

Redaktion
F. Grehn · Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:
A. Kampik · München
H. Witschel · Freiburg

Die Beiträge der Rubrik „Weiter- und Fortbildung“ sollen dem Facharzt für Ophthalmologie als Repetitorium dienen und dem Wissenstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

M. W. Seeliger¹ · B. Jurklies² · U. Kellner³ · A. Palmowski⁴ · M. Bach⁵ · U. Kretschmann⁶

¹ Universitäts-Augenklinik, Tübingen

² Universitäts-Augenklinik, Essen

³ Universitäts-Augenklinik, Freie Universität, Berlin

⁴ Universitäts-Augenklinik, Homburg

⁵ Universitäts-Augenklinik, Freiburg

⁶ Universitäts-Augenklinik, Regensburg

Multifokale Elektroretinographie (mfERG)

Die multifokale Elektroretinographie (mfERG) stellt eine wichtige Ergänzung der elektrophysiologischen Standarddiagnostik dar, da sich mit ihr – im Gegensatz zur klassischen Ganzfeld-Elektroretinographie – begrenzte, lokale Funktionsdefekte der Netzhaut objektivieren lassen. Während diese Methode inzwischen bei der Detektion lokaler Schädigungen der äußeren Netzhaut etabliert ist, kann sie evtl. auch zusätzlich Hinweise auf Schäden der inneren Netzhaut liefern.

Was ist multifokale Elektroretinographie?

In den letzten Jahrzehnten haben elektrophysiologische Untersuchungsmethoden zur objektiven Quantifizierung der Sehfunktion deutlich an diagnostischem Wert gewonnen. Dies trifft vor allem für die Elektroretinographie (ERG) zu, bei der die fortschreitende Aufklärung der molekularen Grundlagen, insbesondere der erblichen Netzhauterkrankungen, zu einem diagnostisch nutzbaren Wissenszuwachs hinsichtlich des Ursprungs und der Komponenten der Signale geführt hat. In Studien wird das ERG daneben zunehmend als Beweis für eine Funktionsverbesserung nach Therapie eingesetzt.

Bei der am weitesten verbreiteten Methode, dem ► **Ganzfeld-ERG**, wird die Summenantwort auf eine gleichmäßige Belichtung der gesamten Netzhaut aufgezeichnet, wobei naturgemäß lokale Funktionsstörungen (oder -verbesserungen) in der Regel nicht erfasst werden können. Dies betrifft insbesondere die im klinischen Alltag wichtigen Funktionsstörungen der Makula.

Im Jahr 1977 wurde daher von Sandberg ein handgehaltenes Ophthalmoskop mit eingebautem Stimulator entwickelt, mit dessen Hilfe die gezielte lokale Reizung auch kleiner Netzhautbereiche – in der Regel der Makula – möglich wurde (fokale Elektroretinographie; [1]). Aus verschiedenen Gründen hat diese Methode jedoch außerhalb der Forschung keine breite Anwendung erfahren.

Im Jahr 1991 stellten Sutter u. Tran [2] mit der multifokalen Elektroretinographie (mfERG) dann eine Technik vor, mit der in relativ kurzer Zeit eine vollständige topographische „Karte“ der Netzhautfunktion innerhalb eines Gesichtsfeldbereiches von ca. 30° Radius erhalten werden kann. Damit war erstmals eine zuverlässige Diagno-

► Ganzfeld-ERG

Die mfERG erzeugt eine topographische „Karte“ der Netzhautfunktion

Inhalte des Symposiums „Multifokale Diagnosetechniken in der Augenheilkunde“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2000.

Dr. Mathias Seeliger

Arbeitsgruppe Retinale Elektrodiagnostik, Abteilung für Pathophysiologie des Sehens und Neuro-Ophthalmologie, Schleichstraße 12–16, 72076 Tübingen, E-Mail: see@uni-tuebingen.de

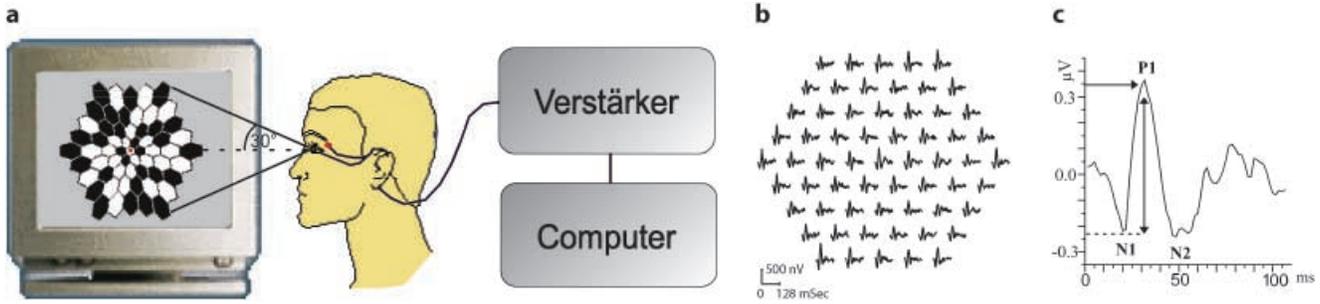


Abb. 1 ▲ a Schematischer Aufbau eines mfERG-Systems. Für jedes der in schneller Folge gezeigten Stimulationsmuster aus vielen Sechsecken wird eine retinale Summenantwort mit üblichen ERG-Elektroden aufgezeichnet. Aus der großen Zahl von Summenantworten kann dann der Beitrag jedes einzelnen Feldes später berechnet werden. b Typisches Kurvenfeld (Trace array, 1. Ordnung) bei einer Normalperson. Durch die Skalierung der Reizmuster (zentral kleine Felder, peripher große, s. Abb. 1a) sind alle lokalen Antworten etwa gleich groß, sodass Defekte gut sichtbar werden. In der mittleren Reihe rechts (zweite Kurve von außen) ist der blinde Fleck erkennbar, ein Zeichen für eine zufrieden stellende Fixation. c Bezeichnung der grundlegenden Ergebnisparameter für die Auswertung. Üblicherweise wird die Amplitude des Gipfels (P1-N1) und dessen Latenzzeit angegeben

Die mfERG-Technik ist diagnostisch bei Erkrankungen der äußeren Netzhaut klinisch etabliert

Unter normalen Bedingungen wird nur das Zapfensystem getestet

Die Antworten beim mfERG werden aus Einzelinformationen berechnet

► **Verschiedene Auswertelgorithmen**

► **Wiener-Kern 1. Ordnung**

stik auch begrenzter makulärer Funktionsausfälle ohne auffällige morphologische Veränderungen möglich.

Während der Ableitung fixiert der Patient das Zentrum eines auf dem Bildschirm dargebotenen Reizmusters, das aus aneinander grenzenden Sechsecken (meist mit von innen nach außen wachsender Fläche – in etwa invers zur Zapfendichte der Retina) besteht (Abb. 1a). Es werden sehr viele verschiedene derartige Muster in kurzer Zeit dargeboten (z. B. 16.384 Muster in 4 min). Jedes Muster enthält etwa jeweils zur Hälfte schwarze und weiße Felder, um einer Adaptation vorzubeugen. Dabei wechselt jedes Feld unabhängig von den anderen Elementen gemäß einer pseudozufälligen Reihenfolge, der sog. m-Sequenz, zwischen Schwarz und Weiß. Die Summenantwort, die durch die Gesamtheit dieser Felder eines Musters erzeugt wird, wird dann für jedes der z. B. 16.384 Muster mit normalen Elektroden wie beim Ganzfeld-ERG aufgezeichnet. Mit dem im Folgenden genauer beschriebenen Verfahren kann dann der Anteil jedes Feldes an den Gesamtantworten bestimmt und als lokale ERG-Kurve dargestellt werden (Abb. 1b).

Inzwischen ist die mfERG-Technik weltweit verbreitet und diagnostisch bei Erkrankungen der äußeren Netzhaut klinisch etabliert, sodass in diesem Jahr von der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) Richtlinien für den aussagekräftigen Einsatz der Methode beschlossen wurden (www.iscev.org).

Es sollte jedoch beachtet werden, dass unter normalen Bedingungen allein das Zapfensystem innerhalb des gereizten Bereiches getestet wird, sodass für Aussagen über die Stäbchen und die weiter außerhalb liegenden Zapfen ein Ganzfeld-ERG erforderlich ist.

Wichtige Auswerteverfahren (M. Seeliger)

Im Gegensatz zu den meisten elektrophysiologischen Methoden werden die Antworten beim mfERG nicht durch vielfache Mittelung der Antwort auf einen gleichartigen Reiz erhalten, sondern müssen aus nur in der Gesamtheit informativen Einzelinformationen berechnet werden (Analogbeispiel: Kernspintomographie). Mittels **verschiedener Auswertelgorithmen** lassen sich daher auch verschiedene Qualitäten der Netzhautfunktion untersuchen (Fortführung des Beispiels: T1- und T2-Gewichtung).

Mit „dem“ multifokalen ERG ist in der klinischen Praxis eine Auswertung gemeint, die wie das normale ERG wesentlich von der linearen Antwort der Retina bestimmt ist und damit besonders zur Detektion von Schäden der äußeren Netzhaut geeignet ist (► **Wiener-Kern 1. Ordnung**).

Durch die schnelle Reizfolge werden aber auch nichtlineare Netzhautantworten, die den Einfluss der zurückliegenden Stimuli repräsentieren, erfassbar. Diese Wie-

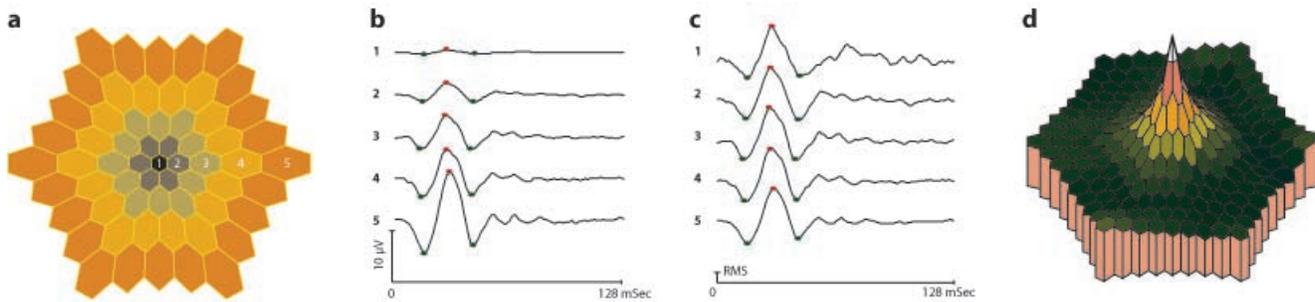


Abb. 2 ▲ a Zusammenfassung der Felder in Ringgruppen entsprechend ihrer Exzentrizität (d. h. ihrem Abstand von der Fovea bei zentraler Fixation). b Anteil der Ringgruppen an der mittleren Gesamtantwort auf die Reizmuster. Die zentralen Antworten tragen deutlich weniger bei, weshalb Makulopathien in der Regel nicht mit dem Ganzfeld-ERG feststellbar sind. c Normierte (d. h. auf die gleiche Größe gebrachte) Antworten aus Abb. 2b zur Bestimmung der Gipfelzeiten. d Typische dreidimensionale Darstellung der Antwortdichte einer Normalperson (Skalarprodukt mit Ringmittelwerten, auf die Sechseckfläche bezogen)

► „Minimal-Standard“ der Datenauswertung

Die ERG-Kurven werden zunächst als Trace array dargestellt

- Amplitude
- Latenzzeit

Selektive Makulopathien sind selten im Ganzfeld-ERG diagnostizierbar

► 3-D-Plot

ner-Kerne höherer Ordnung werden oft in Zusammenhang mit Schädigungen der inneren Netzhaut (z. B. bei Glaukom) gebracht, haben bisher jedoch keine klinische Anwendung gefunden. Details zu den Wiener-Kernen finden sich im Abschnitt „Methodische und technische Grundlagen“.

Der ► „Minimal-Standard“ der Datenauswertung besteht aus 3 Teilen, dem Trace array der Einzelkurven, den Ringmittelwerten und dem 3-D-Plot des Skalarproduktes. Darüber hinausgehend ist ferner die Möglichkeit diagnostisch hilfreich, durch Einzelkurvenanalyse getrennte Topographien für Amplitude und Latenz zu erhalten.

Die errechneten lokalen ERG-Kurven werden zunächst als Trace array, d. h. einer lagerichtigen Anordnung wie beim Gesichtsfeld, dargestellt (Abb. 1b). Aufgrund der Skalierung der Feldgröße nach der Zapfendichte sind alle Antworten potenziell gleich groß, sodass lokale Amplitudenminderungen auf einen Blick qualitativ erkennbar sind. Latenzzeiten dagegen sind in dieser Darstellung praktisch nicht bestimmbar.

Eine typische Einzelkurve ist in Abb. 1c abgebildet. Das erste Tal wird mit N₁ und der folgende Gipfel mit P₁ (analog zu a- und b-Welle des Ganzfeld-ERGs) bezeichnet. Ausgewertet werden in der Regel ► Amplitude (P₁-N₁) und ► Latenzzeit des Gipfels P₁. Vorsicht ist bei der automatischen Bestimmung dieser Größen durch Herstellerprogramme geboten, da insbesondere bei reduziertem Signal/Rausch-Verhältnis manuelle Korrekturen notwendig sind.

Ringmittelwerte opfern einen großen Teil der räumlichen Auflösung zugunsten einer Reduktion des Auswerteaufwands bei gleichzeitiger Verbesserung v. a. des peripheren Signal/Rausch-Verhältnisses. Sie haben sich, v. a. bei ring- oder kreisförmig um das Netzhautzentrum angeordneten Pathologien wie bei Makulopathien oder allgemein heredodegenerativen Netzhauterkrankungen bewährt. Bei einer Auflösung von 61 Hexagonen ergeben sich durch die Zusammenfassung von Elementen gleicher Exzentrizität 5 Gruppen (Abb. 2a), deren gemittelte Antworten nach Amplitude und Latenzzeit quantitativ ausgewertet werden können. Bei merklichen Unterschieden der Einzelkurven innerhalb der Gruppen ist die Verwendung von Ring- oder sogar Gesamtmittelwerten allerdings als suboptimal zu betrachten. Gegebenenfalls müssen dann Bereiche subjektiv gleichartiger Antworten für die Mittelung definiert werden.

Der geringe Anteil der inneren Gruppen an der Gesamtantwort (Abb. 2b) erklärt, warum selektive Makulopathien praktisch nie im Ganzfeld-ERG diagnostizierbar sind, zumal zwei Drittel der Zapfen noch außerhalb des 30°-Feldes liegen. Die Auswertung der Latenzzeiten erfolgt sinnvollerweise an normierten, d. h. auf die gleiche Größe gebrachten Antworten (Abb. 2c).

Die häufig verwendete dreidimensionale Darstellung des Skalarproduktes zwischen der jeweiligen Messkurve und einer Referenzkurve (► 3-D-Plot; Abb. 2d) enthält die wenigste Information der 3 Auswerteformen. Sie ist schwer zu beurteilen, da hierbei jedes lokale ERG nur durch einen auf die Fläche des Hexagons bezogenen

Typischer Befund: zentrale Antworten eindeutig erniedrigt, äußere Antworten eindeutig erkennbar

► Photopisches Ganzfeld-ERG

Die mfERG ist ein sehr empfindlicher Indikator einer fovealen Dysfunktion bei hereditären Makuladystrophien

Zahlenwert, der eine Mischung aus Latenz- und Amplitudeninformation enthält, repräsentiert wird (s. Erläuterungen im Abschnitt „Methodische und technische Grundlagen“). Diese Einschränkung gilt nicht für dreidimensionale Darstellungen direkt aus den Einzelkurven bestimmter Parameter wie lokaler Amplitude oder Latenzzeit.

Einsatzgebiete für die klinische Anwendung

Hereditäre Makulopathien (U. Kretschmann)

Das mfERG zeigt bei Makulopathien den typischen Befund, dass die zentralen Antworten deutlich erniedrigt oder gar nicht mehr vom Rauschen zu trennen sind, während die äußeren Antworten im 30°-Gesichtsfeld eindeutig erkennbar sind.

Die gleichzeitige topographische Darstellung von erniedrigten Potenzialen in betroffenen und normalen Antworten in nicht betroffenen Arealen ist ein Vorteil gegenüber anderen Methoden, wie z. B. dem Muster-ERG. Bei diesem wird aus der selektiven Verminderung einer Komponente (P50) auf das Vorliegen einer Makulopathie geschlossen. Für eine genaue Betrachtung ist es wichtig, sich klarzumachen, welche Teile des Gesichtsfeldes und damit welche Zapfenpopulation in die jeweiligen Untersuchungen einfließen.

Im ► **photopischen Ganzfeld-ERG** wird die gesamte Zapfenpopulation der Netzhaut erfasst. Im multifokalen ERG werden, wenn das Stimulationsfeld wie üblich im 30°-Gesichtsfeld liegt, ca. ein Drittel der gesamten Zapfen erfasst. Dies bedeutet, dass es durchaus ausgedehnte lokalisierte Atrophien der Netzhaut am hinteren Augenpol geben kann, bei denen alle Antworten im multifokalen ERG erloschen sind, während das photopische Ganzfeld-ERG nur leicht subnormale Werte zeigt, weil ungefähr zwei Drittel der Zapfenpopulation intakt sind. Das Muster-ERG ist ein lokales ERG, jedoch wird eine retinale Fläche gemäß des Testfeldes stimuliert, z. B. bei einer Testfeldgröße von 16°×16° durchaus mehr als die eigentliche Makula.

Der Stimulus beim multifokalen ERG ist für die klinischen Untersuchungen skaliert, d. h., das foveale Element ist ca. 4,7fach kleiner als das größte periphere Element (Abb. 4a). Da die Zapfendichte im Zentrum sehr viel höher ist als in der Peripherie, resultiert daraus, dass jede einzelne lokale ERG-Antwort im multifokalen ERG bei einer Normalperson die ungefähr gleiche Amplitude aufweist (Abb. 1b). Dadurch fällt eine lokalisierte Erniedrigung von Antworten wie bei einer Makulopathie schon bei der Darstellung der meist 61 oder 103 lokalen ERG-Antworten sehr gut auf. Um jedoch ein lokales ERG einer Gesichtsfeldfläche zuzuordnen zu können, wird eine Karte benötigt, auf der alle verschieden großen hexagonalen Stimuluselemente in ihrer Lage im Gesichtsfeld dargestellt sind. Die Frage nach der räumlichen Auflösung der klinischen Methode multifokales ERG kann dementsprechend nur mit einem Hinweis auf das zentrale Element beantwortet werden, zur Peripherie hin wird die Auflösung gröber. Bei dem von uns meist verwendeten Stimulusbild mit 61 Elementen hatte das zentrale Element einen maximalen Durchmesser von 4° und projiziert sich damit auf ein Areal in der Fovea von ca. 1,2 mm Durchmesser.

Durch Wahl der entsprechenden Stimuli mit 103 (Abb. 6) oder auch 241 Elementen kann die zentrale Auflösung verbessert werden. Insbesondere bei 241 Elementen müsste dazu die Untersuchungszeit verlängert werden, um für jedes Areal noch ein vom Rauschen klar abgrenzbares ERG zu erhalten. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die natürlich vorkommenden Makulopathien meist doch etwas größere Flächen betreffen. Eine hohe Auflösung ist für die Erfassung lichttoxischer Schäden oder von Makulaforamina sinnvoll.

Eine quantitative Analyse des multifokalen ERGs bei Makulopathien wird oft ringweise durchgeführt (Abb. 2a, c). Amplitude und Latenz der fovealen Antwort werden gemäß Abb. 1c bestimmt. Die umgebenden 6 makulären Antworten werden gemittelt und die gemittelte Antwort ebenso ausgewertet. Dieses Verfahren wird für die weiteren konzentrischen Kreise fortgesetzt.

Letztlich zeigen alle Makulopathien prinzipiell die oben skizzierte Konfiguration des zentralen Verlustes der Antworten bei gut erhaltenen umgebenen Antworten. Dies gilt insbesondere für juvenile Makulopathien/Morbus Stargardt (Abb. 3), AMD (Abb. 4), Morbus Best, Makulaforamen, Resochinmakulopathie (Abb. 5), Toxoplasmosenarben, lichttoxische Schäden oder Retinitis centralis serosa. Differenzialdia-

Optikopathien: makuläre und periphere Antworten gut
 Makulopathien: makuläre Antworten erniedrigt, periphere Antworten gut
 Zapfendystrophien: makuläre und periphere Antworten schlecht

- ▶ Foveale Zapfendystrophien
- ▶ Okkulte Makulopathie

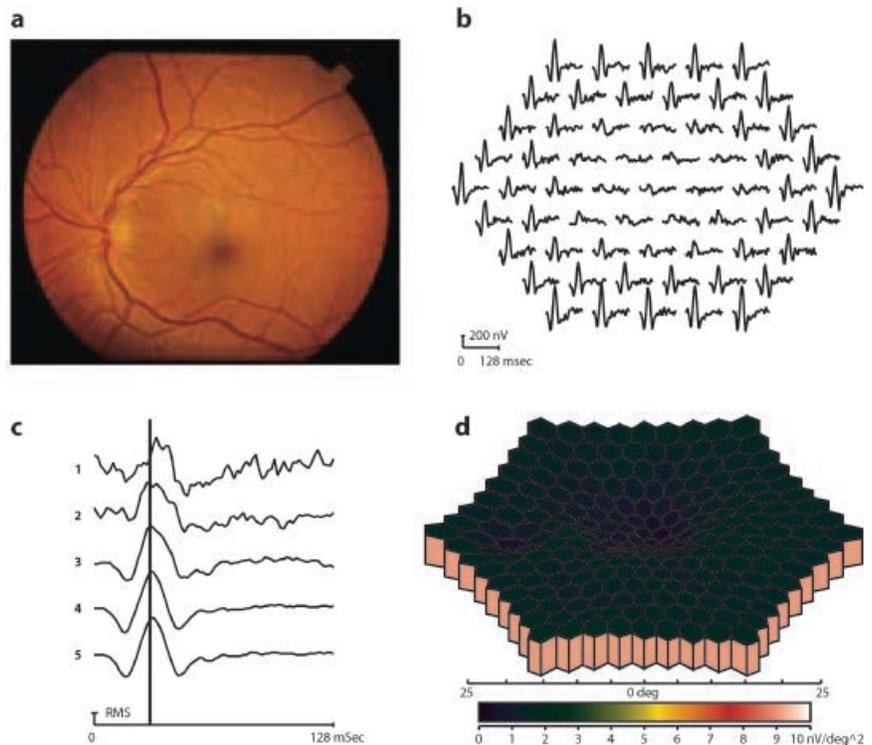


Abb. 3 ▲ a Typischer Fundus eines Patienten mit Morbus Stargardt. Gut sichtbar sind die gelblichen Flecken, daneben findet sich ein kleiner zentraler RPE-Defekt. b Kurvenfeld (Trace array) mit zentralem Defekt bei peripher erhaltenen Antworten. In der mittleren Reihe links (zweite Kurve von außen) ist der blinde Fleck erkennbar. c Ringmittelwerte analog Abb. 2c. Die senkrechte Linie zeigt eine Latenz von 30 ms an. In frühen und mittleren Stadien des Morbus Stargardt ist die Latenz typischerweise nicht oder nur gering verlängert. d 3-D-Darstellung der Antwortdichte (Skalarprodukt mit Gesamtmittelwert, auf die Sechseckfläche bezogen)

gnostisch sind Makulopathien damit abzugrenzen von den Optikuserkrankungen und den generalisierten Rezeptordystrophien, insbesondere Zapfendystrophien. Optikuserkrankungen zeigen meist keine Veränderungen der makulären ERGs, teilweise können moderat erniedrigte Potenziale festgestellt werden. Bei Zapfendystrophien sind zwar wie bei Makulopathien die zentralen Antworten stark erniedrigt, es lassen sich jedoch auch bis in die Peripherie des 30°-Gesichtsfeldes keine eindeutigen Potenziale ableiten [3]. In diesem Fall ist es jedoch wichtig sicherzustellen, dass nicht ein technisches oder Compliance-Problem bei der Ableitung vorgelegen hat.

Die quantitative Analyse ist wichtig in unklaren Fällen, wenn die Antworten zwar erniedrigt, jedoch noch klar ableitbar sind, für die Verlaufskontrollen sowie zur wissenschaftlichen Beschreibung von Gruppen mit definierten Erkrankungen. So konnte beim Morbus Stargardt gezeigt werden, dass das mfERG sehr empfindlich bei der Erfassung der Erkrankung ist [4]. Nur 2 von 51 Patienten zeigten ein unauffälliges multifokales ERG. Obwohl bei fast allen Patienten in der Peripherie des 30°-Gesichtsfeldes klare Antworten erkennbar waren, zeigte die statistische Auswertung, dass nur bei 7,5% der Patienten die pathologischen Funktionsveränderungen auf die eigentliche Makula bis 7° Exzentrizität begrenzt waren. Bei 60,2% der Augen war eine Erniedrigung der Amplituden bis zu 12° Exzentrizität und bei 30% der Augen auch noch darüber hinaus zu messen.

Eine besonders große diagnostische Bedeutung hat das multifokale ERG, wenn die Makulopathie morphologisch nicht eindeutig zu erkennen ist. Insbesondere die frühen Stadien des Morbus Stargardt waren in der Vergangenheit schwer diagnostizierbar, da oft weder morphologisch noch elektroretinographisch ein Korrelat der subjektiven Visusminderung zu finden war und aufgrund des autosomal-rezessiven Erbganges in der Regel die Familienanamnese leer ist. Daneben gibt es jedoch auch Erkrankungen wie die ▶ fovealen Zapfendystrophien oder die ▶ okkulte Makulopathie [5], bei denen auch im längeren Krankheitsverlauf die morphologischen Dege-

► **Zentralvenenthrombose**
► **Uveitis**

► **X-chromosomale Retinoschisis**

Ursache des Funktionsverlustes sind degenerative Veränderungen in der Bruch-Membran, der Choriokapillaris und dem retinalen Pigmentepithel

Einteilung in frühe und späte Formen der AMD

► **Drusen**

Die Veränderungen bei der AMD lassen sich im mfERG als Verminderungen der Antwortdichte sowie Verzögerungen der Gipfelzeiten objektivieren

nerationszeichen ausbleiben. In diesen Fällen liefert das multifokale ERG einen klaren Hinweis, dass die Störung ihre Ursache in den äußeren Netzhautschichten der Makula hat.

Auch andere Netzhauterkrankungen, die nicht Makulopathien sind, können mit einer ähnlichen Konfiguration im multifokalen ERG einhergehen. Zu nennen sind die ► **Zentralvenenthrombose** [3] und die posteriore bzw. intermediäre ► **Uveitis**. Durch Ausbildung eines Makulaödems können hier die zentralen ERG-Antworten sehr viel stärker vermindert sein als die peripheren. Kennzeichnend ist in den genannten Erkrankungen allerdings, dass auch die in der Amplitude noch gut ableitbaren lokalen ERGs in der Latenz deutlich verlängert sein können.

Auch das multifokale ERG bei der ► **X-chromosomalen Retinoschisis** fällt vor allem durch die besonders starke Reduktion der zentralen Antworten auf, wobei auch in den peripheren ERGs Veränderungen der Form, Latenz und der nichtlinearen Anteile festgestellt werden können.

Altersabhängige Makuladegeneration (B. Jurklies)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für einen irreversiblen Verlust des zentralen Sehvermögens und der Lesefähigkeit bei Menschen ab dem 50. Lebensjahr. Degenerative Veränderungen in der Bruch-Membran, der Choriokapillaris und dem retinalen Pigmentepithel führen zur Funktionsbeeinträchtigung und zum Verlust darüber liegender Photorezeptoren.

Erfolgreiche und etablierte therapeutische Interventionen stehen bisher für einen leider immer noch zu geringen Prozentsatz an Betroffenen zur Verfügung. Vor dem Hintergrund begrenzter therapeutischer Möglichkeiten auf der einen Seite sowie demographischer Daten und steigender Lebenserwartung auf der anderen Seite ist die Förderung von wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Erforschung der Entstehung der AMD und Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze von eminenter Bedeutung.

Objektive Untersuchungen zur Funktion der Netzhaut wie das mfERG sind bei der AMD sowohl aus pathogenetischen Gesichtspunkten als auch zur Beurteilung von präventiven und therapeutischen Ansätzen von Interesse. Sie können Aufschluss darüber geben, in welchem Umfang eine Funktionseinschränkung der Netzhaut in verschiedenen Formen und Stadien der AMD vorliegt [6, 7, 8]. In der Klinik hat sich die Einteilung in frühe und späte Formen der AMD bewährt. Die Erkrankung kann gerade im frühen Stadium völlig asymptomatisch sein. Treten Symptome auf, gehen sie typischerweise mit einer Verminderung der Sehschärfe einher. Zusätzlich können Metamorphopsien wahrgenommen werden. Die Beschwerden entwickeln sich allmählich, schreiten langsam fort und können bei Auftreten exsudativer Stadien akut verlaufen.

Frühe Formen der AMD

► **Drusen** gehören zu den frühen Veränderungen einer AMD. Sie liegen unter der Netzhaut in den inneren Schichten der Bruch-Membran und werden je nach Form, Größe, Begrenzung, Verteilung und biochemischer Zusammensetzung in harte, weiche oder flächige Drusen unterteilt. Sie haben einen Durchmesser von etwa 20–100 µm und entstehen vermutlich infolge einer vermehrten Anhäufung von extrazellulärem Material, das sich zwischen dem RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruch-Membran ansammelt.

Die Untersuchungen von Patienten mit Drusen mithilfe der multifokalen Elektroretinographie zeigten, dass die Netzhautfunktion bereits im frühen Stadium der AMD beeinträchtigt sein kann. Die Amplituden des ersten negativen (N₁) und des ersten positiven Gipfels (P₁) waren gegenüber der Norm vermindert. Auch die Gipfelzeiten der Komponenten des Kerns 1. Ordnung waren gegenüber der Norm verlängert. Abbildung 4a zeigt die repräsentativen Antworten eines gesunden Probanden auf eine Stimulation mit 103 hexagonalen Feldern (links oben). Abgebildet sind das Trace array (rechts oben), die Mittelwerte der Ringgruppen von jeweils Ring 1 (Zentrum) bis Ring 6 („Peripherie“) sowie die 3-D-Darstellung des Skalarproduktes. Abbildung 4b zeigt die fluoreszeinangiographischen Veränderungen eines Patienten mit

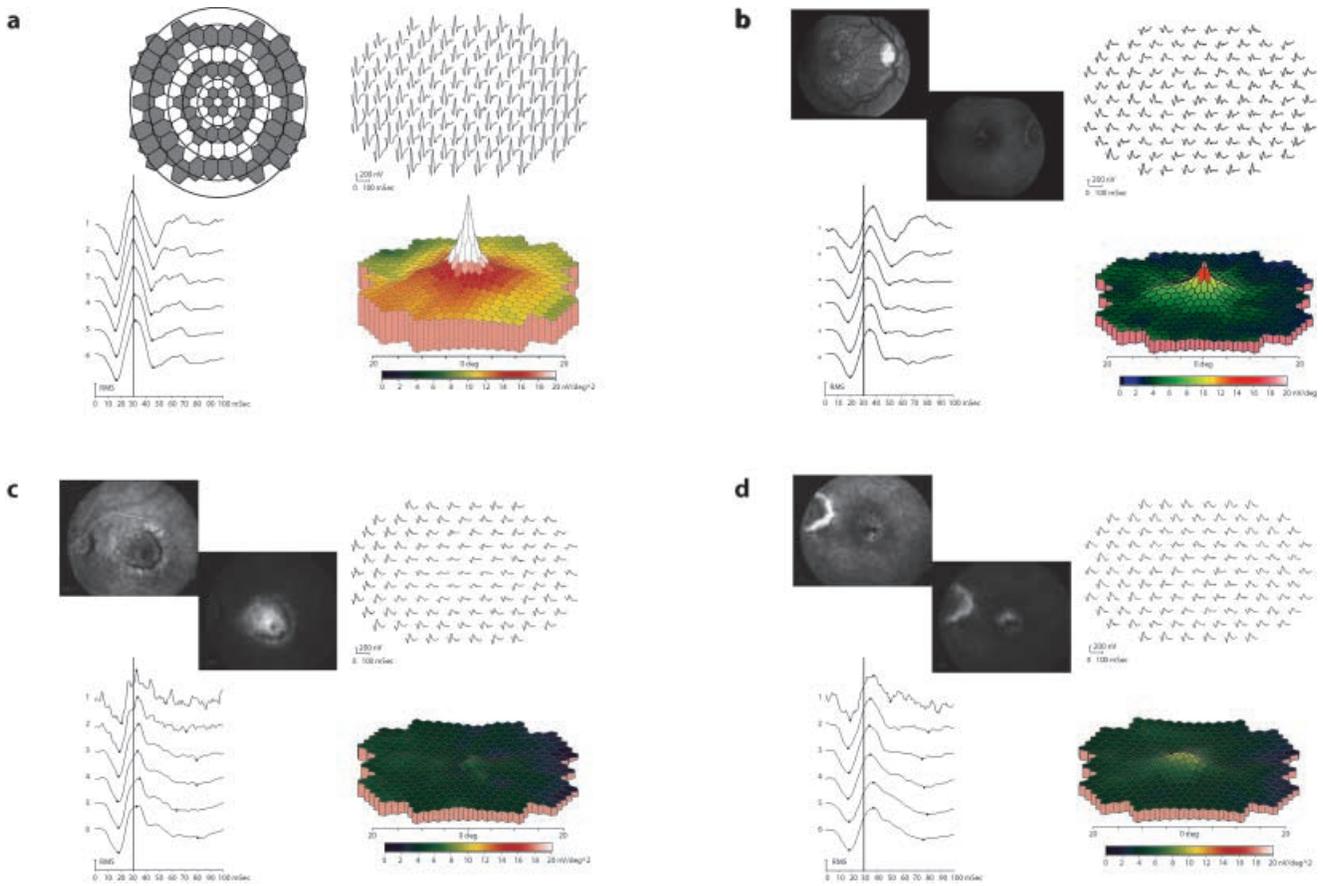


Abb. 4 ▲ a Multifokales ERG eines gesunden Probanden. *Rechts oben*: Trace-array-Darstellung. *Jede* der 103 Kurven entspricht den lokalen Antworten der Netzhaut im jeweiligen Stimulationsfeld. *Links oben*: Stimulationsfeld mit der Anordnung der 103 hexagonalen Felder. Die zu den Ringen 1–6 zusammengefassten Felder sind markiert. Die Ringmittelwerte dieser Gruppen sind links unten dargestellt. *Rechts unten*: 3-D-Darstellung der Antwortdichte (Skalarprodukt mit Ringmittelwerten, auf die Sechseckfläche bezogen). b Fluoreszeinangiographischer Befund eines Patienten mit überwiegend weichen Drusen, die z. T. temporal oberhalb der Fovea konfluieren (*links oben*). Dargestellt ist der hintere Pol des rechten Auges. Die entsprechenden Trace arrays sind *rechts oben* gezeigt. Gegenüber der Norm sind die Antwortdichten in den entsprechenden Ringgruppen (*links unten*) und auch im 3-D-Plot (*rechts unten*) reduziert. c Fluoreszeinangiographischer Befund eines Patienten mit klassischer subfoveolärer choroidaler Neovaskularisationsmembran (CNV). Dargestellt ist der hintere Pol des linken Auges eines Patienten, der seit einigen Tagen zu bereits bestehendem Verzerrtsehen eine nochmalige deutliche Sehverschlechterung beklagte. Die Früh- und Spätphase der Fluoreszeinangiographie zeigt eine klassische subfoveale choroidale Neovaskularisationsmembran (CNV, *dunkleres Areal*), die zur erneuten deutlichen Sehverschlechterung beigetragen haben dürfte (*links oben*). Die Befunde des multifokalen ERG zeigen im betroffenen Areal reduzierte Amplituden in den Trace arrays (*rechts oben*) sowie verminderte Antwortdichten in den entsprechenden Ringgruppen (*links unten*) und in den 3-D-Plots (*rechts unten*). d Befund der Fluoreszeinangiographie eines Patienten mit einer okkulten CNV. Dargestellt ist der hintere Pol des linken Auges. Die Mittel- und Spätphase der Fluoreszeinangiographie zeigt eine okkulte subfoveale choroidale Neovaskularisationsmembran (CNV) als Ursache der Sehverschlechterung (*links oben*). Im betroffenen Areal zeigen sich reduzierte Amplituden in den Trace arrays (*rechts oben*) und verminderte Antwortdichten in der 3-D-Darstellung (*rechts unten*). Auch die Auswertung der Ringgruppen (*links unten*) zeigt verminderte Antwortdichten in den entsprechenden Bereichen

überwiegend weichen Drusen (*links oben*). Abbildung 4b (*rechts oben* und *unten*) zeigt Trace arrays bzw. die 3-D-Darstellung der mfERG-Antworten. Es fällt eine moderate Reduktion der Antwortdichte vor allem in den zentralen Bereichen auf. Zusätzlich lassen die Auswertungen der Ringgruppen verlängerte Gipfelzeiten für die P1-Komponente erkennen (Abb. 4b *links unten*). Analog weisen Patienten mit fluoreszeinangiographisch überwiegend harten Drusen im multifokalen ERG ebenfalls eine moderate Reduktion der Antwortdichte in den zentralen Bereichen auf.

Trockene und feuchte Formen der AMD unterscheiden sich bezüglich des Ausmaßes der Funktionseinschränkung

► Longitudinales Monitoring

Bei der Chloroquin-Retinopathie finden sich pathologische Veränderungen vor allem para- und perizentral

Späte Formen der AMD

Nicht-exsudative Formen. Kommt es zum allmählichen Untergang von Zellen des retinalen Pigmentepithels, bildet sich eine geografische Atrophie aus. Die Folgen sind ein Untergang von Photorezeptoren mit einer Verminderung der Sehschärfe. Flüssigkeitseinlagerungen wie bei den exsudativen Formen fehlen. Die Antwortdichte ist vor allem in den zentralen Bereichen, in denen sich auch die geografische Atrophie befindet, reduziert.

Exsudative Formen. Zu den exsudativen Formen zählen:

► Pigmentepithelabhebung:

Sofern der Stoffwechseltransport von der Netzhaut zur Aderhaut durch verstärkte, lipophile Ablagerungen beeinträchtigt ist, kann sich das Pigmentepithel von seiner Unterlage, der Bruch-Membran, abheben. Der entstehende Hohlraum ist mit seröser Flüssigkeit gefüllt, die nicht mehr abtransportiert wurde. Nicht selten kommt dies bei konfluierenden weichen Drusen vor. Der Verlauf ist variabel: Ein Rückgang der Pigmentepithelabhebung ist möglich. Meist jedoch führt diese zu ähnlich ausgeprägter, jedoch langsamer eintretender Beeinträchtigung der Sehschärfe als die CNV. Pigmentepithelabhebungen können auch in Kombination mit einer chorioidalen Neovaskularisationsmembran (CNV) auftreten.

► Chorioidale Neovaskularisationsmembran (CNV)

Durch Defekte und Risse in der Bruch-Membran kann es zum Durchtritt einer Gefäßproliferation aus der Choriokapillaris durch die Bruch-Membran kommen. Der CNV-Komplex wächst destruierend durch Zerstörung von Bruch-Membran, RPE und äußeren Netzhautschichten infolge von Exsudation, Hämorrhagien und zunehmender Fibrosierung. Auch hier lässt sich mithilfe der multifokalen Elektroretinographie eine meist deutlich verminderte Antwortdichte ableiten. Das Ergebnis wird in der Regel von der Dauer des Bestehens und von der Größe der Läsion beeinflusst. Der Befund eines Patienten mit klassischer subfovealer CNV ist in Abb. 4c dargestellt. Häufig zeigen sich bei den klassischen Läsionen vor allem in frühen Stadien relativ gut abgrenzbare Defekte. Ein repräsentativer Befund eines Patienten mit okkulten CNV ist in Abb. 4d dargestellt.

Als ► **longitudinales Monitoring** vor und nach therapeutischen Eingriffen (Laserkoagulation, photodynamische Therapie, chirurgische Verfahren) kann die multifokale Elektroretinographie frühzeitige Hinweise auf Veränderungen der retinalen Funktion geben.

Erworbene Netzhauterkrankungen (U. Kellner)

Eine Vielzahl von erworbenen Erkrankungen der Netzhaut betrifft die Makula: primäre und sekundäre inflammatorische Prozesse (z. B. Toxoplasmose, zystoides Makulaödem bei Uveitis), Störungen des retinalen Pigmentepithels (z. B. Retinitis centralis serosa), Verletzungen (z. B. Retinitis solaris), toxische Makulopathien (z. B. Chloroquin, Tamoxifen), altersabhängige Makuladegeneration oder diabetische Makulopathie. Für alle erwähnten Erkrankungen sind pathologische Veränderungen des multifokalen ERGs publiziert worden. Bei der Bewertung dieser Befunde muss allerdings differenziert werden zwischen dem möglichen Nachweis einer funktionellen Störung der zentralen Retina und der diagnostischen Bedeutung. So wäre z. B. die Ableitung eines mfERG bei diabetischer Makulopathie nur indiziert, wenn dies eindeutige Vorteile gegenüber der Ophthalmoskopie („klinisch“ signifikantes Makulaödem) oder der Angiographie ergibt. Ein solcher Nachweis ist für die zuvor genannten Erkrankungen bisher kaum erbracht worden.

Eindeutige Nachweise für den sinnvollen Einsatz des mfERG gibt es nur für die Früherkennung einer Chloroquin-Retinopathie [9, 10, 11]. Bei der Chloroquin-Retinopathie (Abb. 5a) finden sich pathologische Veränderungen vorwiegend para- und perizentral, d. h. in Ring 2 und Ring 3 (bei Einsatz von 61 Hexagonen). Dabei sind sowohl die Amplituden reduziert als auch die Gipfelzeiten deutlich verlängert. Diese charakteristischen Veränderungen im mfERG finden sich bereits sehr früh, wenn ophthalmoskopisch sichtbare retinale Veränderungen noch fehlen. Offen ist aller-

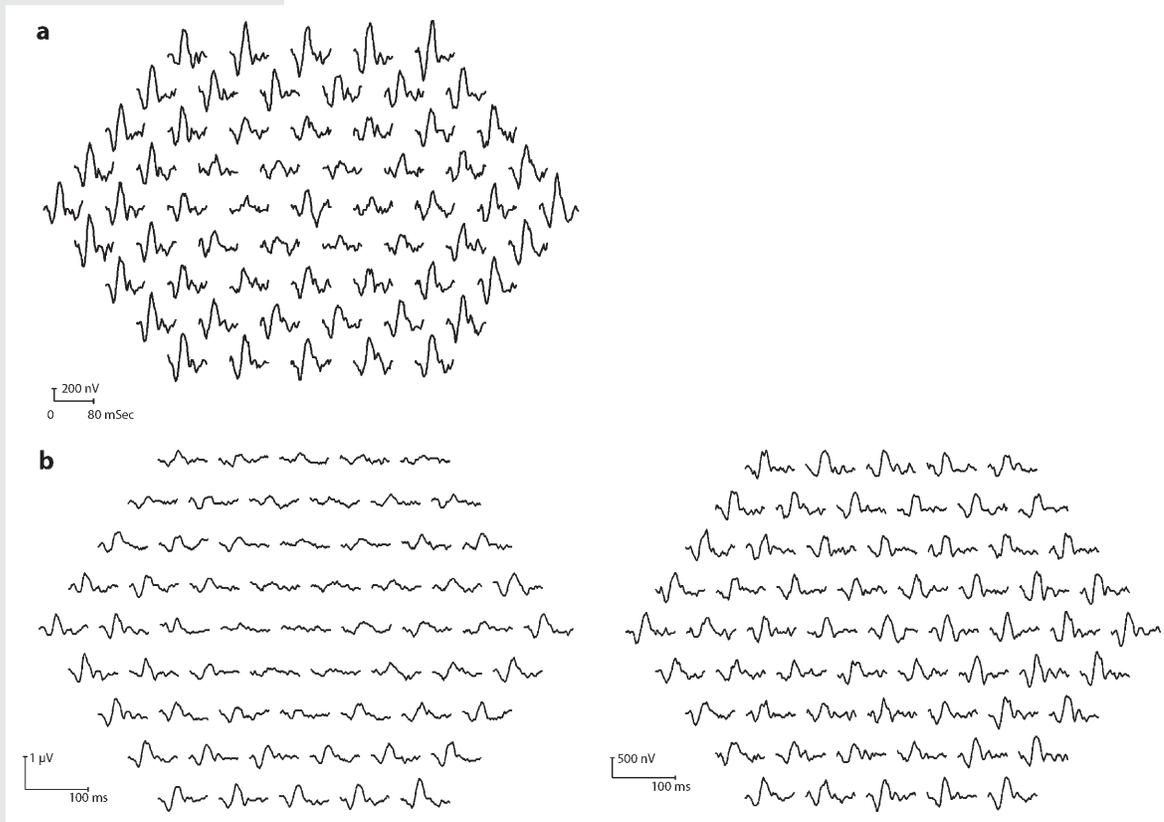


Abb. 5 ▲ a mfERG bei Chloroquin-Retinopathie: Para- und perizentrale betonte Amplitudenreduktion im Kurvenfeld (Trace array) bei gut erhaltener fovealer Reizantwort. b mfERG bei unklarer Visusminderung: 54-jährige Patientin mit einseitiger Visusminderung (OD: 1/20, OS: 1,0), beidseitig Fundus und Angiogramm regelrecht. Gesichtsfeld: OD: Zentralskotom, OS: normal; M-VEP: OD: pathologisch, OS: normal; mfERG: OD: zentrale Amplitudenreduktion, OS: normal. Diagnose: Nachweis einer retinalen Funktionsstörung unklarer Ursache und Ausschluss von Aggravation

dings, ob die Ableitung eines mfERG von Vorteil ist im Vergleich zur zentralen statischen Perimetrie und der Farbsinnuntersuchung. Zurzeit erscheint die Indikation zur Ableitung eines mfERG gegeben, wenn der Verdacht auf eine Chloroquin-Retinopathie besteht und die Perimetrie oder Farbsinnuntersuchung keine eindeutigen Ergebnisse erbringen. Ob das mfERG als primäre diagnostische Methode eingesetzt werden sollte, ist in größeren Studien zu klären.

Für die anderen erworbenen Makulopathien ist das mfERG im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zur Verlaufskontrolle bei der Erprobung neuer Therapien von wesentlicher Bedeutung. Eine mögliche primäre diagnostische Bedeutung für diese Erkrankungen muss ebenfalls in größeren Studien untersucht werden.

Unklare Visusminderung (U. Kellner)

In der elektrophysiologischen Diagnostik erworbener Erkrankungen ist das mfERG bei einer weiteren häufigen Indikation von klinischer Relevanz: der Abklärung unklarer Visusminderungen. Diese Patienten nehmen einen nicht unerheblichen Teil der überwiesenen Patienten ein (bis zu ein Drittel je nach Labor). Da auch bei sorgfältiger Indikationsstellung (gründliche Refraktion, wiederholte Visusprüfung, sorgfältige Biomikroskopie) bei der Mehrheit dieser Patienten keine elektrophysiologisch nachweisbaren Störungen vorliegen, ist eine gezielte Diagnostik von erheblicher Bedeutung. Als schnelle Verfahren stehen das ►Muster-VEP (M-VEP), das mfERG und das ►Muster-ERG zur Verfügung. Das M-VEP bietet den Vorteil, das gesamte Sehsystem (inklusive inadäquatem Refraktionsausgleich, Medientrübungen, Makularkerkrankungen und postretinale Sehbahn) zu untersuchen. Das mfERG ist geeignet, die ersten beiden retinalen Neurone in der Makula zu untersuchen.

- Muster-VEP
- Muster-ERG

Das M-VEP ist die Methode der ersten Wahl
Das mfERG kann zum Nachweis oder Ausschluss einer retinalen Störung eingesetzt werden

Bei unklarer Visusminderung ist der Nachweis einer bilateralen Erkrankung mit dem mfERG von differenzialdiagnostischer Bedeutung

► Retinitis pigmentosa (RP)

Typisch für die RP-Gruppe: Amplituden zentral gut, peripher reduziert; Latenzen zentral normal, peripher verlängert

In einer Serie von 41 Patienten ohne eindeutige morphologische oder anamnestische Erklärungen für die Visusminderung wurden M-VEP und mfERG abgeleitet. Bei 13/41 Patienten ergab das M-VEP verzögerte Latenzen der P₁₀₀-Komponente, bei 11/41 Patienten zeigte das mfERG pathologische Veränderungen. Bei 4 Patienten mit pathologischem M-VEP war das mfERG normal, was eine postretinale Störung wahrscheinlich macht. Bei 9 Patienten mit pathologischem M-VEP und mfERG konnte eine retinale Störung als Ursache identifiziert werden. Bei 2 Patienten ergab sich ein pathologisches mfERG bei normalem M-VEP. Diese Befunde sprechen dafür, dass das M-VEP die Methode der ersten Wahl ist. Findet sich im M-VEP ein pathologischer Befund, dann kann das mfERG zum Nachweis oder Ausschluss einer retinalen Störung eingesetzt werden. In selteneren Fällen kann auch das mfERG trotz normalem M-VEP pathologisch sein, sodass zur sicheren Abklärung einer unklaren Visusminderung das M-VEP und das mfERG eingesetzt werden sollten.

Nicht immer ergibt die Abklärung einer unklaren Visusminderung eine eindeutige Diagnose (Abb. 5b). Die Kombination von M-VEP und mfERG erlaubt aber mit hoher Sicherheit, Funktionsstörungen der Sehbahn zu entdecken. Umgekehrt ergibt sich bei normalem Befund von M-VEP und mfERG eine ausreichende Datenbasis zur adäquaten Beratung des Patienten.

In diesem Zusammenhang hat auch der Einsatz des mfERG bei unklaren Makulopathien eine wichtige Bedeutung im klinischen Alltag, ohne dass dies derzeit eindeutig mit Zahlen zu belegen ist. Da, wie bei Morbus Stargardt und Chloroquin-Retinopathie gezeigt, das mfERG zur Frühdiagnostik geeignet ist, erlaubt die beidseitige Ableitung des mfERG bei klinisch einseitiger Makulopathie den Nachweis bzw. Ausschluss einer bilateralen Erkrankung. Bei einer bilateralen Erkrankungen wären differenzialdiagnostisch eher hereditäre oder generalisierte Erkrankungen zu erwägen.

Hereditäre Erkrankungen der Netzhautperipherie (M. Seeliger)

Einige Erkrankungen betreffen – genau umgekehrt wie die Makulopathien – zunächst die peripheren Bereiche der Netzhaut und nicht oder erst später die zentralen Bereiche. Bekanntester Vertreter ist die unter dem Begriff ► **Retinitis pigmentosa (RP)** zusammengefasste Gruppe. Viele systemisch bedingte Erkrankungen (stoffwechsel- oder medikamenteninduziert) manifestieren sich dagegen zunächst ringförmig in der mittleren Peripherie.

Bei der RP oder Stäbchen-Zapfen-Dystrophie liegt primär eine Degeneration des Stäbchensystems vor, die sekundär zu einer Schädigung des Zapfensystems führt. Durch die Progression von der mittleren Peripherie nach zentral und peripher entsteht die typische konzentrische Gesichtsfeldeinengung. Im Ganzfeld-ERG zeigt sich neben einer weitgehenden Auslöschung der skotopischen (Stäbchen-)Antworten im Zapfenbereich stadienabhängig eine Amplitudenminderung und Latenzverlängerung. Da hier relativ frühzeitig größere Gebiete betroffen sind, ist die Diagnose in der Regel aufgrund von Anamnese (Nachtblindheit, Gesichtsfeldausfälle), ggf. Stammbaum, typischem Fundusbild (wachsgelbe Papille, enge Gefäße, meist Knochenkörperchen), Dunkeladaptationsstörung und Ganzfeld-ERG zu stellen.

Der Nutzen des mfERG ist bei typischer RP (Abb. 6a) eine verfeinerte, objektive Verlaufskontrolle der progredienten Veränderungen (periphere Amplitudenreduktion, Latenzverlängerung [12]), um prognostische Aussagen für den einzelnen Patienten auf eine bessere Basis zu stellen. Da bereits in mittleren Krankheitsstadien die retinalen Antworten nicht mehr vom Rauschen trennbar sind, ist das mfERG bei RP nur dann sinnvoll einsetzbar, wenn bestimmte Mindestanforderungen [Gesichtsfeld (Goldmann III_{4e})=10° oder photopisches 30-Hz-Flimmer-ERG=1 µV] gegeben sind [13].

Neuere Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch eine diagnostische Trennung zwischen Usher-Syndrom (Kombination von RP und Innenohrschwerhörigkeit) Typ I und II in entsprechend frühen Stadien mit dieser Methode möglich ist. Dies beruht darauf, dass beim Typ I kaum Latenzverlängerungen auftreten, während diese beim Typ II wie bei der RP sehr deutlich sind [14].

Bei diagnostischen Zweifeln ist der Einsatz des mfERGs vor allem zur Unterscheidung zwischen der Retinitis-pigmentosa- (RP-)Gruppe und oft entzündlich bedingten, einzeitig ablaufenden Erkrankungen mit Ähnlichkeiten im Fundusbild (sog.

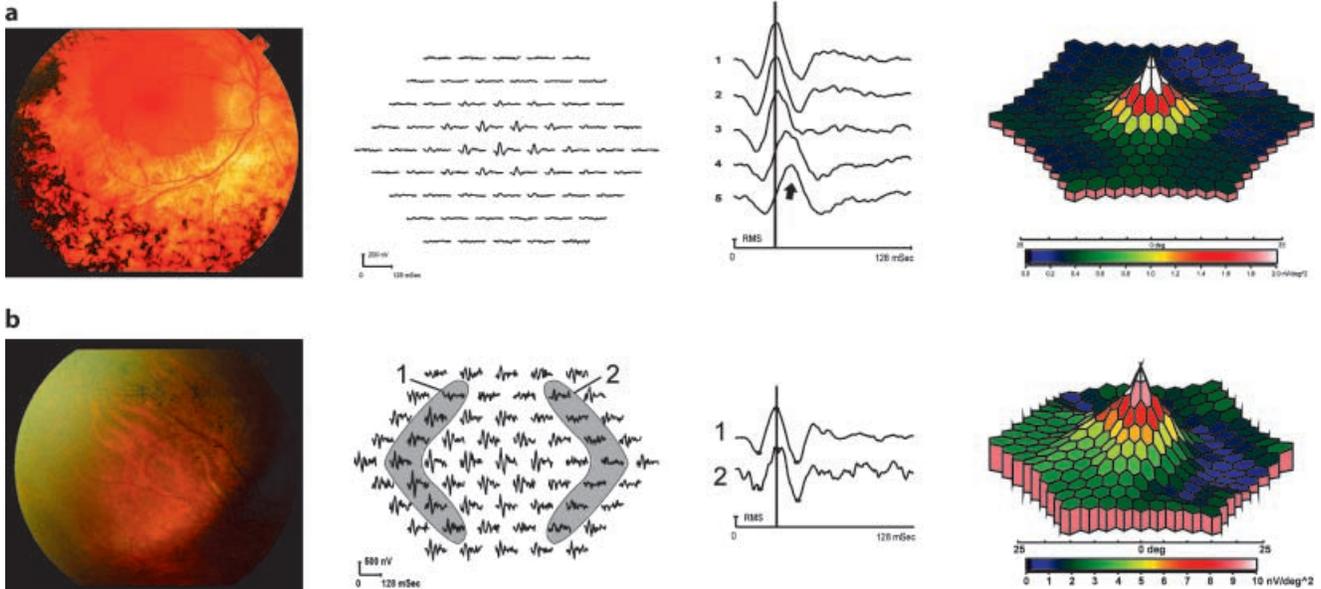


Abb. 6 ▲ **a Links:** Typischer Fundus eines Patienten mit Retinitis pigmentosa. Gut sichtbar ist die periphere Atrophie mit Knochenkörperchen bei zentral gut erhaltener Netzhaut. **Mitte links:** Kurvenfeld (Trace array) mit peripherem Defekt bei zentral erhaltenen Antworten. **Mitte rechts:** Ringmittelwerte analog Abb. 2c. Die senkrechte Linie zeigt eine Latenz von 30 ms an. Bei Retinitis pigmentosa ist die Latenz in den betroffenen Bereichen typischerweise um ca. 10 ms verlängert (Pfeil). **Rechts:** 3-D-Darstellung der Antwortdichte (Skalarprodukt mit Ringmittelwerten, auf die Sechseckfläche bezogen). **b Links:** Fundus eines Patienten mit Phänokopie einer Retinitis pigmentosa. Es findet sich ebenfalls eine RPE-Atrophie mit Knochenkörperchen. **Mitte links:** Kurvenfeld (Trace array) mit asymmetrischem Defekt entlang der großen Gefäße. **Mitte rechts:** Mittelwerte der beispielhaft gewählten Gruppen. Die senkrechte Linie zeigt eine Latenz von 30 ms an. Im Gegensatz zu Retinitis pigmentosa ist die Latenz in den betroffenen Bereichen üblicherweise nicht verlängert. **Rechts:** Auch die 3-D-Darstellung der Antwortdichte (Skalarprodukt mit Ringmittelwerten, auf die Sechseckfläche bezogen) zeigt deutlich die Asymmetrie der Veränderungen

Phänokopien lassen sich häufig mit dem mfERG von einer RP unterscheiden

Phänokopien) hilfreich. Bei diesen bleiben die Funktionsausfälle auf die betroffenen Bereiche beschränkt, die sich häufig entlang der großen Gefäße darstellen. Beispiele hierfür sind z. B. die PPRCA („pigmented paravenous retino-choroidal atrophy“) und Zustände nach viralen Infektionen mit retinaler Beteiligung (z. B. Epstein-Barr-Virus; Abb. 6b). Die Wichtigkeit einer Differenzierung, ob eine erbliche, progrediente oder eine nichterbliche, stationäre Erkrankung vorliegt, ist im Hinblick auf die weitere Lebensplanung des Patienten leicht einzusehen.

Ausblick: Funduskontrollierte mfERG-Ableitung

Einen Unsicherheitsfaktor bei der bildschirmgestützten Ableitung des mfERGs stellt die Fixation des Patienten dar. Wichtig sind hierbei der ► **Fixationsort** und die ► **Fixationsstabilität**. Durch direkte Beobachtung oder ein Infrarotbild des äußeren Auges lässt sich lediglich die Stabilität sicher beurteilen, nicht jedoch der genaue Ort. Es sind daher Techniken entwickelt worden, die eine gleichzeitige Fundusbeobachtung und Stimulation mittels Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO) erlauben (Abb. 7). Prinzipiell ist dies, mit den von den Herstellerfirmen üblicherweise eingesetzten Argon- bzw. HeNe-Lasern, möglich [15]. Inwiefern die unterschiedlichen Wellenlängen das Ergebnis beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt.

Glücklicherweise ist die Fixation bei fast allen Patienten unproblematisch, da die Methode insbesondere in den niedrigen Auflösungen (z. B. 61 Elemente) sehr robust ist. Ähnlich wie beim Gesichtsfeld kann, wenn das Ableitfeld entsprechend groß gewählt wird, das Vorhandensein des blinden Flecks als Zeichen einer im Mittel stabilen Fixation angesehen werden, was selbst bei vielen Makulopathien gut funktioniert (Abb. 3d, links vom Zentrum).

- **Fixationsort**
- **Fixationsstabilität**

Das Vorhandensein des blinden Flecks wird als Zeichen einer im Mittel stabilen Fixation angesehen

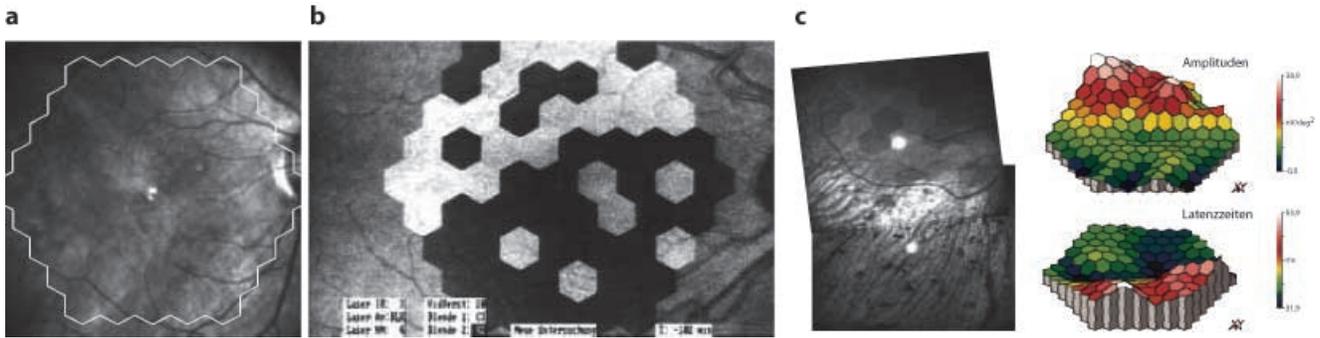


Abb. 7a–c ▲ Ableitung des mfERG unter direkter Fixationskontrolle mit dem SLO (zz. noch im Experimentalstadium). a Projektionsfläche bei Einsatz des Heidelberg Engineering HRA. b Projektionsfläche bei Einsatz des Rodenstock SLO. c Beispiel einer nicht foveazentrierten Ableitung bei einem Patienten mit Retinitis pigmentosa (mit freundlicher Unterstützung von Prof. Krastel und Dr. Schapp, Heidelberg). *Links*: Fundusausschnitt des Übergangs des zentralen Bereiches (*oben*) in die Atrophiezone mit Knochenkörperchen (*unten*). *Oben* sind einige gleichgroße Sechsecke des Stimulus sichtbar (eine Skalierung ist bei exzentrischer Stimulation nicht sinnvoll). *Rechts*: 3-D-Darstellung der Amplituden und Latenzen des Gipfels P1. Im zentralen Bereich (*oben*) finden sich hohe Amplituden und normale Latenzen, während weiter peripher (*unten*) die Amplituden klein und die Latenzen verzögert sind (Abb. 6a)

Auf dem Weg zu einer detaillierteren Makula- und Foveadiagnostik wird die SLO-gestützte mfERG-Ableitung aber sicher eine wichtige Ergänzung der Untersuchungstechniken werden, ebenso im tierexperimentellen Bereich [16]. Im Moment ist das Verfahren aber noch im Experimentalstadium. Das Beispiel bei einem Patienten mit Retinitis pigmentosa soll hier dem Ausblick auf mögliche Anwendungen dienen (Abb. 7c).

Methodische und technische Grundlagen

Methodische Basis des mfERG: m-Sequenzen (A. Palmowski)

Um nach der gleichzeitigen Reizung multipler retinaler Areale auf den Anteil jedes einzelnen Areals an der Summenantwort rückschließen zu können, muss die zeitliche und räumliche Unabhängigkeit der Stimulationssequenzen an jedem dieser Orte gewährleistet sein. Die multifokalen Stimulationssysteme erreichen dies durch die Verwendung binärer m-Sequenzen als Reizsequenz. Der praktische Vorteil der m-Sequenzen beruht auf einer mathematischen Besonderheit, da ein unterschiedlicher Startpunkt innerhalb eines m-Sequenz-Zyklus in einer mathematisch unabhängigen neuen m-Sequenz resultiert [17]. Man kann daher für jedes Areal die gleiche Sequenz verwenden, wenn jeweils ein unterschiedlicher Startpunkt gewählt wird.

In einer ca. 8 min dauernden monochromatischen Ableitung mit einer binären m-Sequenz von 2^{15} Stimulationen sind alle möglichen Schwarz-Weiß-Kombinationen 15 aufeinander folgender Stimuli genau einmal enthalten. Die mittlere Leuchtdichte bleibt über den Zeitraum der Ableitung konstant, unterliegt jedoch während einzelner Phasen der Ableitung leichten Schwankungen.

Häufig werden innerhalb der zentralen $20\text{--}30^\circ$ (Radius) der Netzhaut 61 oder 103 Felder stimuliert, andere Auflösungen sind jedoch auch möglich. Während der Ableitung flimmert jedes Stimulationsfeld gleichzeitig anhand eines kompletten Zyklus einer binären m-Sequenz, wobei, wie oben beschrieben, ein unterschiedlicher Anfangspunkt innerhalb der gleichen Sequenz die mathematische Unabhängigkeit der einzelnen Stimulationsfelder gewährleistet. Der Anfangspunkt wird so gewählt, dass die Verzögerung in der m-Sequenz benachbarter Felder länger ist als die Dauer der erwarteten Reizantwort. Die Kenntnis der m-Sequenz und der verschiedenen Startpunkte ermöglicht die Berechnung der fokalen Reizantworten erster und höherer Ordnung mithilfe einer einzigen Kreuzkorrelation [18].

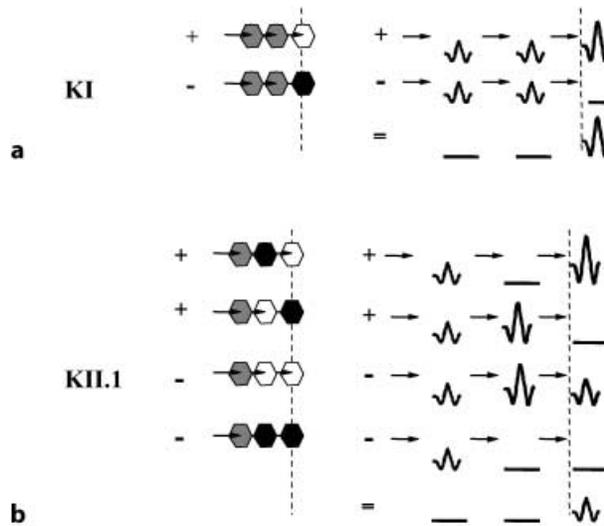
Für die Interpretation der Befunde ist die Kenntnis der Berechnung der dargestellten Reizantworten hilfreich.

Wichtig ist die zeitliche und räumliche Unabhängigkeit der Stimulationssequenzen

Die Berechnung der fokalen Reizantworten erfolgt mithilfe einer einzigen Kreuzkorrelation

Für jedes Stimulationsfeld entspricht die Reizantwort 1. Ordnung (KI) der mittleren fokalen Reizantwort. Im Unterschied zur gemessenen Summenantwort beim Ganzfeld-ERG wird KI für jeden Stimulationsort berechnet aus der Differenz der mittleren fokalen Reizantwort auf die eine Stimuluspolarität der m-Sequenz (z. B. Weiß) und der mittleren fokalen Reizantwort auf die andere Stimuluspolarität der m-Sequenz (z. B. Schwarz; Abb. 8).

Fokale Stimulationsfolge Reizantwort- Amplitude



M-sequenz Schritt der einen Polarität, z. B. weiß
 M-sequenz Schritt der anderen Polarität, z. B. schwarz
 50% M-sequenz Schritt der einen Polarität, z. B. weiß
 50% M-sequenz Schritt der anderen Polarität, z. B. schwarz

Reizantwort,
 In KII.1 nur vorhanden, sofern die Reizantwort durch den vorherigem Stimulus beeinflusst wird

Abb. 8a, b ▲ Prinzip der Berechnung der mfERG-Kurven aus den Summenantworten. a Berechnung des Kerns 1. Ordnung (s. Text). b Berechnung des Kerns 2. Ordnung (s. Text)

► „Reizgedächtnis“

Reizantworten höherer Ordnung sind Ausdruck retinaler nichtlinearer Adaptation

Reizantworten höherer Ordnung repräsentieren die zeitliche Interaktion mit fokalen Stimuli vorangegangener m-Sequenz-Schritte (sozusagen das „Reizgedächtnis“ der Netzhaut). Von diesen wird bei der Interpretation multifokaler Ableitungen am häufigsten der erste Hauptschnitt der Reizantwort der 2. Ordnung (KII.1) analysiert. KII.1 wird folgendermaßen berechnet: Für jedes Stimulationsfeld handelt es sich um die Differenz der mittleren Reizantwort zweier unmittelbar aufeinander folgenden Stimuli gleicher Polarität (z. B. Weiß-Weiß; Schwarz-Schwarz) und der mittleren Reizantwort zweier unmittelbar aufeinander folgenden Stimuli ungleicher Polarität (z. B. Weiß-Schwarz; Schwarz-Weiß). Nur wenn die Netzhautantwort auf einen fokalen Stimulus von vorangehenden fokalen Stimuli beeinflusst wird, kann eine Reizantwort KII.1 nachgewiesen werden.

Reizantworten höherer Ordnung sind beim multifokal abgeleiteten ERG also Ausdruck retinaler nichtlinearer Adaptation. Sie haben auch einen geringen Anteil an der Reizantwort 1. Ordnung. So trägt die Interaktion zweier unmittelbar aufeinander folgender fokaler Stimuli insbesondere zu dem zweiten Tal, N₂, von KI bei (Abb. 1c).

Für die Anpassung multifokaler Systeme an besondere Stimulationsaufgaben, z. B. bei bestimmten Erkrankungen, können einzelne Parameter der Ableitung verändert werden. Neben Änderungen von mittlerer Helligkeit, Kontrast und Farbe kann auch eine Musterumkehrstimulation der einzelnen Felder erfolgen. Entsprechend der Berechnung der Reizantworten wäre hierbei für KI eine geringere Reizantwort zu erwarten, da in diesem Fall die mittlere Leuchtdichte der einzelnen Felder gleich bleibt. Den einzelnen m-Sequenz-Schritten können auch Stimuli nachgestellt werden. Hier-

► **Burian-Allen-Elektrode**► **Lokalanästhesie**► **DTL-Elektrode**

Augenbewegungen und Lidschläge stören das mfERG

► **„Guidelines for multifocal ERG recording“**

Jede Folge von Hell-Dunkel-Kombinationen ist für jedes Sechseck spezifisch

durch besteht die Möglichkeit, die Stimulationssequenz zu verlangsamen oder auch durch Interposition, z. B. hellerer Stimuli, den nichtlinearen Anteil der Reizantwort zu erhöhen. Wird z. B. jedes Muster an zwei aufeinander folgenden Reizzeitpunkten gezeigt, bevor das nächste in der Sequenz folgt, führt dies zu einem Ablauf der Stimulationssequenz mit der halben Geschwindigkeit.

Einige technische und methodische Anmerkungen (M. Bach)

Elektroden

Mehrere Typen von Elektroden sind für die Ableitung des mfERGs geeignet. Eine gute optische retinale Bildqualität ist gefordert, wenn auch nicht so dringend wie beim Pattern-ERG. Häufig verwendet wird die ► **Burian-Allen-Elektrode**. Sie vereinigt gute Reproduzierbarkeit und relative geringe Störempfindlichkeit durch die bipolare Ableitung mit ausreichender optischer Abbildungsqualität. ► **Lokalanästhesie** ist erforderlich, das Auftreten einer Erosio ist nicht ganz ausgeschlossen. Wir ziehen wegen des Komforts für den Patienten die ► **DTL-Elektrode** vor [19], mit der wir auch hohe Reproduzierbarkeit erzielen [20].

Filter

Augenbewegungen und Lidschläge stören das mfERG besonders stark. Diese Bewegungsartefakte führen zu vorübergehend sehr starken Potenzialen, die vom Verstärker geclippt werden. Um möglichst schnell wieder in den linearen Übertragungsbereich zu gelangen, wird im Allgemeinen ein stark wirksamer Hochpassfilter eingesetzt. Dessen Wert ist nicht einfach festzulegen: Ein relativ stark filternder Wert von 10 Hz hat den Vorteil, dass nach allfälligen Lidschlägen die Verstärker nur kurz im Sättigungsbereich betrieben werden (was das Ergebnis verfälscht, ohne dass man das den Kurvenformen ansehen könnte). Bei normalem ERG sind bei niedrigeren Frequenzen keine größeren Leistungsanteile erhalten, sodass das Signal dadurch nicht allzu sehr verändert wird. Bei bestimmten retinalen Erkrankungen (z. B. CSNB, juvenile Retinoschisis) jedoch kann durch diese Filtereinstellung genau die pathologische Kurvenformveränderung verloren gehen [21].

In der ISCEV (www.iscev.org) hat gerade eine Arbeitsgruppe ► **„Guidelines for multifocal ERG recording“** erstellt, in denen deshalb – abhängig von der Anwendung – ein Wert von 3 oder 10 Hz vorgeschlagen wird. Die obere Grenzfrequenz ist weniger kritisch. Ein günstiger Wert ist wohl 300 Hz.

Zum multifokalen Algorithmus – vom Reiz zur mfERG-Kurve

Die Messung und Auswertung des mfERGs durchläuft die folgenden Abschnitte: Bei der Messung werden ca. 16.000 (4 min) oder 32.000 (8 min) verschiedene Muster auf dem Bildschirm angeboten (Abb. 9a) und die dadurch ausgelöste retinale Lichtantwort als Überlagerung aller gereizten Flächen von einer Elektrode abgeleitet und gespeichert. Oft werden die Musterelemente so gewählt, dass die fovealen Muster sehr klein und die peripheren Muster größer sind, in Kompensation der mit der Exzentrizität abfallenden Rezeptordichte. Der Musteraufbau folgt der sog. „m-Sequenz“, die es erlaubt, aus dem gespeicherten Messsignal auf die lokale retinale Funktion zurückzurechnen. Die Analyse der multifokalen Signale kann sich auf die direkte Dunkel-Hell-Lichtantwort konzentrieren (sog. Wiener-Kern 1. Ordnung) oder die Vorgeschichte berücksichtigen und damit das „Gedächtnis“ der neuronalen Strukturen berücksichtigen (Wiener-Kerne höherer Ordnung mit verschiedener Zeitverschiebung).

Anschaulich formuliert, erhält man die Antwort 1. Ordnung auf folgende Weise: Bei jedem Sechseck werden alle Reizantworten addiert, bei denen eben dieses Sechseck hell war, und alle Reizantworten abgezogen, bei denen dieses Sechseck dunkel war (Abb. 8a). Da die Muster nach einer m-Sequenz aufgebaut sind (s. oben genauer), ist garantiert, dass jede Folge von Hell-Dunkel-Kombinationen spezifisch für jedes Sechseck ist und dass alle Helligkeitskombinationen aller Nachbarn gleich oft vorkommen und sich somit auflösen. Für jedes Sechseck wird diese Rechnung durchgeführt, es ergibt sich für jedes Sechseck eine mfERG-Kurve, die sinnvollerweise retinotop angeordnet wird (Abb. 1b).

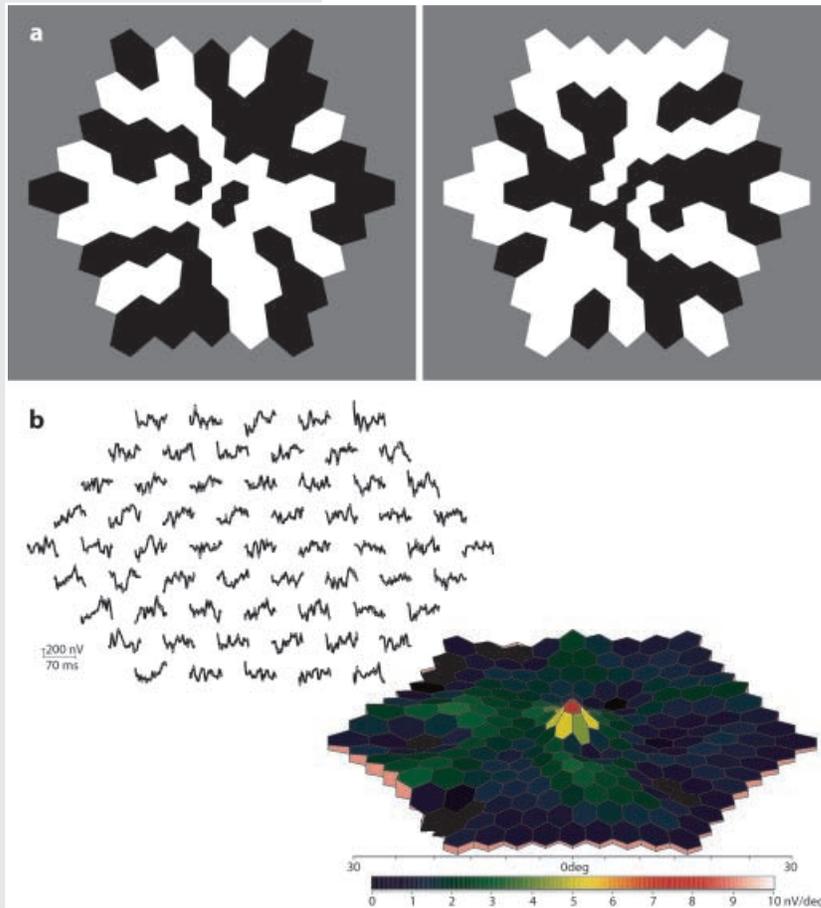


Abb. 9 ◀ a Zwei Beispiele von Stimulationsmustern aus einer Sequenz von mehreren Tausend, wie sie üblicherweise beim mfERG verwendet werden. b Illustration des Zentralgipfelartefakts Links: Kurvenfeld (Trace array) mit stark verrauschten Kurven ohne erkennbare retinale Antworten. Rechts: 3-D-Darstellung der Antwortdichte (Skalarprodukt mit Ringmittelwerten, auf die Sechseckfläche bezogen). Da die zentrale Antwort eine eigene „Gruppe“ bildet, wird sie mit sich selbst verglichen, was zu einem mathematisch korrekten, aber physiologisch unsinnig hohen Wert führt (Zentralgipfelartefakt)

Zum multifokalen Algorithmus – von der mfERG-Kurve zum „bunten Berg“

Vom Kurvenfeld (Abb. 1b) zur gefälligen 3-D-Darstellung (Abb. 2d) gelangt man in folgenden Schritten:

1. Die Kurvenform ist in eine Zahl zu verwandeln, deren Höhe die Antwortstärke repräsentiert. Dies ergibt A_i , d. h. die Antwort am Reiz-Sechseck Nr. i.
2. Normalerweise werden die Reiz-Sechsecke exzentrizitätsskaliert, sodass die mfERG-Antwort von jedem Netzhautort etwa gleich stark ist (z. B. Abb. 1b), jedes Sechseck habe die Fläche F_i . F_i (im Zentrum) ist klein, F_{61} z. B. weit außen ist 10-mal größer. Die 3-D-Darstellung soll die retinale Funktion repräsentieren, unabhängig von der Sechseckgröße. Diese Funktion F_i ergibt sich zu:

$$F_i = \frac{A_i}{F_i}$$

3. Zur grafischen Darstellung kann man die Zahlen F_i dann graustufenkodiert, falschfarbenkodiert oder 3-D-interpoliert darstellen (Abb. 2d). Die F_i geben quasi die Höhe einer retinotop platzierten fiktiven „Zeltstange“ an; alle Zeltstangen zusammen mit einer Ebene überzogen ergeben die 3-D-Darstellung.

Problem: Zentralgipfelartefakt

Wenn zur Interpretation eines mfERG-Befundes nur die 3-D-Darstellung herangezogen wird, kann man einen zentralen Gipfel irrig als intakte Makulafunktion interpretieren, der sog. „Zentralgipfelartefakt“ (Abb. 9b). Seine Ursache lässt sich wie folgt verstehen: Wie oben ausgeführt, werden die lokalen Messkurven in einen einzelnen repräsentativen Zahlenwert A_i umgerechnet, und dieser dann durch die jeweilige

▶ **Reizfläche F_i** dividiert. Wenn nun an allen Orten lediglich Rauschaktivität vorliegt,

▶ **Reizfläche: F_i**

► **Antwortstärke: A_i**

dann liefert die Berechnung der ► **Antwortstärke A_i** überall (d. h. für alle i) etwa dieselbe (niedrige) Zahl. Im Zentrum wird nun dieser Zahlenwert durch die dort sehr kleine Reizfläche F_1 dividiert. Dadurch ergibt sich ein großes F_1 . In der Peripherie wird durch eine entsprechend größere Zahl dividiert, womit sich ein kleines F_1 ergibt. Damit erhält man eine 3-D-Darstellung, die zwar niedrig ist, aber ziemlich „normal“ aussehen kann und damit eine zentrale Restfunktion vortäuscht.

Fazit für die Praxis

Die multifokale Elektretinographie ist ein wichtiges Instrument für die objektive Makuladiagnostik. Sie ist sowohl zum Nachweis zentraler Funktionsausfälle (z. B. bei Makulopathien) als auch zentraler Restfunktion (z. B. bei Retinitis pigmentosa) geeignet. In Kombination mit anderen Verfahren (z. B. VEP, Ganzfeld-ERG) kann das mfERG auch zur Differenzierung des Schädigungsortes in unklaren Fällen hilfreich sein. Um die Methode optimal einzusetzen, sind von der International Society of Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) Richtlinien für die grundlegende klinische Anwendung erstellt worden (www.iscev.org).

Literatur

- Sandberg MA, Ariel M (1977) A hand-held, two-channel stimulator-ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol* 95:1881–1882
- Sutter EE, Tran D (1992) The field topography of ERG components in man – I. The photopic luminance response. *Vision Res* 32:433–446
- Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K, Usui T, Zrenner E (1998) Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal ERG. *Vision Res* 38:3817–3828
- Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, Usui T, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E (1998) Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 82:267–275
- Piao CH, Kondo M, Tanikawa H, Terasaki H, Miyaki Y (2000) Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:513–517
- Jurklics B, Weismann M, Bornfeld N (1999) Multifocal electroretinography in age-related macular degeneration – changes in amplitude of the 1st order kernel. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:5315
- Jurklics B, Weismann M, Bornfeld N (2001) Multifokale Elektretinographie bei der Diagnostik von Makulaerkrankungen. *Ophthalmologie* 98:19–25
- Li J, Tso MOM, Lam TT (2001) Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 85:287–290
- Kellner U, Kraus H, Foerster MH (2000) Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238:94–97
- Altaweel M, Blodi B, Ver Hoeve J, Gottlieb J, Nork M (2001) Multifocal electroretinography for evaluation of patients using hydroxychloroquin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:569
- Coupland SG, Kertes PJ, Leonard BC (2001) Electrophysiologic evaluation with the multifocal ERG of patients using hydroxychloroquine. ISCEV abstract, Mont Orford, Canada
- Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E (1998) Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:718–723
- Seeliger MW, Kretschmann UH, Rütger KW, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E (1998) Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 125:214–226
- Seeliger MW, Zrenner E, Apfelstedt-Sylla E, Jaissle G (in press) Usher syndrome I and II differ in ERG implicit time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*
- Seeliger MW, Narfström K, Reinhard J, Zrenner E, Sutter E (2000) Continuous monitoring of the stimulated area in multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 100:167–184
- Seeliger MW, Narfström K (2000) Functional assessment of the regional distribution of disease in a cat model of hereditary retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1998–2005
- Sutter EE (1987) A practical nonstochastic approach to nonlinear time-domain analysis. In: California UoS (ed) *Advanced methods of physiological systems modelling*. University of Southern California, Los Angeles, pp 303–315
- Sutter EE (1991) The fast M-transform: a fast computation of cross-correlations with binary M-sequences. *SIAM J Comp* 20:686–694
- Bach M (1998) Herstellung und Anbringung von DTL-Elektroden. <http://www.ukl.uni-freiburg.de/aug/bach/dtl/dtl-de.html>
- Otto T, Bach M (1997) Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 92:311–323
- Keating D, Parks S, Evans AL, Williamson TH, Elliott AT, Jay JL (1997) The effect of filter bandwidth on the multifocal electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 92:291–300

Fragen zur Zertifizierung

1. Welche Aussage zur multifokalen Elektroretinographie (mfERG) ist falsch?

- Die verschiedenen Stimulationsmuster werden üblicherweise in schneller Folge auf einem Computermonitor gezeigt.
- Die Einzelkurven (1. Ordnung) zeigen im Normalfall einen negativen Ausschlag (N1), gefolgt von einem positiven Gipfel (P1) und einer weiteren Negativität (N2).
- Die dreidimensionale Darstellung (3-D-Plot) von Skalarprodukten ist die aussagekräftigste Ergebnisdarstellung beim mfERG und macht die Beurteilung der lokalen Einzelkurven überflüssig.
- Bei Makulopathien bietet das mfERG in der Regel einen großen diagnostischen Gewinn gegenüber dem Ganzfeld-ERG.
- Neben der Amplitudenreduktion sind auch Verlängerungen der Gipfelzeit diagnostisch bedeutsam.

2. Welche Ausprägungsformen der altersabhängigen Makuladegeneration können eine im mfERG messbare Beeinträchtigung der lokalen Netzhautfunktion bewirken?

- Harte Drusen.
 - Weiche Drusen.
 - Choroidale Neovaskularisationsmembran.
 - Fibrosierte choroidale Neovaskularisationsmembran („disciforme Vernarbung“).
- Antworten I. und II. sind richtig.
 - Antworten II. und III. sind richtig.
 - Antworten I. und IV. sind richtig.
 - Antworten III. und IV. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

3. Die choroidale Neovaskularisationsmembran im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration kann zur Veränderung folgender Parameter des mfERG im betroffenen Bereich führen:

- Amplitude der lokalen Antworten.
 - Amplitude der Ringmittelwerte.
 - Gipfelzeit der Ringmittelwerte.
 - Zentralgipfel in der 3-D-Darstellung (Skalarprodukt).
- Antworten I. und II. sind richtig.
 - Antworten II. und III. sind richtig.
 - Antworten I. und IV. sind richtig.
 - Antworten III. und IV. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

4. Bei einer Chloroquin-Retinopathie sind folgende Methoden zur Früherkennung geeignet:

- Visuell-evozierte Potenziale (Muster-VEP).
 - Multifokales ERG.
 - Farbsehprüfung.
 - Peripheres Gesichtsfeld.
 - Ophthalmoskopie.
- Antworten I. und II. sind richtig.
 - Antworten II. und III. sind richtig.
 - Antworten I. und IV. sind richtig.
 - Antworten III. und IV. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

5. Zur Abklärung einer unklaren Visusminderung sind folgende Funktionsuntersuchungen primär indiziert:

- Muster-VEP.
 - Elektrookulogramm.
 - Ganzfeld-ERG.
 - Multifokales ERG.
 - Adaptometrie.
- Antworten I. und II. sind richtig.
 - Antworten II. und III. sind richtig.
 - Antworten I. und IV. sind richtig.
 - Antworten III. und IV. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

6. Welche Aussage ist falsch?

- Bei einer typischen Retinitis pigmentosa (RP) sind die zentralen Antworten besser erhalten als die peripheren.
- Bei einer typischen Retinitis pigmentosa zeigen die peripheren Antworten eine deutliche Verlängerung der Gipfelzeit.
- Bei Vorhandensein von Knochenkörperchen liegt zweifelsfrei eine RP vor, sodass sich eine weitere Abklärung erübrigt und der Patient umgehend über die Schwere seiner Erbkrankheit aufgeklärt werden muss.
- Charakteristisch für viele Phänokopien ist ein asymmetrischer Befall beider Augen sowie die Lokalisation der Defekte entlang der Gefäßstraßen.
- Bei exzentrisch gelegenen Läsionen ist die Bildung von lokalen Gruppenmittelwerten den üblichen Ringmittelwerten vorzuziehen.

7. Welche Aussagen sind zutreffend?

- Die lokalen Antworten des mfERG werden jeweils mittels einer Kreuzkorrelation zwischen Summenantwort der Netzhaut und Stimulationssequenz berechnet.
 - Die Reizantwort der 1. Ordnung ist die gebräuchlichste und dem Standard-ERG ähnlichste Antwort des mfERG.
 - Die Reizantworten höherer Ordnung sind Ausdruck retinaler Adaptation.
 - Auch in der Reizantwort 1. Ordnung sind bei den üblichen Stimulationsbedingungen Zeichen retinaler Adaptation zu finden.
- Antworten I. und II. sind richtig.
 - Antworten II. und III. sind richtig.
 - Antworten I. und IV. sind richtig.
 - Antworten III. und IV. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

8. Würden anstelle der üblichen skalierten mfERG-Reizmuster (mit zentral kleinen und peripher großen Sechsecken) solche mit überall genau gleich großen Sechsecken gewählt, dann

- wären normalerweise alle Einzelantworten auch genau gleich groß.
- würden die Zapfen der Fovea nicht gereizt.
- wären die zentralen Antworten normalerweise größer als die peripheren.
- wären die zentralen Antworten normalerweise kleiner als die peripheren.
- könnte die Ableitung nicht binokulär erfolgen.

9. Bei einer mfERG-Ableitung sind keine vom Rauschen unterscheidbaren Antworten im Kurvenfeld („Trace array“) zu sehen, in der 3-D-Darstellung ist aber ein Zentralgipfel vorhanden. Dann

- ist offenbar eine zentrale Restfunktion gegeben.
 - ist damit sichergestellt, dass der Patient während der Messung die Ganzfeldkugel fixiert hat.
 - kann ein „Zentralgipfelartefakt“ vorliegen.
 - kann ein „Zentralgipfelartefakt“ ausgeschlossen werden.
 - sind zu viele gleichaltrige Normalpersonen als Vergleichsgruppe herangezogen worden.
- Antworten I., II. und IV. sind richtig.
 - Antwort III. ist richtig.
 - Antworten II. und V. sind richtig.
 - Antworten IV. und V. sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

10. Welche Aussage zur multifokalen Elektroretinographie (mfERG) ist richtig?

- Die lokalen Signale werden durch vielfaches Mitteln der Antworten auf dasselbe Reizmuster erhalten.
- Bei Patienten mit Nystagmus lassen sich mit dem mfERG Makulafunktionsstörungen besonders gut nachweisen.
- Die Antwortkurven müssen so lange geglättet werden, bis alle Störungen verschwunden sind.
- Wenn das Stimulationsfeld groß genug gewählt wird, kann der „blinde Fleck“ ähnlich wie beim Gesichtsfeld einen Hinweis auf eine ausreichend gute Fixation geben.
- Das Hochpassfilter muss beim mfERG viel niedriger als beim Standard-ERG gewählt werden, weil sonst die m-Sequenz nicht das Filter passieren kann.

Die richtigen Antworten finden Sie in Heft 01/2002

Antworten der Fragen aus Heft 9/2001: 1c, 2e, 3d, 4d, 5b, 6c, 7a, 8e, 9a, 10b

Ihre Abonentennummer

<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------



Wenn Ihre Abonentennummer vor dem Schrägstrich weniger als sieben Ziffern aufweist, füllen Sie die verbliebenen Felder vorne bitte mit Nullen auf.

Druckschrift erforderlich

Vorname/ Name:

Straße:

Plz./Ort:

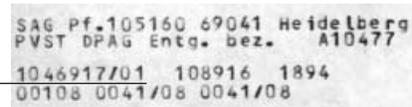
Fax:

Wenn Sie an der Zertifizierung teilnehmen möchten, verwenden Sie bitte den maschinenlesbaren Originalfragebogen aus Ihrer Zeitschrift. Der hier in LINK aufgelegte Fragebogen ist nicht maschinenlesbar und kann deswegen für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Alternativ besteht auch die Möglichkeit der Online-Zertifizierung unter <http://www.medicinonline.de>

⇕ Faxanschlag ⇕

Dieser Antwortbogen bezieht sich auf die Fragen des vorausgehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrags. Aus Gründen der korrekten Identifizierung können an dieser Aktion nur Individualabonnenten von DER OPHTHALMOLOGE teilnehmen; deswegen ist die Angabe Ihrer Abonentennummer obligatorisch. Ihre Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift zu Beginn der dritten Zeile bzw. auf Ihrer Rechnung neben dem Wort „Auftragsnummer“. Ihre Abonentennummer besteht aus bis zu sieben Ziffern, einem Schrägstrich und zwei darauffolgenden Ziffern (siehe rechts).

(In Ausnahmefällen fragen Sie nach Ihrer Abonentennummer unter 06221/3450.)



Abonentennummer (Beispiel)

Nicht komplett ausgefüllte oder unleserliche Fragebögen bzw. Fragebögen mit falscher Abonentennummer bzw. falscher Faxnummer können nicht berücksichtigt werden. Darum sollte auf dem maschinenlesbaren Bogen nichts durchgestrichen oder überschrieben werden.

Die richtigen Antworten erscheinen in der übernächsten Ausgabe von DER OPHTHALMOLOGE am Ende der Rubrik „Weiter- und Fortbildung“.

Im Dezember 2001 faxen wir Ihnen das nächste Mal die Auswertung Ihrer eingesandten Antwortbögen zu. Darum benötigen wir zwingend Ihre Faxnummer.

Noch einfacher ist die Teilnahme online unter www.medicinonline.de. Wenn Sie Ihren Fragebogen online ausfüllen, erhalten Sie die Auswertung per E-Mail. Zusätzlich können Online-Nutzer Ihren aktuellen Ergebnisstand jederzeit abrufen; das aktuelle Ergebnis natürlich erst nach dem Einsendeschluss.

Mit dem Absenden des Antwortbogens stimme ich zu, dass meine Daten für die Auswertung der Zertifizierungsbögen gespeichert werden und ich an die angegebene Faxnummer eine Auswertung geschickt bekomme. Der Verlag versichert, dass die Daten nur zu diesem Zweck verwendet werden.

Einsendeschluss (Eingang im Verlag) ist der 09.01.2001

Senden Sie den Fragebogen bitte nicht auf dem Postweg zurück, sondern an: **Fax-Nummer: 06221/616477** (nur in Originalgröße faxen)

Antwortfeld: (nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>				
2	<input type="checkbox"/>				
3	<input type="checkbox"/>				
4	<input type="checkbox"/>				
5	<input type="checkbox"/>				
6	<input type="checkbox"/>				
7	<input type="checkbox"/>				
8	<input type="checkbox"/>				
9	<input type="checkbox"/>				
10	<input type="checkbox"/>				

⇕ Faxanschlag ⇕

Ort, Datum Unterschrift

s003470100534