

Tim Otto · Michael Bach · Universitäts-Augenklinik, Freiburg im Breisgau

Reproduzierbarkeit des Musterelektroretinogramms*

Zusammenfassung

Als Indikator für die Ganglienzellfunktion wird inzwischen das Muster-ERG (MERG) eingesetzt. Bisher gibt es noch wenige Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit, und diese widersprechen sich. Wir untersuchten die Reproduzierbarkeit unter Bedingungen entsprechend den ISCEV-Empfehlungen zum MERG. Bei 42 Augen wurden mit DTL-Elektroden simultan das MERG und das VEP auf Schachbretteize sowohl transient (2 Wechsel/s) als auch Steady-state (16 Wechsel/s) abgeleitet. Die Karogrößen betragen 0,4; 0,8 und 16°, die Leuchtdichte 45 cd/m², der Kontrast 98% und die Feldgröße 32°×27°. Die Messungen wurden genau 1 Woche später zur gleichen Stunde wiederholt. Zusätzlich verglichen wir bei 16 Augen 2 verschiedene Elektrodenpositionen am Auge (1. auf der Hornhaut längs der Unterlidkante, 2. tief im unteren Bindehautsack) und fanden 20% größere Amplituden bei der Position 1. Als Maß für die Reproduzierbarkeit berechneten wir den Variationskoeffizienten der Amplitude bei Meßwiederholung. Über die Karogrößen gemittelt betrug er 7±1% beim Steady-state-MERG, 9±1% beim transienten MERG und 12±2% beim Steady-state', bzw. 14±3% beim transienten VEP. Für die Latenz des Muster-ERGs bei Meßwiederholung betrug der Variationskoeffizient 1,5%. Unter Steady-state-Bedingungen ist die Amplitudenreproduzierbarkeit etwas höher als transient; dies führen wir auf die Fourier-Analyse zurück, die weniger von Rauschüberlagerungen beeinflusst wird. Insgesamt liegt die Amplitudenreproduzierbarkeit des MERG etwas über der des VEP.

Schlüsselwörter

Muster-ERG · VEP · Reproduzierbarkeit · Variabilität · Elektrode

Den Nutzen des Musterelektroretinogramms (Muster-ERG) bei der Funktionsprüfung retinaler Ganglienzellen belegen Forschung und klinischer Einsatz der letzten Jahre [3, 8, 14, 18, 19]. Vor allem beim Glaukom erscheint die Anwendung des Muster-ERGs vielversprechend, da es Hinweise auf seine Veränderung in einem frühen Stadium gibt, noch bevor Gesichtsfeldausfälle mit konventionellen Methoden meßbar sind [2, 11, 15]. Für die zuverlässige Verwendung des Muster-ERGs bei klinischen Fragestellungen, beispielsweise zur Beurteilung der Progredienz einer Erkrankung, ist die Reproduzierbarkeit von entscheidender Bedeutung.

Die bisher vorliegenden Arbeiten zur Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs [4, 9, 10, 13, 16] kommen zu unterschiedlichen, teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Zunächst muß man die Variabilität innerhalb einer Untersuchung und zwischen verschiedenen Untersuchungen (evtl. an verschiedenen Tagen, auf jeden Fall mit erneut angebrachten Elektroden) getrennt betrachten.

Bei der Untersuchung der Variabilität innerhalb einer Messung fanden Odom et al. [13] mit 5–8% Schwankung der Amplitude vergleichsweise gut reproduzierbare Meßergebnisse. Bartel et al. [4], geben Daten an, aus denen sich ein Variationskoeffizient von 35% innerhalb einer Untersuchung errechnen läßt. Im Vergleich dazu wurden bei der Untersuchung der Variabilität zwischen verschiedenen Messungen jeweils höhere Werte gefunden. Holopigian et al. [9] berichteten über so deutliche Schwankungen der Amplitude bei Meßwiederholung (30–67%), daß ihnen eine klinische Anwendung fragwürdig erschien. Prager et al. [16] fanden einen Variationskoeffizienten von 14 bzw. 21% (je nach verwendeter Elek-

trode). Jacobi et al. [10] geben den Variationskoeffizienten nicht an, sondern den für die Frage nach der Reproduzierbarkeit weniger geeigneten Korrelationskoeffizienten [6]. Sie fanden jedoch bei Meßwiederholung vielfach Amplitudenschwankungen um den Faktor 2–4, sprachen daher von einer „schlechten Reproduzierbarkeit“ und hielten den klinischen Einsatz des Muster-ERGs für bedenklich.

Wegen dieser großen Unterschiede in der Literatur, die wohl z. T. auf unterschiedliche Untersuchungsbedingungen zurückzuführen sind, untersuchten wir die Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs unter Berücksichtigung des von der International society for clinical electrophysiology of vision (ISCEV) erarbeiteten Standards [12].

Methode

Normalpersonen

Wir untersuchten 42 Augen von 21 Normalpersonen (15 Männer, 6 Frauen, mittleres Alter 25,5 Jahre). Die Sehschärfe (bestimmt mit dem Freiburger Visustest [1]) betrug bei allen Personen mindestens 1,0.

Meßzeitpunkte

Wie bei Jacobi et al. [10] fanden die Wiederholungsmessungen genau 1 Woche nach der ersten Messung zur gleichen Uhrzeit (max. Abweichung 1 h) statt.

Reizparameter

Als Reiz wurde auf einem Bildschirm über einem Gesichtsfeldbereich von 32°×27° ein alternierendes Schachbrettmuster mit den Karogrößen 0,4; 0,8 und 16°, einer mittleren

* Vortrag gehalten auf der 93. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. M. Bach
Universitäts-Augenklinik, Killianstraße 5,
D-79106 Freiburg

T. Otto · M. Bach

On the reproducibility of the pattern electroretinogram

Summary

The pattern ERG (PERG) is used as an indicator of retinal ganglion cell function. Up to now, reports on the reproducibility of the PERG have been contradictory. We investigated the reproducibility under the conditions of the forthcoming ISCEV guidelines for the PERG. We simultaneously recorded the PERG and VEP in 42 eyes of 21 subjects to phase-reversing checkerboard stimuli with DTL electrodes. Both transient (2 rps) and steady-state (16 rps) stimulation was employed. The check sizes were 0.4° , 0.8° and 16° , the mean luminance 45 cd/m^2 , the contrast 98%, and the field size $32^\circ \times 27^\circ$. Measurements were repeated at the same time of day after 1 week. In addition, we compared two different electrode positions in 16 eyes: (1) across the cornea along the lower lid; and deep in the conjunctival sac. With position (1) the amplitudes were found to be higher by 20% than (2). We calculated the coefficient of variation (CV) of amplitude as a measure of reproducibility. CV was $7 \pm 1\%$ for the steady-state PERG, $9 \pm 1\%$ for the transient PERG, $12 \pm 2\%$ for the steady-state VEP and $14 \pm 3\%$ for the transient VEP. For the latency of the PERG, the intersession CV was found to be 1.5%. Amplitude reproducibility was somewhat higher under steady-state as compared to transient stimulation; we attribute this to the high noise rejection of the Fourier analysis. Altogether, the amplitude reproducibility of the PERG is somewhat higher than that of the VEP.

Key words

Pattern ERG · VEP · Reproducibility · Variability · Electrode

Sinnesphysiologie

Leuchtdichte von 45 cd/m^2 und einem Kontrast von 98% dargeboten. Gereizt wurde sowohl transient mit 2 Wechseln/s, als auch Steady-state mit 16 Wechseln/s. Um mögliche Einflüsse schwankender Aufmerksamkeit auszuschließen, wurden die Darbietung der unterschiedlichen Karogrößen zeitlich ineinander verschachtelt und die 2 Wechselfrequenzen mit ABBA-Schema gezeigt. In der Mitte des Bildschirms befand sich ein kleines Fixationskreuz, in dem in unregelmäßigen Abständen für eine kurze Zeit Zufallszahlen erschienen, die die Probanden nennen sollten.

Elektroden

Die DTL-Elektroden wurden auf eine Länge von 40 mm zugeschnitten, medial mit Klebeband und lateral mit einer Minikrokodilklemme fixiert und eingelegt (Abb. 1). Als Referenzelektrode diente jeweils eine Goldnapf-Elektrode, ipsilateral am äußeren Orbitarand auf einer Linie mit der Lidspalte mit Kontaktpaste und Klebeband fixiert. Zwei Goldnapf-Elektroden wurden auf Position FPz und Oz angebracht, um gleichzeitig ein binokulares visuell evoziertes Potential abzuleiten. Die Erdungsklemmelektrode wurde am Ohr läppchen befestigt; der Widerstand der Elektroden lag unter $3 \text{ k}\Omega$.

Datenerfassung

Artefaktschwelle $100 \mu\text{V}$, kein 50-Hz-Rauschfilter, Abtastintervall 2,65 ms; Durchlaufzeit 212 ms, digitaler Bandpaßfilter 1–40 Hz, Mittelung über 160 Durchläufe.

Datenauswertung

Gemäß den Vorschlägen der ISCEV maßen wir die transiente P₅₀-Amplitude als Spannungsunterschied zwischen der 1. negativen (N₃₅) und 1. positiven (P₅₀) Komponente, und die N₉₅-Komponente als Spannungsunterschied zwischen der P₅₀ und der 2. negativen Komponente (N₉₅). Bei Steady-state-Messungen wurde zur Amplitudenbestimmung der Betrag der 2. Oberwelle im Fourier-Spektrum herangezogen. Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit klinischer Messungen ist der Korrelationskoeffizient, wenn auch oft verwendet, nicht geeignet [6], wir verwendeten daher den Variationskoeffizienten: Für jedes Meßpaar wird der Variationskoeffizient errechnet und dann über alle Augen gemittelt. Da bei der Fragestellung nach der Größe der Amplitudenvariabilität keine statistischen

Signifikanztests erforderlich waren, konnte die Korrelation zwischen den Augen unberücksichtigt bleiben [20, 21].

Einfluß der Elektrodenposition

Bei 16 Augen wurde das Muster-ERG alternierend nach der oben beschriebenen Methode entweder zuerst mit der DTL-Elektrodenposition im unteren Bindehautsack oder auf dem Bulbus entlang der Unterlidkante abgeleitet.

Ergebnisse

Abb. 2 stellt die Ergebnisse der Meßwiederholung im Wochenabstand dar und zeigt die interindividuelle Variabilität, die intraindividuelle Variabilität und den Einfluß unterschiedlicher Reizbedingungen. Die interindividuelle Variabilität (Streuung der Datenpunkte entlang der Winkelhalbierenden) überstreicht einen Bereich von $1,5\text{--}4 \mu\text{V}$ bei Steady-state bzw. $4\text{--}10 \mu\text{V}$ bei der transienten N₉₅-Komponente. Die Nähe der Punkte zur Winkelhalbierenden entspricht der intraindividuellen Variabilität.

Um den quantitativen Vergleich zu erleichtern, ist in Abb. 3 der mittlere Variationskoeffizient aller Daten aus Abb. 2 dargestellt (je höher der Variationskoeffizient, desto niedriger die Reproduzierbarkeit). Offenbar hat die verwendete Karogröße wenig Einfluß auf die Reproduzierbarkeit. Bei Steady-state-Reizung liegt der mittlere Variationskoeffizient bei 6,5%, für die transiente P₅₀-Komponente bei 8,5% und für die transiente N₉₅-Komponente bei 10,5%. Über alle Versuchsbedingungen gemittelt liegt der Variationskoeffizient unter 10%.

Um die Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs mit dem bereits länger eingesetzten VEP zu vergleichen, wurden Muster-ERG und VEP gleichzeitig abgeleitet. In Abb. 4 ist die Reproduzierbarkeit dieser beiden Maße gegenübergestellt: Die Amplitude des Muster-ERGs ist sowohl un-

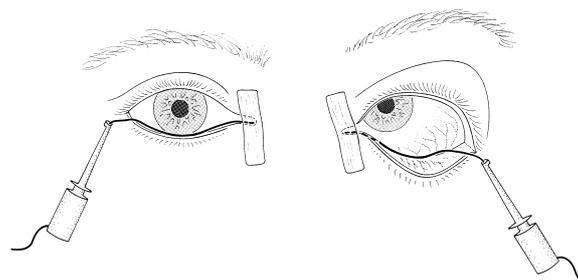


Abb. 1 ◀ Zwei mögliche Positionen der DTL-Elektroden. Links auf der Hornhaut längs der Unterlidkante; rechts tief im unteren Bindehautsack. Die Elektrode ist nasal mit einem Klebestreifen und temporal mit einer Minikrokodilklemme fixiert. Die Position auf der Hornhaut längs der Unterlidkante liefert etwas höhere Amplituden (Abb. 5)

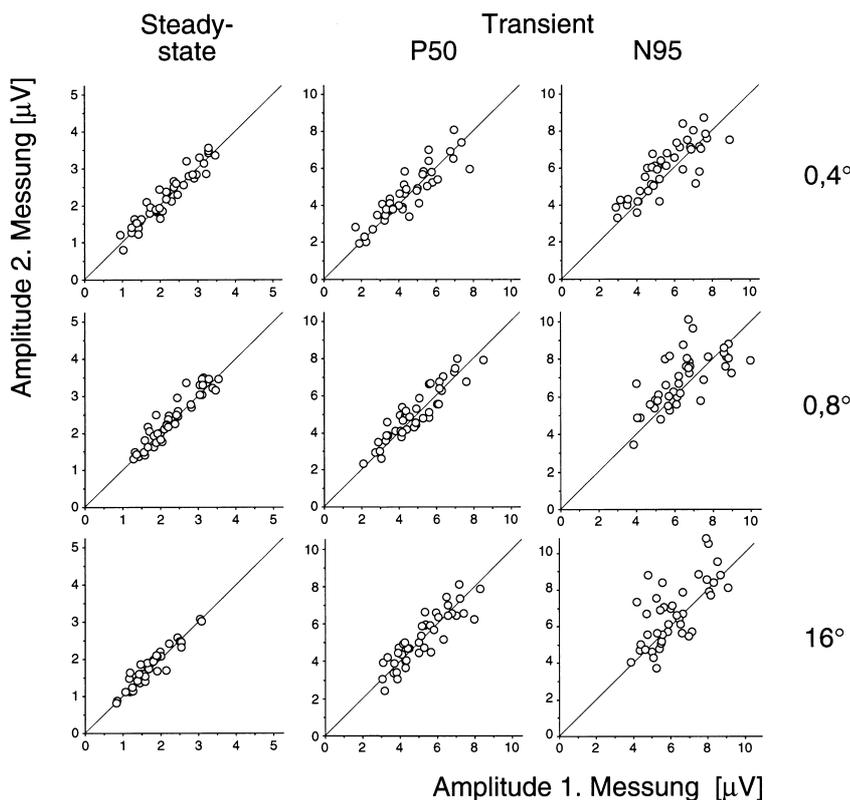


Abb. 2 ▲ Amplitudenvergleich bei Meßwiederholung nach 1 Woche. Jeder Datenpunkt entspricht einem Auge, der Abstand zur Winkelhalbierenden ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit. Linke Spalte bei Steady-state-Reizung, mittlere und rechte Spalte P50- und N95-Komponente bei transienter Reizung; die Karogröße nimmt von oben nach unten zu

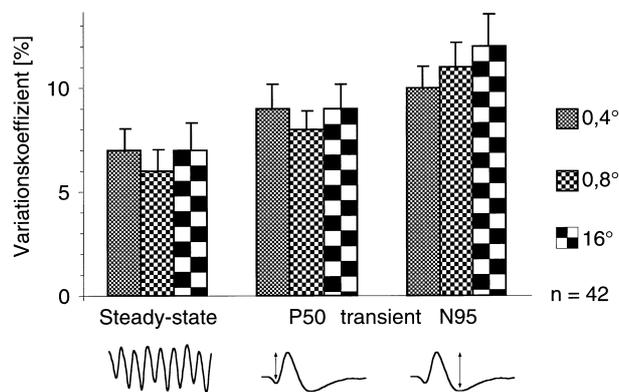


Abb. 3 ◀ Mittlerer Variationskoeffizient und SEM als Maß für die Streuung bei Meßwiederholung. Die beste Reproduzierbarkeit zeigt sich bei Steady-state-Messungen, die schlechteste bei der N95-Komponente bei 16° Karogröße

ter Steady-state' als auch unter transienten Bedingungen reproduzierbarer als die des VEPs.

Um den Einfluß der Elektrodenplatzierung auf das Muster-ERG abzuschätzen, wurde bei 16 Augen das Muster-ERG mit jeweils 2 verschiedenen Elektrodenpositionen abgeleitet: Zuerst lag die Elektrode längs der Unterlidkante (Abb. 1 links), dann tief im unteren Bindehautsack (Abb. 1 rechts). In Abb. 5 ist erkennbar, daß dadurch die Amplituden

um 20 – 25% schwanken. Die Versuchspersonen berichteten, daß bei der Position längs der Unterlidkante auf der Hornhaut ein dauerndes, leichtes Fremdkörpergefühl bestand, das zu häufigerem Blinzeln führte. Bei Lage der Elektrode im unteren Bindehautsack hingegen schwand das Fremdkörpergefühl kurz nach dem Einlegen.

In der klinischen Anwendung wird vornehmlich die Amplitude und nicht die Latenz des Muster-ERGs als diagno-

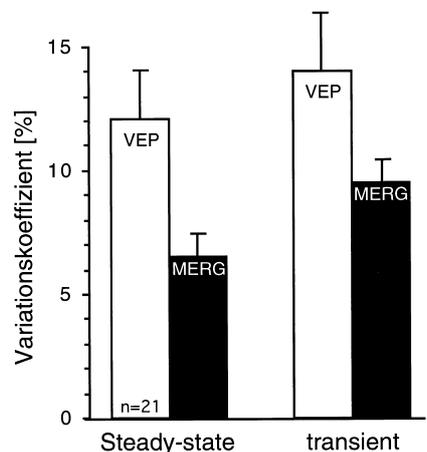
stischer Parameter verwendet. Daher seien die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Gipfellatenzen nur kurz für den transienten Reiz bei 0,8° Karogröße genannt: Die Latenzen des P50-Gipfels liegen im interindividuellen Vergleich bei $50,1 \pm 2,1$ ms (Mittelwert \pm SD). Der Variationskoeffizient bei Meßwiederholung beträgt 1,5%, was der sehr geringen Variation um $\pm 0,75$ ms entspricht.

Diskussion

Ziel der Untersuchung war, die Reproduzierbarkeit der Muster-ERG-Messung zu ermitteln. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wählten wir den Variationskoeffizienten, der – im Gegensatz zum Korrelationskoeffizienten – nicht durch die Art der Datenverteilung verzerrt werden kann [6]. Eine hohe Reproduzierbarkeit drückt sich in einem niedrigen Variationskoeffizienten aus. Für den klinischen Einsatz wäre zusätzlich die Reproduzierbarkeit relativ zu den pathologischen Veränderungen einzuschätzen.

Wir untersuchten 42 Augen von Normalpersonen; kein Meßwert wurde als Ausreißer verworfen. Es ergab sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 6 – 12%. Bei Steady-state-Reizung lag der Variationskoeffizient deutlich unter dem bei transienter Reizung (Abb. 3). Beim Vergleich der Reproduzierbarkeit von Muster-ERG und VEP ergab sich für das Muster-ERG eine bessere Reproduzierbarkeit.

Abb. 4 ▼ Vergleich der Reproduzierbarkeit von VEP und Muster-ERG. Erstaunlicherweise ist die Amplitude des Muster-ERGs reproduzierbarer als die des VEPs



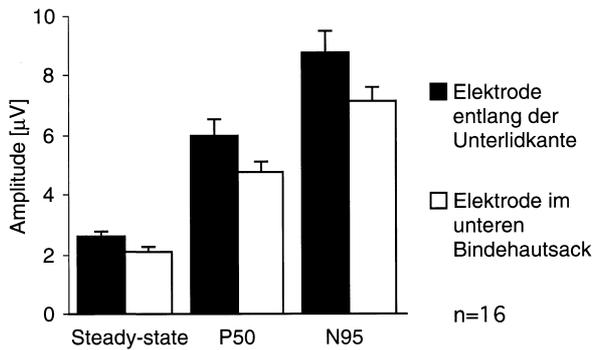


Abb. 5 ◀ **Einfluß der DTL-Elektrodenposition auf die Amplitude. Bei Elektrodenposition auf der Hornhaut entlang der Unterlidkante (vgl. Abb. 1) sind die Amplituden im Mittel um 20% größer**

Damit schätzen wir die Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs als befriedigend ein, sie ist günstiger als die Amplitudenreproduzierbarkeit des VEPs. Die bessere Reproduzierbarkeit bei Steady-state-Reizung führen wir darauf zurück, daß im gleichen Zeitraum mehr Antworten gemittelt werden als bei transienter Reizung, und bei 16 Wechsel/s die Amplitude noch nicht wesentlich gegenüber der transienten Reizung abnimmt (die scheinbare Halbierung der Amplitude bei Steady-state-Bedingungen ist durch die Fourier-Analyse bedingt, der Tal-Gipfel-Wert ist das Doppelte der Amplitude einer Sinusschwingung). Ferner unterdrückt die Fourier-Analyse Rauschüberlagerungen stärker als Tal-Gipfel-Auswertungen.

Bei unseren Messungen der Reproduzierbarkeit achten wir darauf, die Elektrode immer gleichartig einzulegen. Wir verglichen zusätzlich 2 verschiedene Elektrodenpositionen im Auge und fanden im Mittel einen Amplitudenunterschied von 20% (Abb. 4, 5). Das bedeutet, daß eine variabel eingesetzte oder bei mangelnder nasaler Fixation durch Lidschläge wechselnde Elektrodenposition die Reproduzierbarkeit sehr deutlich verschlechtern kann. Dies entspricht auch den Erfahrungen der 2-Zentren-Studie von Odom et al. [13]: Die zuvor divergierenden Reproduzierbarkeiten zwischen 2 Kliniken wurden durch eine kurze, gezielte Schulung in Einklang gebracht.

Bezüglich der absoluten Reproduzierbarkeit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Odom et al. [13] und Prager et al. [16] gut überein. Odom et al. fanden für die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Messung im Mittel einen Variationskoeffizienten von 5–8%; Prager et al. ermittelten für die Reproduzierbarkeit zwischen 2 Messungen einen

Variationskoeffizienten von 8,5% für DTL- und 15% für Goldfolienelektroden.

Warum Holopigian et al. [9], Bartel et al. [4] und Jacobi et al. [10] eine stärkere Variabilität des Muster-ERGs fanden, ist uns nicht klar. Holopigian et al. [9], die 1988 die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Sitzung bei 3 Probanden untersuchten, fanden eine Variabilität zwischen 30 und 67%. Sie glaubten damit eine Erklärung für die unterschiedlichen Berichte bezüglich der Amplitudenabhängigkeit von der Karogröße (check-size-tuning) gefunden zu haben. Ein gewisser Teil der Amplitudenvariabilität ihrer Untersuchungen ist möglicherweise durch die Referenzelektrodenposition Schläfe entstanden; bei dieser Ortsangabe mag es größere interindividuelle Schwankungen geben als beim Kreuzungspunkt Lidspalte/Orbitalrand. Die Amplitude hängt deutlich vom Ort der Referenz ab [5].

Ist das Signal im Vergleich zum Rauschen relativ klein, entstehen natürlich variablere Ergebnisse. Bartel et al. [4] berichteten über Schwankungen innerhalb einer Messung um 35%; die gemessenen N95-Amplituden lagen im Mittel bei $1,7 \mu\text{V} \pm 0,42 \mu\text{V}$ und waren damit im Vergleich zu den N95-Amplituden unserer Studie mit $5,8 \pm 1,4 \mu\text{V}$ bei gleicher Karogröße deutlich kleiner.

Jacobi et al. [10] untersuchten in einem 7tägigen Abstand die Variabilität zwischen 2 Messungen; die gemessenen Amplituden schwankten teilweise um den Faktor 2–4. Pro Messung wurden 50 Durchläufe gemittelt. Die Höhe der Reproduzierbarkeit steigt mit der Durchlaufzahl; in Anlehnung an die im ISCEV-Standard [12] vorgeschlagenen 150 Durchläufe mittelten wir bei unseren Untersuchungen 160 Durchläufe/Messung. Die Untersuchungszeit, mit Einlegen der Elektroden etwa 30 min, wird dadurch nicht

wesentlich verlängert (1–4 min, je nach Artefaktzahl).

Bezüglich der Amplitudenvariabilität des VEPs fanden wir einen Variationskoeffizienten von 12–14%. Shors et al. [17] berichteten über eine Variabilität der VEP-Amplitude (P100) im Mittel von 20%; auch Fagan et al. [7] sprechen von einer Variabilität um 20%.

Zusammenfassend vermuten wir, daß folgende Gesichtspunkte die Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs wesentlich beeinflussen:

- Wohldefinierte, interindividuell einheitliche Lage der Kornea- und Referenzelektrode
- Geeignete und konstante Wahl von Reizparametern (Leuchtdichte, Kontrast, Reizfeldgröße, Karogröße), die eine hohe Amplitude des Muster-ERGs auslösen
- Auswertung mittels Fourier-Analyse, soweit die Fragestellung eine Steady-state-Reizung sinnvoll erscheinen läßt (z. B. Glaukomfrüherkennung)
- Mittelung einer ausreichenden Anzahl von Durchläufen.

In den ISCEV-Richtlinien zur Muster-ERG-Messung sind diese Gesichtspunkte im wesentlichen enthalten. Wir schließen, daß die Muster-ERG-Messung eine befriedigende Reproduzierbarkeit erreichen kann.

Frau Margret Schumacher, Dieter Ullrich, Thomas Meigen und Frau Kukula sei für die Hilfe bei dieser Arbeit besonders gedankt.

Literatur

1. Bach M (1996) **The "Freiburg Visual Acuity Test" – Automatic measurement of the visual acuity.** *Optom Vis Sci* 73: 49–53
2. Bach M, Pfeiffer N, Birkner-Binder D (1992) **Pattern-Elektroretinogram reflects diffuse retinal damage in early glaucoma.** *Clin Vis Sci* 7: 335–340
3. Bach M, Gerling J, Geiger K (1992) **Optic atrophy reduces the pattern ERG for both fine and coarse stimulus patterns.** *Clin Vis Sci* 7: 327–333
4. Bartel P, Becker P, Robinson E (1991) **The intra-session repeatability of pattern electroretinograms and the effects of digital filtering.** *Doc Ophthalmol* 76: 351–358
5. Berninger TA, Arden GB (1988) **The pattern electroretinogram.** *Eye* 2: 257–257–283
6. Bland JM, Altman DG (1986) **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet* 1: 307–310

7. Fagan JE, Allen RG, Yolton RL (1984) **Factors contributing to amplitude variability of steady-state visual evoked response.** *Am J Optom Physiol Optics* 61: 453–464
8. Falsini B, Bardocci A, Porciatti V, Bolzani R, Piccardi M (1992) **Macular dysfunction in multiple sclerosis revealed by steady-state flicker and pattern ERGs.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82: 53–59
9. Holopigian K, Snow J, Seiple W, Siegel I (1988) **Variability of the pattern electroretinogram.** *Doc Ophthalmol* 70: 103–115
10. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, Kriegelstein GK (1994) **Reproducibility and intraindividual variability of the pattern electroretinogram.** *Ger J Ophthalmol* 3: 216–219
11. Korth M, Horn F, Storeck B, Jonas JB (1989) **The pattern-evoked electroretinogram (PERG). Age-related alterations and changes in glaucoma.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 27: 123–130
12. Marmor M, Holder GE, Porciatti V, Trick GL, Zrenner E (1996) **International society for clinical electrophysiology of vision, Guidelines for basic pattern electroretinography.** *Doc Ophthalmol* 91: 291–298
13. Odum VJ, Holder GE, Feghali JG, Cavender S (1992) **Pattern electroretinogram intrasession reliability: a two center comparison.** *Clin Vis Sci* 7: 263–281
14. Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernadi G (1995) **Visual alterations in de novo Parkinson's disease.** *Neurology* 45: 1144–1148
15. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M (1993) **Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 1710–1715
16. Prager TC, Saad N, Schweitzer C, Garcia C, Arden GB (1992) **Electrode comparison in pattern electroretinography.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 390–394
17. Shors TJ, Ary JP, Eriksen K, Wright KW (1986) **P100 amplitude variability of the pattern visual evoked potential.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65: 316–319
18. Trick GL (1991) **Pattern evoked retinal and cortical potentials in diabetic patients.** *Clin Vis Sci* 6: 209–217
19. Zrenner E, Ziegler R, Voss B (1988) **Clinical application of pattern electroretinography: melanoma, retinal detachment and glaucoma.** *Doc Ophthalmol* 68: 283–292
20. Ederer F (1973) **Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? (editorial).** *Arch Ophthalmol* 89: 1–2
21. Katz J, Zeger S, Liang KY (1994) **Appropriate statistical methods to account for similarities in binary outcome between fellow eyes.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 2461–2465