubt eine Isolation der zapfenabhängigen Potenziale, und die Beurteilung der oszillatorischen Potenziale ergibt zusätzliche Informationen über die inneren Netzhautschichten. Mithilfe spezifischer Reizbedingungen lassen sich zahlreiche andere Potenziale isolieren, die jedoch aus verschiedenen Gründen (z. B. hohe interindividuelle Variabilität, niedrige Amplituden, keine zusätzliche Information) keine Bedeutung im klinischen Alltag gewonnen

Wesentliche Komponenten der Signalantwort auf ERG-Einzelblitz: a- und b-Welle.

► Flimmerlichtreizung

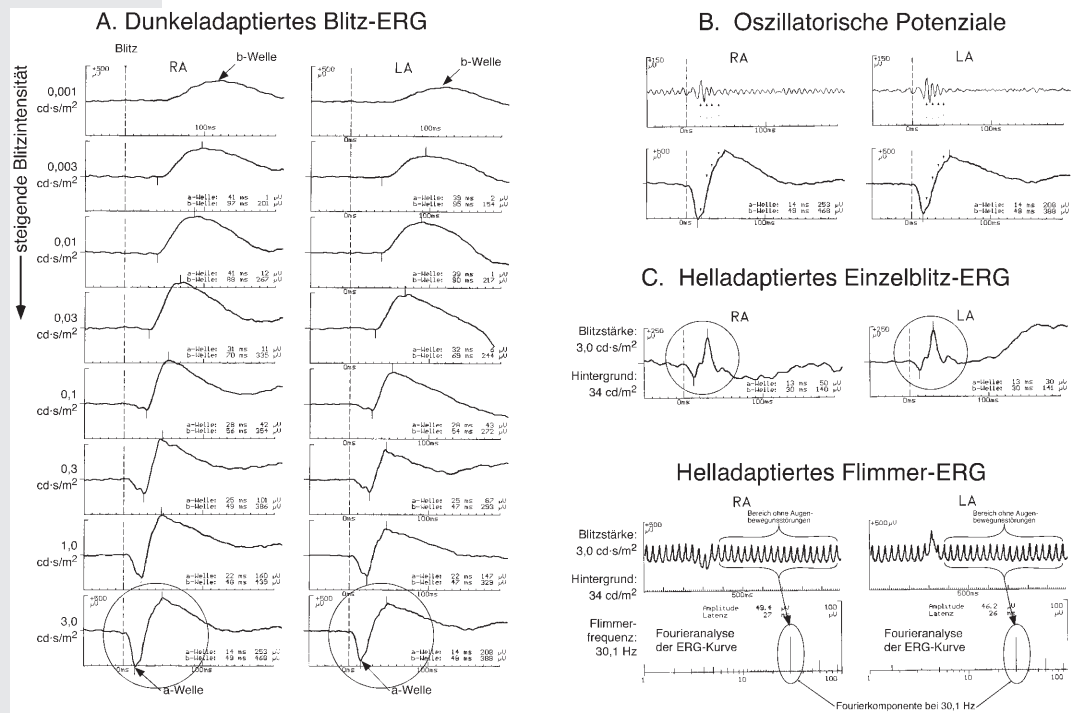


Abb. 3 a Normales dunkeladaptiertes Blitz-ERG. Stäbchensignale (Kurve 1–6 von oben gezählt) und kombinierte Stäbchen-Zapfen-Signale (Kurve 7–8); im rechten und linken Auge. Bei niedriger Blitzintensität ist die b-Welle erkennbar (Pfeile oben), mit steigender Blitzintensität steigt ihre Amplitude zunächst an und bleibt in etwa konstant, wenn die a-Welle (Pfeile unten) erscheint. Eingekreist unten ist die wichtigste Antwort, die typische normale Kombination von a- und b-Welle bei hoher Blitzintensität. b Normale oszillatorische Potenziale. Unten sind auf der ansteigenden Flanke der b-Welle kleine „Beulen“ zu erkennen, die oben als eigenständige Wellen erscheinen (eingekreist), wenn die „langsameren“ a- und b-Wellen durch Hochpassfilterung (ab 70 Hz) unterdrückt werden. Reizintensität: 3,0 cd·s/m². Die oszillatorischen Potenziale spiegeln wahrscheinlich die Aktivität der Amakrin- oder Horizontalzellen wider. c Normales helladaptiertes Blitz-ERG. Nach vorhergehender 10-minütiger Helladaptation entsteht als Antwort auf einen Blitz derselben Stärke wie in Abb. 3a unten das helladaptierte Blitz-ERG als Zapfenantwort. Der Kreis zeigt eine typische normale Kurvenform, auch beim helladaptierten ERG sind oszillatorische Potenziale im Anstieg der b-Welle erkennbar. Das Flimmer-ERG entsteht als Antwort auf eine Folge von Blitzen mit einer Frequenz von 30 Hz. Zur Auswertung ist es praktisch, eine Fourier-Analyse einer Teilfolge von Blitzen durchzuführen, die wenig von Augenbewegungsstörungen überlagert sind (rechts); die Linie im Spektrum unten bei 30 Hz (Ellipse) entspricht einem gleichzeitigen Auswerten aller Einzelantworten und ist damit sicherer und weniger verrauscht als die Auswertung einzelner Gipfel

haben. Für die Differenzierung seltener Erkrankungen können diese jedoch wertvolle Informationen über die Netzhautfunktion liefern [37, 43, 66, 67].

Bei der Ableitung wird in der Regel zunächst das dunkeladaptierte (skotopische) Blitz-ERG gemessen, das bei niedrigen Reizleuchtdichten der Funktion der Stäbchen und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen entspricht. Bei höheren Leuchtdichten bei Dunkeladaptation erhält man gemischte Antworten des Stäbchen- und Zapfensystems. Die anschließende Messung des helladaptierten (photopischen) ERGs mit Einzelblitz und Flimmerlicht isoliert die Zapfenfunktion. Für die Ableitung des ERGs ist eine maximale Mydriasis erforderlich. Die Lichtreize werden in einem Ganzfeld (z. B. in einer Perimeterkugel; Abb. 2) dargeboten. Die elektrische Aktivität der Netzhaut wird über eine Korneaelektrode abgeleitet. Als **Elektroden** kommt eine Reihe verschiedener Typen infrage, wir verwenden für ERG, mERG und PERG-DTL-Elektroden (eine Anleitung findet sich unter www.ukl.uni-freiburg.de/aug/bach/dtl/; [15, 74]). Die gleichzeitige Ableitung der Potenziale an beiden Augen ist sinnvoll.

Dunkeladaptiertes Blitz-ERG

Beim dunkeladaptierten ERG werden nach einer halbstündigen Dunkeladaptation Ganzfeldblitze mit steigender Intensität dargeboten. Im elektrischen Signal erkennt

Für die Ableitung des ERGs ist eine maximale Mydriasis erforderlich.

► Elektroden

Die gleichzeitige Ableitung der Potenziale an beiden Augen ist sinnvoll.

ERG bei Retinitis pigmentosa

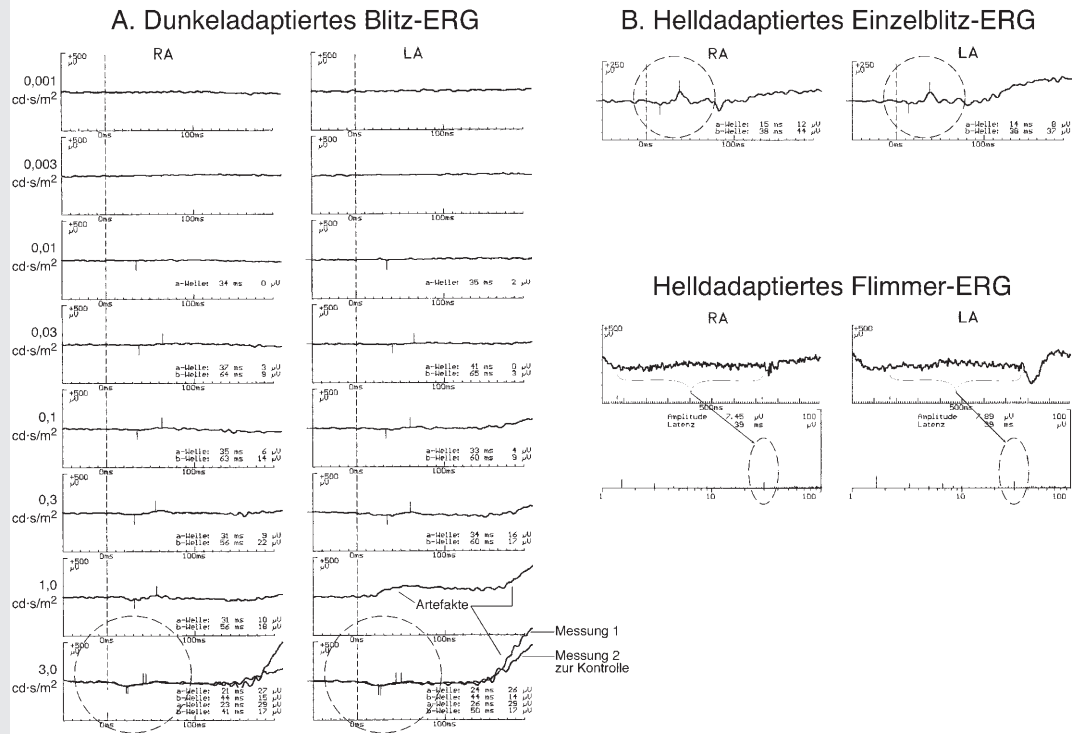


Abb. 4a,b ▲ Blitz-ERG bei fortgeschrittener Retinitis pigmentosa. Die Retinitis pigmentosa beginnt mit einer Funktionsstörung der Stäbchen, deren Stoffwechsel aufgrund von Gendefekten gestört ist. Sekundär sind später im Verlauf auch die Zapfen betroffen. Im ERG sind bei Dunkeladaptation die Stäbchenantworten und die Maximalantwort praktisch erloschen (a), s. insbesondere die gestrichelt eingekreisten Antworten unten. Die Zapfenantworten im helladaptierten ERG sind etwas besser erhalten (b). In Frühstadien einer Retinitis pigmentosa ist das ERG bereits deutlich reduziert bevor morphologische Netzhautveränderungen erkennbar sind

► b-Welle

Normale b-Welle bei niedriger Blitzintensität erlaubt Rückschluss auf regelrechte Stäbchenfunktion.

► a-Welle

Rezeptoren: je heller, desto schneller!

► Ausmessung der ERG-Ableitungen

Cave: „Intelligente“ Auswertung der Gipfel!

man bei niedriger Blitzintensität nur die positive ► b-Welle (Abb. 3a, oben). Sie spiegelt die Aktivität der Stäbchenbipolarzellen wider. Früher wurde angenommen, dass die b-Welle indirekt über die Müller-Zellen vermittelt wird [57], neuere Hinweise lassen hingegen vermuten, dass die dunkeladaptierte b-Welle direkt von den Stäbchenbipolarzellen generiert wird [46, 68, 75]. Eine normale b-Welle bei niedriger Blitzintensität erlaubt den Rückschluss auf eine regelrechte Funktion der Stäbchen, weil sonst die Bipolarzellen gar nicht angesteuert würden. Für die b-Welle stellten Hood u. Birch ein quantitatives Modell vor [28].

Bei hohen Blitzintensitäten sieht man vor der positiven b-Welle die negative a-Welle (Abb. 3a, unten). Sie entsteht in den Außensegmenten der Stäbchen. Warum ist dann bei niedrigen Blitzintensitäten nicht auch eine a-Welle sichtbar? Das elektrische Signal stellt ein Summenpotenzial dar, das nach Überlagerung vieler, auch unterschiedlich gepolter Signale als „Nettoeffekt“ übrig bleibt. Die ► a-Welle ist eigentlich ein lang dauerndes negatives Signal, das bei schwachen Blitzen durch die größere positive b-Welle überdeckt wird. Bei hohen Blitzintensitäten tritt die a-Welle zunehmend früher auf (für die Rezeptoren gilt: je heller, desto schneller) und wird deshalb vor der b-Welle sichtbar. Neuere Arbeiten (Übersicht bei [29]) haben einen detaillierten quantitativen Zusammenhang zwischen der Stäbchenphototransduktionskaskade und dem Beginn der a-Welle hergestellt.

Bei der ► Ausmessung der ERG-Ableitungen wird folgendermaßen vorgegangen: Die Amplitude der negativen a-Welle wird von der dem Blitz vorausgehenden Nulllinie zum negativen Tal gemessen. Die Amplitude der b-Welle reicht vom Tal der a-Welle bis zum darauf folgenden positiven Gipfel. Dieser kann allerdings insbesondere bei schwächeren Lichtreizen (d. h. längere Gipfelzeiten) durch einen als Schreckreaktion auf den Blitz auftretenden Lidschlag gestört sein. Hier wie auch bei allen

ERG bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit (CSNB)

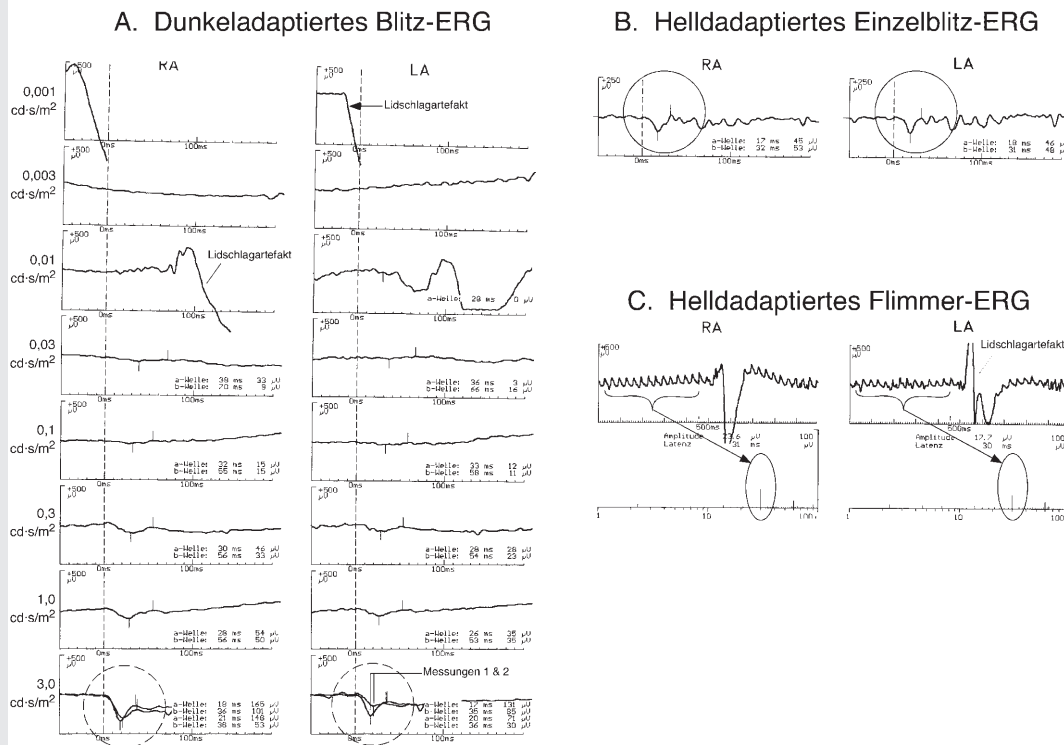


Abb. 5a,b ▲ **Blitz-ERG bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit (CSNB).** Bei dieser Erkrankung ist die Signalweiterleitung von den Stäbchen auf die Bipolarzellen gestört. Im ERG ist daher bei der höchsten Blitzintensität (a, unten gestrichelt eingekreist) die a-Welle normal. Die b-Welle hingegen ist stark reduziert und ihre Amplitude bleibt niedriger als die der a-Welle (=negatives ERG).
b Die Zapfenantwort ist zwar klein, liegt aber noch im Normbereich

anderen elektrophysiologischen Maßen gilt, dass man die Gipfel „intelligent“ auswerten sollte: Nicht auf das genaue Maximum bzw. Minimum setzt man den Marker, sondern auf eine Kurve, die man sich mit geeigneter Glättung (relativ scharf bei der a-Welle, weicher bei der b-Welle) durch die vom Artefakt überlagerte Messkurve hindurchdenkt. Die Gipfelzeiten der a- und b-Welle reichen vom Beginn des Lichtblitzes bis zur Spitze der a-Welle bzw. der b-Welle.

Bei der Ableitung des dunkeladaptierten ERGs sind mindestens 2 Blitzintensitäten erforderlich: eine schwache für die ▶ **Stäbchenantwort** und eine hohe für die ▶ **kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort**. Wenn technisch möglich, sollten weitere Lichtblitze unterschiedlicher Intensität benutzt werden (Abb. 3a). Im Bereich des klinischen ERGs nehmen die Amplituden mit Zunahme der Lichtintensität zu, die Gipfelzeiten dagegen ab. Damit lassen sich die Kennlinien „Amplitude gegen Blitzintensität“ bzw. „Gipfelzeit gegen Blitzintensität“ sowohl der a- als auch der b-Welle von der Schwelle bis zum Sättigungsbereich darstellen. Wenn eine starke Lichtabsorption in den Medien (dichte Katarakt, Glaskörperblutung) vorliegt, so sind bei intakter Netzhaut diese Kennlinien nach rechts, d. h. zu höheren Blitzintensitäten hin verschoben, da das Licht gefiltert wird. Bei flächigen Netzhautschäden ist hingegen die Amplitudenkennlinie vertikal kleiner, da weniger Generatoren zum Signal beitragen [11]. Nicht selten (z. B. bei einer Glaskörperblutung mit Netzhautablösung nach Trauma) kommt allerdings eine Kombination beider Effekte vor.

Das dunkeladaptierte ERG ist zur ▶ **Abschätzung und Lokalisierung generalisierter Netzhautfunktionsstörungen** unterschiedlicher Ursache von Bedeutung. Bei einem Schaden der Stäbchen (z. B. Retinitis pigmentosa [Abb. 4], Luesretinopathie) kommt es zu einer Reduktion von a- und b-Wellen, weil die verminderte Funktion der Rezeptoren keine normalen Potenziale der Bipolarzellen ermöglicht. Bei einem Funktionsverlust der inneren Netzhautschichten (z. B. hereditäre Retinoschisis mit Spaltung der Netzhaut im Bereich der Bipolarzellen, Transmissionsstörung bei kongeni-

Bei der Ableitung des dunkeladaptierten ERGs sind mindestens 2 Blitzintensitäten erforderlich.

- ▶ **Stäbchenantwort**
- ▶ **Kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort**

- ▶ **Abschätzung und Lokalisierung generalisierter Netzhautfunktionsstörungen**

► „Negatives ERG“

Schwierig ist die Beurteilung des ERGs bei hoher Myopie.

Klinische Relevanz für die oszillatorischen Potenziale nicht gesichert.

► Zapfenfunktion

Flimmer-ERG stellt eine rein zapfenvermittelte Antwort dar.

Amplitudenmessung

► Fourier-Analyse

► Farbfilter

Helladaptiertes ERG erlaubt eine Beurteilung der Zapfenfunktion.

taler stationärer Nachtblindheit (CSNB; Abb. 5) oder Zentralvenenverschluss ist dagegen nur die b-Welle reduziert bei normaler a-Welle. Diese Konstellation wird auch mit dem Begriff ► „negatives ERG“ bezeichnet. Schwierig ist die Beurteilung des ERGs bei hoher Myopie, da dabei die Amplituden aufgrund der veränderten Potenzialübertragung in langen Augen sehr oft reduziert sind und es nicht immer möglich ist zu entscheiden, ob zusätzlich zur Myopie noch eine andere Netzhautfunktionsstörung vorliegt.

Oszillatorische Potenziale

Auf der aufsteigenden Flanke von der a- zur b-Welle im dunkeladaptierten ERG sitzen kleine schnelle Auslenkungen, die bei den normalen Filtereinstellungen fast nicht zu sehen sind (Abb. 3b, unten). Ähnliche Überlagerungen finden sich bei der b-Welle des helladaptierten ERGs. Filtert man (in der Regel beim dunkeladaptierten ERG) die Signale so, dass nur schnelle Auslenkungen, d. h. hohe Frequenzen über 100 Hz sichtbar bleiben, so sieht man eine Folge von Wellen, die als oszillatorische Potenziale bezeichnet werden (Abb. 3b oben, eingekreist). Ihr Ursprung ist nicht genau bekannt, man vermutet ihn im Bereich der Amakrin- und/oder Horizontalzellen.

Bei diabetischer Retinopathie können die oszillatorischen Potenziale verändert sein und möglicherweise eine beginnende proliferative Verlaufsform frühzeitig anzeigen. Eine zuverlässige Einzelfalldiagnostik ist damit jedoch nicht möglich. Eine klinische Relevanz ist für die oszillatorischen Potenziale nicht gesichert.

Helladaptiertes Einzelblitz- und Flimmer-ERG

Bei höherer Blitzintensität in Dunkeladaptation mischt sich die Aktivität von Stäbchen und Zapfen. Um die ► Zapfenaktivität separat nachzuweisen, können die Stäbchen durch ein dauernd leuchtendes Hintergrundlicht gesättigt werden. Dabei sollte wegen Anpassungsprozessen in den Zapfensystemen die Helladaptation mindestens 10 min dauern. Ein einzelner Blitzreiz in dieser Situation löst ein kleines helladaptiertes (photopisches) ERG aus (Abb. 3c, oben). Während es im Stäbchensystem nur depolarisierende (ON-)Bipolarzellen gibt, existieren im Zapfensystem depolarisierende (ON-) und hyperpolarisierende (OFF-)Bipolarzellen. Die „b-Welle“ des helladaptierten ERGs ist als Rest einer fast auslöschenden Überlagerung der Potenziale hyper- und depolarisierender Bipolarzellen anzusehen [69].

Werden die Blitze mit einer Frequenz von 30 Hz schnell hintereinander dargeboten (geflickert), können die langsameren Stäbchen dieser hohen Frequenz nicht mehr folgen. Das Flimmer-ERG stellt somit eine rein zapfenvermittelte Antwort dar (Abb. 3c). Die Amplituden des Flimmer-ERGs kann man vom Tal zum Gipfel messen. Die Gipfelzeit reicht vom Blitzbeginn bis zum ersten Gipfel. Wenn technisch möglich, ist es ideal, zur Amplitudenbestimmung die sog. ► Fourier-Analyse einzusetzen [10, 56]; sie mittelt automatisch über eine ganze Folge von Gipfeln. Dabei ist es sinnvoll, den ausgewerteten Bereich auf ein Gebiet ohne Augenbewegungsüberlagerung einzuschränken (s. waagerechte, geschwungene Klammer in Abb. 3c). Die Amplitude der Fourier-Analyse hat aus Definitionsgründen den halben Wert einer Tal-Gipfel-Messung.

Mithilfe von ► Farbfiltern kann man die Aktivität der 3 Zapfentypen trennen. Dies ist allerdings nur bei einigen Sonderformen von Netzhautdystrophien von diagnostischer Relevanz [35, 43]. Um Stäbchen- und Zapfenaktivität getrennt zu untersuchen, sind Farbfilter nicht erforderlich.

Das helladaptierte ERG erlaubt eine Beurteilung der Zapfenfunktion z. B. bei Zapfendystrophien (Abb. 6) oder bei toxischen Netzhautfunktionsstörungen (z. B. Chloroquin, [35]). Bei Existenz pathologischer Befunde der Makulafunktionstests (mERG, PERG) ist das helladaptierte ERG entscheidend für die Beurteilung, ob nur eine Makulaerkrankung oder eine generalisierte Zapfenfunktionsstörung vorliegt.

Ganzfeld-ERG: häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

- Unzureichende Dauer und Intensität von Dunkel- und Helladaptation
- Fehlende Mydriasis

ERG bei Zapfendystrophie

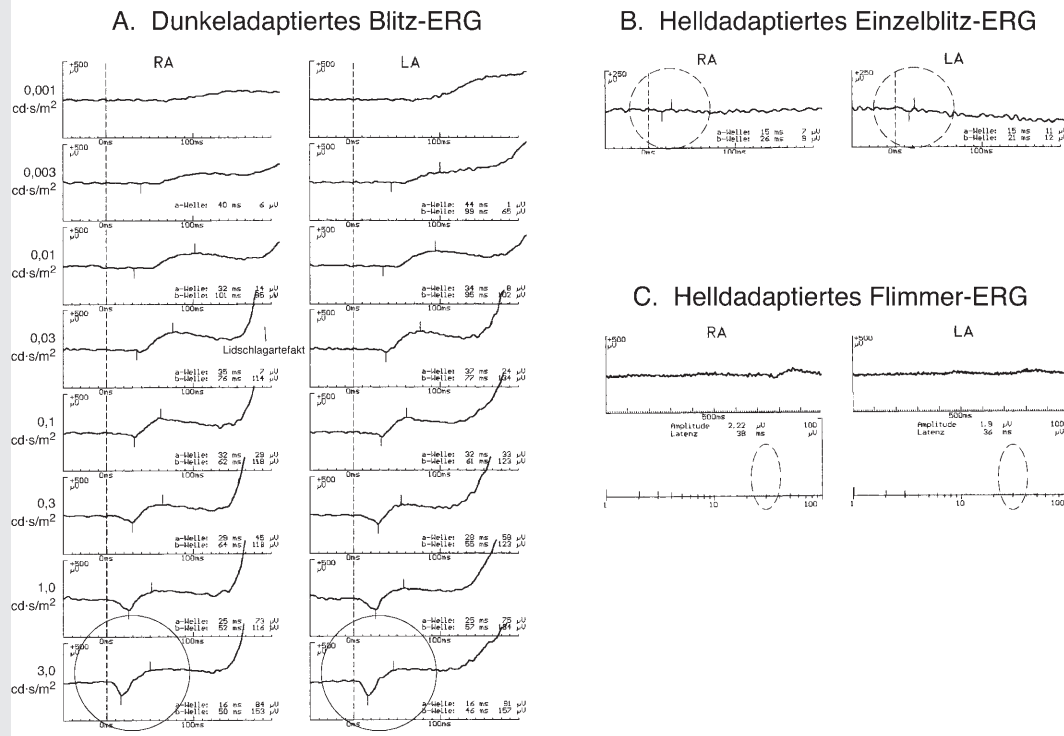


Abb. 6a–c ▲ **Blitz-ERG bei Zapfendystrophie.** Die Zapfendystrophie beginnt mit einer Funktionsstörung der Zapfen. Im Verlauf kann die progrediente Störung auf die Zapfen begrenzt bleiben oder die Stäbchen ebenfalls betreffen (=Zapfen-Stäbchen-Dystrophie). a Im ERG ist die Maximalantwort (eingekreist) klein, da der Beitrag der Zapfensignale fehlt. Die Amplitude liegt noch innerhalb des 95%-Normbereiches. Die Zapfenantwort im helladaptierten Einzelblitz-ERG (b) und im Flimmer-ERG (c) fehlt fast völlig. Da bei Zapfendystrophien morphologische Netzhautveränderungen häufig fehlen oder erst spät im Verlauf auftreten, ist eine Diagnose oft nur mit dem ERG möglich

- ▶ Ungenügender Elektrodensitz, Verrutschen der Elektroden während der Messung
- ▶ Überlagerte Augenbewegungen (Nystagmus)
- ▶ Geschlossene Augen (bei Ableitung oder Helladaptation)
- ▶ Refraktionskorrektur ist nicht erforderlich
- ▶ Ganzfeld-ERG: Indikationen
- ▶ Erstdiagnose, Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle hereditärer Netzhauterkrankungen
- ▶ Früherkennung toxischer Netzhautschäden
- ▶ Verlaufs- und Therapiekontrolle bei einzelnen Netzhauterkrankungen
- ▶ Unklare Visusminderungen oder Gesichtsfeldausfälle (nach VEP und mERG)
- ▶ Prüfung auf Simulation und Aggravation (nach VEP, PERG und mERG)

Multifokales ERG (mERG) – Makulafunktion

(ISCEV-Norm: liegt noch nicht vor, sie wird z.Z. erarbeitet.)

Die multifokale Messtechnik geht auf Arbeiten von Marmarelis u. Marmarelis [50] zurück und wurde von Sutter für visuelle Anwendungen erstmals eingesetzt [16, 72]. Sie beruht auf einer orthogonalen Folge von Reizmustern (basierend auf einer „m-Sequenz“), die es erlaubt, „quasisimultan“ zu stimulieren und aus dem Signal einer einzigen Messelektrode eine ▶ **ortsaufgelöste Funktionskartierung** zu errechnen. Der theoretische Hintergrund ist sehr komplex [79] und kann hier nicht genauer dargestellt werden. Unter multifokalen Reizbedingungen können Stäbchen, Zapfen, Bipolarzellen und Ganglienzellen zur Reizantwort beitragen [89].

▶ Funktionskartierung

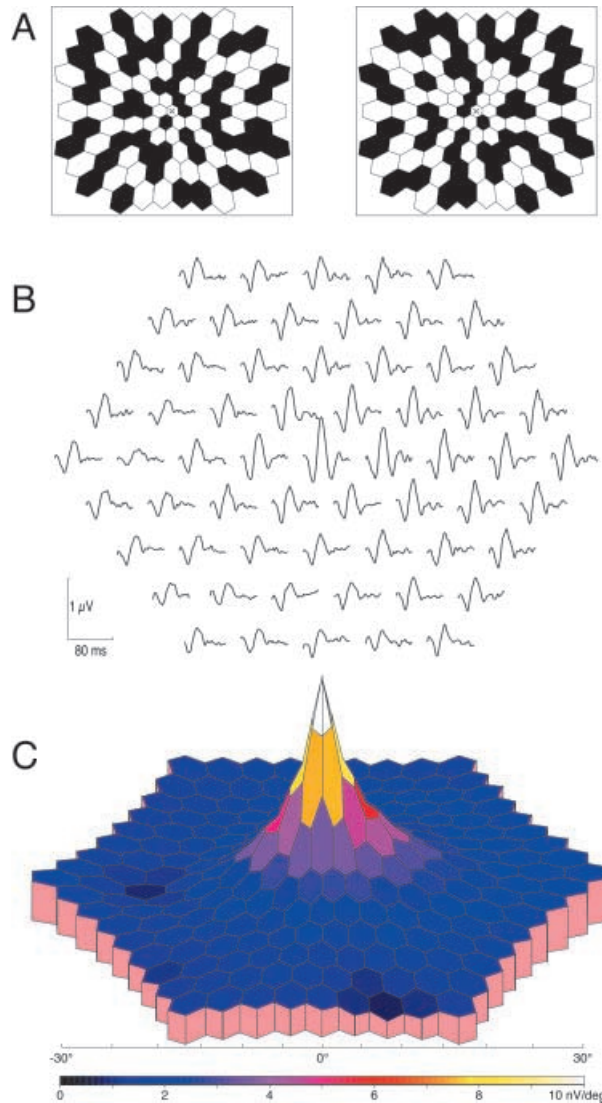


Abb. 7 ▲ a Beispiele für aufeinander folgende Reizmuster beim multifokalen ERG. Etwa 40.000 verschiedene derartige Muster folgen in einer 8-Minuten-Ableitung aufeinander. b Normales multifokales ERG in Darstellung der regionalen Reizantwortkurven. c 3-D-Darstellung

Durch Wahl des Reizes Unterscheidung verschiedener Zelltypen.

Durch die Wahl eines geeigneten Reizes kann zwischen diesen Zelltypen unterschieden werden:

- ▶ Reize mit hoher Wiederholrate und hoher Leuchtdichte unterdrücken die Stäbchenantwort.
- ▶ Nur Reize mit Musterwechsel bei gleich bleibender mittlerer Helligkeit isolieren die Ganglienzellantwort.
- ▶ Lokale Blitzreize aktivieren Zapfen und Bipolarzellen [24].

▶ Multifokale lokale Blitzreizung

Klinisch-diagnostisch eingesetzt wird derzeit eine ▶ multifokale lokale Blitzreizung, die die Summe der Potenziale von Zapfen und Zapfenbipolarzellen darstellt.

Die elektrische Summenantwort der Netzhaut wird wie beim Ganzfeld-ERG über eine Korneaelektrode abgeleitet. Die multifokalen Stimuli werden auf einem Monitor dargeboten. Dabei wird mit einem Reizfeld von 61 oder 103 Sechsecken (Größe $\approx \pm 30^\circ$) durch schnellen Wechsel der Sechsecke zwischen schwarz oder weiß ein Reizmuster erzeugt (Abb. 7a). Dabei bleibt die mittlere Helligkeit des Monitors konstant. Der Helligkeitswechsel jedes einzelnen Sechsecks erfolgt entsprechend derselben, doch jeweils um einen Schritt verschobenen ▶ m-Sequenz. Diese m-Sequenz ist so gewählt, dass die Reizung jedes Sechsecks unabhängig von allen anderen Sechsecken

▶ m-Sequenz

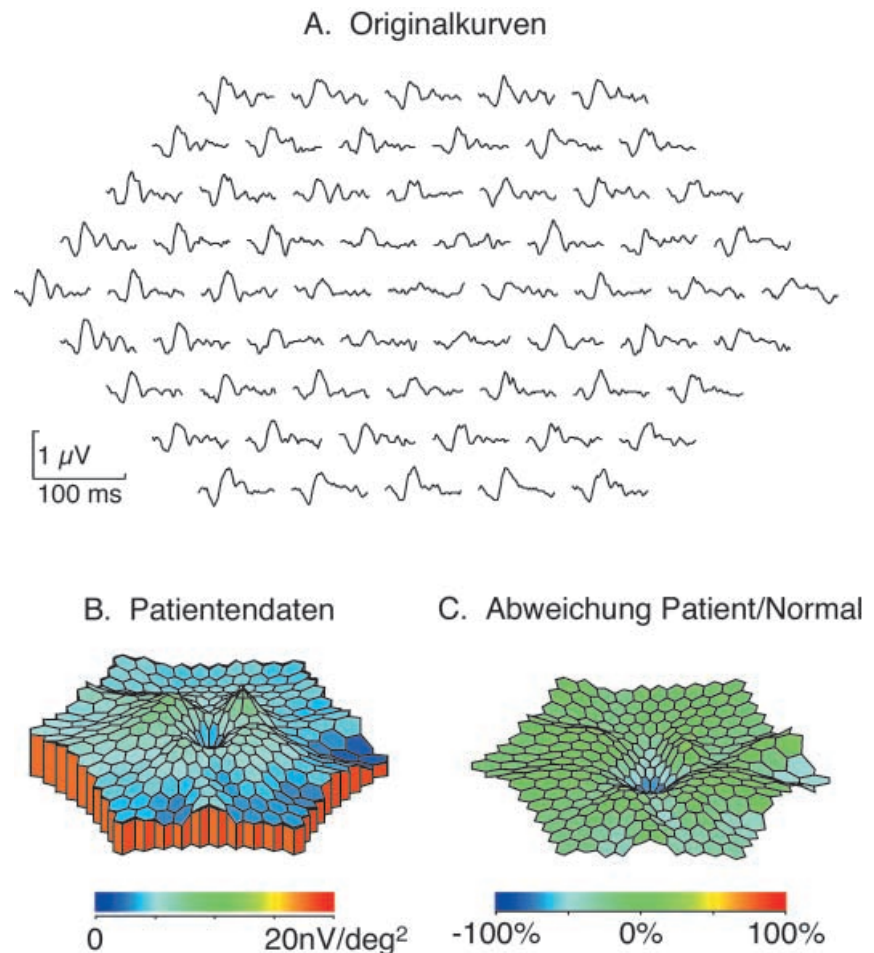


Abb. 8 ▲ Morbus Stargardt. Befund bei einer 17-jährigen Frau mit progredientem Morbus Stargardt, Visus 0,3, relatives Zentralskotom im Gesichtsfeld. Im multifokalen ERG deutliche Amplitudenreduktion am hinteren Pol

ist und alle möglichen Kombinationen bezüglich Zeitablauf und der Nachbarsechsecke ausbalanciert sind. Mit dem Wissen, wann ein Sechseck einen weißen Lichtreiz abgegeben hat, kann hinterher aus den Reizantworten, obwohl sie eine Summe über die ganze Netzhaut darstellen, auf den Anteil jedes einzelnen Sechsecks zurückgerechnet werden. Die Untersuchung wird in der Regel in mehrere Abschnitte von ca. 30 s Dauer geteilt, die gesamte Messzeit beträgt, abhängig von den genauen Messparametern, 5–10 min.

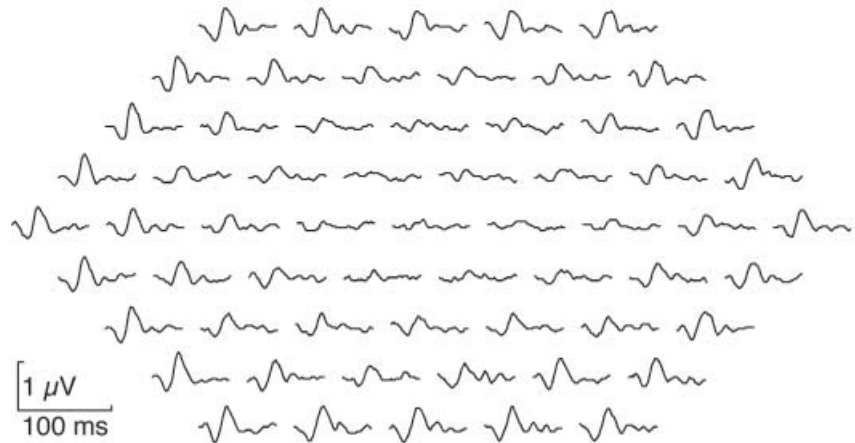
Die Darstellung erfolgt zunächst als Überblick über die Messkurven jedes einzelnen Sechsecks. Da die Fläche der einzelnen Blitzsechsecke umgekehrt proportional zur Photorezeptordichte gewählt wurde (Abb. 7a), ergeben sich normalerweise überall etwa gleich große Kurven (Abb. 7b). Diese Messkurven lassen sich nun verschiedenartig auswerten (z. B. in Gruppen konzentrischer Ringe um die Makula zusammenfassen). Häufig wird eine farbige ► **3-D-Darstellung** gewählt, die das Ergebnis auf den ersten Blick auch einem Laien verständlich darstellen soll (Abb. 7c). Bei der 3-D-Darstellung wird durch die Fläche der einzelnen Blitzsechsecke dividiert. Wenn zur Berechnung der lokalen Antwortstärke aus dem Kurvenverlauf statt einer Tal-Gipfel-Auswertung ein bestimmtes Berechnungsverfahren (Skalarprodukt mit einem Normalmuster [„template“]) angewendet wird, lässt sich u. U. selbst aus schlechten Originalkurven eine eindrucksvolle 3-D-Darstellung gewinnen. Deswegen ist die Betrachtung der Originalmesskurven bei keinem Verfahren so wichtig wie beim mERG.

Die derzeit klinisch eingesetzte lokale Blitzreizung im mERG misst die Funktion von Photorezeptoren und Bipolarzellen am hinteren Pol. Das mERG ist eine wichtige Ergänzung zum Ganzfeld-ERG, an dem die Makula nur einen sehr gerin-

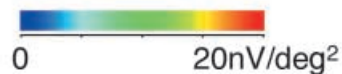
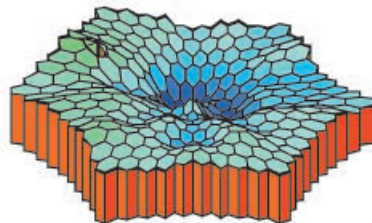
► 3-D-Darstellung

Betrachtung der Originalmesskurven ist beim mERG entscheidend.

A. Originalkurven



B. Patientendaten



C. Abweichung Patient/Normal

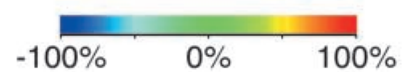
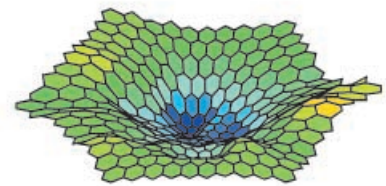


Abb. 9 ▲ **Zentrale Zapfendystrophie.** Befund bei einer 29-jährigen Frau mit progredientem Visusverlust bei normalem Fundus. Das Ganzfeld-ERG war normal, Farbsinntests und zentrales Gesichtsfeld wiesen auf eine zentrale Zapfenfunktionsstörung hin, die sich im multifokalen ERG durch die vorwiegend zentral reduzierten Zapfenpotenziale nachweisen lässt

► Kombination von Ganzfeld-ERG und mERG

Differenzierung zwischen regionalen Makulaerkrankungen und generalisierten Netzhautfunktionsstörungen.

gen Anteil hat. Die ► **Kombination von Ganzfeld-ERG und mERG** erlaubt die Differenzierung zwischen regionalen Makulaerkrankungen und generalisierten Netzhautfunktionsstörungen (z. B. Zapfen- vs. Makuladystrophie, [40]; Abb. 8). Eine wesentliche Bedeutung hat das mERG bei der Früherkennung z. B. eines Morbus Stargardt, weil bereits bei noch morphologisch unauffälliger Makula pathologische Veränderungen im mERG vorliegen und so eine Abgrenzung zu „funktionellen“ Sehstörungen eindeutig möglich ist (Abb. 9). Toxische Makulopathien sind ebenfalls frühzeitig im mERG zu entdecken [41, 67]. Darüber hinaus ist das mERG eine wichtige Ergänzung zum VEP und PERG bei der Lokalisierung der Ursache unklarer Sehstörungen.

mERG: häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

- Elektrodensitz, Herausfallen der Elektrode während der Messung
- Mangelhaft kontrollierte Helligkeit des Reizbildschirms
- Überlagerte Augenbewegungen (Nystagmus)
- Medientrüben (Korrektur nicht so wichtig wie bei PERG/VEP, [59])
- Geschlossene Augen
- Mangelnde Mitarbeit bei Simulation/Aggravation
- Falscher Abstand

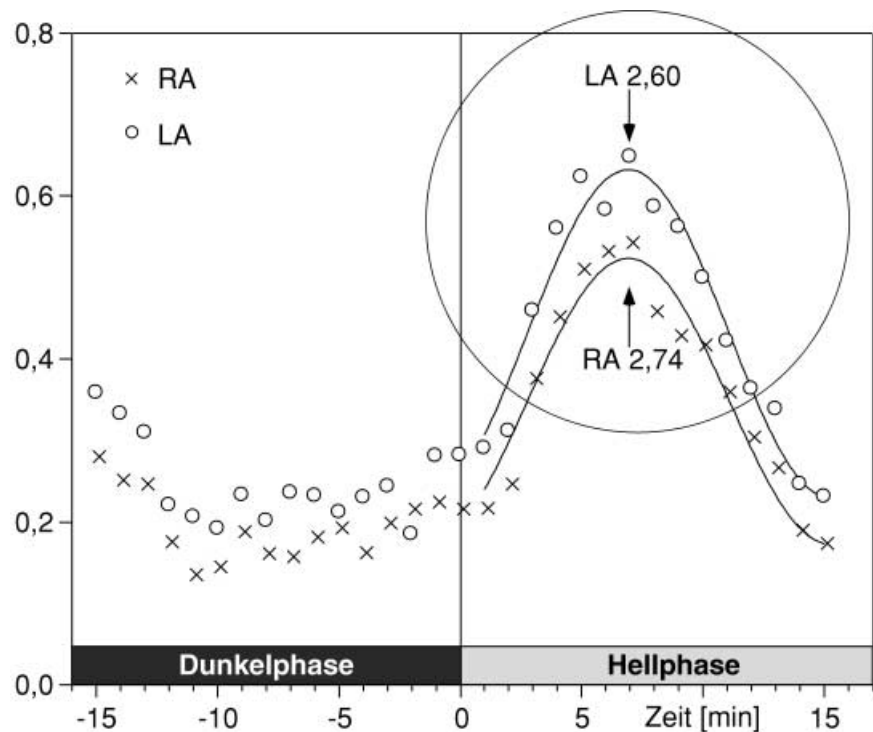


Abb. 10 ▲ Normales EOG. Abnahme des Bestandspotenzials während Dunkeladaptation und deutlicher Hellgipfel nach Hellsprung. Jeder Messpunkt (Kreis oder Kreuz) ist der Mittelwert von 15 Sakkaden

mERG: Indikationen

- ▶ Früherkennung von makulären Funktionsstörungen, u. U. bei normaler Morphologie
- ▶ Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle hereditärer Netzhauterkrankungen
- ▶ Früherkennung toxischer Netzhautschäden (Chloroquin)
- ▶ Unklare Visusminderungen oder Gesichtsfeldausfälle
- ▶ Differenzialdiagnose retinaler/postretinaler Schäden in Verbindung mit dem VEP
- ▶ Simulation/Aggravation in Verbindung mit dem VEP

Elektrookulogramm (EOG) – Pigmentepithelfunktion

(ISCEV-Norm: im Internet verfügbar unter www.iscev.org; [52, 53].)

Die Photorezeptoren werden von dem die Außensegmente weitgehend einhüllenden Pigmentepithel ernährt, das seinerseits von Ionenpumpen über die Bruch-Membran hinweg versorgt wird. Es entsteht dadurch über dem relativ hohen elektrischen Widerstand der Bruch-Membran ein elektrisches Potenzial, das ca. 6 mV von der Kornea (positiv) zum hinteren Pol beträgt. Dieses sog. ▶ **Bestandspotenzial** ändert seine Höhe mit Stoffwechselanforderungen der Photorezeptoren. Während die lichtabhängigen Reizantworten bei den anderen elektrophysiologischen Methoden in einem Zeitraum von ca. 10–100 ms nach dem Lichtreiz auftreten, erreicht das Bestandspotenzial seinen ersten Gipfel erst nach etwa 7 min.

Zur ▶ **Messung des Elektrookulogramms** werden dicht neben die Augen an den Lidwinkeln Hautelektroden geklebt (Abb. 2). Beim Hin- und Herblicken entsteht aus dem Bestandspotenzial an den Elektroden eine wechselnde Potentialdifferenz, das EOG [53]. Zur Messung seiner Modulation durch Rezeptoraktivität wird aus historischen Gründen einer der beiden folgenden Lichtabfolgen durchlaufen:

1. Präadaptation an die Raumhelligkeit 15 min, 15 min Dunkelphase mit sofortiger vollständiger Dunkelheit (EOG-Dunkeltal), dann 15 min Hellphase (Abb. 10),
2. Präadaptation an die Raumhelligkeit; 15 min Dunkelphase mit langsamem Absinken der Helligkeit, 30 min Hellphase.

▶ Bestandspotenzial

▶ Messung des Elektrookulogramms

Lichtreize beim EOG

ERG und EOG bei Morbus Best

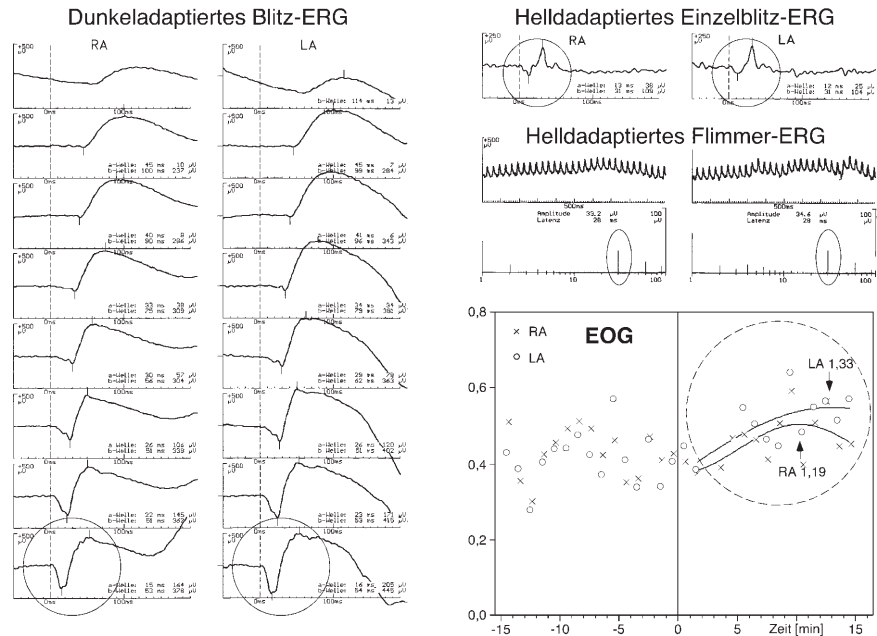


Abb. 11 ▲ ERG und EOG bei Morbus Best. Es liegt die typische Morbus-Best-Kombination vor: Im Ganzfeld-ERG sind die Stäbchen- und Maximalantwort (links) und die Zapfenantwort (rechts oben) normal. Der Hellanstieg im EOG ist stark reduziert

Wichtig: Plötzlicher Hellsprung bei dunkeladaptierter Netzhaut.

► Hellgipfel

Amplitude des Hellgipfels im Verhältnis zum vorhergehenden Dunkeltal.

► Arden-Quotient

EOG abhängig von der Photorezeptorfunktion.

EOG meist dem ERG unterlegen.

► Morbus Best

► Siebtest für Chloroquin-Schäden

Registrierung der Augenbewegungen mit dem EOG.

Wichtig ist bei beiden Protokollen der plötzliche Hellsprung bei dunkeladaptierter Netzhaut. Während der Dunkel- und Hellphase werden in regelmäßigen Abständen Sakkaden über einen festen, meist durch Leuchtdioden vorgegebenen Blickwinkel ausgeführt und die Amplitude des EOGs gemessen. Diese Amplitude steigt normalerweise 6–8 min nach dem Hellwerden auf ein Maximum (► „Hellgipfel“) an, um dann wieder abzufallen. Die Amplitude des Hellgipfels im Verhältnis zum vorhergehenden Dunkeltal (► „Arden-Quotient“) wird wegen der hohen interindividuellen Variabilität der absoluten Werte des Bestandpotenzials als Prozentwert relativ zum Dunkeltal angegeben. Unter der Voraussetzung einer normalen Photorezeptorfunktion ist der Arden-Quotient ein Maß für die Funktion des Pigmentepithels. Falls die Photorezeptoren geschädigt sind (z. B. bei Retinitis pigmentosa), ist auch der Hellgipfel im EOG reduziert, ohne dass eine isolierte Beurteilung der Pigmentepithelfunktion möglich ist. Wegen der Abhängigkeit des EOGs von der Photorezeptorfunktion hat man nach lichtunabhängigen Verfahren zur Untersuchung der Pigmentepithelfunktion gesucht (z. B. Acetazolamid-induzierte Modulation des Bestandpotenzials), jedoch haben diese Verfahren keine klinische Bedeutung erlangt.

Der Hellanstieg im EOG ist reduziert oder fehlend bei zahlreichen Erkrankungen des Photorezeptor-Pigmentepithel-Komplexes. Wegen der Wechselwirkung zwischen diesen Zellen sind reine Pigmentepithelerkrankungen ohne Rezeptorfunktionsstörung selten. Bei den meisten dieser Erkrankungen erlaubt das Ganzfeld-ERG eine bessere Differenzierung der Funktionsstörungen und ist daher dem EOG vorzuziehen [36]. Wesentliche Bedeutung hat das EOG nur in der

► Diagnostik des Morbus Best (Abb. 11), insbesondere bei der Entdeckung morphologisch unauffälliger Genträger: Das EOG zeigt bei nahezu allen Genträgern einen reduzierten Hellanstieg, das Ganzfeld-ERG ist dagegen auch bei Vorliegen einer sichtbaren Makulaläsion normal. Allerdings lässt sich im letzteren Fall im mERG eine regionale Zapfenfunktionsstörung nachweisen. Als weitere Indikation wird häufig das EOG als ► Siebtest für Chloroquin-Schäden genannt, jedoch sind Farbensehen, zentrales Gesichtsfeld und mERG hier möglicherweise empfindlicher.

Statt mit dem EOG die Lichtabhängigkeit des Bestandpotenzials und damit die Pigmentepithelfunktion zu prüfen, kann man bei konstanten Lichtverhältnissen das EOG auch zur Registrierung der Augenbewegungen einsetzen. Da dies häufig zur Mes-

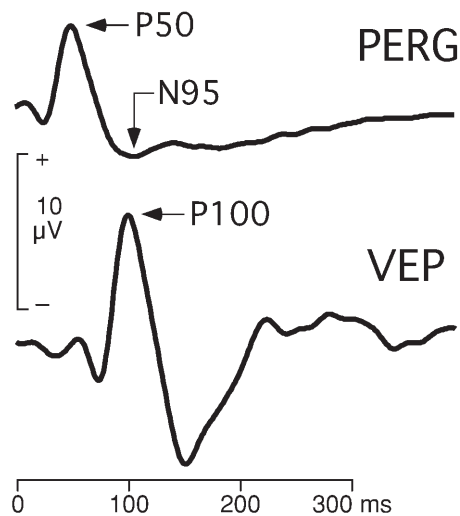


Abb. 12 ◀ Normales PERG und VEP. Bei einem Musterumkehrreiz (Leuchtdichte 45 cd/m², Kontrast 98%, Karogröße 0,8°) wurde simultan ein PERG (oben) und ein kortikales VEP (unten) abgeleitet. Die wesentlichen Gipfel (P50 und P100) sind deutlich erkennbar

▶ Elektronystagmographie

sung des Nystagmus verwendet wird, heißt diese Methode ▶ „Elektronystagmographie“ (ENG).

EOG: Häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

- ▶ Mangelnde Hell- und Dunkeladaptation
- ▶ Vergessene Mydriasis (falls Normpopulation in Mydriasis gemessen)
- ▶ Ungenügender Elektrodenkontakt zur Haut
- ▶ Mangelnde Mitarbeit beim Ausführen der Sakkaden
- ▶ Patient verfolgt die Blickziele mit Kopfbewegungen
- ▶ Nystagmus
- ▶ Unzureichende Fixationsfähigkeit zum Ausführen der vorgegebenen Sakkaden

EOG: Indikationen

- ▶ Morbus Best, insbesondere zur Entdeckung klinisch gesunder Genträger

Pattern-ERG (PERG, Muster-ERG): Ganglienzellfunktion

(ISCEV-Norm: im Internet verfügbar unter www.iscev.org; [6].)

Werden als Sehreiz bei neutraler Pupille nicht Lichtblitze, sondern ▶ **Muster** angeboten (z. B. Schachbrettmuster), bei denen sich die hellen und dunklen Bereiche vertauschen und damit die mittlere Helligkeit gleich bleibt, so heben sich die lokalen Ein- und Aus-Komponenten des Blitz-ERGs offenbar gegeneinander auf. Es bleibt ein Signal übrig, das durch jede Reizumkehr erzeugt wird und das sehr wahrscheinlich in den retinalen Ganglienzellen entsteht [5, 19, 49, 70, 88]. Damit ist das PERG ein Maß für die Ganglienzellfunktion. Im Gegensatz zur Katze [49] geht beim Menschen auch bei vollständiger Sehnervenatrophie das PERG nicht ganz verloren, es bleibt eine Restamplitude von 20–30% [5, 22, 27]. Da die Amplitude des PERG mit 1–5 µV sehr klein ist und anfällig gegenüber Störungen durch Muskelpotenziale und Augenbewegungen, muss die beim VEP weiter unten erklärte Mittelungstechnik („Averagen“) angewendet werden.

Ein typisches PERG (Abb. 12) weist ein Potenzialminimum bei ca. 35 ms auf, einen Gipfel bei 50 ms („P50“) und ein weiteres Tal bei 95 ms („P95“). Es wird berichtet, dass sich bei bestimmten Erkrankungen die P50- und die N95-Komponente unterschiedlich verhalten [26] und sie möglicherweise teils unterschiedliche Generatoren haben. (Nach Holder [27] spiegelt die P50-Komponente zu 30% die Netzhautfunktion wider, zu 70% wie die N95 die Optikusfunktion. Holders Nomenklatur kann missverständlich sein: Mit „Verlust der N95“ ist gemeint, dass die Amplitude von N95 nicht mehr größer als die von P50 ist. Eine solche Aussage kann nur bei sehr aufwendiger, artefaktarmer Ableitetechnik getroffen werden.)

▶ Musterreiz

PERG ist ein Maß für die Ganglienzellfunktion.

P50- und die N95-Komponente.

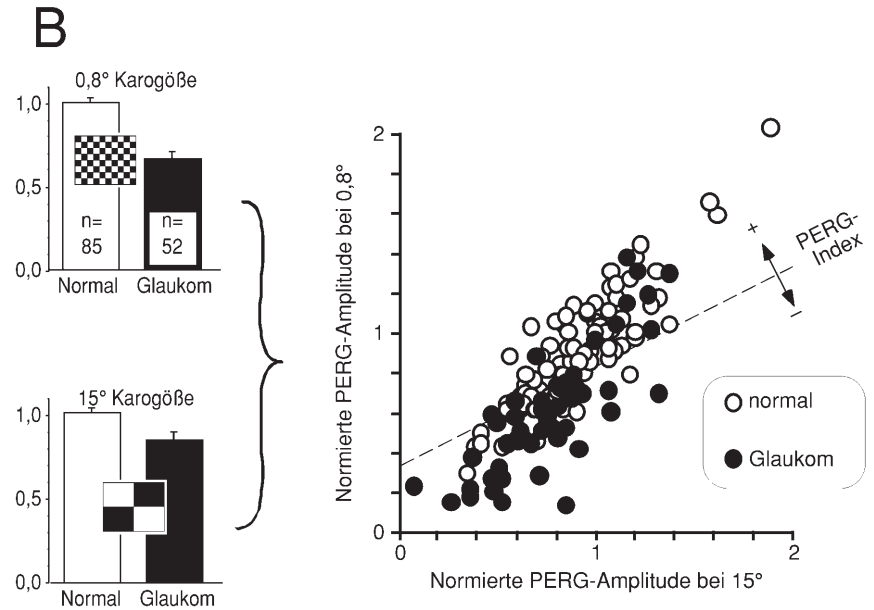
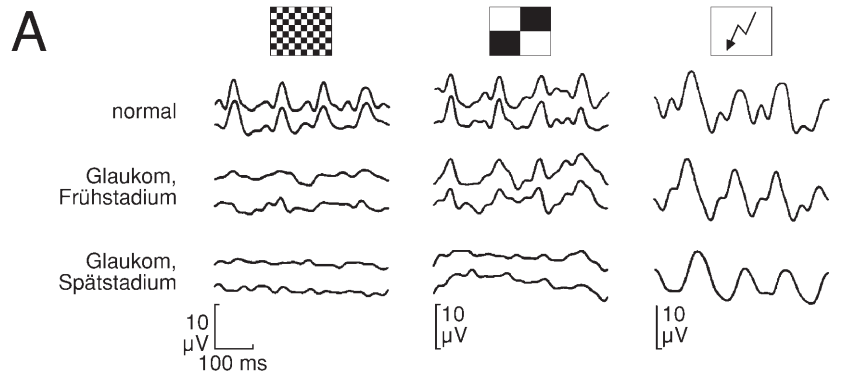


Abb. 13 ▲ **PERG bei Glaukom.** a **PERG (links und Mitte)** sowie **Blitz-ERG (rechts)** bei **Normalpersonen (oben)**, **beginnendem Glaukom (Mitte)** und **fortgeschrittenem Glaukom (unten)**. Bei fortgeschrittenem Glaukom hat die Blitzantwort noch hohe Amplituden, da die Photorezeptoren nicht geschädigt sind, das PERG hingegen ist sowohl bei 0,8° (links) als auch bei 15° Karogröße fast erloschen. Bei beginnendem Glaukom ist das PERG bei 0,8° Karogröße pathologisch und bei 15° normal. b Bei frühen Glaukomstadien ist das PERG spezifisch bei kleinen Karogrößen verändert (links, s. auch Abb. 14a). Dies lässt sich ausnutzen, um trotz der starken Streuung der PERG-Amplituden zwischen Normalpersonen ein Glaukom in sehr frühem Stadium zu erkennen (rechts)

Wichtiger Reizparameter.

► **Karogröße**

PERG ist ein Indikator der Ganglienzellfunktion bei jeder Karogröße.

► **PERG bei 2 Karogrößen**

Der Reiz sollte so kontrastreich und so hell wie möglich sein und beim Musterwechsel seine Helligkeit nicht verändern. Ein wichtiger Reizparameter ist die ► **Karogröße**: Bei ca. 0,8° wird die größte Amplitude erzeugt [8]. Bei kleineren Karos können leicht Fehler durch mangelnde Brillenkorrektur oder mangelnde Akkommodation auftreten, denn dabei nimmt der Kontrast des Netzhautbildes ab, und die Amplitude des PERGs nimmt etwa linear mit dem Kontrast ab [25, 73, 86]. Wenn sehr große Karos (>10°) verwendet werden, spielt die optische Abbildung keine Rolle mehr. Zwar wird vielfach behauptet, dass bei großen Karos nur ein Leuchtdichte-ERG erzeugt wird, aber bei Ganglienzellatrophie nimmt das PERG sowohl bei kleinen wie bei großen Karos stark ab (das Blitz-ERG bleibt dagegen fast unverändert) [5, 22]. Zudem ist die durch laterale Hemmung erklärte Abnahme der menschlichen Sinusgitter-Kontrastschwellenfunktion [85] bei einem Schachbrettreiz durch den Anteil an hohen Ortsfrequenzen auch bei großen Karos gar nicht zu erwarten [84]. Daher ist das PERG ein Indikator der Ganglienzellfunktion bei jeder Karogröße, aber möglicherweise tragen jeweils verschiedene Ganglienzelltypen zum Signal bei [5]. Bei einigen Fragestellungen ist es sinnvoll, das ► **PERG bei 2 Karogrößen** abzuleiten: bei 0,8° und einer sehr großen Karogröße, z. B. 16° (bei der nur noch 4 Karos auf den

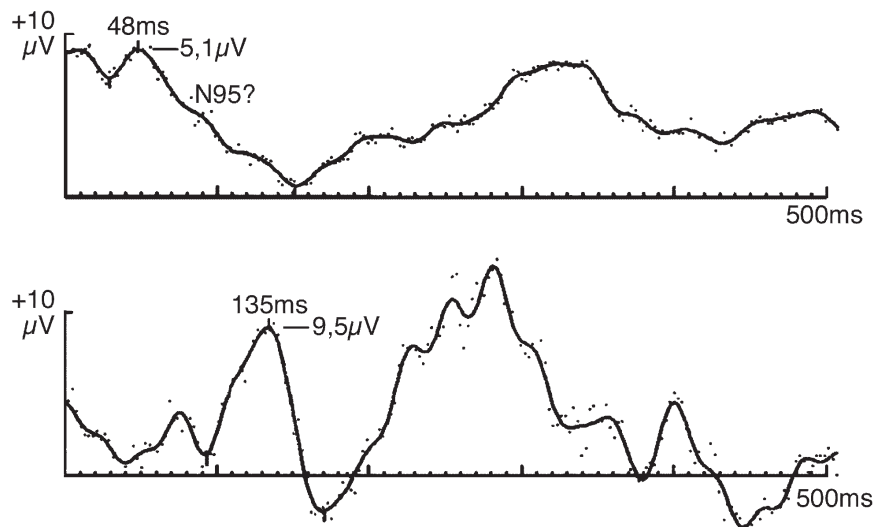


Abb. 14 ▲ Simultane PERG- (oben) und VEP-Ableitung (unten) bei Verdacht auf funktionelle Sehstörung. Das normale PERG (P50, N95 wegen Artefaktüberlagerung nicht erkennbar) zeigt, dass der Patient korrekt fixiert und adaptiert hat, die Ganglienzellen weisen eine normale Funktion auf. Das simultan abgeleitete VEP hingegen zeigt eine stark erhöhte Latenz bei niedriger Amplitude. Somit liegt ein objektives Korrelat der vom Patienten angegebenen Sehstörung vor

Bildschirm passen). Wenn das PERG bei kleinen Karos verändert ist, bei großen aber normal, dann ist entweder die optische Abbildung unzureichend (Refraktion, Katarakt, Akkommodation, Mitarbeit), oder es liegt das typische Schadensmuster eines beginnenden Glaukoms vor (Abb. 13; [7, 34]).

Bei Glaukom ist die Amplitude des PERG hochsignifikant herabgesetzt [7, 12, 18, 55, 60, 64, 65, 76, 77, 81, 83]. Interessanterweise ist bei der einzigen Arbeit, die keine PERG-Reduktion bei Glaukom berichtet [13], das PERG vom Partnerauge als Referenz verwendet worden. Aus heutiger Sicht würde man vermuten, dass sich die nicht-glaukomatösen Partneraugen in einem Glaukomfrühstadium befanden, bei dem das PERG auch schon verändert war, sodass die Glaukomveränderungen in der Seitendifferenz nicht zum Ausdruck kamen.

Sinnvoll kann das PERG v. a. in der ► **Frühdagnostik des Glaukoms** sein, für die Verlaufskontrolle ist das Gesichtsfeld geeigneter. Eine Früherkennung ist v. a. deshalb sinnvoll, weil Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (okuläre Hypertension) nur in 1% pro Jahr tatsächlich ein Glaukom entwickeln [3, 17, 33, 48, 61, 80]. Das PERG kann sehr früh Ganglienzellschäden anzeigen [62, 82], doch wird eine Einzelfalldiagnostik erschwert durch die sehr starke interindividuelle Variabilität [58]. Da sich ein beginnendes Glaukom v. a. bei niedrigen Karogrößen ($0,4^\circ$ – $1,6^\circ$) auswirkt und bei hohen (z. B. 15°) nicht [7, 34, 45], ist es sinnvoll, das PERG bei mehreren Karogrößen zu vergleichen, z. B. indem der Quotient der Amplituden bei $0,8^\circ$ und 15° gebildet wird (Abb. 13b, rechts). Da interindividuelle Amplitudenschwankungen multiplikativ sind, d. h. sich mit gleichem Faktor auf alle Messbedingungen auswirken [58], reduziert sich durch Quotientenbildung die Variabilität: In Abb. 13b (rechts) ist erkennbar, dass die Datenpunkte der Normalpersonen in der Nähe der Winkelhalbierenden liegen. Im Verlauf einer unbehandelten oder therapieresistenten Glaukomerkrankung wird der Datenpunkt sich zunächst aus dem Pulk des Normalbereiches nach unten bewegen, später wird auch die Antwort auf 15° -Karos sich reduzieren und der Punkt sich dem Nullpunkt nähern.

Das PERG ist – je nach Ausdehnung des Reizmusters – auch bei zahlreichen Makulaerkrankungen frühzeitig verändert. In Zusammenhang mit dem mERG erlaubt das PERG eine ► **differenzierte Makulafunktionsdiagnostik**: Bei einer Störung der makulären Photorezeptoren oder Bipolarzellen sind mERG und PERG pathologisch verändert, bei einer isolierten Schädigung der Ganglienzellen ist das mERG normal und das PERG pathologisch. Da sich außer beim Glaukom bei den meisten Makulaerkrankungen die Funktionsstörungen in den äußeren Netzhautschichten finden und das mERG darüber hinaus eine Beurteilung der regionalen Verteilung der Funkti-

► Frühdagnostik des Glaukoms

PERG kann sehr früh Ganglienzellschäden anzeigen.

► Differenzierte Makulafunktionsdiagnostik

Bei Störung der makulären Photorezeptoren oder Bipolarzellen sind mERG und PERG pathologisch verändert.

onsausfälle erlaubt, erscheint uns das mERG bei der Diagnostik von Makulaerkrankungen sinnvoller als das PERG.

Bei der Abklärung unklarer Sehstörungen erlaubt das PERG in Kombination mit dem VEP eine Kontrolle der Patientenkooperation (Abb. 14), dies ist beim VEP näher erläutert.

PERG: häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

- ▶ Elektrodensitz, Herausfallen der Elektrode während der Messung
- ▶ Mangelhaft kontrollierte Helligkeit des Reizbildschirms
- ▶ Überlagerte Augenbewegungen (Nystagmus)
- ▶ Medientrübungen (starker Effekt!)
- ▶ Fehlrefraktion (falsche Brille, starker Effekt!)
- ▶ Mangelnde Mitarbeit bei Simulation/Aggravation

PERG: Indikationen

- ▶ Glaukomfrüherkennung
- ▶ Differenzialdiagnose retinaler/postretinaler Schäden in Verbindung mit dem VEP
- ▶ Simulation/Aggravation in Verbindung mit dem VEP

VEP – Funktion der gesamten Sehbahn

(ISCEV-Norm: z.Z. aus Copyright-Schutzgründen nicht im Internet verfügbar; [21].)

Die Abkürzung VEP (oder VECP) steht für „visuell evoziertes (kortikales) Potenzial“. Es wird vornehmlich von den intrazellulären exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen der kortikalen Neurone generiert, wahrscheinlich in den Sehrindenarealen V₁–V₃.

Das EEG (Elektroenzephalogramm) spiegelt eine Massenaktivität der Großhirnrinde wider. Auch die Aktivität des Sehentrums erscheint im EEG, sie ist aber so klein gegenüber dem Hintergrund-EEG, dass die visuelle Aktivität erst nach Mittelung erkennbar wird: Wenn man 100-mal nach jedem Sehreiz das EEG für 0,5 s misst und diese EEG-Segmente mittelt, so hebt sich das immer unterschiedlich verlaufende Hintergrund-EEG etwa zu Null auf. Dagegen werden die nach einem Sehreiz immer gleichartig verlaufenden Potenziale erkennbar: das VEP. Bezüglich der Elektrodenpositionen sollte man sich am internationalen ▶ **10–20-System** orientieren [32, 90, 91].

Als Sehreiz kann ein Blitz verwendet werden, es entsteht das ▶ **Blitz-VEP**. Dessen Kurvenformen sind aber sehr variabel, es ist nur für grobe Fragestellungen geeignet („Kommt überhaupt ein Signal im visuellen Kortex an?“). Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass bei ausgeprägten Medientrübungen u. U. auch kein Blitz-VEP mehr ausgelöst werden kann [39]. Bei Blitzreizen ist es wichtig, dass die Referenzelektrode an Fz und nicht an FPz auf der Stirn gewählt wird, damit nicht das ERG ein VEP vortäuschen kann. Erst Musterreize [20] mit ihrer hohen interindividuellen Reproduzierbarkeit führten zu einem sinnvollen breiten Einsatz des VEPs. Entscheidend bei Musterreizen ist, dass die ortsgemittelte Helligkeit über die Zeit hinweg konstant bleibt.

Zwei Formen der Musterreize sind wichtig: der Musterumkehrreiz und der Muster-ein-Reiz (Muster-Onset-Reiz). Bei ▶ **Musterumkehr** wird typischerweise ein Schachbrettmuster dargeboten, bei dem sich ca. 2-mal pro Sekunde die hellen und dunklen Anteile vertauschen. Wenn gleich viele und gleich große helle und dunkle Karos sichtbar sind, ändert sich dabei die Helligkeit nicht. Die Neurone der Sehbahn werden jedoch spezifisch erregt, weil sich die Lichtverhältnisse bei jeder Musterumkehr an den Kontrastkanten der Karos verändern. Bei ▶ **Muster-Onset** erscheint aus einem homogen grauen Feld ein Schachbrettmuster, bei dem die dunkeln Karos dunkler sind als der Grauton, und die hellen Karos heller, sodass die mittlere Helligkeit gleich bleibt. Für die meisten klinischen Fragestellungen ist der Musterumkehrreiz sinnvoller, da dabei die Reproduzierbarkeit der Amplitude und v. a. der Latenz sowohl intra- als auch interindividuell am besten ist. Es ist sinnvoll, das Muster-VEP mindestens mit 2 verschiedenen Mustergrößen abzuleiten.

Reizsynchronisiertes Mitteln.

- ▶ **10–20-System**
- ▶ **Blitz-VEP**

Bei Blitzreizen Referenzelektrode an Fz orientieren.

Zwei Formen der Musterreize sind wichtig.

- ▶ **Musterumkehr**

- ▶ **Muster-Onset**

Musterumkehrreiz für die meisten klinischen Fragestellungen sinnvoller.

VEP bei NNO im LA

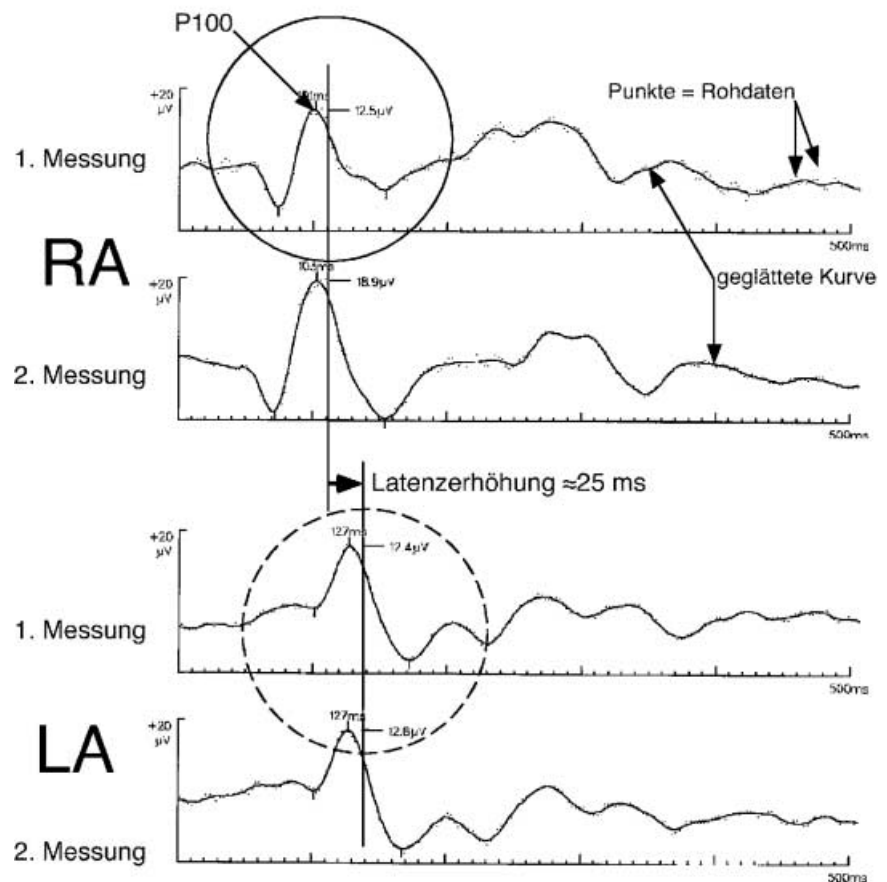


Abb. 15 ▲ VEP bei einseitiger Neuritis nervi optici. Oben sind 2 VEP-Ableitungen bei Reizung des gesunden rechten Auges dargestellt. Die Latenz schwankt etwas bei Wiederholung (hier um 2 ms, ein typischer Wert). Die Latenz des linken Auges (unten) liegt im Mittel um 25 ms höher, bei ähnlicher Amplitude wie rechts. Dies ist ein typisches Beispiel einer einseitigen mittelgradigen Neuritis nervi optici. Korrekte optische Abbildung vorausgesetzt, zeigt eine Latenzerhöhung ein entzündliches Geschehen an; hier offenbar vor dem Chiasma, da nur einseitig

► Muster-VEP

Klassische Anwendung des Muster-VEPs ist die Diagnostik der Neuritis nervi optici.

► Latenzverlängerung

Amplitude des Muster-VEPs \approx Zahl funktionsfähiger Axone.

Ein typisches ► **Muster-VEP** weist ein Potenzialminimum bei ca. 80 ms („N80“) auf, einen Gipfel bei 100 ms („P100“) und ein weiteres Tal bei ca. 135 ms („N135“). Messparameter sind die Latenz des P100 und die Amplitude, die man entweder als Differenz P100–N80 misst, oder als mittlere Differenz $((P100-N80)+(P100-N135))/2$. Die klassische Anwendung des Muster-VEPs ist die Diagnostik der (abgelaufenen) Neuritis nervi optici (NNO), evtl. im Rahmen einer multiplen Sklerose. Dabei ist die Latenz deutlich verlängert (um 20 ms und mehr), die Amplitude wenig reduziert (Abb. 15). Die ► **Latenzverlängerung** bleibt in der Mehrzahl der Fälle über Jahrzehnte bestehen, auch wenn eine völlige klinische Remission eingetreten ist [92]. Die Latenzverlängerung ist unabhängig von der Karogröße, soweit eine ausreichende Sehschärfe vorliegt. Bei einer akuten NNO ist das VEP von untergeordneter Bedeutung, da die klinische Symptomatik in der Regel eine sichere Diagnose erlaubt und oft durch das Begleitödem ein partieller Leitungsblock auftritt und somit kein Muster-VEP messbar ist.

Die Amplitude des Muster-VEPs kann man als Maß für die Anzahl funktionsfähiger Axone ansehen. Bei Leitungsblock, z. B. infolge von Tumorkompression, ist entsprechend die Amplitude reduziert und die Latenz wenig erhöht. Bei Amblyopie ist die Latenz des Muster-VEPs erhöht, die Amplitude normal oder leicht reduziert. Die Differenzialdiagnose gegenüber einem entzündlichen Geschehen kann durch Vergleich des VEPs bei verschiedenen Karogrößen getroffen werden: Zwar ist die Latenz bei Amblyopie bei der

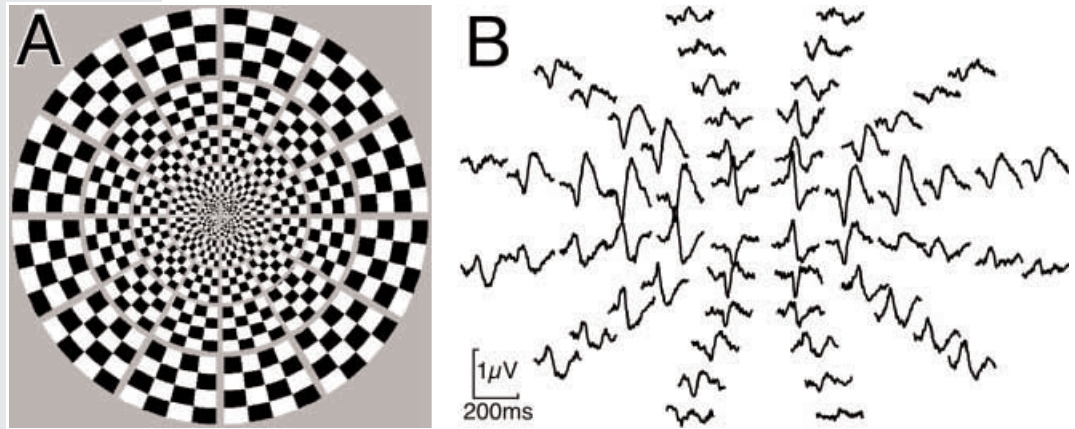


Abb. 16 ▲ Multifokales VEP – Reiz und Messkurven. Das Reizmuster überdeckt $\pm 30^\circ$ und kann auch bei hoher Exzentrizität noch deutliche Potenziale auslösen. Im Beispiel rechts [Alfieri & Bach] sind die Kurven von 2 Kanälen (± 4 cm horizontal und ± 4 cm vertikal relativ zur Protuberantia occipitalis) kombiniert, d. h., es ist jeweils die größere Antwort ausgewählt. Dennoch verbleiben starke lokale Amplitudenschwankungen (z. B. kleine Amplitude im Zentrum unten links). Die Umpolung der Kurven relativ zum horizontalen Meridian ist der retinotopen Kartierung und der Faltung des primären visuellen Kortex zuzuschreiben

► Diagnose des okulären Albinismus

Kreuzungsanomalie mit Muster-Onset-VEP nachweisbar.

Standardkarogröße von $0,5^\circ$ verlängert, doch normalisiert sie sich bei $1-2^\circ$ Karogröße je nach Ausprägung der Amblyopie.

Eine interessante Anwendung findet das VEP in der ► **Diagnose des okulären Albinismus**: Bei dieser Form kann die Pigmentierung von Haaren, Haut und Iris normal sein. Genauso wie beim okulokutanen Albinismus liegt beim okulären Albinismus eine Fehlprojektion der Sehbahn vor. Die Zahl der kreuzenden Fasern ist zu hoch, und als Folge davon treten die klinischen Zeichen und Symptome wie Strabismus, geminderte Stereopsis, reduzierte Sehschärfe und Nystagmus auf. Diese Kreuzungsanomalie (die wahrscheinlich mit der embryonalen Steuerung des Faserwachstums durch Pigmentzellen als Marker zu erklären ist) lässt sich mit einem geeigneten Untersuchungsablauf mit dem Muster-Onset-VEP mit sehr hoher Treffsicherheit nachweisen [2, 4, 9, 47].

VEP: Häufige Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten

- ▶ Falscher Elektrodensitz, Kontaktverlust einer Elektrode während der Messung
- ▶ Mangelhaft kontrollierte Helligkeit des Reizbildschirms (Latenzverfälschung)
- ▶ Überlagerte Augenbewegungen (Nystagmus)
- ▶ Medientrübenungen
- ▶ Fehlrefraktion (falsche Brille)
- ▶ Mangelnde Mitarbeit bei Simulation/Aggravation (unzureichende Fixation)
- ▶ Auswertung von Zufallsgipfeln bei niedriger Amplitude oder starker α -Überlagerung

VEP: Indikationen

- ▶ Neuritis nervi optici
- ▶ Kompression des Sehnerven oder der Sehbahn (endokrine Orbitopathie, Tumor)
- ▶ Unklare Visusminderungen oder Gesichtsfeldausfälle
- ▶ Hereditäre Sehnervenkrankungen
- ▶ Früherkennung toxischer Sehbahnschäden
- ▶ Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Erkrankungen der Sehbahn
- ▶ Simulation/Aggravation (funktionelle Sehstörung), evtl. in Verbindung mit PERG und mERG

Multifokales VEP (mVEP) – Funktion der makulären Sehbahn

Eine neue Methode für die objektive Perimetrie ist das multifokale VEP (mVEP). Wenn ein Musterreiz verwendet wird, dessen Elementgröße mit der Exzentrizität

Multifokales VEP als neue Methode für die objektive Perimetrie

Klinische Anwendbarkeit noch unklar.

Die klinische Fragestellung bedingt Untersuchung und Untersuchungsparameter!

Elektrophysiologische Diagnostik ist nicht einfach!

► Methodische Details

Mindeststandards beachten!

► Untersuchung von Kindern

Altersabhängige Änderungen der Normwerte berücksichtigen.

Gründliche augenärztliche Untersuchung ist Voraussetzung für elektrophysiologische Diagnostik.

stark zunimmt (in der Form eines „Dartboards“, (Abb. 16a) lassen sich auch noch bei 20° Exzentrizität VEP-Antworten nachweisen (Abb. 16b; [30, 44]). Es wurden enge Korrelationen zwischen (glaukomatösen und traumatischen) Gesichtsfeldausfällen und den entsprechenden lokalen mVEP-Antworten berichtet [44]. In unseren Händen zeigt das mVEP allerdings auch bei Normalpersonen keineswegs an allen vom Reiz überdeckten Gesichtsfeldorten deutliche Antworten, dies ist wahrscheinlich auf die interindividuell stark schwankende Form und Faltung des primären visuellen Kortex (V1) zurückzuführen [23, 71]; manche Gebiete in V1 sind so „unglücklich“ orientiert, dass sie ihre Aktivierung nicht auf die Ableitelektroden projizieren (Abb. 16b zeigt einen günstigen Fall). Die klinische Anwendbarkeit ist noch unklar.

Abschließende Überlegungen

Die elektrophysiologische Diagnostik zeichnet sich als Untersuchungsmethode dadurch aus, dass sie ohne invasive Eingriffe auskommt, keine Schmerzen verursacht, keine Strahlenbelastung darstellt und dennoch bei entsprechenden Fragestellungen richtungsweisend sein kann. Entscheidend ist es, aufgrund der klinischen Fragestellung die richtige Untersuchung und die richtigen Untersuchungsparameter auszuwählen (z. B. ist es sinnlos, bei einer fortgeschrittenen Katarakt ein Muster-VEP abzuleiten) und die Ergebnisse intelligent auszuwerten.

Elektrophysiologische Diagnostik ist nicht einfach. Trotz gerätetechnischer Verbesserungen ist viel Erfahrung erforderlich, um zuverlässige Aussagen machen und den Einfluss möglicher Fehlerquellen richtig einschätzen zu können. Die zuverlässige Ableitung elektrophysiologischer Potenziale verlangt die Berücksichtigung vieler ► **methodischer Details**. Darüber hinaus ist es notwendig, dass jedes elektrophysiologische Labor für jede Methode eigene Normwerte aufstellt. Dies ist zwar außerordentlich mühsam und zeitraubend, aber unabdingbar für eine zuverlässige Aussage. Die Geräte müssen technisch überprüft und regelmäßig kalibriert werden [14]. Die Reproduzierbarkeit der Antworten muss immer demonstriert werden, z. B. indem jede Messung wiederholt wird (z. B. Abb. 16); nur reproduzierbare Wellenformen eignen sich für eine klinische Beurteilung. Für die Durchführung der meisten elektrophysiologischen Untersuchungen hat die International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) Mindeststandards festgelegt [54]: EOG [53], PERG [6, 51], VEP [21], Reizkalibration und Messtechnik [14]. Diese Empfehlungen wurden von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft übernommen [87] und sollten unbedingt berücksichtigt werden.

Eine ► **Untersuchung von Kindern** mit elektrophysiologischen Methoden ist grundsätzlich möglich, allerdings müssen die Untersuchungsabläufe möglicherweise verkürzt und ggf. die Untersuchungstechniken dem Alter angepasst werden [31]. Wichtig bei der Beurteilung von Ableitungen bei kleinen Kindern ist, dass teilweise noch Reifungsprozesse des visuellen Systems ablaufen, sodass bei Erwachsenen erhobene Normwerte nicht auf Kinder übertragen werden können. Ähnliches gilt für die Untersuchung von alten Patienten, sodass altersabhängige Änderungen der Normwerte bei der Beurteilung berücksichtigt werden müssen.

Wichtige Voraussetzung für die sinnvolle Durchführung elektrophysiologischer Untersuchungen ist eine gründliche vorherige augenärztliche Untersuchung: genaue Refraktionsbestimmung, Visusprüfung, Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte (Medientrüben?), Gesichtsfeld, ggf. Farbsehen [38]. Nur in Kenntnis dieser Befunde ist eine sinnvolle Indikationsstellung für elektrophysiologische Untersuchungen möglich, diese Kenntnis ist gleichzeitig Voraussetzung für die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse. Elektrophysiologische Befunde sind selten für eine bestimmte Diagnose spezifisch, ihre Interpretation ist nur im Zusammenhang mit allen anderen klinischen Daten möglich. Die elektrophysiologische Diagnostik ist eine „sanfte“ Untersuchungsmethode, die die Funktion des Nervensystems widerspiegelt. Gezielt eingesetzt, ist sie ein wertvoller, oft entscheidender Baustein in der ophthalmologischen Diagnostik.

Fragen und Antworten zur Erfolgskontrolle

1. Bei welcher elektrischen Registrierung werden Augenbewegungen gemessen?

- I. Elektrokardiogramm (EKG)
- II. Elektroenzephalogramm (EEG)
- III. Elektrookulogramm (EOG)
- IV. Elektroretinogramm (ERG)
- V. Multifokales Elektroretinogramm (mERG)
- VI. Visuell evozierte Potentiale (VEP)

- a) Antwort I. ist richtig
- b) Antwort III. ist richtig
- c) Antwort VI. ist richtig
- d) Antworten I. und VI. sind richtig
- e) Antworten II. und IV. sind richtig

2. Ein Tumor komprimiere das Chiasma. Wobei sind Störungen zu erwarten?

- I. Elektrokardiogramm (EKG)
- II. Elektrookulogramm (EOG)
- III. Blitz-Elektroretinogramm (ERG)
- IV. Multifokales Elektroretinogramm (mERG)
- V. Visuell evozierte Potentiale (VEP)

- a) Antwort IV. ist richtig
- b) Antwort II. ist richtig
- c) Antworten I. und III. sind richtig
- d) Antwort V. ist richtig
- e) Antworten III. und V. sind richtig

3. Fortgeschrittene glaukomatöse Atrophie: Was fällt pathologisch aus?

- I. Blitz-Elektroretinogramm (ERG)
- II. Elektrookulogramm (EOG)
- III. Multifokales ERG (mERG)
- IV. PERG (Pattern-ERG)
- V. Visuell evozierte Potentiale (VEP)

- a) Antworten II. und III. sind richtig
- b) Antwort V. ist richtig
- c) Antworten IV. und V. sind richtig
- d) Antwort I. ist richtig
- e) Antwort IV. ist richtig

4. Eine korrekte Refraktion ist wichtig für:

- I. Blitz-ERG
- II. Pattern-ERG
- III. VEP

- a) Antwort I. ist richtig
- b) Antwort III. ist richtig
- c) Antworten II. und III. sind richtig
- d) Alle Antworten sind richtig
- e) Antwort II. ist richtig

5. Ein negatives ERG

- I. entspricht einer reduzierten a-Welle bei normaler b-Welle
- II. entspricht einer vorwiegenden b-Wellenreduktion
- III. ist am besten bei der Maximalantwort erkennbar

- IV. ist beweisend für einen Ganglienzellschaden
- V. ist typisch bei hereditärer Retinoschisis und Nachtblindheit

- a) Antworten II. und III. sind richtig
- b) Alle Antworten sind richtig
- c) Antwort III. ist richtig
- d) Antworten I. und IV sind richtig
- e) Antworten II., III. und V sind richtig

6. Die Elektrophysiologie

- I. erlaubt mit dem EOG eine nahezu eindeutige Diagnose eines Morbus Best
- II. kann mit dem VEP periphere Gesichtsfeldausfälle sicher nachweisen
- III. ergibt mit dem ERG klare Hinweise auf Ganglienzellfunktionsstörungen
- IV. erlaubt eine Untersuchung der Stäbchenfunktion mit dem mERG
- V. ist mit dem VEP die Technik der ersten Wahl zur Diagnose einer akuten NNO

- a) Antwort V. ist richtig
- b) Antwort II. ist richtig
- c) Antworten I. und V. sind richtig
- d) Antwort I. ist richtig
- e) Antworten III. und IV. sind richtig

Die Antworten folgen in Heft 2/2001

Literatur

1. Alexandridis E, Krastel H (1997) Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
2. Apkarian P, Reits D, Spekreijse H, Dorp D van (1983) A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 55:513–531
3. Armary MF (1969) Ocular pressure and visual fields. *Arch Ophthalmol* 81:25–40
4. Bach M (1990) Die Sehbahnfehlprojektion bei Albinismus – eine neue Anwendung evozierter Potentiale in der Ophthalmologie. *Orthoptik Pleoptik* 15:7–14
5. Bach M, Gerling J, Geiger K (1992) Optic atrophy reduces the pattern-electroretinogram for both fine and coarse stimulus patterns. *Clin Vision Sci* 7:327–333
6. Bach M, Hawlina M, Holder G, Marmor M, Meigen T, Vaegan J, Miyake Y (in press) Standard for basic pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol*
7. Bach M, Hiss P, Röver J (1988) Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 69:315–322
8. Bach M, Holder GE (1996) Check size tuning of the pattern-ERG: a reappraisal. *Doc Ophthalmol* 92:193–202
9. Bach M, Kommerell G (1991) Albino-type misrouting of the optic nerve fibres not found in dissociated vertical deviation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:158–161
10. Bach M, Meigen T (1999) Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol* 99:69–82
11. Bach M, Röver J (1984) Der prognostische Wert von ERG, Ultraschall und VEP bei Glaskörperblutungen. *Fortschr Ophthalmol* 81:274–276
12. Bach M, Speidel-Fiaux A (1989) Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 73:173–181
13. Berg TJTP van den, Riemsdijk FCC, Vos GWGA de, Verduyn Lunel HF (1986) Pattern ERG and glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol* 61:335–341
14. Brigell M, Bach M, Barber C, Kawasaki K, Kooijman A (1998) Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 95:1–14
15. Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA (1979) Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18:988–991
16. Fletcher WA, Imes RK, Goodman D, Hoyt WF (1988) Acute idiopathic blind spot enlargement. A big blind spot syndrome without optic disc edema. *Arch Ophthalmol* 106:44–49
17. Graham PA (1968) The definition of pre-glaucoma: a prospective study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 88:153–165
18. Graham SL, Drance SM, Chauhan BC, Swindale NV, Hnik P, Mikelberg FS, Douglas GR (1996) Comparison of psychophysical and electrophysiological testing in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2651–2662
19. Groneberg A, Teping C (1980) Topodiagnostik von Sehstörungen durch Ableitung retinaler und kortikaler Antworten auf Umkehr-Kontrastmuster. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 77:409–415
20. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J (1972) Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1:982–985
21. Harding GFA, Odom JV, Spileers W, Spekreijse H (1996) Standard for visual evoked potentials. *Vision Res* 36:3567–3572
22. Harrison JM, O'Connor PS, Young RSL, Kincaid M, Bentley R (1987) The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:492–499
23. Hasnain MK, Fox PT, Woldorff MG (1998) Inter-subject variability of functional areas in the human visual cortex. *Human Brain Mapping* 6:301–315
24. Heckenlively JR, Arden GB (1991) Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Mosby, St. Louis
25. Hess RF, Baker CL (1982) Human pattern-evoked electroretinogram. *J Neurophysiol* 51:939–951
26. Holder GE (1987) Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* 71:166–171
27. Holder GE (in press) The pattern electroretinogram. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG (eds) *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. American Academy of Ophthalmology
28. Hood DC, Birch DG (1992) A computational model of the amplitude and implicit time of the b-wave of the human ERG. *Vis Neurosci* 8:107–126
29. Hood DC, Birch DG (1997) Assessing abnormal rod photoreceptor activity with the a-wave of the electroretinogram: applications and methods. *Doc Ophthalmol* 92:253–267
30. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, Kangovi S, Odel JG (2000) An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1580–1587
31. Jandek C, Kellner U, Kraus H, Foerster MH (1997) Elektrophysiologische Untersuchungen entsprechend den ISCEV-Standards bei Kindern unter 10 Jahren. *Ophthalmologie* 94:796–800
32. Jasper HH (1958) Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:370–375
33. Jensen JE (1984) Glaucoma screening: a 16 year follow up of ocular hypertensives. *Acta Ophthalmol* 62:203–209
34. Johnson MA, Drum BA, Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR (1989) Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:897–907
35. Kellner U (1996) Die progressiven Zapfendystrophien. Enke, Stuttgart
36. Kellner U (1997) Hereditäre Netzhautdystrophien. *Ophthalmologie* 94:164–183
37. Kellner U (1997) Hereditäre Netzhautdystrophien. Teil 2: Differentialdiagnose. *Ophthalmologie* 94:450–465
38. Kellner U (1998) Therapeutische Relevanz augenärztlicher Funktionsdiagnostik. In: Kampik A, Grehn F (Hrsg) *Nutzen und Risiken augenärztlicher Therapie*. Bücherei des Augenarztes. Enke, Stuttgart, S 13–26
39. Kellner U, Foerster MH (1996) Falsly non-recordable flash visual evoked cortical potentials in a diabetic eye with severe vitreous hemorrhage. *German J Ophthalmol* 23–25
40. Kellner U, Jandek C, Kraus H, Foerster MH (1998) Hereditäre Makuladystrophien. *Ophthalmologie* 95:597–601
41. Kellner U, Kraus H, Foerster MH (2000) Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: Regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238:94–97
42. Kellner U, Ladewig M, Heinrich C (2000) Hereditary retinal dystrophies, CD-ROM. Enke, Stuttgart
43. Kellner U, Zrenner E, Sadowski B, Foerster MH (1993) Enhanced S cone sensitivity syndrome: Long-term follow-up, electrophysiological and psycho-physical findings. *Clin Vis Sci* 8:425–434
44. Klistorner AI, Graham SL (1999) Early magnocellular loss in glaucoma demonstrated using the pseudorandomly stimulated flash visual evoked potential. *J Glaucoma* 8:140–148
45. Korth M, Horn F, Storck B, Jonas J (1989) The pattern-evoked electroretinogram (PERG): Age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 227:123–130
46. Lei B, Perlman I (1999) The contributions of voltage- and time-dependent potassium conductances to the electroretinogram in rabbits. *Vis Neurosci* 16:743–754
47. Lorenz B (1997) Albinismus: Aktuelle klinische und molekulargenetische Aspekte einer wichtigen Differentialdiagnose des kongenitalen Nyctagmus. *Ophthalmologie* 94:534–544
48. Lundberg L, Wetrell K, Linear E (1987) Ocular hypertension: a prospective 20 year follow up study. *Acta Ophthalmol* 65:705–708
49. Maffei L, Fiorentini A (1981) Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 211:953–954
50. Marmarelis PZ, Marmarelis VZ (1978) Analysis of physiological systems. Plenum Press, New York

51. Marmor M, Holder G, Porciatti V, Trick G, Zrenner E (1996) Guidelines for basic pattern electroretinography. Recommendations by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol* 91:291–298
52. Marmor MF (1998) Standardization notice: EOG standard reapproved. *Ophthalmology* 95:92–92
53. Marmor MF, Zrenner E (1993) Standard for clinical electro-oculography. *Doc Ophthalmol* 85:115–124
54. Marmor MF, Zrenner E (1998) Standard for clinical electroretinography (1999 update). *Doc Ophthalmol* 97:143–156
55. Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos SM (1987) Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 67:281–301
56. Meigen T, Bach M (1999) On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol* 98:207–232
57. Newman EA, Frishman LJ (1991) The b-Wave. In: Heckenlively JR, Arden GB (eds) *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. Mosby, St. Louis, pp 101–111
58. Otto T, Bach M (1997) Re-test variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram (PERG). *Doc Ophthalmol* 92:311–323
59. Palmowski AM, Berninger T, Allgayer R, Andriels H, Heinemann-Vernaleken B, Rudolph G (1999) Effects of refractive blur on the multifocal electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 99:41–54
60. Papst N, Bopp M, Schnaudigel OE (1984) The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222:34–37
61. Perkins ES (1973) The Bedford glaucoma survey. Long term follow up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 57:179–185
62. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M (1993) Predictive value of the pattern-electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:1710–1715
63. Polyak S (1957) *The vertebrate visual system*. The University of Chicago Press, Chicago
64. Porciatti V, Falsini B, Brunori S, Colotto A, Moretti G (1987) Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 65:349–355
65. Price MJ, Drance SM, Price M, Schulzer M, Douglas GR, Tansley B (1988) The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226:542–547
66. Röver J, Bach M (1985) The c-wave in hereditary degenerations of the ocular fundus. *Doc Ophthalmol* 60:127–132
67. Rütger K, Kellner H (1998) Inner retinal function in hereditary retinal dystrophies. *Acta Anatom* 162:169–177
68. Shiells RA, Falk G (1999) Contribution of rod, on-bipolar, and horizontal cell light responses to the ERG of dogfish retina. *Vis Neurosci* 16:503–511
69. Sieving PA, Murayama K, Naarendorp F (1994) Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Visual Neuroscience* 11:519–532
70. Sieving PA, Steinberg RH (1987) Proximal retinal contributions to the intraretinal 8-Hz pattern ERG of cat. *J Neurophysiol* 57:104–120
71. Stensaas SS, Eddington DK, Dobbelle WH (1974) The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg* 40:747–755
72. Sutter EE, Tran D (1992) The field topography of ERG components in man – I. The photopic luminance response. *Vision Res* 32:433–446
73. Thompson D, Drasdo N (1989) The effect of stimulus contrast on the latency and amplitude of the pattern electroretinogram. *Vision Res* 29:309–313
74. Thompson DA, Drasdo N (1987) An improved method for using the DTL fibre in electroretinography. *Ophthalmol Physiol Opt* 7:315–319
75. Tian N, Slaughter MM (1995) Correlation of dynamic responses in the ON bipolar neuron and the b-wave of the electroretinogram. *Vision Res* 35:1359–1364
76. Trick GL (1987) Pattern reversal retinal potentials in ocular hypertensives at high and low risk of developing glaucoma. *Doc Ophthalmol* 65:79–85
77. Trick GL, Bicklerbluth M, Cooper DG, Kolker AE, Neshet R (1988) Pattern reversal electroretinogram (PRERG) abnormalities in ocular hypertension – correlation with glaucoma risk factors. *Curr Eye Res* 7:201–206
78. Tyler CW (1996) Analysis of human receptor density. In: Lakshminarayanan V (ed) *Basic and clinical applications of vision science*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, pp 63–71
79. Victor JD (1992) Nonlinear systems analysis in vision: overview of kernel methods. In: Pinter RBN, B. (eds) *Nonlinear Vision*. CRC Press, Boca Raton, pp 1–37
80. Walker WM (1974) Ocular hypertensives: follow up of 109 cases from 1963–74. *Trans Ophthalmol Soc UK* 94:525–533
81. Wanger P, Persson HE (1983) Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:749–753
82. Wanger P, Persson HE (1985) Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 61:27–31
83. Weinstein GW, Arden GB, Hitchings RA, Ryan S, Calthorpe CM, Odom V (1988) The pattern electroretinogram (PERG) in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 106:923–928
84. Yang J, Reeves AA, Bearn MA (1991) Spatial linearity of the pattern electroretinogram. *J Opt Soc Am* 8:1666–1673
85. Yates JT, Harrison JM, O'Connor PS, Ballentine C (1987) Contrast sensitivity – characteristics of a large, young, adult population. *Am J Optom Physiol Optics* 64:519–527
86. Zapf HR, Bach M (1999) The contrast characteristic of the pattern electroretinogram (PERG) depends on temporal frequency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:93–99
87. Zrenner E, Bach M, Dannheim F et al. (1997) Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (zur Qualitätssicherung sinnesphysiologischer Geräte). *Ophthalmologie* 94:836–862
88. Zrenner E, Baker CL, Hess RF, Olsen BT (1987) Die Lokalisation elektroretinographischer Antworten auf Musterumkehrreize und Helligkeitsreize in einzelnen Schichten der Primatennetzhaute. *Fortschr Ophthalmol* 84:491–495
89. Hood DC (2000) Assessing Retinal Function with the Multifocal Technique. *Progress in Retinal and Eye Research* 19:607–646
90. American Encephalographic Society (1994) Guideline thirteen: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophys* 11:111–113
91. Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, Ikeda A, Lucas FJC, Rappelsburger P (1998) IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 106:259–261
92. Lowitzsch K, Welkoborsky HJ (1983) „Normalisierung“ des VEP bei Multipler Sklerose? Verlaufsbeobachtung bei 50 von 500 MS-Patienten. *EEG-EMG Z Elektroenz Elektrom* 14:93–95