

Methodenvergleich der Amplitudenbestimmung beim multifokalen
ERG durch Gipfelidentifizierung sowie 30 Hz-Flicker Stimulation
und Fourier Analyse bei Makulaerkrankungen

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Maria Stephanie Edel

aus

Köln

Berichter: Prof. Dr. med. Babac Mazinani
Prof. Dr med. Alexander Gombert

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2025

***Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online
verfügbar***

gewidmet meiner Familie und meinen Freunden

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizient der Amplitudendichte der Summenpotentiale, Ringe(R) und Quadranten (Q) der FOK und Flicker mfERG [nV/deg²]</i>	32
<i>Tabelle 2: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizient (Var Koeff) der Amplitudendichte der Einzelsegmente (Seg) der FOK und Flicker mfERG [nV/deg²]</i>	32
<i>Tabelle 3: Signifikanztest der Re-Test Stabilität der Summen und Ringe</i>	34
<i>Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizienten (VarKoeff) beider Messmethoden im Vergleich [nV/deg²]</i>	36
<i>Tabelle 5: Signifikanztestung der peripheren und zentralen Ringe</i>	36
<i>Tabelle 6: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizienten (Var Koeff) beider Messmethoden im Vergleich [nV/deg²]</i>	38
<i>Tabelle 7: Signifikanztestung der Variationskoeffizienten und Mittelwerte der Amplitudendichten der temporalen und nasal Netzhauthälften</i>	38
<i>Tabelle 8: Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Summenpotentiale von Flicker und FOK Messungen</i>	44
<i>Tabelle 9: Signifikanztest (t-Test) der Summenpotentiale der Signal-Rausch-Verhältnisse</i>	44
<i>Tabelle 10: Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Einzelsegmente von 5 Patienten</i>	45
<i>Tabelle 11: Signifikanztest (t-Test) der Signal-Rausch-Verhältnisse der Einzelsegmente</i>	45
<i>Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zwischen den Methoden (VarKoeff = Variationskoeffizient, SNR = Signal-Rausch-Verhältnis, Seg. = Segment, ns = nicht signifikant)</i>	46
<i>Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Methode</i>	46
<i>Tabelle 14: Messwerte des mfERG bei Patient ohne eindeutigen Hoch- und Tiefpunkt</i>	55

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: schematische Darstellung der Fovea, Foveola, Parafovea, Perifovea, Papille, eigene Darstellung in Anlehnung an (Bechrakis, 2021)</i>	2
<i>Abbildung 2: Netzhautschichten der Fovea, eigene Darstellung in Anlehnung an (Kanski JJ, 2008)</i>	3
<i>Abbildung 3: Anatomische Verteilung der Stäbchen und Zapfen (Lee, 2013)</i>	4
<i>Abbildung 4: Das Stimulusbild eines mfERG zeigt 61 schwarze und weiße hexagonalen Felder. Diese wechseln in einer pseudorandomisierten Sequenz (binäre m-Sequenz) von Schwarz (1) auf Weiß (0), wobei sie dabei dieselbe Sequenz durchlaufen aber an verschiedenen Punkten beginnen. Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hood, 2000)</i>	7
<i>Abbildung 5: schematischer Verlauf einer Potentialkurve aus des mfERGs (Marmor et al., 2003)</i>	8
<i>Abbildung 6: Amplitudenidentifizierung mittels Fourier Analyse, eigene Darstellung</i>	9
<i>Abbildung 7: Potentialkurve des mfERG eines gesunden Patienten</i>	21
<i>Abbildung 8: Potentialkurve des mfERG eines an AMD erkrankten Patienten</i>	21
<i>Abbildung 9: Schematischer Aufbau des mfERG (Seeliger et al., 2001)</i>	24
<i>Abbildung 10: Stimulationsmuster des FOK und Flicker mfERG, eigene Darstellung</i>	25
<i>Abbildung 11: „minimal Standard“ der Datenauswertung aus der Gebrauchsanleitung des RETIsCan® (RolandConsult, 2011b)</i>	28
<i>Abbildung 12: Gruppierung der Einzelsegmente in Ringe und Quadranten (Q1 und Q2 nasal; Q3 und Q4 temporal)</i>	28
<i>Abbildung 13: nummerierte Einzelsegmente aus der RETIsCan® Gebrauchsanweisung und die 5 exemplarisch ausgesuchten Einzelsegmente</i>	30
<i>Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation beider Messmethoden, ($p < 0,01$)</i>	33

<i>Abbildung 15: Bland Altman Plot der Flicker-Messungen</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 16: Bland Altman Plot der FOK-Messungen.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 17: Bland Altman Plot beider Messmethoden</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 18: FOK mfERG Potentialkurve eines Patienten mit eindeutigem Hoch- und Tiefpunkt.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 19: FOK mfERG Potentialkurve eines Patienten ohne eindeutigem Hoch- und Tiefpunkt.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 20: 30 Hz mfERG Potentialkurve eines Patienten ohne eindeutige Sinusförmige Kurve.....</i>	<i>55</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomische Grundlagen	1
1.1.1. Die Anatomie der Netzhaut	1
1.1.2. Die Photorezeptoren der Netzhaut.....	3
1.2. Das Elektretinogramm	5
1.2.1. Das multifokale Elektretinogramm (mf ERG)	5
1.2.2. Das 30 Hz Flicker multifokale ERG.....	8
1.3. Erkrankungen der Netzhaut.....	11
1.3.1. Altersbedingte Makuladegeneration.....	11
1.3.2. Diabetische Retinopathie	13
1.3.3. Idiopathische Epiretinale Gliose.....	15
1.3.4. Retinopathia centralis serosa	16
1.4. Hinführung zum Thema	19
1.5. Zielsetzung	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Gerätebeschreibung: das RETIsan® System.....	24
2.2. Patientenauswahl	25
2.3. Patientenmanagement/-vorbereitung.....	26
2.4. Durchführung der Ableitung mit dem RETIsan®.....	26
2.5. Standard der mf ERG Auswertung.....	27
2.6. Amplitudenbestimmung beim mf ERG durch Fourier Analyse.....	29
2.7. Datenverarbeitung und Statistische Auswertung.....	29
3. Ergebnisse	31
3.1. Vorstellung der Messergebnisse beider Methoden.....	31
3.2. Korrelation beider Messmethoden miteinander	33
3.3. Wiederholbarkeit der jeweiligen Messmethoden (FOK und Flicker)	34
3.4. Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Messungen innerhalb der Makula.....	36
3.4.1. Periphere Makula vs. Zentrale Makula.....	36
3.4.2. Nasal vs. Temporal	38
3.5. Bland Altmann Plot	40
3.6. Signal-Rausch-Verhältnis.....	43
3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4. Diskussion.....	47
4.1. Korrelation.....	49
4.2. Re-Test Stabilität	50
4.3. Signal-Rausch-Verhältnis.....	52
4.4. Nullwerte	53

4.5.	Untersuchungsdauer	57
4.6.	Limitationen der Studie	58
5.	Zusammenfassung.....	59
6.	Literaturverzeichnis.....	60
7.	Danksagung.....	71
8.	Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung	72
9.	Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung.....	73

1. Einleitung

1.1. Anatomische Grundlagen

1.1.1. Die Anatomie der Netzhaut und Makula

Die Netzhaut wird von Klinikern in eine zentrale und eine periphere Netzhaut unterteilt. Dabei wird der Bereich um die Fovea (ca. 6 mm Durchmesser) als zentrale Netzhaut bezeichnet, während sich die periphere Netzhaut bis zur Ora serrata erstreckt, die bis zu 21 mm von der Fovea entfernt sein kann. Der zentrale Teil der Retina weist im Vergleich zur peripheren Netzhaut eine hohe Dichte an Zapfen, Bipolar- und Ganglienzellen auf, während in der deutlich dünneren peripheren Netzhaut vor allem Stäbchen zu finden sind.

In der Mitte der Netzhaut befindet sich die Austrittsstelle des Sehnervs, die sogenannte Papilla nervi optici. Der Sehnerv enthält die Axone der Ganglienzellen, die zum Gehirn ziehen. In der Funduskopie zeigt sich die Papille als kreisförmiger weißer Fleck mit einem Durchmesser von etwa 1,5 mm. Vom Zentrum des Sehnervs strahlen die großen retinalen Blutgefäße aus, die in die Netzhaut münden, um die Netzhautschichten und Neuronen zu vaskularisieren. (Bechrakis, 2021)

Etwa 5 mm temporal von der Papille befindet sich ein blutgefäßfreier rötlicher Fleck: die Fovea centralis, auch der Punkt des schärfsten Sehens genannt. Innerhalb der Fovea centralis bildet die Foveola das Zentrum der Makula lutea, des Gelben Flecks und weist die maximale Dichte an Zapfen (Photorezeptoren) auf. Die Makula lutea setzt sich von innen nach außen aus der Foveola, der Fovea, sowie der Para- und Perifovea zusammen (siehe Abb.1).

Die Fovea ist der wichtigste Teil der Netzhaut. Der Schutz vor schädlichen Einflüssen ist hier besonders wichtig, um den Untergang der empfindlichen Zapfen zu verhindern. Es wird angenommen, dass die Macula lutea ihre gelbe Färbung durch die Lutein und Zeaxanthin erhält. Diese filtern durch ihre gelbe Pigmentierung Strahlung mit kurzer Wellenlänge und blockiert so die schädliche UV Lichteinstrahlung ab. (Whitehead et al., 2006)

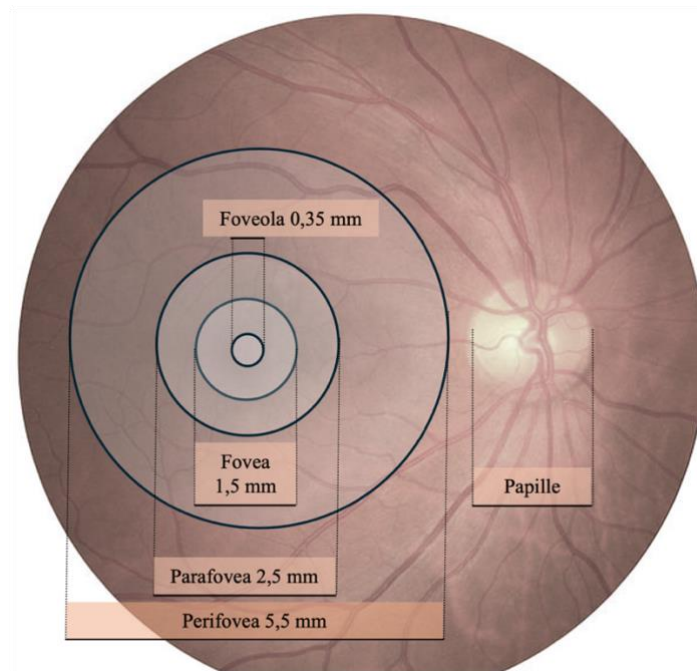


Abbildung 1: schematische Darstellung der Fovea, Foveola, Parafovea, Perifovea, Papille, eigene Darstellung in Anlehnung an (Bechrakis, 2021)

Ein Schnitt durch die Netzhaut zeigt den schematischen Aufbau (siehe Abb. 2). Histologisch können 10 Schichten unterschieden werden, die verschiedene Zelltypen und synaptische Verbindungen enthalten, die für die visuelle Verarbeitung wichtig sind.

Die Netzhaut wird in eine innere und eine äußere Netzhaut unterteilt. Während die Ganglienzellen ganz im Inneren am Glaskörper liegen (innere Netzhaut), befinden sich die Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) und das Pigmentepithel am äußeren Rand der Netzhaut (äußere Netzhaut). Das Licht durchdringt durch die gesamte Retina bis zum Pigmentepithel. Von da aus wird das Signal von den Photorezeptoren in eine biochemische und dann in eine elektrische Nachricht übersetzt. Dieser Prozess wird als Phototransduktion bezeichnet. Die Photorezeptoren übertragen die visuelle Information anschließend an Neuronen zweiter Ordnung, die bipolare Zellen. (Bechrakis, 2021)

Über die Ganglienzellen wird die elektrische Information anschließend entlang des Sehnervs an das Gehirn weitergeleitet.

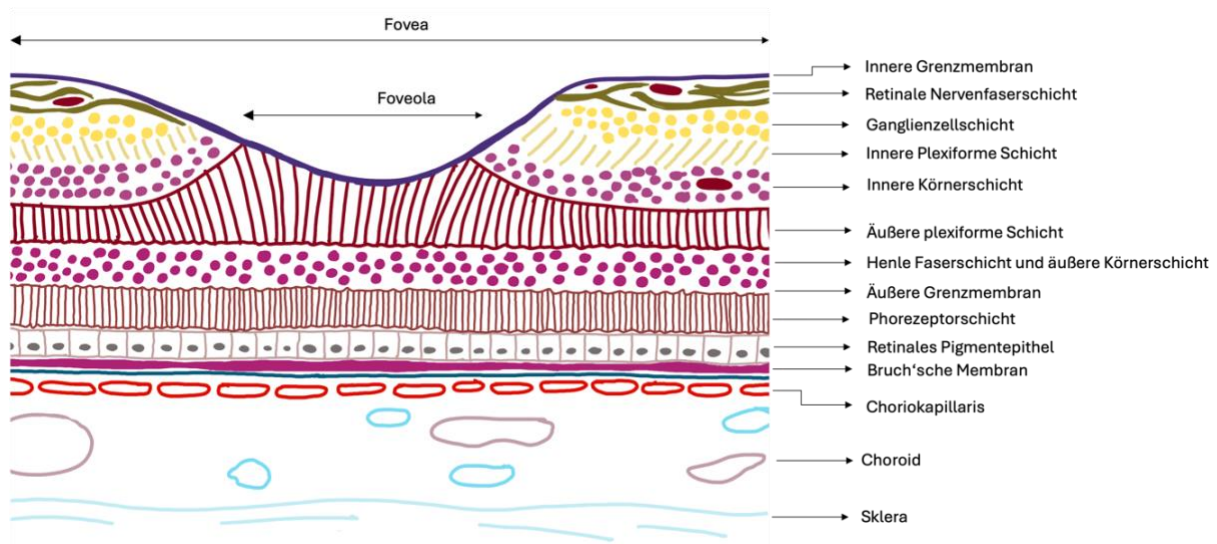


Abbildung 2: Netzhautschichten der Fovea, eigene Darstellung in Anlehnung an (Kanski JJ, 2008)

1.1.2. Die Photorezeptoren der Netzhaut

Die Netzhaut des menschlichen Auges enthält insgesamt etwa 90 bis 120 Millionen Stäbchen und ca. 4 bis 6 Mio. Zapfen (Curcio et al., 1990).

Obwohl die Wahrnehmung bei typischen Tageslichtverhältnissen durch das zapfenvermittelte Sehen bestimmt wird, übersteigt die Gesamtzahl der Stäbchen in der menschlichen Netzhaut die Anzahl der Zapfen bei weitem (Purves et al., 2004). Die Zapfen sind für das photopische Sehen, d.h. das Sehen chromatischer Farben verantwortlich. Sie lassen sich in Blau (S)-, Grün (M)- und Rot (L)-Zapfen unterteilen. Die Stäbchen sind für das skotopische, d.h. das Hell-Dunkel Sehen (achromatischer Farben) verantwortlich. Sie haben eine höhere Lichtempfindlichkeit als Zapfen und können nur hell und dunkel unterscheiden. Die Foveola, die zentralen 300-350 μm der Fovea ist dabei völlig stäbchenfrei.

Bei schwachem Licht beträgt die Zeit bis zum Potentialmaximum der Zapfen 20 ms (van Hateren & Lamb, 2006). Diese Latenzzeit kann mit zunehmender Lichtintensität so weit verringert werden, dass das Flimmern mit einer Frequenz von über 100 Hz zu erkennen ist (Tyler & Hamer, 1990).

Bei hoher Helligkeit und einer bestimmten Reizfrequenz können die Stäbchen nicht mehr folgen und sind vollständig abgeschaltet. Das Sehen wird dann von den Zapfen übernommen. (Bach & Kellner, 2000). Bei Dunkelheit hingegen treten die Stäbchen in Aktion. Bei

Reizfrequenz von 30 Hz sind die Stäbchen gesättigt, d.h. nur die Zapfen arbeiten (Dodt, 1951). Eine tageszeitliche Variation in den zeitlichen Reaktionen der postphotorezeptorischen Zapfenbahnen der Retina, ausgelöst durch die Aktivierung der Stäbchen, konnte bereits 1998 in Studien nachgewiesen werden (Hankins et al., 1998). Die Phototransduktion der Stäbchen hat eine stark unterdrückende Wirkung auf die Potentialkurven der Zapfen (Cameron & Lucas, 2009).

Bereits 1996 untersuchten Curcio et al. die morphologischen Veränderungen der Netzhaut und der Photorezeptoren bei Patienten mit Makulaveränderungen wie der altersbedingten Makuladegeneration. In frühen, sowie in späten Stadien zeigten die Patienten einen Verlust an Photorezeptoren (Curcio et al., 1996). Grundsätzlich nimmt die Stäbchendichte zur mittleren Peripherie hin zu und anschließend wieder ab. Die geringe Dichte der Stäbchen in der zentralen Netzhaut geht mit einer erhöhten Dichte der Zapfen einher. Bis zur Foveola nimmt die Zapfendichte um fast das 200-fache zu und erreicht im Zentrum der Netzhaut die höchste Rezeptorendichte (siehe Abb. 3). Von der Gesamtzahl aller Zapfen enthält die Fovea jedoch nur etwa 1%. In der Parafovea ist das Verhältnis von Stäbchen und Zapfen etwa 1:1 (Bach & Kellner, 2000). Die Zapfendichte ist in der nasalen Netzhaut um 40-45 x höher als in der temporalen Netzhaut, und in der unteren Netzhaut etwas höher als in der oberen (Curcio et al., 1990). Die beschriebene Verteilung von Stäbchen und Zapfen auf der Netzhaut hat wichtige Auswirkungen auf das Sehen (vgl. Abbildung 3).

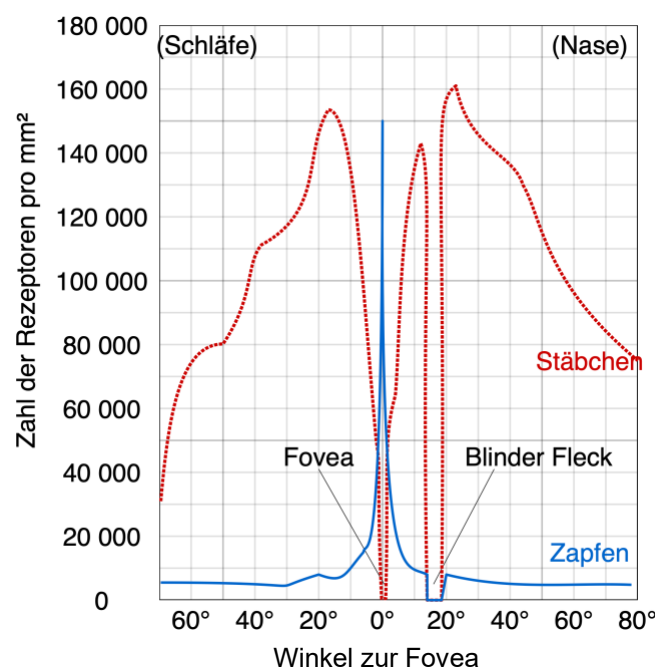


Abbildung 3: Anatomische Verteilung der Stäbchen und Zapfen (Lee, 2013)

1.2. Das Elektretinogramm

Die Elektrophysiologie des visuellen Systems bedient sich verschiedener Methoden, die gezielt einzelne Abschnitte der Sehbahn untersuchen. Für die jeweiligen Methoden existieren Standards. Diese werden in regelmäßigen Abständen überprüft und aktualisiert. Im Folgenden werden nur die Methoden genauer beschrieben, die gezielt die zentrale Netzhaut untersuchen und für unsere klinische Studie relevant sind.

Holmgren beschrieb 1865 nach Untersuchungen am Amphibienauge, dass ein Lichtreiz eine Änderung des elektrischen Potentials hervorrufen kann (Armington, 1974.; Perlman, 1995). Diese lichtinduzierte elektrische Aktivität des Auges wurde als Elektretinogramm bezeichnet.

Das Ganzfeld-Elektretinogramm (ERG) misst die elektrische Massenantwort der gesamten Netzhaut auf einen Ganzfeld-Lichtreiz. Es ermöglicht die Untersuchung der Physiologie der gesunden Netzhaut, sowie verschiedener Netzhauterkrankungen und ist daher ein wesentlicher Bestandteil der ophthalmologischen Diagnostik bei unklarem Sehverlust.

Weltweit gehört das ERG zur Routinediagnostik, um den Zustand der Netzhaut bei Augenerkrankungen zu beurteilen. 1908 unterteilten Einthoven und Jolly diese ERG-Antworten in drei Wellen (Einthoven & Jolly, 1908). Auf einen Lichtreiz folgte zunächst eine negative Welle, gefolgt von einer positiven Welle und einer langsameren ebenfalls positiven Welle. Eine zusätzliche positive Welle, die seltener am Ende des Lichtblitzes aufgezeichnet wird, wird als d-Welle bezeichnet. Beim Ganzfeld-ERG entspricht die a-Welle der Potentialantwort der äußeren Netzhaut und die b-Welle der Potentialantwort der inneren Schichten der Netzhaut (Asanad & Karanjia, 2022).

1.2.1. Das multifokale Elektretinogramm (mf ERG)

Eine wesentliche Schwäche des fokalen Ganzfeld ERGs ist, dass eine lokale Funktionsstörung der Netzhaut in der Regel nicht erfasst werden kann. Sofern weniger als 20 % der Netzhaut von einer Netzhauterkrankung betroffen sind, erscheint das Ganzfeld-ERG ohne pathologischen Befund und das, obwohl eine wesentliche Einschränkung des Sehvermögens aufgrund einer Netzhauterkrankung bestehen kann (Creel, 2019). Hier zeigt sich ein grundlegender limitierender Faktor des Ganzfeld-ERG. Ein Patient mit Sehverlust aufgrund einer Makuladegeneration kann möglicherweise ein normales Ganzfeld-ERG haben.

Im Jahr 1991 stellten Sutter und Tran mit dem mf ERG eine Weiterentwicklung des Ganzfeld-ERG vor (Sutter & Tran, 1992).

Die Entwicklung des mf ERG stellte sich als Meilenstein in der ophthalmologischen Diagnostik dar. Das mf ERG bietet eine Technik zur Untersuchung menschlicher Netzhauterkrankungen, sowie der Physiologie der normalen Netzhaut und erlaubt eine räumliche Kartierung der Netzhautfunktion. Entscheidend für die Entwicklung dieser Methode war die Verwendung einer sogenannten binären m-Sequenz. Durch die Anwendung dieser m-Sequenz wurde durch Erich Sutter ein System geschaffen, bei dem die zeitliche und räumliche Unabhängigkeit gewährleistet ist und somit aus einer Sequenz an Lichtimpulsen um multiple retinale Summenantworten erhalten werden (Seeliger et al., 2001; Sutter, 1991). Für die Stimulation wird dem Patienten ein schachbrettartig aufgebautes Reizmuster mit 61 hexagonalen Feldern dargeboten, die entweder schwarz oder weiß sind. Diese wechseln während der Messung mit einer Frequenz von 60 oder 75 Hz in einem pseudorandomisierten Rhythmus, der sogenannten m-Sequenz zwischen hell und dunkel und stimulieren so die Netzhaut. Jedes Feld wird mit derselben m-Sequenz stimuliert, jedoch mit einem anderen Startpunkt. Diese Messmethode erlaubt es uns verschiedene Bereich der Netzhaut simultan zu stimulieren. Gleichzeitig ermöglicht uns die festgelegte m-Sequenz die Bestimmung der linearen Reizantwort pro Feld, sowie die Berechnung einer nicht linearen Reizantwort.

Bei der klinischen Verwendung des mf ERG wird die lineare Reaktion der Netzhaut betrachtet. Das heißt, dass der Einfluss zurückliegender Stimuli nicht berücksichtigt wird. Dies wird als First Order Kernel (FOK) bezeichnet (Seeliger et al., 2001; Victor, 1992). Grundsätzlich kann auch die nicht lineare Reizantwort in Rücksichtnahme des Einflusses zurückliegender Stimuli gemessen werden. Dies wird als Kern 2. Ordnung/höherer Ordnung bezeichnet.

Die Elektroden erfassen die erzeugten Potentialänderungen der einzelnen Areale der Netzhaut und leiten diese ab. Das RetiScan® System wandelt die Potentialänderung mittels Kreuzkorrelationsfunktionen (Fast-m-Transformation) in ein Summenpotential um. Somit wird schließlich jede der Signalantworten pro Feld in einer Kurve dargestellt. Aus den verschiedenen Kurven lässt sich eine topographische Karte über die Funktionsfähigkeit der Photorezeptoren in der Makula erstellen (siehe Abb. 4).

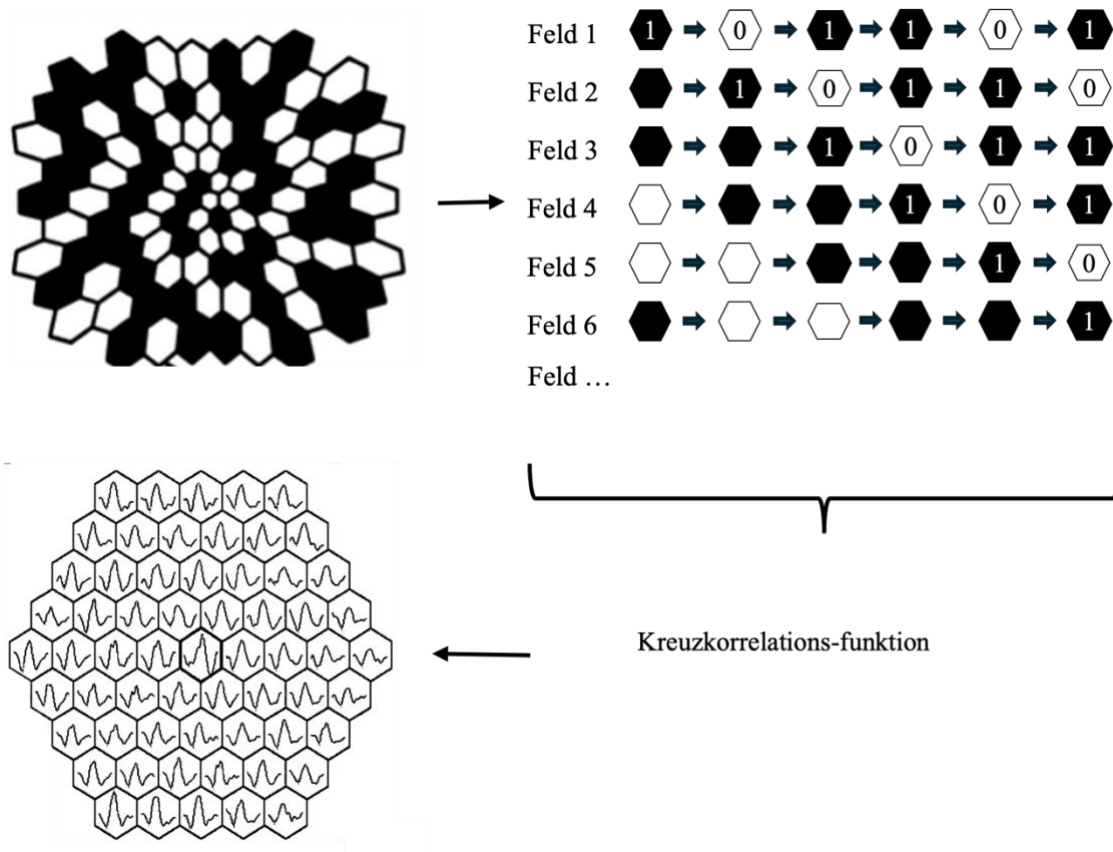


Abbildung 4: Das Stimulusbild eines mfERG zeigt 61 schwarze und weiße hexagonale Felder. Diese wechseln in einer pseudorandomisierten Sequenz (binäre m-Sequenz) von Schwarz (1) auf Weiß (0), wobei sie dabei dieselbe Sequenz durchlaufen aber an verschiedenen Punkten beginnen. Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hood, 2000)

Nachdem viele Jahre davon ausgegangen wurde, dass die a- und b- Welle des Ganzfeld-Elektroretinogramms der Potentialänderung beim mf ERG entsprechen, publizierte die International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) 2021 ein Update. Trotz des ähnlichen Kurvenverlaufs (biphasische Welle mit negativer a-Welle, positiver b-Welle) sollten die Potentialkurven des mf ERG nicht als ERGs mit niedriger Amplitude gesehen werden. Die Stimulationsraten im mf ERG sind höher und die Potentialantworten entstehen durch eine mathematische Extraktion. Daher können die Bezeichnungen a-Welle und b-Welle nicht verwendet werden. Stattdessen wird der erste Tiefpunkt als N1 und der erste Hochpunkt als P1 bezeichnet (vgl. Abb.5, Seite 8). (Hoffmann et al., 2021)

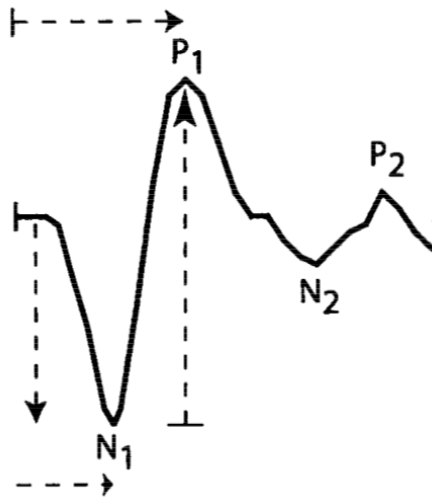


Abbildung 5: schematischer Verlauf einer Potentialkurve aus des mfERGs (Marmor et al., 2003)

Die Potentialkurven im Gesichtsfeld zeigen eine charakteristische Verteilung, mit einem Maximum im Zentrum des schärfsten Sehens (Fovea centralis) und einem Abfall zur Peripherie. Diese Verteilung spiegelt die Rezeptordichte der Retina wider, wobei die Dichte der Rezeptoren in der Fovea am höchsten ist und zur Peripherie hin abnimmt (Mazinani, 2003; Sutter & Tran, 1992). Da die Zapfendichte zentral besonders hoch ist und somit eine stärkere Reizantwort zu erwarten wäre, erfolgt die Skalierung der Feldgröße nach der Zapfendichte, also von zentral (kleinflächig) nach peripher (großflächig).

Mit einer präzisen Analyse der mf ERG-Messungen ist es heute möglich, wichtige Informationen über frühe Beeinträchtigungen der Netzhaut und insbesondere der Makula zu gewinnen. Dies ist sogar möglich, bevor morphologische Veränderungen der Netzhaut festgestellt werden können, zum Beispiel bei Morbus Stargardt, okulärer Makuladystrophie und toxischer Makulopathie bei Cloroquin (Kramme, 2011; Sutter, 2014).

1.2.2. Das 30 Hz Flicker multifokale ERG

Bei dieser Variante des FOK mf ERG wird die Netzhaut mit einer Frequenz von 30 Hz stimuliert, wobei jeder Lichtreiz viermal präsentiert wird. Das Ergebnis sind sinusförmige Kurven, die mit einer DFT (Diskrete Fourier-Transformation) analysiert werden. Die DFT wird verwendet, um ein eingehendes Signal in seine ursprünglichen Komponenten zu zerlegen. Mit dieser mathematischen Methode ist es möglich zu sehen, ob und in welchem Maße die Frequenzkomponenten repräsentiert sind. Da wir wissen, dass die

Stimulationsfrequenz 30 Hz beträgt, kann die relevante Amplitude leicht erkannt werden (siehe Abb. 6).

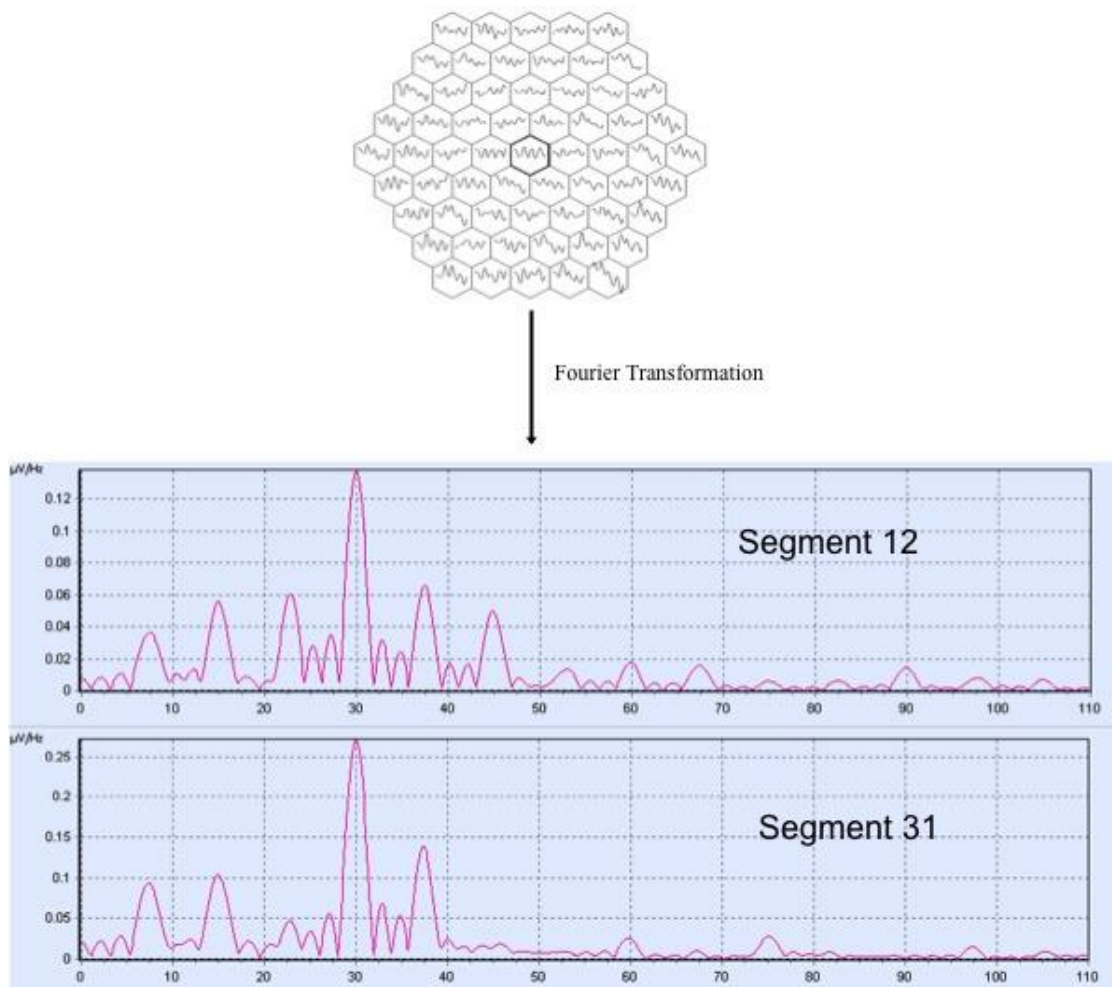


Abbildung 6: Amplitudenidentifizierung mittels Fourier Analyse, eigene Darstellung

Die 30 Hz Flicker-Technik des mf ERG wurde bereits in verschiedenen Studien mit dem Ziel untersucht, die Diagnostik ophthalmologischer Erkrankungen zu verbessern. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die 30 Hz Flicker-Stimulation auch zur Beurteilung der Funktion der Photorezeptoren in der Netzhaut eingesetzt werden kann (Hood & Birch, 1996; Meyer et al., 1978).

So wurde in einer Studie das 30 Hz Flicker-ERG als Prädiktor für okuläre Neovaskularisation bei Zentralvenenverschlüssen getestet (Larsson et al., 2000). In einer weiteren Studie wurde die Rolle der impliziten Zeitwerte der B-Welle des Flicker-ERG als objektives Maß für Photorezeptorschäden bei verschiedenen Netzhauterkrankungen untersucht (Larsson et al.,

1998). In diesen Studien konnte dargelegt werden, dass das 30 Hz Flicker ERG ein objektives und geeignetes Mittel zur Überwachung des Krankheitsverlaufs darstellt und dabei hilft ein besseres Verständnis für die Krankheitsentwicklung zu erhalten. Andere Studien konnten wiederum keinen diagnostischen Vorteil feststellen. (Holm et al., 2015; Severns & Johnson, 1993; Tahara et al., 1993; Velten et al., 2002)

Im Jahr 2016 stellte eine Forschungsgruppe eine Untersuchung des 30 Hz Flicker Stimulation bei Diabetikern vor. Hierbei konnte gezeigt werden, dass, ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie und der Latenzzeit besteht (Kantungane et al., 2016). Kjekka et al. kam ebenso zu dem Schluss, dass eine verlängerte Latenzzeit bei Messungen mit dem 30 Hz Flicker ERG eindeutig mit der Entwicklung von okulärer Neovaskularisationen korreliert (Kjekka et al., 2007).

Das Flicker mf ERG wurde auch im Hinblick auf das Glaukom bereits untersucht. Beim Glaukom kommt es zunächst zu einer Schädigung retinalen Ganglienzellen (innere Retina), deren Axone den Sehnerv bilden. Im Verlauf kann auch die äußere Retina betroffen sein. (Weinreb, 2014)

2000 zeigten Hasegawa et al. eine signifikante Korrelation zwischen Verlängerung der Latenz des konventionellen mf ERGs und der Abnahme der Sensitivität im Gesichtsfeld bei lokalisierten glaukomatösen Ausfällen, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Gesichtsfeldausfällen und Verminderung der ERG-Amplitude (Hasegawa et al., 2000).

2002 konnte Velten beim Flicker mf ERG nur eine eingeschränkte Übereinstimmung zwischen lokalisierten Gesichtsfeldausfällen und der Potentialänderung des mf ERG nachweisen (Velten et al., 2002). Interessanterweise konnten Todorova et al. im Jahr 2006 keine signifikanten Unterschiede in den Messungen mit dem Flicker mf ERG bei Glaukopatienten feststellen. Die Autoren schlussfolgerten, dass das 30 Hz Flicker mf ERG insbesondere Beiträge der äußeren Netzhaut (Photorezeptoren) und nur zum geringen Teil Beiträge der Neuronen der inneren Netzhaut (Ganglienzellen) beinhalten, welche bei glaukomatöse Schäden zuerst betroffen sind. (Todorova et al., 2006)

1.3. Erkrankungen der Netzhaut

Das Auge ist das wichtigste Sinnesorgan des Menschen. Der Verlust des Sehvermögens ist einer der Hauptgründe für eine Behinderung im späteren Leben – mit signifikanten Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Individuums und seiner Umgebung (Austermann, 2000). Bereits eine leichte Störung des empfindlichen Systems aus Neuronen, Gliazellen und Blutgefäßen kann langfristig zur vollständigen Erblindung führen. Durch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie der entsprechenden Erkrankungen kann das Fortschreiten des Sehverlustes aufgehalten werden.

Im Folgenden werden vier häufige Erkrankungen der Netzhaut vorgestellt, die bei den untersuchten Probanden vorkamen.

1.3.1. Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist weltweit die häufigste Ursache für Sehbehinderung oder Erblindung im höheren Erwachsenenalter. In der EU sind derzeit etwa 67 Millionen Menschen von AMD betroffen. Aufgrund der alternden Bevölkerung wird diese Zahl bis 2050 voraussichtlich um 15 % steigen (Li et al., 2020). Obwohl die Makula insgesamt nur etwa vier Prozent der Netzhautfläche und etwa zehn Prozent des gesamten Gesichtsfeldes ausmacht, ist sie für den Großteil des photopischen Sehens verantwortlich (Hageman et al., 1995). Läsionen, die sich in dieser Region entwickeln, haben einen großen Einfluss auf die Sehfunktion und die Lebensqualität der Betroffenen (Clemons et al., 2006). Eine frühzeitige und korrekte Diagnose ist insofern für die Betroffenen essenziell.

Das klinische Bild der „trockenen“ AMD im Frühstadium ist durch Pigmentstörungen und Drusen (Abbauprodukte) in der Netzhaut gekennzeichnet.

Im Konsens wurde 2013 eine klinische Klassifizierung der AMD festgelegt. Bei Patienten ohne oder mit kleinen Drusen ($<63\ \mu\text{m}$) wird von normalen Alterspathologien ohne klinisch relevantes erhöhtes Risiko ausgegangen (Stadium 0 bis 1). Mitteltgroße Drusen ($\geq 63\ \mu\text{m}$ bis $<125\ \mu\text{m}$), ohne Pigmentanomalien werden als frühe AMD bezeichnet (Stadium 2). Patienten mit mittelgroßen Drusen, bei denen zusätzlich Pigmentanomalien vorliegen, sowie Patienten mit großen Drusen leiden an einer intermediären AMD (Stadium 3). Bei Anzeichen einer neovaskulärer AMD oder geografischer Atrophie wird von einer späten AMD (Stadium 4) ausgegangen (Ferris et al., 2013).

Gemäß Angaben des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland e.V. macht die trockene AMD mit einer Prävalenz von 85 % den größten Anteil der Fälle aus. Die Ursache ist in einer

altersbedingten Überlastung des retinalen Pigmentepithels. Es kommt in der Folge zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten (Drusen). Diese Drusen liegen zwischen dem Retinalen Pigmentepithel (RPE) und der als Bruch'schen Membran bekannten Basalmembran. Im Spätstadium der AMD kann es zu einer geographischen Atrophie kommen (Göbel et al., 2011). Ca. 20% der Erblindungen durch die AMD sind durch eine trockene AMD bedingt (Sunness, 1999).

Der natürliche Verlauf der trockenen AMD ist progressiv, mit einem allmählichen Verlust der Sehfunktion, der sich über viele Jahre erstrecken kann. Viele Patienten mit trockener AMD sind asymptomatisch und sich der Krankheit nicht bewusst.

Der schwerwiegendere Verlauf mit nahezu erheblichem Einfluss auf die Sehfunktion ist typischerweise mit der „feuchten“ Form assoziiert. Bei etwa 18 % der AMD-Patienten schreitet die Erkrankung zur "feuchten" oder neovaskulären Form fort (Korb et al., 2022). Bei der feuchten Form der AMD kommt es zu einem abnormen Wachstum der Blutgefäße unter der Netzhaut. Unbehandelt schreitet der natürliche Verlauf der feuchten AMD bis zu einem narbigen Stadium fort. Der Prozess vollzieht sich in der Regel über mehrere Monate und führt typischerweise zur Bildung einer fibrotischen Narbe mit einem Durchmesser von 4 bis 8 mm, die sich unter der Makula befindet. Dies ist häufig mit einem zentralen Skotom und mit zentralem Sehverlust verbunden (Moschos & Nitoda, 2018).

Verschiedene Studien haben eine Wechselwirkung zwischen Genen, Risikofaktoren und Umweltfaktoren festgestellt, die das Auftreten und die Entwicklung der AMD beeinflussen können. Zu den relevanten Risikofaktoren zählen das Alter (>60 Jahre), Vorerkrankungen wie Herz-Kreislauf-erkrankungen und sowie der Lebensstil (beispielsweise Rauchen und Ernährung) (Al-Zamil & Yassin, 2017; Chong et al., 2008; Fritsche et al., 2014; Houston, 2001).

In Untersuchungen wurde festgestellt, dass das Risiko, innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren an der zweiten Augenhälfte eine AMD zu entwickeln, bei Patientinnen und Patienten, bei denen bereits an einem Auge eine fortgeschrittene AMD diagnostiziert wurde, bei 45 % liegt. (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2023).

Ogleich therapeutische Fortschritte bei der Diagnostik und Behandlung der AMD zu verzeichnen sind, kann gegenwärtig keine der aktuell verfügbaren Therapieformen die Krankheit heilen oder ihren Verlauf umkehren. Derzeit wird mit den gängigen Therapieverfahren der Verlauf hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und der Progredienz beeinflusst.

Der aktuelle Goldstandard in der Therapie der feuchten AMD basiert auf der Bekämpfung der neovaskulären Membranen der Aderhaut mittels intravitrealer Injektionen (IVOM-Behandlungen) (Ricci et al., 2020). Jährlich werden in Deutschland ungefähr 1,5 Millionen intravitreale operative Injektionen durchgeführt (Wolfram & Schargus, 2022).

Die intravitrealen Injektionen führen bei den Betroffenen der feuchten AMD zu einer Verringerung des Ödems, sowie einer Reduktion der zentralen Makuladicke. Daraus können sich eine Stabilisierung der Sehschärfe sowie eine die Verbesserung der Kontrastempfindlichkeit ergeben (Brown et al., 2013; Fung et al., 2012; Moschos & Nitoda, 2018; Rosenfeld et al., 2006).

Seit März 2023 ist in den USA ein Medikament zugelassen, das bei der trockenen AMD appliziert werden kann. Das Medikament „Syfovre“ mit dem Wirkstoff Pegcetacoplan wird ebenso intravitreal in die Augen injiziert. Der Wirkstoff hemmt bestimmte Proteine der Immunabwehr, welche die Ablagerungen in der Netzhaut begünstigen. Während sich morphologisch bei der Funduskopie Besserungen zeigen, hat sich bisher jedoch keine signifikante Verbesserung der Sehfähigkeit für Patienten ergeben. (Liao et al., 2022).

1.3.2. Diabetische Retinopathie

Aufgrund veränderter Lebensgewohnheiten, Ernährungsweisen und Lebensstile, sowie genetischer Prädispositionen und Umweltfaktoren erkranken Menschen in vielen Teilen der Welt zunehmend in einem früheren Lebensalter an Diabetes (Katzmarzyk et al., 2019; Lyssenko et al., 2008; Mayer-Davis et al., 2017). Dies macht eine langfristige Behandlung und Betreuung erforderlich, um Komplikationen zu verlangsamen oder zu verhindern. Gleichzeitig ist in vielen Ländern weltweit ein Anstieg der Lebenserwartung zu verzeichnen, der auf Fortschritte in der medizinischen Versorgung und den Lebensbedingungen zurückzuführen ist. Sofern der Diabetes gut kontrolliert und behandelt wird, haben Menschen mit Diabetes heute eine annähernd ähnliche Lebenserwartung wie Menschen ohne Diabetes. Dies impliziert, dass sie über einen längeren Zeitraum einem erhöhten Risiko für Diabetes-Komplikationen, wie der diabetischen Retinopathie, ausgesetzt sind (Liew et al., 2014). Gemäß dem 2024 veröffentlichten Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft lag die Prävalenz der Retinopathie bei Patienten mit Diabetes bei 20 %. 9 % sind dabei schon an einer Retinopathie erkrankt, welche das Sehvermögen nachhaltig gefährdet. 0,8% leiden bereits an einem Spätstadium mit Makulopathie. (Deutsche Diabetes

Gesellschaft, 2024) Andere Publikationen berichten von Häufigkeiten bis zu 2,3 % (Raum et al., 2015)

Die diabetische Retinopathie stellt eine wichtige Ursache für die Erblindung junger und mittelalter Erwachsener in den Vereinigten Staaten dar (Klein, 2007).

Bei der diabetischen Retinopathie kommt es in Folge einer chronischen Hyperglykämie durch Glykosierungsprozesse zu Veränderungen der Blutgefäße. Der vermehrte oxidative Stress führt zum Anstieg von reaktiven Sauerstoffradikalen, welche Schäden in den Wänden der Blutgefäße hervorrufen (Reim, 2004).

Im Frühstadium, der sogenannten nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR), werden kleinere Blutgefäße in der Netzhaut geschwächt. Flüssigkeit und Blut tritt in das umliegende Gewebe aus. Es kommt zu Ödemen der Netzhaut.

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, der so genannten proliferativen diabetischen Retinopathie, reagiert die Netzhaut auf die geschädigten Blutgefäße. Es bilden sich neue abnormaler Blutgefäße, welche dazu neigen Blut in den Glaskörper abzugeben. Eine solche Blutung kann zur Bildung von Narbengewebe führen, was eine weitere Beeinträchtigung des Sehvermögens zur Folge hat und in der Folge Komplikationen wie eine Netzhautablösung nach sich ziehen kann. (Stitt et al., 2016).

Die Sehfunktion kann bei Diabetikern zudem auch ohne in der Funduskopie sichtbare strukturelle Schäden an der Netzhaut gestört sein. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass elektrophysiologische Tests wie das mf ERG bei Diabetikern abnorme Ergebnisse anzeigen, bevor sich in der Funduskopie Veränderungen der Netzhaut nachweisen lassen. In diesem Kontext konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass die implizite Zeit im mf ERG einen frühen Indikator für eine pathologische Veränderung darstellt, noch bevor die Amplitude beeinträchtigt wird. (Fortune et al., 1999; Ghirlanda et al., 1997; Safi et al., 2018; Shirao & Kawasaki, 1998; Tzekov & Arden, 1999).

Harrison et al. postulierten sogar, dass die veränderte Latenzzeit des mf ERG ein valider Prädiktor für das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie in Netzhäuten ohne sichtbare Retinopathie ist (Harrison et al., 2011).

Auch die Amplitude der ERG wurde bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2 ohne klinische Retinopathie untersucht. Es zeigte sich noch vor Auftreten einer klinischen Retinopathie eine Veränderung der Amplitude (Adhikari et al., 2014).

1.3.3. Idiopathische Epiretinale Gliose

Die epiretinale Gliose gehört zur Gruppe der traktiven Makulaerkrankungen, bei der dichte, avaskuläre und kollagenhaltige Zellverbände auf der zentralen Netzhautoberfläche, typischerweise im Bereich der Makula, entstehen (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands et al., 2021b; Schumann et al., 2014).

In der medizinischen Fachliteratur findet sich eine Unterteilung in eine primäre (idiopathische) epiretinale Gliose und eine sekundäre epiretinale Gliose. Die sekundäre Gliose entsteht typischerweise nach Netzhautablösungen, Trauma, Entzündungen oder Augenoperationen.

In ihrer Stellungnahme von des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V (BVA), der Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Retinologischen Gesellschaft e. V. (RG) zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen Gliose (Stand Oktober 2020) weisen die Autoren auf eine weiterhin eine hohe Prävalenz der epiretinalen Gliose von 2 - 34 % der Bevölkerung hin (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., 2021).

Nicht jeder Betroffene nimmt eine Minderung der Sehschärfe wahr. Die Beeinträchtigung ist von der Ausprägung und Lokalisation der Gliose abhängig. Wesentliche Risikofaktoren sind das Alter, sowie ein hoher Cholesterinspiegel, Diabetes mellitus, Rauchen und vorangegangene Augenoperationen (Khaja et al., 2008; Klein et al., 1994; Ng et al., 2011). Die Pathogenese der idiopathische epiretinalen Gliose ist noch nicht vollständig verstanden.

Im klinischen Alltag manifestiert sich die epiretinale Gliose bei den Betroffenen oftmals durch Metamorphopsien, also einer verzerrten Wahrnehmung der Umwelt. Dies entsteht durch die Kontraktion der prämakulären Membran mittels Myofibroblasten. Die Membran besteht im Wesentlichen aus Gliazellen und Hyalozyten (Schumann et al., 2011; Schumann et al., 2014). Die Kontraktion der Netzhaut kann im weiteren Krankheitsverlauf zu der irreversiblen Trennung der Zapfenphotorezeptoren vom retinalen Pigmentepithel, sowie zu Traktionen an den Gefäßen und/oder einer Ansammlung von zentraler, subretinaler Flüssigkeit führen. Des Weiteren kann es zu Akkumulation von Stoffwechselrückständen im subretinalen Raum kommen (Govetto et al., 2017). Es findet sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Metamorphopsien und der Stärke der Netzhautkontraktion

durch die Gliose (Arimura et al., 2005). Die hat auch einen Verlust der Sehschärfe zur Folge (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., 2021).

Bei der Diagnostik kommt die Funduskopie sowie Untersuchungen mittels OCT (optische Kohärenztomographie) zum Einsatz. Die dünne prämakuläre Membran lässt sich im OCT als dünne Linie darstellen, die der Netzhaut aufliegt. Gefäßveränderungen können mittels Fluorescein Angiografie dargestellt werden.

Derzeit steht keine medikamentöse Behandlungsmethode für die epiretinale Gliose zur Verfügung. Eine asymptomatische epiretinale Gliose bedarf keiner operativen Therapie. Erst bei Auftreten von Symptomen sollte eine operative Entfernung der Membran mittels Pars-plana Vitrektomie und Peeling der prämakulären Membran erfolgen. Wird die Behandlung zu lange hinausgezögert, kommt es zu einer Veränderung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels, sowie zu einer deutlichen Verschlechterung der Netzhautelastizität. (Chua et al., 2022) Aus diesem Grund ist die Beurteilung der Photorezeptorschicht von prognostischer Relevanz. Eine Studie von Suh et al. konnten im Jahr 2009 zeigen, dass Defekte der Photorezeptorschicht, die sich bereits präoperativ darstellen lassen, mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung des postoperativen Visus einhergehen (Suh et al., 2009).

1.3.4. Retinopathia centralis serosa

Die Retinopathia centralis serosa (RCS) ist mit einer Inzidenz von 1:10.000 die vierthäufigste Erkrankung der Makula (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands et al., 2021a).

Es handelt sich dabei um eine idiopathische Erkrankung der Netzhaut und der Aderhaut, welche insbesondere bei jungen bis mittelalten Erwachsenen auftritt. Männer sind hierbei häufiger betroffen als Frauen (9,9 pro 100.000 zu 1,7 pro 100.000) (Kitzmann et al., 2008). In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang mit Stress als ursächliches oder zufälliges Merkmal der Retinopathia centralis serosa festgestellt (Bahrke et al., 2000; Baraki et al., 2010). Es ist anzunehmen, dass diese Erkrankung nicht durch einen einzelnen ätiologischen Faktor verursacht wird, sondern dass eine Vielzahl an Risikofaktoren eine spezifische Konstellation von Makulaveränderungen hervorrufen (Yannuzzi, 2012). Die exakte Ätiologie der Erkrankung ist jedoch noch ungeklärt.

Die zentrale seröse Chorioretinopathie kann ein oder beide Augen betreffen und in zwei Hauptformen unterteilt werden: eine akute Form und eine chronische Form (Baraki et al.,

2010). Pathophysiologisch kommt es aufgrund von fokalem oder diffusem Austritt von Flüssigkeit aus den Aderhautgefäßen zu einer serösen Ablösung der neurosensorischen Netzhaut und/oder des retinalen Pigmentepithels (Naumann, 1997).

Bei extrafovealem Auftreten der Erkrankung sind die Patienten oft asymptomatisch (Baraki et al., 2010). Die Symptome dieser Krankheit sind unspezifisch. Patienten klagen über eine Beeinträchtigung der Sehschärfe in Verbindung mit Gesichtsfeldausfällen. Die Sehschärfe ist in der Regel auf einen Visus von 0,7- 0,5 reduziert, kann jedoch mit Linsen auf 1,0 korrigiert werden. Weitere Symptome können Metamorphopsie, Mikropsie bis hin zur Makropsie (Sehstörung, bei der die Objekte entsprechend kleiner oder größer erscheinen) sein.

Die Diagnostik der RCS erfolgt mittels OCT und Fluoreszenzangiographie. Ergänzende Untersuchungen sind die indirekte Ophthalmoskopie und die Indocyaningrün-Angiographie (ICGA).

Die akute Form der RCS zeigt meist einen selbstlimitierenden Verlauf. Dabei legt sich die Netzhaut in den meisten Fällen innerhalb von 3 bis 4 Monaten wieder an (Pauleikhoff et al., 2021). Daher umfasst die Behandlung bei Erstdiagnose regelmäßige Beobachtungen durch den behandelnden Arzt, sowie die Reduzierung von Risikofaktoren (Stressreduktion).

Eine medikamentöse oder operative Behandlung wird erst begonnen, wenn subretinale Flüssigkeit länger als vier Monate besteht und eine eindeutige Rückbildungstendenz fehlt (Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, 2021).

Für die Behandlung der RCS stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung, darunter die Laser-Photokoagulation und die photodynamische Verteporfin-Therapie (PTD), sowie die intravitreale Injektion von Mitteln gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Anti-VEGF) und die Einnahme von Mineralokortikoidrezeptor-Hemmern wie z.B.

Spironolacton und Eplerenon (Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, 2021).

Im Rahmen von Studien wurden das betroffene und das gesunde Auge von Probanden mit Makulaabhebungen bei RSC mittels Ganzfeld- und multifokalem ERG untersucht. Die elektrophysiologisch messbare Funktion der Makula wies sowohl außerhalb des Ablösungsbereichs im betroffenen Auge als auch im gesamten hinteren Pol des nicht betroffenen Auges eine Veränderung auf. Die Veränderungen des mf ERG deuten darauf hin, dass die RSC eine umfassende und bilaterale physiologische Störung der Makula beinhaltet, auch wenn diese noch nicht symptomatisch ist. Die Autoren schlussfolgern, dass das mf ERG möglicherweise ein Korrelat der Funktionsfähigkeit des retinalen Pigmentepithels bei RSC ist. Bei einer positiven Korrelation könnte sich dieser Test in mehrfacher Hinsicht als klinisch nützlich erweisen. (Zhang & Zhao, 2003).

Er könnte helfen, die Wirkung von medikamentösen Therapien zu überwachen und bewerten (Marmor & Tan, 1999).

Darüber hinaus wurde in derselben Publikation die Reproduzierbarkeit des mf ERG bei Patienten mit RCS untersucht. Die Wiederholbarkeit war vergleichbar und konnte durch die Bildung von Ringen und Gruppen noch weiter optimiert werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass das mf ERG eine wirksame Methode zur Untersuchung der Netzhautfunktion bei der RCS ist (Zhang & Zhao, 2003).

1.4. Hinführung zum Thema

Die Makula ist der zentrale Bereich der Netzhaut, enthält die höchste Dichte an Sinneszellen und stellt somit den Punkt des schärfsten Sehens dar (Provis et al., 2005). Die Makula kann von verschiedenen Erkrankungen wie der altersbedingten Makuladegeneration oder der diabetischen Retinopathie, der idiopathischen Gliose und der Retinopathia serosa betroffen sein. Bei den Makulopathien führt der Funktionsverlust der zentralen Netzhaut zu zentralen Gesichtsfeldausfällen und verminderter Sehschärfe, im Endstadium zu hochgradigem Sehverlust bis hin zur fast völligen Erblindung. Makulaerkrankungen waren in den letzten Jahrzehnten eine der häufigsten Ursachen für Sehbehinderung und Erblindung in Deutschland (Wolfram et al., 2019) und Europa (Li et al., 2020).

Dabei verlaufen Makulaerkrankungen in frühen Stadien, in denen bereits morphologische Auffälligkeiten in der Funduskopie sichtbar sind, häufig asymptomatisch. Die Erkrankungen werden daher häufig erst bei fortgeschrittener Symptomatik und Morphologie erkannt. Eine Prävention oder kurative Therapie ist nur eingeschränkt möglich.

Zu den aktuellen diagnostischen Methoden bei unklarem Sehverlust gehören neben einer ausführlichen Anamnese die Prüfung der Sehschärfe, die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte mit der Spaltlampe und die Untersuchung der Makula mit dem Kontaktglas (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2015). Ergänzende Untersuchungen können die optische Kohärenztomographie (OCT), die Fundusautofluoreszenz (FAF) und die Indocyaningrün-Angiographie sein.

Jede der beschriebenen Techniken untersucht unterschiedliche Aspekte der Erkrankung. Die OCT liefert Schnittbilder der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels, so dass strukturelle Veränderungen (Drusen, Flüssigkeitsansammlungen) sichtbar werden. Die OCT-Angiographie ermöglicht die Erkennung von Gefäßneubildungen bei fortgeschrittener AMD (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2015).

Alle diese diagnostischen Untersuchungen basieren auf einer bildlichen Darstellung der Gefäße bzw. der Struktur und Beschaffenheit des Augenhintergrundes, teils als Übersichtsaufnahme (Funduskopie, Angiographie) oder als Schnittbild (OCT) und lassen somit Interpretationsspielraum für den untersuchenden Arzt. Daher wurde in den letzten Jahren ein auf Bilderkennung basierender Deep-Learning-Algorithmus entwickelt, der mit hoher Genauigkeit eine veränderte Makula von einer normalen Makula unterscheiden kann. Allerdings verfügt nicht jede Klinik über die notwendige Datenbank, so dass auch hier die Qualität stark variieren kann (Deng et al., 2022).

Das multifokale Elektretinogramm (mf ERG) könnte eine Lösung für dieses Problem sein. Als einzigartiges Messsystem erstellt das mf ERG eine topographische Karte der Netzhautfunktionalität und ermöglicht so eine Objektivierung der Befunde (Kampik, 2022). Seitdem hat sich das mf ERG zu einem unverzichtbaren ophthalmologischen Hilfsmittel bei der Diagnose von unbekanntem Sehverlust entwickelt (Hood, 2000).

Beim mf ERG wird die lichtinduzierte Potentialänderung der in einzelne Segmente aufgeteilten Netzhaut gemessen. Das Messsystem (RETIscan[®]) erstellt aus diesen Informationen eine topographische Karte der Netzhautfunktion innerhalb des Gesichtsfeldbereiches von 30°. So wird das Ausmaß der Funktionseinschränkung einzelner Netzhautabschnitte, insbesondere der Zapfen, deutlich.

Palmowski et al. untersuchte 1999 das mf Elektretinogramm in der Diagnostik von Makulaveränderungen und kam zu der Erkenntnis, dass eine gute Übereinstimmung zwischen der anatomischen Pathologie und der im mf ERG gemessenen fokalen retinalen Dysfunktion besteht (Palmowski et al., 1999).

Sowohl die Messungen als auch die Auswertung des mf ERGs erfordern jedoch viel Erfahrung und Übung und werden daher im klinischen Alltag nur in spezialisierten Zentren eingesetzt. Neben Messungenauigkeiten und unzureichender Compliance der Patienten, die nur schwer zu beeinflussen sind, können multiple Faktoren eine Quelle für ungenaue Messergebnisse darstellen. (Browning & Lee, 2014; Harrison et al., 2009; P. C. Jacobi et al., 1993).

Bisher dekodiert das Systemgerät die Amplituden der Messungen automatisch durch Setzen eines Cursors. Das Hauptproblem dabei ist, dass dieses System bei bestimmten Kurvenverläufen fehleranfällig ist. Während bei gesunden Probanden die Amplituden leicht identifiziert werden können (siehe Abb.7), ist es bei pathologischen Fällen schwierig eindeutige Amplituden nur schwer zu erkennen (siehe Abb.8).

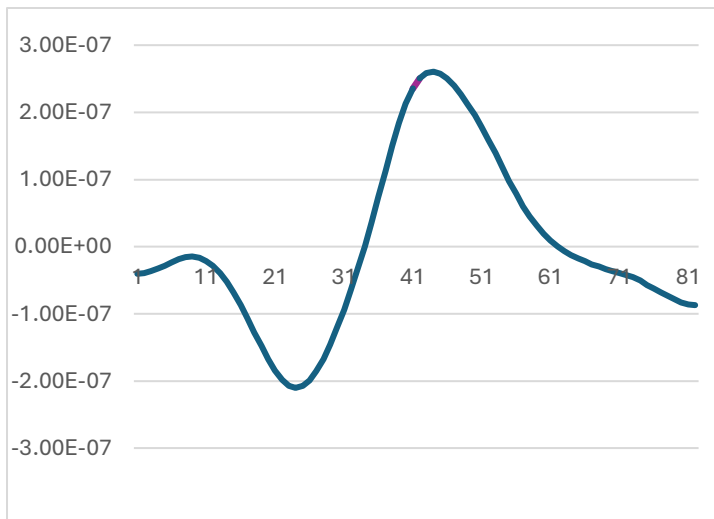


Abbildung 7: Potentialkurve des mfERG eines gesunden Patienten

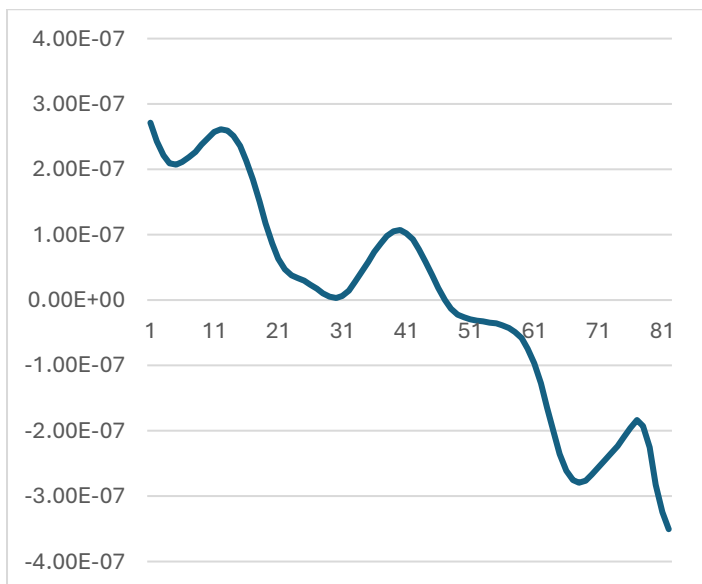


Abbildung 8: Potentialkurve des mfERG eines an AMD erkrankten Patienten

Um eine höhere Messgenauigkeit und damit eine höhere Aussagekraft zu erreichen und die allgemeine Anwendung des mfERG zu etablieren, ist es wichtig, die Variabilität dieser Messungen zu reduzieren und eine Möglichkeit zu schaffen die Messwerte ohne automatische Gipfelidentifikation zu erhalten.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde eine Modifikation der oben beschriebenen Methode ausgearbeitet, bei der auf die automatisierte Gipfelidentifikation verzichtet werden kann. Stattdessen sollte durch die Verwendung einer Fourier-Analyse die o.g. Fehlerquelle umgangen werden.

Bei dieser Variante des mf ERG wird die Netzhaut mit einer Frequenz von 30 Hz stimuliert, wobei jeder Lichtreiz viermal dargeboten wird. Das Ergebnis sind sinusförmige Kurven, die mit einer DFT (Diskrete Fourier-Transformation) analysiert werden. Die DFT wird verwendet, um ein Signal in seine ursprünglichen Komponenten zu zerlegen. Mit dieser mathematischen Methode ist es möglich zu sehen, ob und in welchem Maße die Frequenzkomponenten in einem unbekannten Eingangssignal repräsentiert sind. Da bekannt ist, dass die Stimulationsfrequenz 30 Hz beträgt, kann die relevante Amplitude durch das System extrahiert werden.

Da zu erwarten ist, dass die Gipfel-Identifikation weniger genau ist, wenn keine eindeutige Amplitude detektierbar ist, wurden Vorteile des 30 Hz mf ERG insbesondere bei pathologischen Fällen erwartet.

1.5. Zielsetzung

Die 30 Hz-Stimulation und Amplitudenbestimmung mittels Fourieranalyse (hier Flicker genannt) wurde bereits in einer früheren Studie mit 27 gesunden Probanden im Vergleich zur 60 Hz-Stimulation mit automatisierter Gipfelidentifikation getestet und erzielte eine vergleichbare Variabilität ohne signifikante Unterschiede (Mazinani et al., 2007). Grafisch konnte die Amplitude der konventionellen Methode bei Patienten mit Makulaerkrankungen nicht mehr dargestellt werden, während die 30 Hz Flicker-Methode auch bei Makulaerkrankungen eine genaue Amplitudendichte ergab (Mazinani et al., 2007).

In dieser Studie sollen beide Methoden bei Patienten mit Makulaerkrankungen angewendet und verglichen werden. Ziel ist es herauszufinden, ob das mf Flicker-ERG in Kombination mit der Amplitudenidentifikation mittels Fourier-Analyse (hier als Flicker bezeichnet) dem derzeitigen mf ERG (hier FOK genannt) mit automatisierter Amplitudenidentifikation bei pathologischen ERGs in Genauigkeit und Re-Test-Stabilität überlegen ist.

Es wäre wünschenswert, eine Methode zu finden, die ebenfalls eine topographische Karte der Photorezeptorfunktionalität liefert, aber der konventionellen Methode in der Reproduzierbarkeit, insbesondere bei pathologischen Fällen, überlegen ist.

2. Material und Methoden

Die Planung, Ausführung, Dokumentation und Auswertung einer klinischen Studie mit dem mfERG erfordert Kenntnisse in Bezug auf Technik und Methodik. Im Folgenden werden die Grundlagen des Aufbaus sowie der Handhabung des eingesetzten Gerätes dargelegt und die Durchführung und Auswertung der Messungen erläutert.

2.1. Gerätebeschreibung: das RETIsan® System

Für diese Studie wurde ein CE-zertifiziertes RETIsan® Gerät der Firma Roland Consult, Brandenburg, Deutschland verwendet.

Das RETIsan®-System besteht aus mehreren Hauptkomponenten (RolandConsult, 2011):

- Stimulusmonitor zur Erzeugung und Darstellung des Stimulus
- Vorverstärker
- Betriebscomputer mit Monitor (Aufzeichnungen, Datenanalyse, Computer mit Hauptverstärker)
- Zusatzgeräte (z. B. Monitortisch und Kinnstütze)
- Drucker

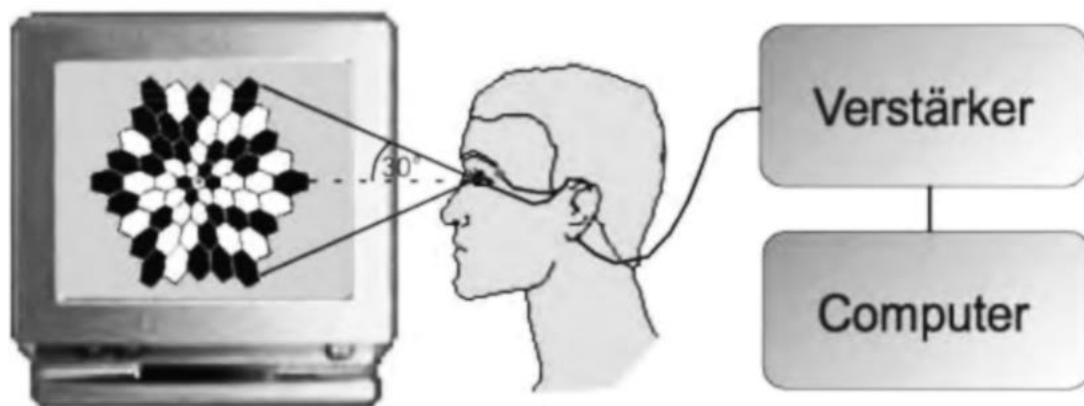


Abbildung 9: Schematischer Aufbau des mfERG (Seeliger et al., 2001)

Die Funktion des Hauptrechners besteht in der Aufzeichnung sowie der nachfolgenden Datenanalyse. Des Weiteren ist der Hauptrechner mit einem Stimulusmonitor und einem Vorverstärker verbunden.

Dasselbe Gerät kann sowohl für das FOK mfERG, sowie für das 30-Hz Flicker mfERG verwendet werden.

Die Stimulationsanzeige des Stimuluscomputers besteht aus 61 entweder schwarzen oder weißen Sechsecken. Während der Messung wechselt jedes einzelne Feld des Stimulismusters in einer vorgegebenen pseudo-zufälligen Folge (binäre m-Sequenz) zwischen Schwarz und Weiß. Die Auswertung der Einzelantworten der einzelnen Felder erfolgt unter Zuhilfenahme einer Kreuzkorrelationsfunktion, welche eine Signalkurve extrahiert. Jeder Einzelschritt des FOK mf ERGs besteht aus einem hellen und vier folgenden dunklen Frames mit einer Schrittdauer von insgesamt 83ms. In der 30 Hz Flicker mf ERG Stimulationssequenz dauert jeder einzelne Schritt 133ms und hat acht Frames, bestehend aus vier Wiederholungen eines hellen und eines dunklen Frames (siehe Abb. 10).

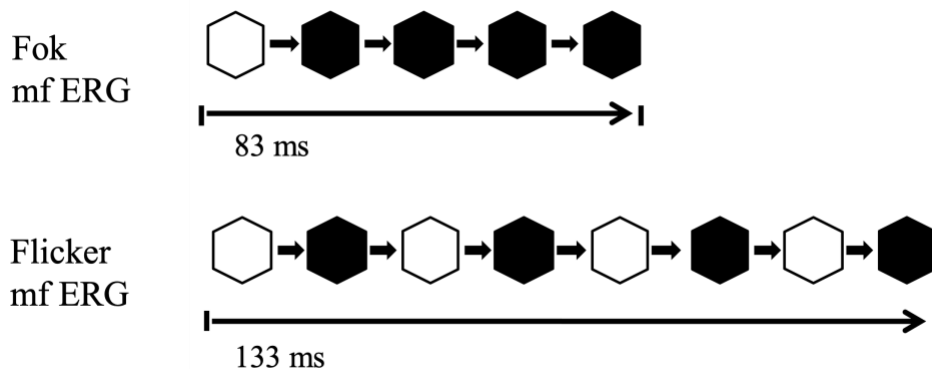


Abbildung 10: Stimulationsmuster des FOK und Flicker mf ERG, eigene Darstellung

Mit jeder Stimulationsmethode werden acht Zyklen zweimal durchgeführt. Insgesamt werden für die vier aufeinanderfolgenden Messungen etwa 60 Minuten benötigt.

2.2. Patientenauswahl

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 25 Patienten im Alter zwischen 39 und 86 Jahren untersucht, die an verschiedenen Erkrankungen der Makula litten. Dabei handelte es sich um 7 Frauen und 18 Männer. Die Studie umfasst neun Patienten mit epiretinaler Gliose, acht mit AMD, fünf mit diabetischer Retinopathie, 2 Patienten mit Makulaforamen sowie einen Patienten mit Retinopathie centralis serosa. Ein Patient musste aufgrund mangelnder Compliance aus der Studie ausgeschlossen werden. Somit konnten 24 Patienten in die Studie einbezogen werden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $69,3 \pm 12,8$ Jahre (Frauen: $75,96 \pm 8,8$ Jahre, Männer $64,6 \pm 13,4$ Jahre)

Die Kriterien für die Rekrutierung der Probanden waren:

- Weibliche oder männliche Patienten über 18 Jahren mit Makulaerkrankungen
- mit einem Visus über 0,1 (logMAR des der korrigierten Sehschärfe bis 1,00)
- die geistig und körperlich in der Lage waren, an der Studie teilzunehmen

ausgeschlossen wurden:

- Patienten, die wegen mentaler, gesundheitlicher oder juristischer Gründe nicht in der Lage sind den Studienablauf zu verstehen und einzuwilligen.
- Patienten, die Augenveränderungen aufweisen, die ein valides Durchführen des mf ERG verhindern
- Epilepsie als Vorerkrankung
- Ein unkorrigierter Visus von $\leq 0,1$

2.3. Patientenmanagement/-vorbereitung

Alle Untersuchungen folgten dem ISCEV-Standard für die klinische mf Elektroretinographie (Hoffmann et al., 2021). Die Pupillen der Patienten wurden mittels Phenylephrin-Tropicamid-Augentropfen geweitet. Nach einer 15-minütigen Eingewöhnungszeit wurden Elektroden an der Stirn (Masseelektrode) und den Schläfen (Referenzelektrode) angebracht. Anschließend wurde die DTL-Hornhautsilberelektrode (aktive Elektrode) in den Bindehautsack eingeführt. Sofern erforderlich, wurde das getestete Auge während der mf ERG-Aufnahme vollständig auf den Sehabstand von 30 cm korrigiert.

Auch wenn beide Augen betroffen waren, wurde das linke Auge als Studienauge gewählt. Alle Teilnehmer wurden im Vorfeld über den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Zustimmung zur Studie wurde von der Ethikkommission der RWTH Aachen eingeholt (EK101/14). Eine Probandenversicherung wurde abgeschlossen. Bei Durchführung der Studie wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki berücksichtigt.

2.4. Durchführung der Ableitung mit dem RETIscan®

Die Patienten fixierten während der Messung für das konventionelle mf ERG das dargebotene Reizmuster. Dieses bestand aus 61 hexagonalen Feldern, die in einer vorgegebenen pseudozufälligen Sequenz zwischen Schwarz und Weiß wechselten. Die Potentialänderungen

wurden von den Elektroden erfasst, abgeleitet und gespeichert. Im Anschluss wurde die Messung mit dem mf Flicker ERG wiederholt.

Pro Patient wurden insgesamt vier Messungen durchgeführt, die nacheinander erfolgten.

Insgesamt wurde für die vier aufeinanderfolgenden Messungen etwa 60 min benötigt. Es wurden abwechselnd konventionelle 60 Hz und 30 Hz Flicker Messungen durchgeführt.

Ein Datensatz umfasste neben den Patientendaten und den Daten über die

Untersuchungseinstellungen (wie der Frequenz und der Auflösung des Stimulationreizes) die entsprechenden Potentialkurven mit Amplituden und Amplitudendichte (nV/deg^2).

Im Anschluss wurde durch das RETIscan[®]-System eine diskrete Fourier-Transformation (DFT) durchgeführt, um die maximale Amplitudendichte des 30-Hz-Flickers im mf ERG zu bestimmen.

2.5. Standard der mf ERG Auswertung

Der „Minimal Standard“ der Datenauswertung beim mf ERG besteht aus 3 Teilen (Seeliger et al., 2001):

1. dem Trace Array der Einzelkurven (vgl. Abb. 11, Seite 28, oben links)
2. den Mittelwerten von Ringen und Quadranten (vgl. Abb. 11, Seite 28, unten rechts)
3. dem 3-D Plot des Skalarproduktes (vgl. Abb. 11, Seite 28, unten links)

Die errechneten lokalen mf ERG-Kurven werden als Trace Array dargestellt.

Um die höhere zentrale Photorezeptordichte zu kompensieren und ein einheitliches Signal-Rausch-Verhältnis über das gesamte Testfeld zu erhalten, erfolgt die Skalierung der Feldgröße der Einzelsegmente. Die Amplituden im mf ERG werden dementsprechend durch die Größe der entsprechenden Stimulationsfläche geteilt und als Amplitudendichte dargestellt. Latenzzeiten sind in dieser Darstellung nicht bestimmbar.

Die Gruppierung der Messwerte in Ringe oder Quadranten hat sich bei geordneten Pathologien etabliert. Sie geht jedoch mit einem Informationsverlust einher (Hood et al., 2012)

.

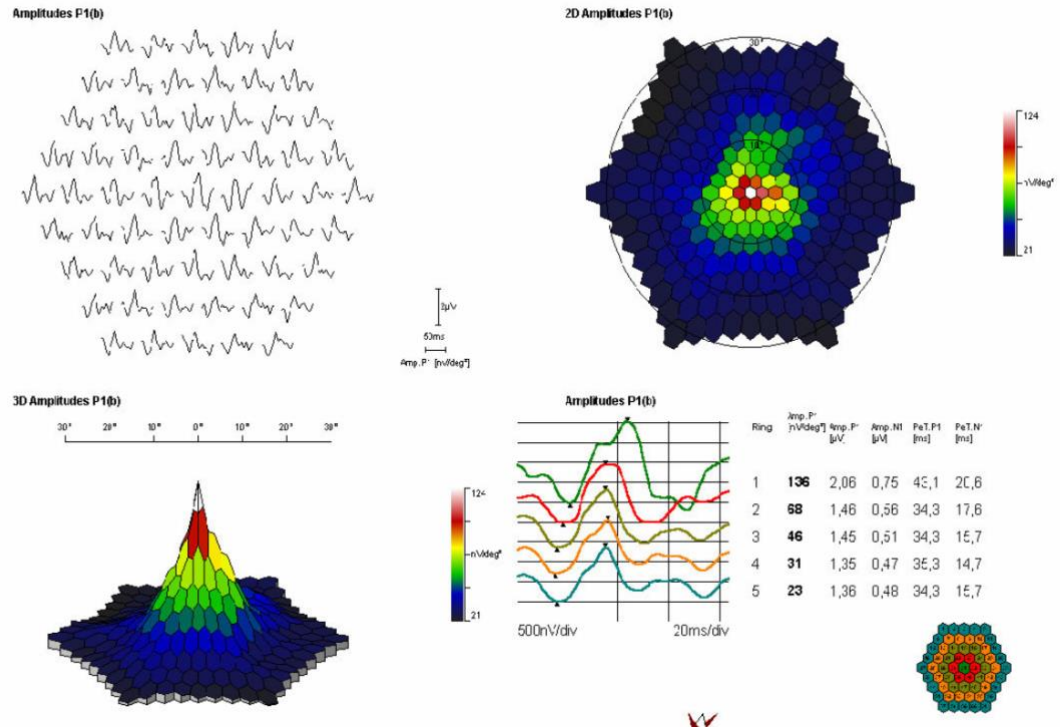


Abbildung 11: „minimal Standard“ der Datenauswertung aus der Gebrauchsanleitung des RETIsCan® (RolandConsult, 2011b)

Zur besseren Übersichtlichkeit bietet das System auch eine Gruppierung der Werte in 4 Quadranten und 5 Ringe an (siehe Abb. 12).

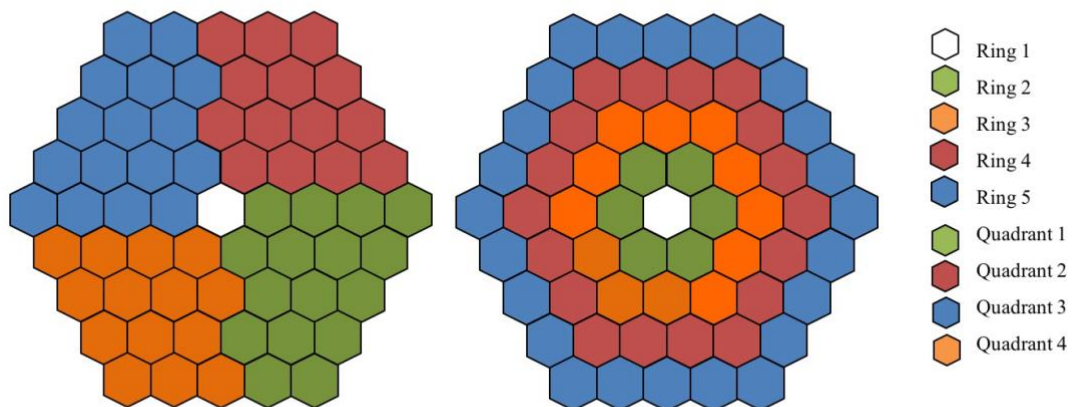


Abbildung 12: Gruppierung der Einzelsegmente in Ringe und Quadranten (Q1 und Q2 nasal; Q3 und Q4 temporal)

Bei Anwendung des Ringmusters entsprechen die Lage der mf ERG-Stimuli und die anatomischen Bereiche ungefähr den folgenden (Hood et al., 2012; Hood et al., 2003):

- Ring 1 zur Fovea (0° - 2°)
- Ring 2 zur Parafovea (2° - 7°)
- Ring 3 zur Perifovea (7° - 13°)
- Ring 4 zur nahen Peripherie (13° - 22°)
- Ring 5 zum zentralen Teil der mittleren Peripherie (22° - $30,5^{\circ}$)

2.6. Amplitudenbestimmung beim mf ERG durch Fourier Analyse

Die Diskrete Fourier-Transformation wird verwendet, um ein eingehendes Signal in seine ursprünglichen Komponenten zu zerlegen. Die Anwendung dieser mathematischen Methode erlaubt die Identifikation und Quantifizierung der Frequenzkomponenten in einem unbekannten Eingangssignal (Brigola, 2012). Damit ist die mittels Fourier Analyse errechnete Amplitude erwartbar weniger verrauscht als bei der der Auswertung einzelner Gipfel mittels automatisierter Identifikation (Bach & Kellner, 2000).

2.7. Datenverarbeitung und Statistische Auswertung

Für die Analyse der Aufzeichnungen werden Mittelwerte, Standardabweichung (Stdev) und der (relative) Variationskoeffizient (RVC) für die Summenwerte (Sum), 5 Ringe (R1-R5), und 4 Quadranten (Q1-Q4) ausgewertet. Exemplarisch werden des Weiteren die Einzelsegmente Seg. 1, Seg. 7, Seg. 14, Seg. 22 und Seg. 31 ausgewählt, welche die Einzelsignale von zentral nach peripher repräsentieren (vgl. Abb. 13, Seite 30).

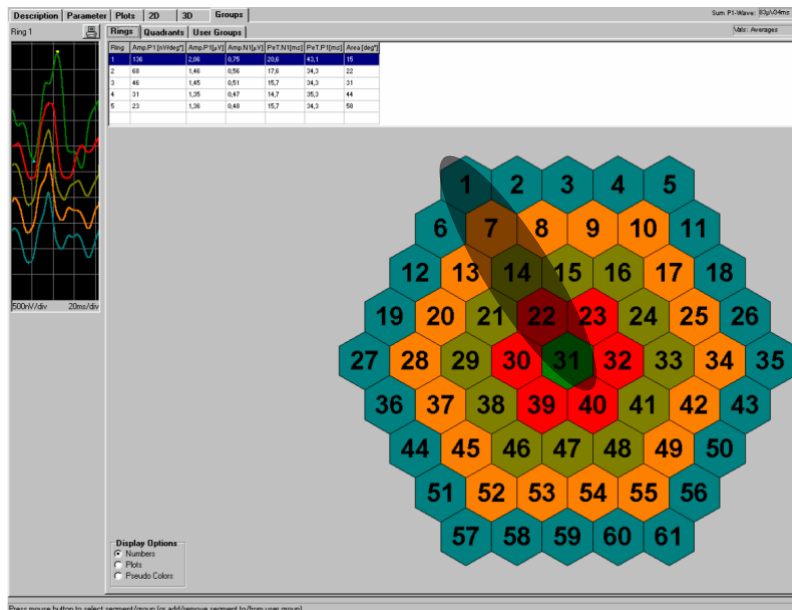


Abbildung 13: nummerierte Einzelsegmente aus der RETIsca® Gebrauchsanweisung und die 5 exemplarisch ausgesuchten Einzelsegmente

Bei der Gruppierung der einzelnen Felder in Summen, Ringe und Quadranten wird zugunsten eines optimierten Signal-Rausch-Verhältnis der Informationsverlust in Kauf genommen.

Die Daten werden mittels eines gepaarten t-Tests ausgewertet, wobei ein P-Werte kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen wird. Diese Studie konzentriert sich gemäß der Vorstudie auf die Analyse der Amplitudendichte von P1 (vom ersten negativen Tiefpunkt bis zum ersten positiven Peak). Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SPSS (Version 20.0) und Microsoft Office Excel 2011 durchgeführt. Bei der sprachlichen Überprüfung wurde in Abschnitten die KI-Software DeepL verwendet.

Die klassische Messungsmethode mit einer Stimulationsfrequenz von 60 Hz wurde in der folgenden Studie mit FOK abgekürzt. Die 30 Hz Flicker Messungen wurden mit Flicker benannt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Messwerte der FOK-Methode einerseits und der Flicker-Methode andererseits dargestellt. Das Messsystem generiert Summenpotentiale der gesamten Makula, welche in 61 Einzelsegmente unterteilt ist. Die Darstellung von 61 Einzelsegmenten ist jedoch wenig übersichtlich, weshalb wir eine Auswahl von fünf Einzelsegmenten getroffen haben. Dabei ist je ein Segment aus jedem Ring gewählt. Des Weiteren analysierten wir die gruppierten Mittelwerte von fünf Ringen und vier Quadranten.

3.1. Vorstellung der Messergebnisse beider Methoden

Die Berechnung der Mittelwerte aus 24 Patienten erfolgte für die Summenpotentiale, die fünf konzentrischen Ringe sowie die vier Quadranten jeweils der FOK und der Flicker-Methode. Die Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die mittlere Amplitude des Summenpotentials von FOK beträgt $13,31 \pm 0,51 \text{ nV/deg}^2$. Die Amplitude des Summenpotenzials der Flicker-Methode beträgt $7,75 \pm 0,50 \text{ nV/deg}^2$. Die mittleren Flicker Messungen der Ringe weisen einen Wert zwischen $6,38$ und $32,84 \text{ nV/deg}^2$ auf und zeigen eine Zunahme zur Mitte hin (Quadranten: $5,97$ bis $9,57 \text{ nV/deg}^2$). Die mittleren Amplitudendichten von FOK der konzentrischen Ringe liegen zwischen $10,80$ und $41,91 \text{ nV/deg}^2$ und nehmen ebenfalls zur Mitte hin zu (Quadranten: $10,67$ bis $15,67 \text{ nV/deg}^2$).

Wie bereits anhand der Ringe ersichtlich zeigt sich eine Zunahme der Amplitudendichte in Richtung des Zentrums. Eine zusätzliche Analyse von Einzelsegmenten aus jedem Ring ist erforderlich, da aus statistischen Gründen eine Verzerrung der Daten durch die unterschiedliche Anzahl von Einzelsegmenten in jedem Ring nicht auszuschließen ist (vgl. Abb. 13, Seite 30).

Die Anzahl der Einzelsegmente pro Ring variiert demnach wie folgt: Ring 1 umfasst ein Segment, Ring 2 sechs Segmente, Ring 3 zwölf Segmente, Ring 4 achtzehn Segmente und Ring 5 vierundzwanzig Segmente (vgl. Abb.12)

Die Analyse eines Einzelsegments aus jedem Ring bestätigt die zuvor dargelegte Beobachtung (vgl. Tabelle 2, Seite 32). Die Amplitudendichte der Flicker Messungen nimmt in zentraler Position um den Faktor acht zu ($3,74 \text{ nV/deg}^2$ vs. $32,84 \text{ nV/deg}^2$), während die FOK-Messungen eine Zunahme um den Faktor fünf aufweisen ($7,95 \text{ nV/deg}^2$ vs. $41,91 \text{ nV/deg}^2$).

Zusammenfassend zeigte die FOK-Messungen bei allen Messwerten signifikant höhere Amplitudendichten als die Flickermessungen ($p < 0,001$).

Tabelle 1: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizient der Amplitudendichte der Summenpotentiale, Ringe(R) und Quadranten (Q) der FOK und Flicker mfERG [nV/deg^2]

Fok	Sum	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4
Mittelwert	13,31	41,91	26,77	19,71	12,25	10,80	12,50	15,67	14,35	10,67
St Abw (σ)	0,51	9,41	1,45	1,08	0,73	0,48	0,71	0,76	0,77	0,65
Var Koeff	0,05	0,30	0,06	0,06	0,07	0,05	0,07	0,06	0,06	0,11

Flicker	Sum	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4
Mittelwert	7,75	32,84	16,96	10,86	6,86	6,38	6,86	9,57	8,76	5,97
St Abw (σ)	0,50	3,72	2,25	0,72	0,63	0,48	0,72	0,47	0,66	0,75
Var Koeff	0,07	0,13	0,15	0,08	0,10	0,09	0,14	0,05	0,08	0,16

Tabelle 2: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizient (Var Koeff) der Amplitudendichte der Einzelsegmente (Seg) der FOK und Flicker mfERG [nV/deg^2]

Fok	Seg 1	Seg 7	Seg 14	Seg 22	Seg 31
Mittelwert	7,95	10,65	16,60	27,55	41,91
St Abw (σ)	1,57	2,20	3,77	3,46	9,41
Var Koeff	0,26	0,29	0,25	0,19	0,30

Flicker	Seg 1	Seg 7	Seg 14	Seg 22	Seg 31
Mittelwert	3,74	6,42	9,59	15,68	32,84
St Abw (σ)	0,76	1,27	2,07	3,14	3,72
Var Koeff	0,24	0,21	0,22	0,25	0,13

3.2. Korrelation beider Messmethoden miteinander

Das Streudiagramm in Abb. 14 verdeutlicht die positive lineare Korrelation der Summenamplituden der beiden Methoden FOK und Flicker mit einem hohen Stabilitätsindex von $r^2 = 0,733$. Der Pearson-Korrelationskoeffizient liegt bei 0,856, bei einem Wert $p < 0,001$, was eine hochsignifikante Korrelation beider Messmethoden impliziert.

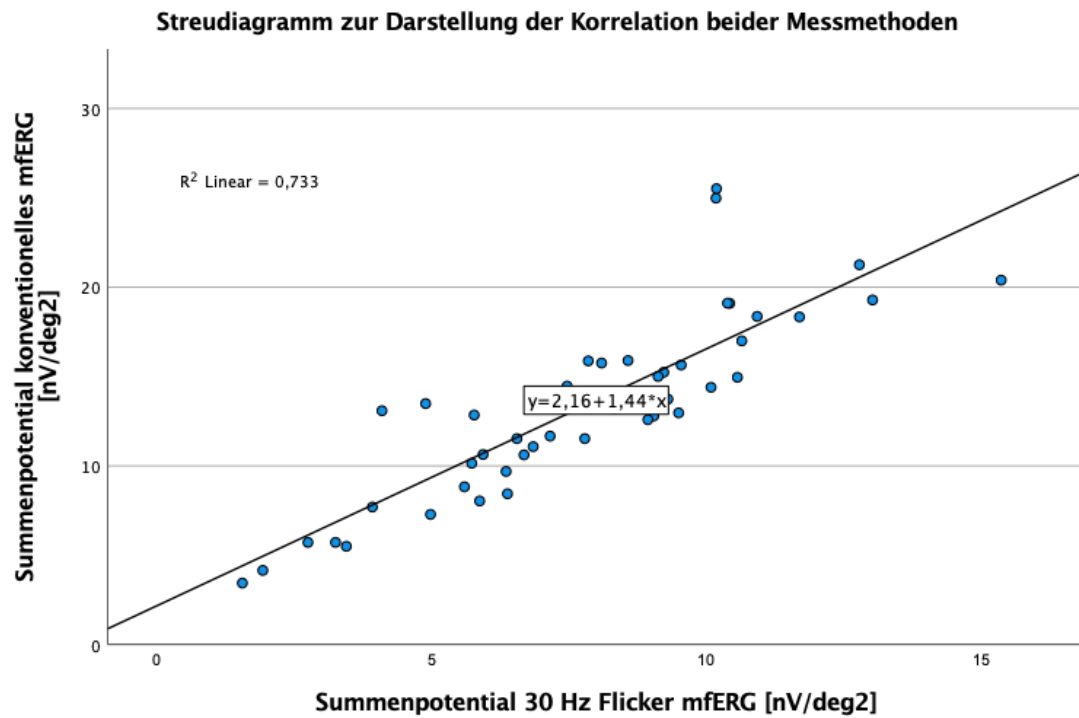


Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation beider Messmethoden, ($p < 0,01$)

3.3. Wiederholbarkeit der jeweiligen Messmethoden (FOK und Flicker)

Zur Quantifizierung der Wiederholbarkeit kann der Variationskoeffizient von zwei Wiederholungsmessungen herangezogen werden. Die Variationskoeffizienten der Summenergebnisse des FOK mf ERG erreichten einen Wert von 0,05 (Ringe: 0,05- 0,30; Quadranten: 0,06 - 0,11). Der Variationskoeffizient der Summenergebnisse des Flickers mf ERG erreichte einen Wert von 0,07 (Ringe: 0,08–0,13; Quadranten: 0,05–0,16) (vgl. Tabelle 1, Seite 32). Die Wiederholungsmessungen der Summenpotentiale wiesen eine vergleichbare Genauigkeit auf. Bei einer differenzierten Betrachtung der Ergebnisse der Ringe, Quadranten und Einzelsegmente wurden jedoch Unterschiede ersichtlich.

Im Rahmen der Flicker Messungen wies Ring 1 einen Variationskoeffizienten von 0,13 auf, was eine signifikant geringere Variabilität im Vergleich zur FOK-Methode mit 0,30 ($p = 0,01$) darstellt. Auch bei Ring 2 konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. ($p = 0,004$). Hier zeigte die FOK Messung mit 0,06 ein signifikant weniger variables Ergebnis als die Flicker Messung mit 0,15. Die übrigen Ringe 3 bis 5 zeigten keine signifikant unterschiedlichen Werte.

Bei Betrachtung der Einzelsegmente wiesen die Variationskoeffizienten in allen Segmenten (mit Ausnahme des Segments 22) der Flicker-Messung eine niedrigere Schwankungsbreite auf (vgl. Tabelle 2, Seite 32). Lediglich für das Segment 31 (entspricht Ring 1) konnte jedoch ein signifikant niedrigeres Ergebnis nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 3; $p = 0,01$). Somit zeigte sich nur im zentralsten Segment eine höhere Messgenauigkeit der Flicker Methode.

Tabelle 3: Signifikanztest der Re-Test Stabilität der Summen und Ringe

t-Test: Sum		
	Flicker	FOK
Mean	0,07	0,05
Variance	0,01	0,00
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	0,08	
t-Test: Ring 1		
	Flicker	FOK
Mean	0,13	0,30
Variance	0,01	0,11
Observations	24	24

P(T<=t) one-tail **0,01**

t-Test: Ring 2

	Flicker	FOK
Mean	0,15	0,06
Variance	0,02	0,01
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	<u>0,004</u>	

t-Test: Ring 3

	Flicker	FOK
Mean	0,08	0,06
Variance	0,01	0,00
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	0,12	

t-Test: Ring 4

	Flicker	FOK
Mean	0,10	0,07
Variance	0,01	0,00
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	0,10	

t-Test: Ring 5

	Flicker	FOK
Mean	0,09	0,05
Variance	0,01	0,00
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	0,09	

3.4. Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Messungen innerhalb der Makula

3.4.1. Periphere Makula vs. Zentrale Makula

Im Rahmen der Ergebnisse wurde eruiert, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation von Messungen innerhalb der Makula besteht.

In Tabelle 4 sind die Ringe 1-3 gruppiert und als zentrale Makula bezeichnet. Die Ringe 4 und 5 werden gruppiert als periphere Makula bezeichnet. Beide Messmethoden zeigten gute Reproduzierbarkeiten mit Variationskoeffizienten unter 0,15.

Bei den zentralen Ringen konnten zwischen den Messmethoden keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (vgl. Tabelle 5, , Seite 37). Die Variationskoeffizient der Flicker-Methode zeigten sich im Vergleich zur FOK-Methode jedoch tendenziell niedriger (0,12 vs. 0,14).

In der peripheren Makula zeigte sich die FOK-Methode signifikant weniger variabel als die Flicker-Methode (vgl. Tabelle 4 und 5; 0,09 vs. 0,06; $p = 0,03$).

Innerhalb der Messmethoden wies die Flicker-Methode keinen signifikanten Unterschied von zentralen Ringen zu den peripheren Ringen auf (vgl. Tabelle 5).

Die FOK-Methode zeigte eine signifikant schlechtere Wiederholbarkeit in den zentralen Ringen im Vergleich zur den peripheren Ringen ($p=0,01$).

Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizienten (VarKoeff) beider Messmethoden im Vergleich [nV/deg^2]

	Flicker		Fok	
	Zentrale Makula	Periphere Makula	Zentrale Makula	Periphere Makula
Mittelwert	20,22	6,62	29,46	11,53
St Abw (σ)	2,23	0,55	3,98	0,60
Var Koeff	0,12	0,09	0,14	0,06

Tabelle 5: Signifikanztestung der peripheren und zentralen Ringe

t-Test: Zentral vs. Peripher FOK		
	zentral	peripher
Mean	0,14	0,06
Variance	0,05	0
Observations	72	48
P(T<=t) one-tail	<u>0,01</u>	

t-Test: Zentral vs. Peripher Flicker

	zentral	peripher
Mean	0,12	0,09
Variance	0,01	0,01
Observations	72	48
P(T<=t) one-tail	0,09	

t-Test: Zentral Flicker vs. Zentral FOK

	Flicker	Fok
Mean	0,12	0,14
Variance	0,01	0,05
Observations	72	72
P(T<=t) one-tail	0,27	

t-Test: Peripher Flicker vs. Peripher FOK

	Flicker	FOK
Mean	0,09	0,06
Variance	0,01	0
Observations	48	48
P(T<=t) one-tail	<u>0,03</u>	

3.4.2. Nasal vs. Temporal

Ebenso wurde untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Messgenauigkeit der nasalen und temporalen Anteile der Makula besteht. Dabei stellten Q1 und Q2 zusammen die nasale Netzhauthälfte dar, während Q3 und Q4 die temporale Netzhauthälfte widerspiegeln. Insgesamt zeigte sich die Amplitudendichte nasal signifikant höher als temporal (vgl. Tabelle 7, $p_{\text{FOK}}=0,003$; $p_{\text{Flicker}}=0,01$).

Die nasalen Anteile wiesen innerhalb der jeweiligen Messmethoden keinen signifikant höheren Variationskoeffizienten auf als die temporalen Anteile (intraindividuelle Variabilität) (vgl. Tabelle 6). Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den temporalen oder nasalen Netzhautanteilen der FOK-Messung und der Flicker-Messung festgestellt werden (interindividuelle Variabilität) (vgl. Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Mittelwert, Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizienten (Var Koeff) beider Messmethoden im Vergleich [nV/deg^2]

	Flicker		FOK	
	Nasale Makula	Temporale Makula	Nasale Makula	Temporale Makula
Mittelwert	8,22	7,36	14,08	12,51
St Abw (σ)	0,60	0,70	0,74	0,71
Var Koeff	0,9	0,12	0,06	0,09

Tabelle 7: Signifikanztestung der Variationskoeffizienten und Mittelwerte der Amplitudendichten der temporalen und nasal Netzhauthälften

t-Test: Variationskoeffizienten
Flicker nasal/temporal

	Nasal	Temporal
Mean	0,09	0,12
Variance	0,02	0,03
Observations	48	48
P(T<=t) one-tail	0,19	

t-Test: Variationskoeffizienten
FOK nasal/temporal

	Nasal	Temporal
Mean	0,06	0,09
Variance	0,01	0,03
Observations	48	48
P(T<=t) one-tail	0,19	

t-Test: Variationskoeffizienten
FOK/Flicker Nasal

	FOK	Flicker
Mean	0,06	0,09
Variance	0,01	0,03
Observations	48	48
P(T<=t) one-tail	0,19	

t-Test: Variationskoeffizienten
FOK/Flicker Temporal

	FOK	Flicker
Mean	0,09	0,12
Variance	0,03	0,03
Observations	48	48
P(T<=t) one-tail	0,15	

t-Test: Mittelwerte der Amplitudendichte
FOKnasal vs. temporal

	nasal	temporal
Mean	14,08	12,50
Variance	33,59	30,99
Observations	96	96
P(T<=t) one-tail	<u>0,003</u>	

t-Test: Mittelwerte der Amplitudendichte
Flicker nasal vs. Temporal

	nasal	temporal
Mean	8,21	7,36
Variance	11,99	12,78
Observations	96	96
P(T<=t) one-tail	<u>0,01</u>	

3.5. Bland Altman Plot

In den ersten beiden Bland-Altman-Plots (vgl. Abb. 15 und 16, Seite 41) sind die Mittelwerte der Summenpotentiale gegenüber den Differenzen der Summenpotentiale der ersten und zweiten Messwiederholung zum einen von Flicker und zum anderen von FOK aufgetragen. Die Abbildungen 15 und 16 veranschaulichen die Reproduzierbarkeit der Summe der einzelnen Messmethoden. Markierungslinien finden sich jeweils bei der doppelten Standardabweichung.

Bei der Flicker-Messung in Abbildung 15 war eine enge Konzentration der Punktwolke um den Mittelwert zu beobachten, wobei drei Ausreißer auffallen. Im Gegensatz dazu war bei der FOK-Methode lediglich ein Ausreißer grafisch sichtbar. Wie in Abbildung 16 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der FOK-Messung eine breit gestreute homogene Verteilung der Standardabweichungen innerhalb des 1.96 Standardabweichungs-Korridors um den Mittelwert. Bei der Analyse der Ausreißer ergaben sich keine signifikanten Auffälligkeiten bzgl. der jeweiligen Makulopathie, dem Geschlecht oder Alter.

In Abbildung 17 erfolgte ein Vergleich beider Methoden anhand eines Bland-Altman-Plots. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Amplituden bei der Flickermessung insgesamt einen geringeren Wert aufwiesen, was zu einer niedrigeren Standardabweichung führte. Setzt man die Standardabweichung durch den jeweiligen Mittelwert ins Verhältnis und errechnet somit den Variationskoeffizienten, ergibt sich ebenso kein signifikanter Unterschied.

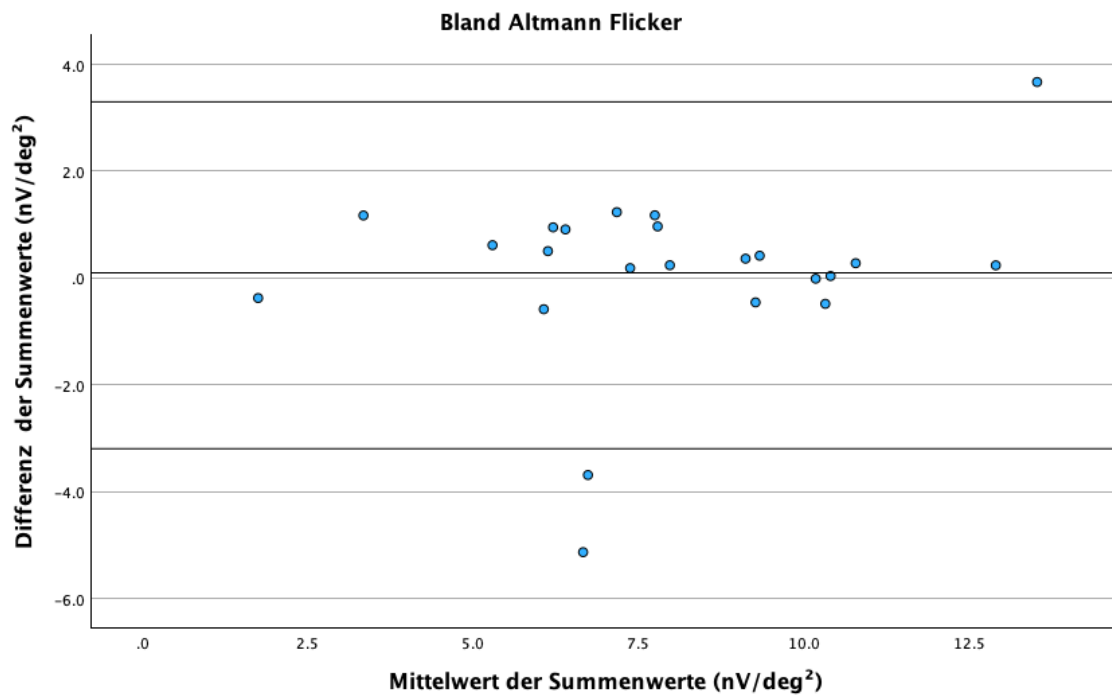


Abbildung 15: Bland Altman Plot der Flicker-Messungen

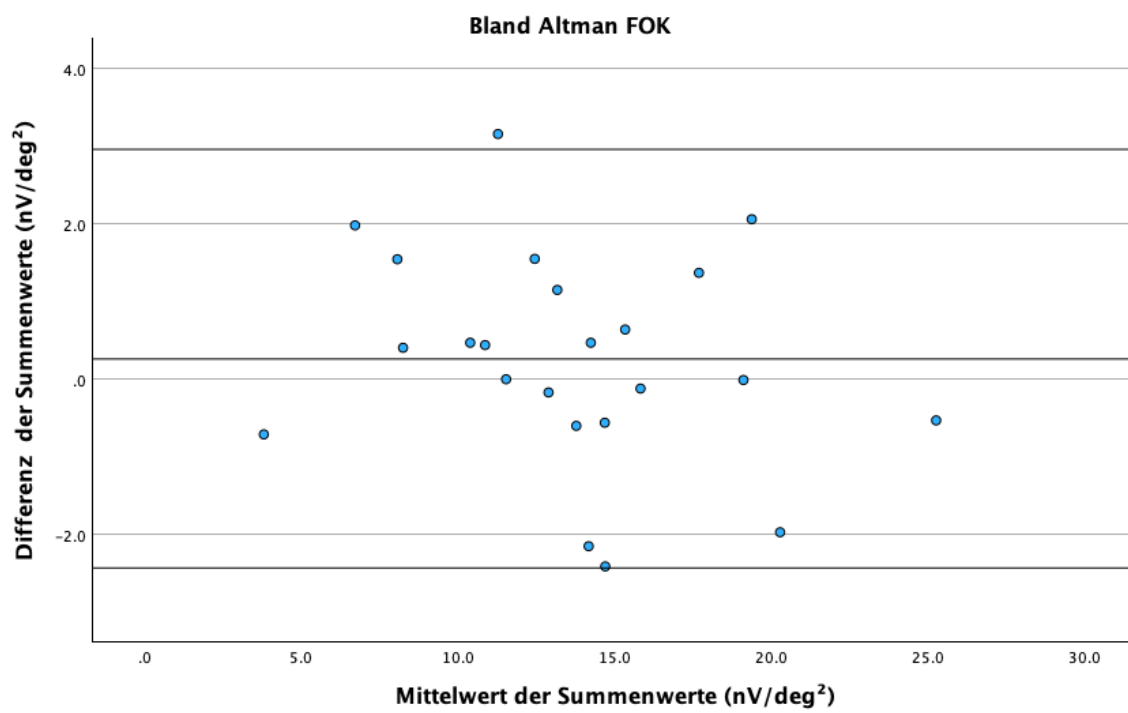


Abbildung 16: Bland Altman Plot der FOK-Messungen

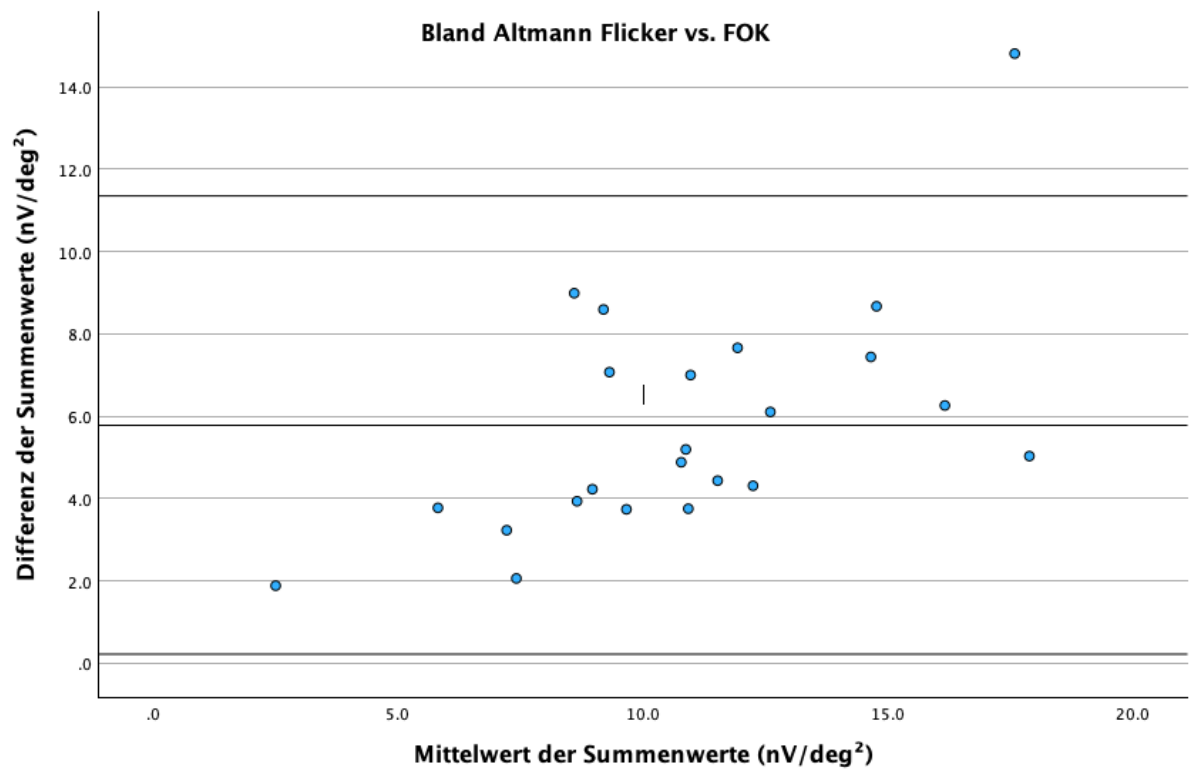


Abbildung 17: Bland Altman Plot beider Messmethoden

3.6. Signal-Rausch-Verhältnis

Zur weiteren Untersuchung der Messergebnisse wurde das Signal-Rausch-Verhältnis berechnet. Die Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnisses erfolgte gemäß folgender Formel:

$$SNR = \frac{RMS (signal)}{RMS (noise)}$$

Formel zur Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnis (SNR)

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (R_t - \mu)^2}{n}}$$

Formel zur Berechnung der Root-Mean-Square Values (RMS)

Das Signal wurde in dieser Untersuchung als Potentialänderung zwischen 35 und 45 ms definiert. Die Rauschmessungen wurden am Ende der Stimulation zwischen 72 ms und 82 ms durchgeführt. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Das mittlere SNR der Summenpotentiale bei der FOK mf ERG betrug 4,79 (Spannweite: 0,90 – 15,22). Das mittlere SNR aller Areale bei der Flicker-Messung betrug 3,79 (Spannweite: 0,19–13,63).

Der Unterschied zwischen dem Signal-Rausch-Verhältnis der Summenantworten beim Flicker und dem FOK wurde mit einem gepaarten t-Test geprüft, wobei sich ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,001$ zeigte (vgl. Tabelle 9, Seite 44). Das Signal-Rausch-Verhältnis der FOK-Methode bei den Summenwerten war folglich signifikant höher.

Bei den fünf Einzelsegmente bei unseren 5 Patienten betrug das Signal-Rausch-Verhältnis bei der FOK-Methode 2,23, sowie bei der Flicker-Methode 2,56 (vgl. Tabelle 10, Seite 45). Bei den Einzelsegmenten war somit das Signal-Rausch-Verhältnis der Flicker-Methode höher. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Tabelle 8: Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Summenpotentiale von Flicker und FOK Messungen

	SNR FOK	SNR Flicker			
Patient 1	5,35	5,08	Patient 12	8,18	2,90
Patient 2	3,25	0,94	Patient 13	15,22	13,36
Patient 3	7,15	5,56	Patient 14	0,90	0,19
Patient 4	6,28	3,78	Patient 15	5,39	4,44
Patient 5	2,09	1,09	Patient 16	3,02	1,88
Patient 6	5,60	4,88	Patient 17	5,97	5,98
Patient 7	3,38	2,06	Patient 19	4,65	4,57
Patient 8	6,10	5,54	Patient 20	4,29	3,99
Patient 9	3,50	1,84	Patient 21	4,78	3,90
Patient 10	2,95	1,79	Patient 22	5,08	3,06
Patient 11	2,36	1,36	Patient 23	1,37	2,00
			Patient 24	4,80	8,55
			Mittelwert	4,79	3,79

Tabelle 9: Signifikanztest (t-Test) der Summenpotentiale der Signal-Rausch-Verhältnisse

t-Test: Summenpotentiale Signal-Rausch-Verhältnisse

	Fok	Flicker
Mean	4,79	3,79
Variance	8,15	8,03
Observations	24	24
P(T<=t) one-tail	<u>0,001</u>	

Tabelle 10: Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Einzelsegmente von 5 Patienten

	Pat 1		Pat 2		Pat 3		Pat 4		Pat 5	
	FOK	Flicker	FOK	Flicker	FOK	Flicker	FOK	Flicker	FOK	Flicker
Sum	2,30	1,47	15,22	13,36	6,15	4,44	6,58	5,98	2,72	1,88
Seg 1	2,05	4,71	8,89	7,18	1,62	1,94	4,05	6,00	0,78	0,62
Seg 7	0,65	0,93	1,64	4,01	2,46	1,87	3,28	2,51	0,45	0,94
Seg 14	0,92	0,79	3,32	3,65	6,62	5,20	2,28	1,76	0,66	0,71
Seg 22	0,81	4,96	3,01	4,66	1,08	0,84	4,26	3,65	2,09	1,72
Seg31	0,76	1,18	2,16	1,84	0,34	0,27	1,30	1,44	0,44	0,82
Mittelwert	1,04	2,51	3,81	4,27	2,42	2,02	3,03	3,07	0,88	0,96

Tabelle 11: Signifikanztest (t-Test) der Signal-Rausch-Verhältnisse der Einzelsegmente

t-Test: Summenpotentiale Signal-Rausch-Verhältnisse

	Fok	Flicker
Mean	2,2368	2,568
Variance	4,16	3,84
Observations	25	25
P(T<=t) one-tail	0,11	

3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden findet sich eine tabellarische Zusammenfassung der zuvor vorgestellten Ergebnisse. In Tabelle 12 werden zunächst die interindividuellen Unterschiede zwischen den beiden Methoden aufgezeigt. In Tabelle 13 werden anschließend die intraindividuellen Unterschiede innerhalb der jeweiligen Methode dargestellt.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zwischen den Methoden (VarKoeff = Variationskoeffizient, SNR = Signal-Rausch-Verhältnis, Seg. = Segment, ns = nicht signifikant)

	Zusammenhang	Bewertung
Mittlere Amplitudendichte	Signifikant	FOK größer Flicker
VarKoeff. der Summenwerte	ns	
VarKoeff. der Einzelsegmente	ns	
VarKoeff. Ring 1	Signifikant	Flicker besser
VarKoeff. peripher	Signifikant	FOK besser
VarKoeff. zentral	ns	
VarKoeff. temporal	ns	
VarKoeff. nasal	ns	
SNR Summenwerte	Signifikant	FOK besser
SNR Einzelsegmente	ns	

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Methode

	FOK	Flicker	Bewertung
Mittlere Amplitudendichte	Signifikant	Signifikant	Abnahme nach Peripher
Mittelwerte Amplitudendichte nasal vs temporal	Signifikant	Signifikant	Nasal größer als temporal
VarKoeff. Zentral vs. peripher	Signifikant	ns	Peripher besser
VarKoeff. Nasal vs. temporal	ns	ns	

4. Diskussion

Das Ziel dieser Doktorarbeit bestand darin die etablierte Methode des FOK mit der Flicker-Methode bei Patienten mit Makulaerkrankungen zu vergleichen. Bei der Flicker-Methode beträgt die Stimulusfrequenz 30 Hz. Die maximale Amplitudendichte wird mittels Fourier-Analyse extrahiert.

Dass sich das konventionelle FOK mf ERG zur Diagnostik von zentralen Retinopathien eignet, konnten bereits mehrere Studien nachweisen. Viele Störungen der Netzhaut werden durch eine Minderung der Amplitude P1 erkannt. Bei einigen Erkrankungen ist jedoch auch die Latenzzeit oder implizite Zeit verändert. Beide Messwerte variieren je nach Helligkeit und Farbe des Lichtimpulses, und je nachdem ob das Auge dunkeladaptiert ist oder nicht. (Corîci et al., 2015; Hoffmann et al., 2021)

Die Auswertungen der Amplitude beim Multifokalen ERG (mf ERG) zeigt allerdings oftmals eine hohe Variabilität (Browning & Lee, 2014; Pescosolido, 2014). 2007 stellten Mazinani et al. bei der graphischen Auswertung der Potentialkurven fest, dass die automatisierte Gipfelidentifizierung durch Cursor eine wesentliche Ursache für die Variabilität der Messungen sein kann (Mazinani et al., 2007).

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit eine Methode untersucht, bei der die automatisierte Gipfelidentifizierung durch Setzen von Cursors nicht erforderlich ist. Die Flicker-Methode basiert auf der Variation der Stimulationsfrequenz, wodurch eine sinusförmige Potentialkurve generiert wird. Mittels Fourier-Analyse lässt sich der äquivalente Potentialwert aus der Kurve extrahieren.

Der Nutzen des Flicker-ERG bei zentralen Venenverschlüssen, sowie zur Vorhersage einer okulären Neovaskularisation konnte bereits in Studien nachgewiesen werden (Kjeka et al., 2007; Larsson & Andreasson, 2001; Larsson et al., 1998; Larsson et al., 2000).

2011 untersuchten Jaegle et al. die 30 Hz Flicker Stimulation und Amplitudenbestimmung mittels Fourier Analyse im Vergleich zu dem der konventionellen FOK Messung bei hereditären Retinopathien. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Messwerte. (Jaegle et al., 2011)

In der Studie von Mazinani et al. aus dem Jahr 2007 wurden neben 27 gesunden Probanden auch zwei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration untersucht. Die Re-Test-

Stabilität wurde als Maß für die Genauigkeit der Messmethode gewählt und mit Hilfe von Variationskoeffizienten berechnet, sowie zur weiteren Analyse das Signal-Rausch-Verhältnisses beider Messmethoden bestimmt. Die Messergebnisse legten eine Überlegenheit der 30 Hz Flicker-Methode bei Patienten mit Makulaerkrankungen nahe. (Mazinani et al., 2007) Seither gab es keine weitere Studie, welche die Flicker-Methode im Vergleich zur FOK-Methode bei Patienten mit Makulaerkrankungen untersuchte.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Flicker-Methode bei einer größeren Patientengruppe von 25 Patienten mit verschiedenen Makulaerkrankungen analysiert. Die Methode wurde hinsichtlich der Wiederholbarkeit der maximalen Amplitudendichte überprüft. Da die automatisierte Gipfelidentifikation hier umgangen wird und jedes Signal gleich vierfach dargeboten wird, wurde im Vergleich zur herkömmlichen Methode eine bessere Wiederholbarkeit der neuen Methode mit höherer Signalstärke erwartet.

Entgegen der Erwartung war die Wiederholbarkeit in der Auswertung der Summenpotentiale der Makula bei beiden Methoden vergleichbar. Auch die Auswertung der Einzelsegmente, Ringe und Quadranten, sowie die Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnis beider Methoden zeigte insgesamt keine signifikante Überlegenheit der Flicker-Methode.

4.1. Korrelation

In der vorliegenden Studie stellten wir einen hochsignifikanten Unterschied in der Größe der Amplituden zwischen den beiden Stimulationsmethoden fest. Dabei wies FOK eine höhere Amplitudendichte als Flicker auf. Die gemittelte Summenamplitude der FOK mf ERG waren durchschnittlich 41,77 % größer als die Summenamplitude des Flicker-ERG. Bei der Bewertung der Amplitude der Flicker-ERG hatten schon Vorstudien eine signifikant niedrigere Amplitude gezeigt (Mazinani et al., 2007). Die Amplitude nach Fourier-Analyse war erwartungsgemäß etwa halb so groß wie die Amplitude der FOK-Messung (Bach & Kellner, 2000; Mazinani et al., 2007). Grund dafür sind die rezeptorspezifischen Erholungsprozesse, da die Flicker-Methode die Reize in einer Frequenz anbietet, die oberhalb der Rezeptor-Repolarisation liegt.

Die weitere Auswertung beider Messmethoden ergab ein hohes Maß an Korrelation mit einem hohen Stabilitätsindex von $r^2 = 0,733$. Der Pearson Korrelationskoeffizient lag bei 0,856, was einer hohen Korrelation entspricht (Weiß, 2010).

Bei hoher Helligkeit und Reizfrequenz haben die Stäbchen nicht ausreichend Zeit zu repolarisieren und sind vollständig abgeschaltet. Da sowohl das Flicker-ERG als auch das helladaptierte FOK-ERG somit eine rein zapfenvermittelte Antwort darstellt, war eine Korrelation beider Messungen zu erwarten. (Bach & Kellner, 2000)

Weiterhin fiel bei der Betrachtung der Ergebnisse auf, dass die Amplitudendichte von zentral nach peripher abnimmt. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen überein (Mazinani et al., 2007; Sutter & Tran, 1992). Auch bei der Analyse der exemplarisch gewählten 5 Einzelsegmenten lässt diesen Trend erkennen. Üblicherweise wird die ungleichmäßige Verteilung der Zapfendichte relativiert, indem die Größe der einzelnen Segmente umgekehrt proportional zur Rezeptordichte skaliert wird. So erhält man normierte Potentialkurven. Dennoch sind die zentral abgeleiteten Potentialantworten insgesamt höher als peripher.

4.2. Re-Test Stabilität

Der Grad der Wiederholbarkeit wurde als Maß für die Messgenauigkeit der Methoden gewählt. Die Variationskoeffizienten der Summenergebnisse des FOK-ERG lagen bei 0,05. Der Variationskoeffizient der Summenergebnisse des Flicker-ERG lag bei 0,07. Beide Werte lagen somit im einstelligen Bereich, was die hohe Genauigkeit der beiden Messmethoden in der hier vorgelegten Studie hervorhebt. Im Gegensatz dazu lagen die Variationskoeffizienten in der Vorstudie von Maziniani et al. mit 0,20 (FOK) bzw. 0,28 (Flicker) viermal so hoch. Ursächlich hierfür könnte ein zeitlicher Abstand zwischen den Messungen bei Maziniani et al. sein. Im Gegensatz zur vorgelegten Studie wurden in der Vorstudie die Messungen mit einem mehrtägigen Abstand und zu ungleichen Tageszeiten vorgenommen, sodass die Tagesform der Patienten einen relevanten Einfluss haben konnte. Dieser Zusammenhang konnte von Maziniani et al. bereits 2003 nachgewiesen werden, wo bei vergleichbaren Gruppen der Variationskoeffizient bei 5 Tagen Abstand zwischen den Messungen ebenso fast viermal so hoch war (Maziniani, 2003) .

Bei der Betrachtung der Teilsegmente (Ring- und Quadrantengruppen) fiel auf, dass das zentralste Segment bei den Flickermessungen einen hochsignifikant geringeren Variationskoeffizienten aufweist, als bei den FOK-Messungen ($\text{VarKoeff}_{\text{FOK}} = 0,30$ vs. $\text{VarKoeff}_{\text{Flicker}} = 0,13$). Innerhalb der FOK-Messungen zeigte sich ebenso eine signifikant höhere Variabilität der zentralen Segmente im Vergleich zu den peripheren Segmenten. Dies lässt den Schluss zu, dass die Amplitudendichte der Potentialkurven des zentralsten Segments durch das automatische Cursorsetzen mit der konventionellen Methode nicht mit ausreichender Genauigkeit erkannt werden konnte, während mit der Flicker-Methode und der Fourier-Analyse eine exakte Amplitudendichte extrahiert werden konnte.

Gerade in den innersten Ringen erwarteten wir deutlich veränderte Kurvenverläufe, da sich Makulaerkrankungen zuerst im zentralen Teil der Makula manifestieren. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einer Studie 2014 bei diabetischer Retinopathie beschrieben. Die Amplitude des innersten Ring 1 war bei Patienten mit diabetischer Retinopathie am stärksten betroffen. (Adhikari et al., 2014).

Zur weiteren Analyse dieser Beobachtung erfolgte die Teilung der Makula in zentrale Anteile (Ring 1 bis 3), sowie periphere Anteile (Ring 4 und 5). Der Vergleich von zentral zu peripher innerhalb der Flicker Methode ergab vergleichbare Variationskoeffizienten. Die FOK Messungen hingegen zeigten zentral signifikant schlechtere Wiederholbarkeiten als peripher.

Auch dies bestätigt unsere Hypothese, dass die automatisierte Gipfelidentifizierung bei FOK in zentralen Anteilen Schwächen aufweist. Vermutlich ist dies ebenso auf die pathologisch veränderten Potentialkurven in diesen Bereichen der Makula zurückzuführen, wodurch die Bestimmung von Gipfel und Tal erschwert wird.

In der zentralen Makula waren der Variationskoeffizienten von Flicker tendenziell besser, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Bei den weniger pathologisch veränderten Kurvenverläufen in der peripheren Makula konnte die FOK-Methode eine exakte maximale Amplitudendichte mittels Gipfelidentifizierung bestimmen, sodass der Vorteil der Flicker-Methode mit Fourier-Analyse nicht zum Tragen kam.

Um zu untersuchen, ob die Gruppierung durch Mittelung einen möglichen Vorteil der Flicker-Methode verbirgt, erfolgte die Auswertung von 5 exemplarisch ausgewählten Einzelsegmenten, welche aus je einem der Ringe gewählt wurde.

Bei der Auswertung der Einzelsegmente zeigten 4 von 5 Segmenten der Flicker Messungen einen niedrigeren Variationskoeffizienten und somit eine höhere Messgenauigkeit. Ein signifikanter Unterschied wurde aber nur im zentralsten Segment festgestellt. Die hier präsentierten Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Gruppierung in Ringe und somit Mittelung der Potentialkurven einen potenziellen Vorteil der Flicker-Methode maskiert.

Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Amplitudendichten zwischen den temporalen und nasalen Quadranten der Retina bei den Messungen nachgewiesen werden. Die nasale Hemisphäre zeigte höhere Amplitudendichten als die temporale Hemisphäre. Curcio et al. wies 1990 eine um 40-45 x höhere Zapfendichte nasal als in der temporalen Netzhauthälfte nach (Curcio et al., 1990). Dabei zeigten beide Methoden nasal bei höherer Amplitudendichte tendenziell auch weniger variable Werte als temporal. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

4.3. Signal-Rausch-Verhältnis

Bei gesunden Probanden wies Mazinani et al. ein signifikant höheres Signal-Rausch-Verhältnis der Summenwerte der Flicker-Methode nach (FOK: 3,08; Flicker: 3,87; $p < 0,01$).

Bei den zwei Patienten mit Makuladegeneration zeigte sich in der Vorstudie jeweils ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis, als bei den gesunden Probanden (FOK_{Pat1}: 0,98; Flicker_{Pat1}: 1,47; FOK_{Pat2}: 0,61; Flicker_{Pat2}: 0,66).

Während das niedrige SNR bei der Auswertung der FOK Messungen zu Schwierigkeiten bei der Identifizierung eines eindeutigen Signals für die Amplitudenberechnung führte, ermöglicht die Fourier Analyse eine klare Amplitudenberechnung. Mazinani et al. schlussfolgerten, dass der erwartete Vorteil nicht auf Unterschiede im Signal-Rausch-Verhältnis beruht. (Mazinani et al., 2007)

Bei den hier durchgeführten Messungen zeigte sich hingegen das Signal-Rausch-Verhältnis der Summenwerte bei FOK im Vergleich zu Flicker signifikant höher. Wir schließen daraus, dass die vierfache Darbietung des Stimulus bei der Flicker Methode nicht unbedingt zu einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis führt. Die vorliegenden Ergebnisse mit einem signifikant besseren Signal-Rausch-Verhältnisse der FOK-Methode bei vergleichbarer Reliabilität beider Messmethoden, bekräftigen hingegen unsere Hypothese, dass der eigentliche Vorteil der Flicker Methode nicht auf dem Unterschied im Signal Rausch Verhältnis beruht.

Auch das Signal-Rausch-Verhältnis der Einzelsegmente zeigte keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Wiederholbarkeit. Es wurde aber bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse deutlich, dass die gruppierten Werte bei FOK ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen, während sich bei Flicker tendenziell bessere Signal-Rausch-Verhältnisse bei den Einzelsegmenten finden lassen.

Wir schlussfolgern daraus, dass der Nutzen der Flicker-Methode sich insbesondere bei der Betrachtung der Einzelsegmente zeigt. Der Vorteil geht dabei mit der Tendenz zu einem höherem Signal-Rausch-Verhältnis einher. Durch die Gruppierung in Ringe, Quadranten und Summen zeigt sich dieser Vorteile nicht mehr. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die pathologischen Kurvenverläufe der Einzelsegmente durch die Gruppierung egalisiert werden.

4.4. Nullwerte

Bei der genaueren Auswertung einzelner Roh-Einzelkurven fiel bei der FOK-Methode eine wichtige Algorithmus Schwäche auf. Konnte der Cursor keinen Hoch- oder Tiefpunkt festlegen, definierte er den Zeitpunkt von N1, sowie P1 immer bei 19,6 ms, sodass P1 immer gleich 0 war.

Im Folgenden wird dies an einem Beispiel exemplarisch dargestellt.

Man sieht zunächst eine der Kurvenverlauf des Summenpotentials bei einer Messung mittels FOK mf ERG bei Patient 7 (vgl. Abb. 18).

Zu sehen ist ein regelhafte Potentialkurve mit eindeutigem Tiefpunkt nach 26 ms und Hochpunkt nach 42 ms.

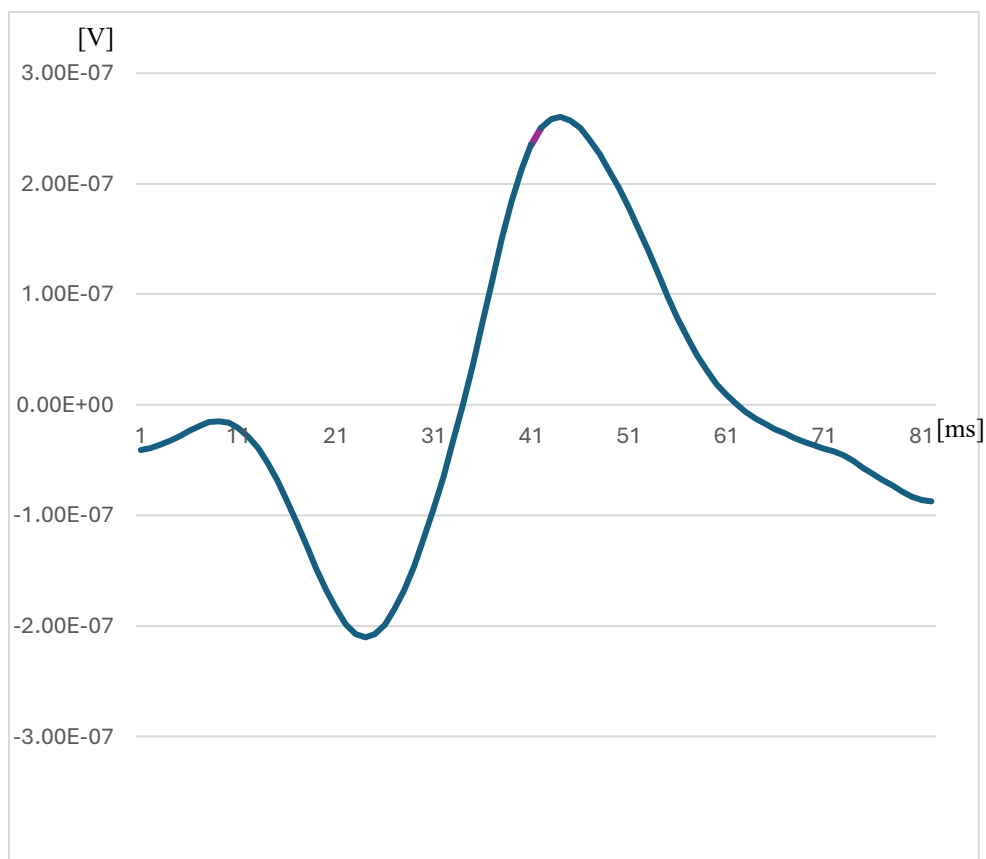


Abbildung 18: FOK mf ERG Potentialkurve eines Patienten mit eindeutigem Hoch- und Tiefpunkt

Um zu verdeutlichen welche Probleme bei der Einzelwertanalyse bei den FOK mfERG-Messungen auftreten können, ist im Folgenden eine Segmentkurve desselben Patienten dargestellt, bei der die Software des RETIscan® Geräts keine korrekte Hoch- und Tiefpunktanalyse vornehmen konnte (vgl. Abb. 19)

Das System legte hier dennoch ein Hochpunkt und Tiefpunkt fest. Sowohl Hoch- als auch Tiefpunkt werden dabei fälschlicherweise beide nach 19,6 ms gesetzt, sodass die Amplitude P1 (definiert als Amplitudendifferenz zwischen dem maximalen Hochpunkt und dem maximalen Tiefpunkt) letztlich 0 V beträgt (vgl. Tabelle 14, Seite 55)

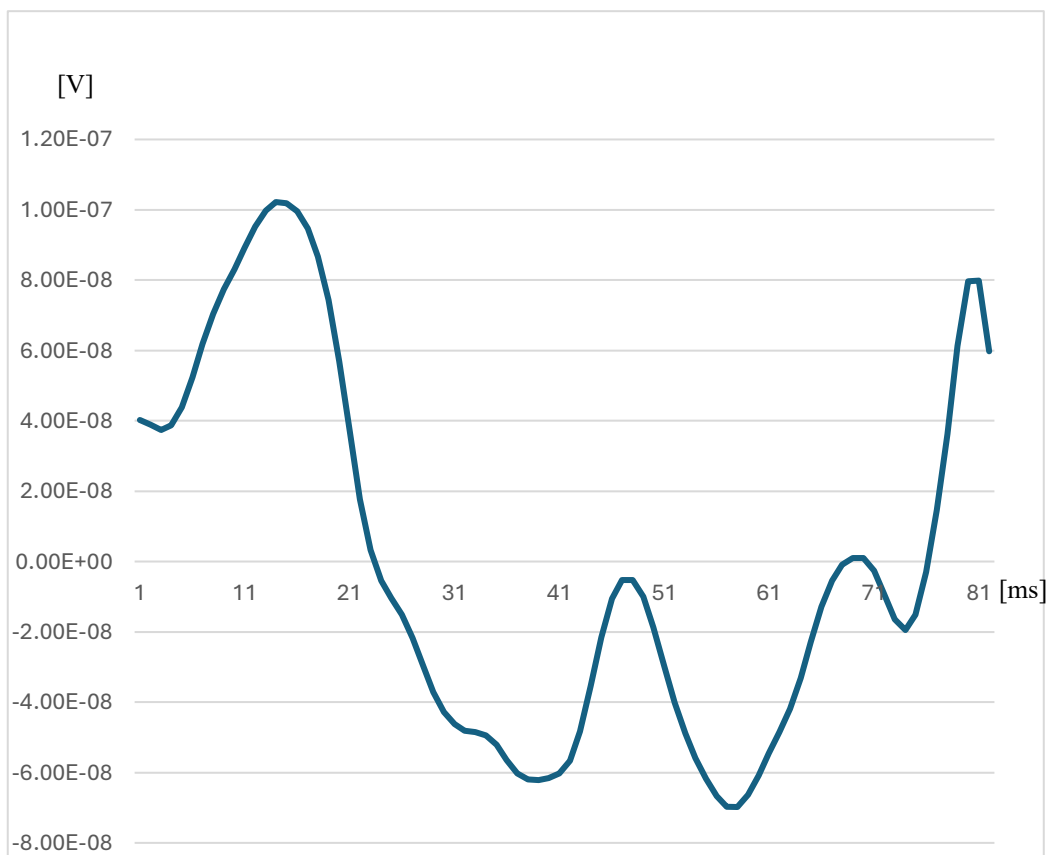


Abbildung 19: FOK mfERG Potentialkurve eines Patienten ohne eindeutigen Hoch- und Tiefpunkt

Tabelle 14: Messwerte des mfERG bei Patient ohne eindeutigen Hoch- und Tiefpunkt

	Segment 7
Area [Deg ²]	39
Peak Time N1 [S]	0,0196
Amplitude N1 [V]	6,04e-08
Peak Time P1 [S]	0,0196
Amplitude P1 [V]	0
Amplitude P1 [Nv/Deg≤]	0
Amplitude N1 [Nv/Deg≤]	1,55

Im Vergleich dazu werden im Folgenden die dazugehörigen Flicker-ERG Kurven dargestellt, bei denen keine Hoch- und Tiefpunkt Analyse notwendig ist. Im Vergleich zur Sinusförmigen Kurve des Summenpotentials zeigte sich auch hier eine deutliche Formveränderte Kurvenform für Segment 7 beim selben Patienten. Durch den anderen Berechnungsalgorithmus bei Flicker-Methode konnte das RETIsan[®] Gerät eine Amplitude von 2,83 nv/deg²) berechnen, da er nicht auf die Hoch- und Tiefpunktanalyse mittels Cursors angewiesen ist

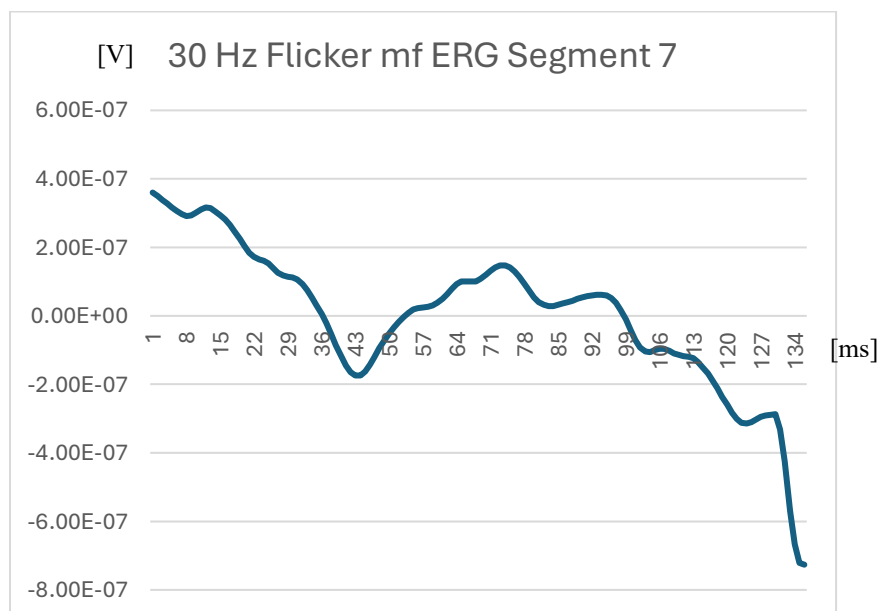


Abbildung 20: 30 Hz mfERG Potentialkurve eines Patienten ohne eindeutige Sinusförmige Kurve

Vergleicht das Reti System nun beide Messmethoden, scheint die FOK-Methode auf den ersten Blick weniger variabel, da der Hochpunkt bei beiden Messungen bei 0 liegt und sich damit nicht unterscheidet. Hierbei scheint es sich jedoch um eine falsche Festlegung der Hoch- und Tiefpunkte (nach 19,6 ms) durch das System zu handeln.

Auch Jaegle et al. machte 2011 bei der manuellen Überprüfung der Antwortwellenformen des mf ERG die Entdeckung, dass bei der automatisierten Analyse Artefakte fälschlicherweise als Antwortwellenform aufgefasst wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass für die automatische Analyse der Wellenformen die 30 Hz Flickerstimulation zuverlässiger ist, jedoch bei sorgfältiger Analyse und manueller Überprüfung die Gesamtleistung beider Methoden ähnlich ist (Jaegle et al., 2011).

4.5. Untersuchungsdauer

Aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsalgorithmen war die Gesamtaufzeichnungszeit beim FOK-ERG länger als beim Flicker-ERG.

Die Untersuchungsdauer betrug ohne Einbeziehung der Wiederholungssequenzen bei Artefakten 8×47 Sekunden beim FOK mf ERG und 8×38 Sekunden beim Flicker-ERG. Auch dieser Unterschied könnte für die höhere intraindividuelle Variabilität im Flicker-ERG verantwortlich sein.

In der vorliegenden Studie konnte die höhere absolute Untersuchungsdauer des FOK-ERG aufgrund der vorliegenden Stimulationsalgorithmen nicht angepasst werden. Es zeigte sich im Vergleich zu den Messungen bei gesunden Probanden in der Studie von Mazinani et al. 2007 mit nur 4 Messzyklen eine Reduktion der Variationskoeffizienten. Ob dies durch die Verdopplung der Messzyklen von 4 auf 8 Messzyklen erlangt werden konnte, ist zu vermuten. Des Weiteren könnte die unterschiedliche Messdauer auch Ursache für die vorliegenden Ergebnisse einen Variationskoeffizienten von 0,05 beim FOK-ERG und 0,07 beim Flicker-ERG sein.

4.6. Limitationen der Studie

Neben der manuellen Bestimmung der Amplitude können die Quellen der Variabilität vielfältig sein. Aspekte wie das Alter, die Größe der erweiterten Pupillen, die Position der Augen zur Lichtquelle, die Handhabung der Fadenelektrode, die Kooperation der Patienten und Vorerkrankungen wie Katarakte können die Messung stören (Dawson et al., 1982; P. C. Jacobi et al., 1993; Kretschmann et al., 1998; Seeliger et al., 2001). In dieser Studie wurden die Stimulationsfrequenz und Gipfelidentifizierung zusammengefasst als einziges Merkmal untersucht, und dabei ein breites Patientenkollektiv mit einer Beeinträchtigung der Makula gewählt. Durch Minimierung der Auswahlkriterien wurde versucht, ein realistisches Patientenkollektiv zu erstellen: Die neue Messmethode sollte in dieser Studie getestet und für den allgemeinen Gebrauch etabliert werden. Auch wurden in dieser Studie keine Ausreißer ausgeschlossen. Nur einen Patienten mussten aufgrund der fehlenden Compliance bei der Datenerhebung aus der Studie ausgeschlossen werden.

Zur besseren Realisierbarkeit der Studie erfolgten die Messungen in unserer Studie am selben Tag. Viele der Patienten waren älter und nicht bereit ein zweites Mal für Messungen anzureisen. Signifikante Unterschiede bei Messungen am selben Tag im Vergleich zu Messungen an verschiedenen Tagen wurden bereits nachgewiesen (Mazinani, 2003).

5. Zusammenfassung

Die Hypothese, dass die Flicker-Methode zur Amplitudenbestimmung unter Umgehung der Gipfelidentifizierung bei pathologischen Fällen Vorteile hat, konnte durch unsere Ergebnisse tendenziell bestätigt werden.

Die FOK-Methode wies intraindividuell eine signifikant geringere Reproduzierbarkeit in den zentralen, von der Pathologie betroffenen Segmenten, im Vergleich zu den peripheren Segmenten auf.

Die bessere Wiederholbarkeit der Flicker Methode zeigte sich außerdem in einer signifikant besseren Reliabilität der Flicker Methode im zentralsten Einzelsegment.

Bei der Gegenüberstellung der in Ringe gruppierten zentralen Makula mit der peripheren Makula bei FOK und Flicker ließ sich zwar tendenziell eine bessere Wiederholbarkeit der Flicker-Messungen in der zentralen Makula beobachten, allerdings waren die Ergebnisse hier nicht signifikant.

Die hier präsentierten Ergebnisse legen nahe, dass die Gruppierung in Ringe und somit die Mittelung der Potentialkurven einen potenziellen Vorteil der Flicker-Methode maskiert, weshalb fraglich ist, ob sich der oben beschriebene Vorteil klinisch manifestiert. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Messgenauigkeit nicht zwangsläufig vom Signal-Rausch-Verhältnis abhängig ist.

Im Rahmen dieser Studie wiesen beide Messmethoden im Vergleich zu anderen Studien eine gute Wiederholbarkeit auf, was vermutlich auf die Verdopplung der Messzyklen von 4 auf 8 zurückzuführen ist.

6. Literaturverzeichnis

- Adhikari, P., Marasini, S., Sah, R. P., Joshi, S. N., & Shrestha, J. K. (2014). Multifocal electroretinogram responses in Nepalese diabetic patients without retinopathy. *Doc Ophthalmol*, 129(1), 39-46. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9447-9>
- Al-Zamil, W. M., & Yassin, S. A. (2017). Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*, 12, 1313-1330. <https://doi.org/10.2147/cia.S143508>
- Arimura, E., Matsumoto, C., Okuyama, S., Takada, S., Hashimoto, S., & Shimomura, Y. (2005). Retinal contraction and metamorphopsia scores in eyes with idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(8), 2961-2966. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1104>
- Armington, J. (1974.). The electroretinogram. *New York: Academic Press*.
- Asanad, S., & Karanjia, R. (2022). Full-Field Electroretinogram. In *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Austermann, M. W., Helga (Ed.). (2000). *Blindheit und Sehbehinderungen* [Book]. Johann Borchert (Hrsg.).
- Bach, M., & Kellner, U. (2000). Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe*, 97, 898-920. <https://doi.org/10.1007/s003470070018>
- Bahrke, U., Krause, A., Walliser, U., Bandemer-Greulich, U., & Goldhahn, A. (2000). Retinopathia centralis serosa-stomach ulcer of ophthalmology? *Psychother Psychosom Med Psychol*, 50(12), 464-469. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9230> (Retinopathia centralis serosa-Magengeschwür der Augenheilkunde?)
- Baraki, H., Feltgen, N., Roider, J., Hoerauf, H., & Klatt, C. (2010). [Central serous chorioretinopathy (CSC)]. *Ophthalmologe*, 107(5), 479-492; quiz 493. <https://doi.org/10.1007/s00347-010-2154-3> (Chorioretinopathia centralis serosa (CCS).)
- Bechrakis, N. E. (2021). 1 Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. In U. H. Kellner, Heinrich; Wachtlin, Joachim; Lommatzsch, Albrecht (Ed.), *Atlas des Augenhintergrundes* (2., vollständig überarbeitete Auflage ed.). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-0040-178524>
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., D. O. G., Retinologische Gesellschaft e. V. (2021). Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen Gliose. *Klin Monbl Augenheilkd*, 238(2), 193-208. <https://doi.org/10.1055/a-1351-8758>

- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, e. V. (2023).
<https://www.augeninfo.de/offen/index.php?thema=404#:~:text=Mit%2085%20%25%20ist%20die%20trockene,Auge%20erkrankt%2C%20betr%C4gt%2045%20%25>.
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands , e. V., & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft , e. V. (2015). Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD Stand: 30. Oktober 2015.
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, e. V. B., Deutsche Ophthalmologische, G. D., & (RG), R. G. e. V. (2021a). Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, e. V. B., Deutsche Ophthalmologische, G. D., & (RG), R. G. e. V. (2021b). Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen Gliose. *Klin Monbl Augenheilkd*, 238(2), 193-208. <https://doi.org/10.1055/a-1351-8758>
- Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, D. O. G., Retinologische Gesellschaft. (2021). Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur Chorioretinopathia centralis serosa (CCS)
- Brigola, R. (2012). Fourier-Analysis und Distributionen - Eine Einführung mit Anwendungen. 66- 98.
- Brown, D. M., Chen, E., Mariani, A., & Major, J. C., Jr. (2013). Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology*, 120(2), 349-354.
<https://doi.org/10.1016/j.opthta.2012.08.008>
- Browning, D. J., & Lee, C. (2014). Test-retest variability of multifocal electroretinography in normal volunteers and short-term variability in hydroxychloroquine users. *Clin Ophthalmol*, 8, 1467-1473. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S66528>
- Cameron, M. A., & Lucas, R. J. (2009). Influence of the rod photoresponse on light adaptation and circadian rhythmicity in the cone ERG. *Mol Vis*, 15, 2209-2216.
- Chong, E. W., Kreis, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A., & Guymer, R. H. (2008). Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 145(4), 707-715.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.12.005>
- Chua, P. Y., Sandinha, M. T., & Steel, D. H. (2022). Idiopathic epiretinal membrane: progression and timing of surgery. *Eye (Lond)*, 36(3), 495-503.
<https://doi.org/10.1038/s41433-021-01681-0>

- Clemons, T. E., Rankin, M. W., & McBee, W. L. (2006). Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 16. *Arch Ophthalmol*, 124(4), 537-543. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.4.537>
- Corîci, A. C., Alexandru, D. O., Corîci, O. M., Puianu, M., Iancău, M., & Ștefănescu-Dima, A. (2015). Variability of Normal Values of Electroretinogram Parameters Due to Aging in Healthy Individuals. *Curr Health Sci J*, 41(1), 29-34. <https://doi.org/10.12865/chsj.41.01.04>
- Creel, D. J. (2019). Electroretinograms. *Handb Clin Neurol*, 160, 481-493. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00032-1>
- Curcio, C. A., Medeiros, N. E., & Millican, C. L. (1996). Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37(7), 1236-1249.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, 292(4), 497-523. <https://doi.org/10.1002/cne.902920402>
- Dawson, W., Trick, G., & Maida, T. (1982). Evaluation of the DTL corneal electrode. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 31, 81-88.
- Deng, Y., Qiao, L., Du, M., Qu, C., Wan, L., Li, J., & Huang, L. (2022). Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis*, 9(1), 62-79. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009>
- Deutsche Diabetes Gesellschaft, D. D.-H. (2024). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2024.
- Dodt, E. (1951). Cone Electroretinography by Flicker. *Nature*, 168(4278), 738-738. <https://doi.org/10.1038/168738a0>
- Einthoven, W., & Jolly, W. A. (1908). The Form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by light at various intensities.
- Ferris, F. L., 3rd, Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., & Sadda, S. R. (2013). Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 120(4), 844-851. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2012.10.036>
- Fortune, B., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (1999). Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(11), 2638-2651.
- Fritsche, L. G., Fariss, R. N., Stambolian, D., Abecasis, G. R., Curcio, C. A., & Swaroop, A. (2014). Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together.

- Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15(1), 151-171.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025610>
- Fung, A. T., Kumar, N., Vance, S. K., Slakter, J. S., Klancnik, J. M., Spaide, R. S., & Freund, K. B. (2012). Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2.0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid <30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study). *Eye (Lond)*, 26(9), 1181-1187.
<https://doi.org/10.1038/eye.2012.174>
- Ghirlanda, G., Di Leo, M. A., Caputo, S., Cercone, S., & Greco, A. V. (1997). From functional to microvascular abnormalities in early diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev*, 13(1), 15-35. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0895\(199703\)13:1<15::aid-dmr176>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0895(199703)13:1<15::aid-dmr176>3.0.co;2-m)
- Göbel, A. P., Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., Brinkmann, C. K., & Holz, F. G. (2011). Imaging geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 226(4), 182-190. <https://doi.org/10.1159/000330420>
- Govetto, A., Bhavsar, K. V., Virgili, G., Gerber, M. J., Freund, K. B., Curcio, C. A., Burgoyne, C. F., Hubschman, J. P., & Sarraf, D. (2017). Tractional Abnormalities of the Central Foveal Bouquet in Epiretinal Membranes: Clinical Spectrum and Pathophysiological Perspectives. *Am J Ophthalmol*, 184, 167-180.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.011>
- Hageman, G. S., Gehrs, K., Johnson, L. V., & Anderson, D. (1995). Age-Related Macular Degeneration (AMD). In H. Kolb, E. Fernandez, & R. Nelson (Eds.), *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. University of Utah Health Sciences Center, Copyright: © 2022 Webvision.
- Hankins, M. W., Jones, R. J., & Ruddock, K. H. (1998). Diurnal variation in the b-wave implicit time of the human electroretinogram. *Vis Neurosci*, 15(1), 55-67.
<https://doi.org/10.1017/s0952523898151118>
- Harrison, W. W., Bearse, M. A., Jr., Ng, J. S., Barez, S., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (2009). Reproducibility of the mfERG between instruments [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Doc Ophthalmol*, 119(1), 67-78. <https://doi.org/10.1007/s10633-009-9171-z>
- Harrison, W. W., Bearse, M. A., Jr., Ng, J. S., Jewell, N. P., Barez, S., Burger, D., Schneck, M. E., & Adams, A. J. (2011). Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic

- retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(2), 772-777.
<https://doi.org/10.1167/iovs.10-5931>
- Hasegawa, S., Takagi, M., Usui, T., Takada, R., & Abe, H. (2000). Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(6), 1597-1603.
- Hoffmann, M. B., Bach, M., Kondo, M., Li, S., Walker, S., Holopigian, K., Viswanathan, S., & Robson, A. G. (2021). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*, 142(1), 5-16.
<https://doi.org/10.1007/s10633-020-09812-w>
- Holm, K., Schroeder, M., & Lovestam Adrian, M. (2015). Peripheral retinal function assessed with 30-Hz flicker seems to improve after treatment with Lucentis in patients with diabetic macular oedema. *Doc Ophthalmol*, 131(1), 43-51.
<https://doi.org/10.1007/s10633-015-9495-9>
- Hood, D. C. (2000). Assessing retinal function with the multifocal technique [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Prog Retin Eye Res*, 19(5), 607-646.
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., Marmor, M. F., McCulloch, D. L., Palmowski-Wolfe, A. M., & International Society For Clinical Electrophysiology of, V. (2012). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition) [Review]. *Doc Ophthalmol*, 124(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
- Hood, D. C., & Birch, D. G. (1996). Abnormalities of the retinal cone system in retinitis pigmentosa. *Vision Res*, 36(11), 1699-1709. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(95\)00246-4](https://doi.org/10.1016/0042-6989(95)00246-4)
- Hood, D. C., Odel, J. G., Chen, C. S., & Winn, B. J. (2003). The multifocal electroretinogram. *J Neuroophthalmol*, 23(3), 225-235. <https://doi.org/10.1097/00041327-200309000-00008>
- Houston, T. (2001). Smoking and age-related macular degeneration. *Am Fam Physician*, 63(2), 225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11201691>
- Jacobi, P. C., Miliczek, K. D., & Zrenner, E. (1993). Experiences with the international standard for clinical electroretinography: normative values for clinical practice, interindividual and intraindividual variations and possible extensions. *Doc Ophthalmol*, 85(2), 95-114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8082549>
- Jacobi, P. C., Ruther, K., Miliczek, K. D., Volker, M., & Zrenner, E. (1993). Clinical electroretinography: standard protocol and normal values. *Klin Monbl Augenheilkd*,

- 202(1), 27-42. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1045556> (Klinische Elektretinographie: Standardprotokoll und Normwerte.)
- Jaegle, H., Zrenner, E., & Zobor, D. (2011). 30 Hz Flicker And Focal Stimulation: A Comparison Of Multifocal Ergs. *ARVO Annual Meeting*.
- Kampik, A. e. a. (2022). *Augenärztliche Differenzialdiagnose*.
- Kanski JJ, e. (2008). Erworbene Makulaerkrankungen. *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas. München: Elsevier, Urban & Fischer*, pp. 645-659.
- Kantungane, A.-L., Popovic, V., Faris, M., Hamilton, J., & Coupland, S. (2016). Evaluation of the RETeval 30 Hz Flicker ERG in the Assessment of Diabetic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(12), 3593-3593.
- Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Jakicic, J. M., Troiano, R. P., Piercy, K., & Tennant, B. (2019). Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*, 51(6), 1227-1241. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001935>
- Khaja, H. A., McCannel, C. A., Diehl, N. N., & Mohny, B. G. (2008). Incidence and clinical characteristics of epiretinal membranes in children. *Arch Ophthalmol*, 126(5), 632-636. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.5.632>
- Kitzmann, A. S., Pulido, J. S., Diehl, N. N., Hodge, D. O., & Burke, J. P. (2008). The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*, 115(1), 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.02.032>
- Kjeka, O., Bredrup, C., & Krohn, J. (2007). Photopic 30 Hz flicker electroretinography predicts ocular neovascularization in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 85(6), 640-643. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00920.x>
- Klein, B. E. (2007). Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*, 14(4), 179-183. <https://doi.org/10.1080/09286580701396720>
- Klein, R., Klein, B. E., Wang, Q., & Moss, S. E. (1994). The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 92, 403-425; discussion 425-430.
- Korb, C. A., Elbaz, H., Schuster, A. K., Nickels, S., Ponto, K. A., Schulz, A., Wild, P. S., Münzel, T., Beutel, M. E., Schmidtman, I., Lackner, K. J., Peto, T., & Pfeiffer, N. (2022). Five-year cumulative incidence and progression of age-related macular degeneration: results from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 260(1), 55-64. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05312-y>

- Kramme, A. (2011). Medizintechnik - Kapitel 16: Grundzüge der ophthalmologischen Messtechnik. *Springer*, 282 - 284.
- Kretschmann, U., Seeliger, M. W., Ruether, K., Usui, T., Apfelstedt-Sylla, E., & Zrenner, E. (1998). Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 82(3), 267-275. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.3.267>
- Larsson, J., & Andreasson, S. (2001). Photopic 30 Hz flicker ERG as a predictor for rubeosis in central retinal vein occlusion [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Ophthalmol*, 85(6), 683-685.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1724015/pdf/v085p00683.pdf>
- Larsson, J., Andreasson, S., & Bauer, B. (1998). Cone b-wave implicit time as an early predictor of rubeosis in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 125(2), 247-249. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)80099-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)80099-3)
- Larsson, J., Bauer, B., & Andreasson, S. (2000). The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Ophthalmol Scand*, 78(2), 187-190.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10794254>
- Lee, C. (2013). Distribution of rods and cones along a line passing through the fovea and the blind spot of a human eye. In *Wikimedia Commons*. Foundations of Vision Archived 3 December 2013 at the Wayback Machine: based on Brian A. Wandell.
- Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschitz, M. M., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 104(8), 1077-1084.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Liao, D. S., Metlapally, R., & Joshi, P. (2022). Pegcetacoplan treatment for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a plain language summary of the FILLY study. *Immunotherapy*, 14(13), 995-1006. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0078>
- Liew, G., Michaelides, M., & Bunce, C. (2014). A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*, 4(2), e004015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004015>
- Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., Berglund, G., Altshuler, D., Nilsson, P., & Groop, L. (2008). Clinical risk factors, DNA variants,

- and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(21), 2220-2232.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801869>
- Marmor, M. F., & Tan, F. (1999). Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol*, 117(2), 184-188.
<https://doi.org/10.1001/archopht.117.2.184>
- Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., Divers, J., Isom, S., Dolan, L., Imperatore, G., Linder, B., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Saydah, S., & Wagenknecht, L. (2017). Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*, 376(15), 1419-1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>
- Mazinani, B. A. (2003). Normalwerterhebung bei der multifokalen Elektroretinographie bei Monitor- und SLO-Stimulation.
- Mazinani, B. A., Repas, T., Weinberger, A. W., Vobig, M. A., & Walter, P. (2007). Amplitude calculation in multifocal ERG: comparison of repeatability in 30 Hz flicker and first order kernel stimulation [Comparative Study]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245(3), 338-344. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0423-2>
- Meyer, J. J., Korol, S., Gramoni, R., & Tupling, R. (1978). Psychophysical flicker thresholds and ERG flicker responses in congenital and acquired vision deficiencies. *Mod Probl Ophthalmol*, 19, 33-49.
- Moschos, M. M., & Nitoda, E. (2018). The Role of mf-ERG in the Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Electrophysiological Features of AMD. *Semin Ophthalmol*, 33(4), 461-469. <https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1301496>
- Naumann, G. (1997). Zentrale seröse Chorioretinopathie. *Pathologie des Auges*, vol 2. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 1088–1089.
- Ng, C. H., Cheung, N., Wang, J. J., Islam, A. F., Kawasaki, R., Meuer, S. M., Cotch, M. F., Klein, B. E., Klein, R., & Wong, T. Y. (2011). Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*, 118(4), 694-699. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2010.08.009>
- Palmowski, A., Sutter, E., Marcus, A., Bearse, J., & Fung, W. (1999). Multifokales Elektroretinogramm (MF-ERG) in der Diagnostik von Makulaveränderungen am Beispiel: Altersabhängige Makuladegeneration (AMD). *Ophthalmologe*, 166-173
- Pauleikhoff, L., Agostini, H., & Lange, C. (2021). [Central serous chorioretinopathy]. *Ophthalmologe*, 118(9), 967-980. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01376-7>
 (Chorioretinopathia centralis serosa.)

- Perlman, I. (1995). The Electroretinogram: ERG. In H. Kolb, E. Fernandez, & R. Nelson (Eds.), *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. University of Utah Health Sciences Center, Copyright: © 2022 Webvision.
- Pescosolido, N. (2014). Reliability of the Implicit Time of Flicker Erg B-Wave as an Objective Diagnostic Tool for Retinopathies [Research Article]. *J Sci Med Central*.
- Provis, J. M., Penfold, P. L., Cornish, E. E., Sandercoe, T. M., & Madigan, M. C. (2005). Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*, 88(5), 269-281.
<https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2005.tb06711.x>
- Purves, D., Augustine, G. J., & Fitzpatrick, D. (2004). *Anatomical Distribution of Rods and Cones, Sunderland, Massachusetts U.S.A., Sinauer Associates, Inc.*
- Raum, P., Lamparter, J., Ponto, K. A., Peto, T., Hoehn, R., Schulz, A., Schneider, A., Wild, P. S., Pfeiffer, N., & Mirshahi, A. (2015). Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One*, 10(6), e0127188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127188>
- Reim, M. K., Bernd and Wolf, Sebastian. (2004). Diagnosen am Augenhintergrund: Vom Befund zur Diagnose *Georg Thieme Verlag*.
- Ricci, F., Bandello, F., Navarra, P., Staurenghi, G., Stumpp, M., & Zarbin, M. (2020). Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci*, 21(21). <https://doi.org/10.3390/ijms21218242>
- RolandConsult. (2011). RETIscan mf ERG Gebrauchsanweisung Version 19-99_04_2.7D Ausgabe 07.
- Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., & Kim, R. Y. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14), 1419-1431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
- Safi, H., Safi, S., Hafezi-Moghadam, A., & Ahmadi, H. (2018). Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*, 63(5), 601-608.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.003>
- Schumann, R. G., Eibl, K. H., Zhao, F., Scheerbaum, M., Scheler, R., Schaumberger, M. M., Wehnes, H., Walch, A. K., Haritoglou, C., Kampik, A., & Gandorfer, A. (2011). Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(11), 7822-7834. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7514>

- Schumann, R. G., Gandorfer, A., Ziada, J., Scheler, R., Schaumberger, M. M., Wolf, A., Kampik, A., & Haritoglou, C. (2014). Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252(12), 1887-1894. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2841-x>
- Seeliger, M. W., Jurklies, B., Kellner, U., Palmowski, A., Bach, M., & Kretschmann, U. (2001). [Multifocal electroretinography (mfERG)] [Review]. *Ophthalmologe*, 98(11), 1112-1127. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s003470170036.pdf>
- Severns, M. L., & Johnson, M. A. (1993). Predicting outcome in central retinal vein occlusion using the flicker electroretinogram. *Arch Ophthalmol*, 111(8), 1123-1130. <https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090080119027>
- Shirao, Y., & Kawasaki, K. (1998). Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res*, 17(1), 59-76. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(97\)00005-0](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(97)00005-0)
- Stitt, A. W., Curtis, T. M., Chen, M., Medina, R. J., McKay, G. J., Jenkins, A., Gardiner, T. A., Lyons, T. J., Hammes, H. P., Simó, R., & Lois, N. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 51, 156-186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>
- Suh, M. H., Seo, J. M., Park, K. H., & Yu, H. G. (2009). Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol*, 147(3), 473-480.e473. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020>
- Sunness, J. S. (1999). The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 5, 25.
- Sutter, E. E. (1991). The fast M-transform: a fast computation of cross-correlations with binary M-sequences. . *SIAM J Comp* 20:686–694.
- Sutter, E. E. (2014). Noninvasive Testing Methods: Multifocal Electrophysiology.
- Sutter, E. E., & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32(3), 433-446. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(92\)90235-b](https://doi.org/10.1016/0042-6989(92)90235-b)
- Tahara, K., Matsuura, T., & Otori, T. (1993). Diagnostic evaluation of diabetic retinopathy by 30-Hz flicker electroretinography. *Jpn J Ophthalmol*, 37(2), 204-210.
- Todorova, M. G., Palmowski-Wolfe, A. M., Orguel, S., & Flammer, J. (2006). 30 Hz-flicker mfERG in primary open-angle glaucoma patients : 30 Hz-flicker-mfERG in POAG. *Doc Ophthalmol*, 113(1), 11-20. <https://doi.org/10.1007/s10633-006-9008-y>

- Tyler, C. W., & Hamer, R. D. (1990). Analysis of visual modulation sensitivity. IV. Validity of the Ferry–Porter law. *Journal of the Optical Society of America A*, 7(4), 743-758. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.7.000743>
- Tzekov, R., & Arden, G. B. (1999). The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*, 44(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(99\)00063-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(99)00063-6)
- van Hateren, J. H., & Lamb, T. D. (2006). The photocurrent response of human cones is fast and monophasic. *BMC Neurosci*, 7, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-34>
- Velten, I. M., Horn, F. K., & Korth, M. (2002). Multifocal ERG with 30 Hz flicker stimulation in glaucoma patients and normal probands. *Ophthalmologe*, 99(6), 432-437. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12125410> (Multifokales ERG mit 30-Hz-Flimmerstimulation bei Glaukropatienten und Normalprobanden.)
- Victor, J. D. (1992). Nonlinear systems analysis in vision: overview of kernel methods. *CRC Press, Boca Raton*, pp 1–37.
- Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A.. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. . *JAMA*, 311(18), 1901-1911. DOI:10.1001/jama.2014.3192.
- Weiß, C. (2010). *Basiswissen medizinische Statistik 5. Auflage*. Springer Verlag.
- Whitehead, A. J., Mares, J. A., & Danis, R. P. (2006). Macular pigment: a review of current knowledge. *Arch Ophthalmol*, 124(7), 1038-1045. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.7.1038>
- Wolfram, C., & Schargus, M. (2022). [The Hamburg register for intravitreal injection therapies (QIVOM)]. *Ophthalmologe*, 119(3), 280-287. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01454-w> (Das Hamburger Register fr intravitreale Injektionstherapien (QIVOM).)
- Wolfram, C., Schuster, A. K., Elflein, H. M., Nickels, S., Schulz, A., Wild, P. S., Beutel, M. E., Blettner, M., Mnzel, T., Lackner, K. J., & Pfeiffer, N. (2019). The Prevalence of Visual Impairment in the Adult Population. *Dtsch Arztebl Int*, 116(17), 289-295. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0289>
- Yannuzzi, L. A. (2012). Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina*, 32 Suppl 1, 709. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31823ff9a6>
- Zhang, W., & Zhao, K. (2003). Multifocal electroretinography in central serous chorioretinopathy and assessment of the reproducibility of the multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 106(2), 209-213. <https://doi.org/10.1023/a:1022592310917>

7. Danksagung

Ich möchte mich bei der Klinik für Augenheilkunde an der Universitätsklinik in Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Walter bedanken. Ich wurde als Studentin herzlich aufgenommen und habe hier als Doktorandin tolle Erinnerungen sammeln können.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Babac Mazinani dessen Unterstützung, Geduld und Zuspruch mich über die Jahre hinweg begleitet haben. Deine fachliche Begleitung und menschliche Wärme waren mir eine große Stütze.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich im Studium und im Berufsleben immer unterstützt haben. Ihr wart immer da, wenn ich eine neue Perspektive brauchte und habt mich stets motiviert.

Ich danke außerdem allen Versuchspersonen, die sich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.

8. Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten
in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Aachen
hinterlegt sind.

Maria Stephanie Edel

9. Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, Maria Stephanie Edel an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „**Methodenvergleich der Amplitudenbestimmung beim multifokalen ERG durch Gipfelidentifizierung sowie 30 Hz-Flicker Stimulation und Fourier Analyse bei Makulaerkrankungen**“ dargestellten Ergebnisse erhoben habe. Bei der sprachlichen Überprüfung wurde in Abschnitten die KI-Software DeepL verwendet. Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind.

	Maria Stephanie Edel	Prof. Dr. med. Babac Mazinani	Arbeiten aus früheren Prüfungen gelten als Fremdleistung *	Summe (%)
Studienüberwachung	0	100	-	100
Studiendesign/Konzeption	5	95	-	100
Untersuchung der Probanden	100	0	-	100
Datenerhebung	100	0	-	100
Datenauswertung	95	5	-	100
Durchführung der klinischen Experimente	100	0	-	100
Statistische Auswertung	100	0	-	100
Bereitstellung von Materialien	0	100	-	100
Interpretation der Datenauswertung	90	10	-	100

Maria Stephanie Edel

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Maria Stephanie Edel

Prof. Dr. med. Babac Mazinani