

6. Diskussion

Im Ganzfeld-ERG werden Summenpotentiale der neuronalen Zellen der Netzhaut bei definierten Reizbedingungen abgeleitet. Eine Reduktion der Potentiale lässt auf einen Funktionsverlust schließen. Abhängig von der Art der Potentialreduktion bei spezifischen Reizbedingungen kann dieser einer bestimmten anatomischen Lokalisation zugeordnet werden.

Es wird im allgemeinen davon ausgegangen, dass hereditäre retinale Dystrophien entweder von den Photorezeptoren oder vom retinalen Pigmentepithel ausgehen^{53,54}. Um begleitende oder primäre Schädigungen der inneren Netzhautschichten elektrophysiologisch zu untersuchen, haben wir Patienten mit Netzhautdegenerationen auf Veränderungen der B-Welle und der OFF- und ON-Antworten untersucht.

Die B-Welle ist durch die Potentialänderung der Bipolarzellen bedingt, wobei die genaue Physiologie noch diskutiert wird¹⁵.

Eine vorwiegende Minderung der B-Welle des ERGs bei gering veränderter oder normaler A-Welle (negatives ERG) ist für verschiedene hereditäre retinale Erkrankungen beschrieben worden, wie der kongenitalen stationären Nachtblindheit¹, der x-chromosomalen Retinoschisis⁵⁵, der Retinitis pigmentosa² bei verschiedenen Formen der Zapfen-Dystrophien⁴ und Formen der Makuladystrophie¹.

Bei der hier untersuchten Patientenpopulation fand sich ein negatives ERG bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern. Ein negatives ERG wurde sowohl bei Patienten mit Stäbchen-Zapfen-Dystrophien, als auch bei x-chromosomaler Retinoschisis oder der kongenitalen stationären Nachtblindheit gefunden. Ein negatives ERG ist daher nicht pathognomonisch für ein bestimmtes Krankheitsbild.

Die Bipolarzellen lassen sich in zwei funktionelle Einheiten bzw. Kanäle aufteilen: die sog. ON-Bipolarzellen sowie OFF-Bipolarzellen. Die Arbeitsgruppe von Sieving

hat im Tierexperiment durch wechselweise Blockade der depolarisierenden und hyperpolarisierenden Bipolarzellen die Entstehung der B-Welle aus der Überlagerung der Potentiale dieser beiden Bipolarzellgruppen nachgewiesen. Eine selektive Schädigung der einen oder anderen Zellgruppe führt im Tierexperiment zu ERG-Veränderungen, die denen retinaler Dystrophien ähneln¹⁸. Die Untersuchung der ON- und OFF-Antworten ermöglicht daher, die B-Welle in ihre wesentlichen Anteile zu differenzieren und getrennt zu untersuchen. Mit dem LED-Stimulator besteht nunmehr eine Möglichkeit, die ON- und OFF-Antworten der Bipolarzellen beim Menschen zu untersuchen²¹. Die Messung der ON- und OFF-Antworten ermöglicht eine Differenzierung der Funktion verschiedener Bipolarzellen.

Die OFF-Antworten wurden bereits in japanischen Studien herangezogen, um eine elektrophysiologische Differenzierung von Farbsinnesstörungen vornehmen zu können⁵⁷. Eine Untersuchung der ON- und OFF-Antworten bei hereditären Netzhauterkrankungen hat bisher nur in wenigen Fällen stattgefunden^{19, 58}. In dieser Studie konnten bei 235 von 272 Patienten die ON- und OFF-Antworten gemessen werden. 48 Patienten (20%) wiesen hierbei pathologische Werte für den gebildeten OFF/ON Index auf.

Von den 48 Patienten, die einen OFF/ON Index außerhalb des Normbereiches hatten, wiesen 16 einen OFF/ON Index $<0,5$ und 32 einen OFF/ON Index von $>1,5$ auf. Das heißt eine stärkere Reduktion der OFF-Antwort (OFF/ON Index $<0,5$) fand sich nur halb so häufig wie eine vorwiegende Minderung der ON-Antwort.

Bei den Patienten mit einem reduzierten OFF/ON Index ($< 0,5$) zeigte sich, daß zwar 88% der Patienten eine reduzierte B-Welle aufwiesen, jedoch 94% der Patienten ein normales B/A-Verhältnis aufwiesen. Die B- und A-Wellen waren damit gleichmäßig reduziert. Damit kann die Schädigung primär eine A-Wellenreduktion – also eine Schädigung auf der Rezeptorebene sein. Daneben zeigen die pathologischen bis fehlenden OFF-Antworten bei vorhandenen ON-Antworten, dass die OFF-Bipolarzellen zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder mitbetroffen oder der primärer Schädigungsort sind.

Eine eindeutige Aussage, wo der Primärschaden beim Krankheitsbild liegt, lässt sich auf Grund der hier erhobenen Daten nicht treffen. Zeitintervalluntersuchungen

könnten jedoch helfen den Ort der Progredienz (Photorezeptoren oder innere retinale Schichten) der Erkrankung zu determinieren.

War der OFF/ON Index $> 1,5$ (32 Patienten), also trat eine vorwiegende Schädigung der ON-Bipolarzellen auf, so zeigten die Ergebnisse, daß nur 50% der Patienten eine pathologische B-Wellen Erniedrigung bzw. ein pathologisches B/A-Wellen Verhältnis aufwiesen. Hierbei konnte die B-Wellen Reduktion unabhängig von einer Reduktion des B/A Index auftreten. Damit kann aus den hier erhobenen Daten keine kausale Aussage bezüglich der Bipolarzellen als Schädigungsort und –ursprung gemacht werden.

Problematisch bei der Interpretation der ON- und OFF-Antworten ist zudem deren potentielle Beeinflussbarkeit durch eine Schädigung der Verbindung von Photorezeptoren zu Bipolarzellen und der möglichen Interaktion von Müllerzellen und interzellulärer Matrix.

Die Untersuchung der ON- und OFF Antworten ergibt bei 20% der Patienten Hinweise auf eine vorwiegende Beteiligung der inneren retinalen Schichten. Klinisch lassen sich diese Patienten nicht von Patienten mit Netzhauterkrankungen ohne nachweisbare Beteiligung der inneren Netzhautschichten unterscheiden. Das negative ERG kann als ein Hinweis auf eine Schädigung der inneren Netzhautschichten gewertet werden. Bei diesen Patienten sollte daher eine weitere Differenzierung mittels Ableitung der ON- und OFF Antworten stattfinden.

Interessant ist, dass das Vorkommen eines negativen ERGs vorwiegend in der Gruppe mit einem OFF/ON Index von $>1,5$ zu finden war. Dies bestätigt eine Störung der inneren retinalen Schichten. Die Ursache für eine häufigere Assoziation einer Reduktion der B-Welle mit der stärkeren Reduktion der ON-Amplitude als der der OFF-Amplitude (OFF/ON Index = 1,5) ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass die ON-Bipolarzelle häufiger oder bei mehr Netzhauterkrankungen eine Funktionsstörung aufweist oder der primäre Schädigungsort ist als die OFF-Bipolarzelle.

Dennoch korreliert das negative ERG, wie gezeigt, nicht in allen Fällen mit den ON- und OFF-Antworten. Bei den verlängerten Latenzzeiten der ON- und OFF-Antworten

zeigte sich, daß die OFF/ON Indices in 50 - 60% der Fälle pathologisch waren, jedoch die B/A-Wellen-Verhältnisse nur in 33 - 47% der Fälle.

ON- und OFF Potentiale lassen sich im ERG bei lang dauernden Lichtreizen unterscheiden ¹⁶. In der vorliegenden Studie wurden Lichtreize von 200 und 250 ms Dauer verwendet. Schon bei einer Reizdauer von 200 ms können ON- und OFF-Antwort sicher voneinander getrennt werden, so daß sich in der Gruppe der Normalprobanden keine Unterschiede der OFF Antworten bei 200 ms und 250 ms Reizdarbietung fanden.

Patienten, bei denen das Standard ERG ohne Schwierigkeiten abgeleitet werden konnte, erlaubten ebenfalls eine problemlose Ableitung der ON- und OFF-Potentiale. Anders war dies bei den Patienten, bei denen trotz vorhandener ERG-Ableitung keine Ableitung der ON- und OFF Potentiale möglich war. Hier spielten compliance bedingte Schwierigkeiten bei der Fixation langer Lichtblitze eine Rolle.

Insgesamt zeigte sich eine hohe intraindividuelle Stabilität und Reproduzierbarkeit der Ableitungen. Während die Amplituden der A- und B-Welle des ERGs genauso wie die Amplituden der ON- und OFF Antworten eine Schwankungsbreite von etwa $\pm 12\%$ bei Normalprobanden aufwiesen, zeigten sich die Latenzen der ON- und OFF-Antwort sehr konstant. Im Vergleich zur OFF- Latenz zeigte die Latenz der ON-Antwort eine größere interindividuelle Abweichung von 12 ms bei grünem Lichtreiz und 13 ms bei rotem Lichtreiz. Der Unterschied der Latenz der ON-Antwort zwischen rotem und grünem Kanal ist nicht signifikant. Gleiches gilt für die Dauer des verwendeten Lichtreizes (200ms vs. 250 ms).

In dieser Studie wurde bei der Darstellung auf die Unterscheidung zwischen rotem und grünem Licht als Reizquelle verzichtet, ebenso wie auf die Unterscheidung zwischen 200 ms und 250 ms Lichtreizen. Dies ist auch im Hinblick auf ein patientenfreundliches Untersuchungsprotokoll von Bedeutung, da die Untersuchungsdauer für eine Ableitung des Standard Ganzfeld-ERG's bereits etwa 20 Minuten beträgt. Gerade für Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen ist auf eine genaue Standardisierung des Untersuchungsprotokolls zu achten. Hier kann aus den Erfahrungen der vorliegenden Studie eine Verwendung von einer grünen LED mit einem Lichtreiz von 200 ms empfohlen werden. Bei diesem Procedere wird jedoch

nur ein Farbkanal getestet, so dass bezüglich rot- und grünempfindlicher Zapfen keine weitere Differenzierung vorgenommen werden kann.

Entscheidend im Hinblick auf eine potentielle Anwendung der ON- und OFF-Ableitungen zur Differentialdiagnostik retinaler Dystrophien ist die Untersuchung, ob sich die Reduzierung der ON-Antworten auch mit einem histomorphologischen Korrelat bzw. mit einer Pathophysiologie erklären lassen.

Dies konnte für die melanomassoziierte Retinopathie⁶⁻⁸, die kongenitale stationäre Nachtblindheit^{1, 56} und die x-chromosomale Retinoschisis⁴³ gezeigt werden.

Bei der kongenitalen stationären Nachtblindheit besteht eine reduzierte ON-Antwort bei normaler OFF-Antwort⁵⁶. Zwei Patienten mit kongenitaler stationärer Nachtblindheit zeigten einen erhöhten OFF/ON Index von 3,2 bzw. 4,3 und damit eine relativ selektive Reduktion der ON Amplitude.

Auch bei der paraneoplastischen Retinopathie kann ein ähnliches Ergebnis beobachtet werden⁶. Für die Melanom assoziierte Retinopathie wurden in vitro Antikörper gegen eine Untergruppe von ON-Bipolarzellen gezeigt. Diese relativ selektive Schädigung der ON-Bipolarzellen stimmt mit unserer Beobachtung überein. Patient P357 zeigte nicht nur einen hohen OFF/ON Index von 10,7, sondern zusätzlich eine Verzögerung der ON-Latenz auf 46 ms.

Weniger Patienten zeigten ein Fehlen oder eine Reduktion der OFF-Antwort. Bei Zapfendystrophien konnte Sieving¹⁹ ein Fehlen der OFF-Antwort bei normaler ON-Antwort nachweisen. Von 16 Patienten mit einem OFF/ON Index $<0,5$ waren 6 der Gruppe der Stäbchen-Zapfen-Dystrophien, 4 der Gruppe der Zapfen-Stäbchen Dystrophien zuzuordnen.

Auf Grund des hohen Aufkommens von Stäbchen-Zapfen Dystrophien kommen diese Diagnosen bei der Betrachtung der ON und OFF Störungen häufig vor. Innerhalb der Gruppe von 69 Patienten mit Stäbchen-Zapfen-Dystrophien zeigen nur 24% Veränderungen des OFF/ON Index. Allerdings zeigen 35% ein erloschenes ERG. Bei den Zapfen-Stäbchen Dystrophien finden sich ähnliche Verhältnisse, jedoch ist die Häufigkeit der ON- und OFF-Störungen geringer. In diesen Gruppen kann auf Grund der ON- und OFF Ableitungen nur auf eine Beteiligung der inneren retinalen

Schichten geschlossen werden. Da die A- und B-Wellen Ableitung innerhalb dieser Diagnosegruppen jedoch häufig gleichmäßig reduziert sind, ist die diagnostische Bedeutung unklar.

Anders für die oben beschriebene kongenitale stationäre Nachtblindheit und die melanom assoziierte Retinopathie. Hier besteht elektrophysiologisch nachweisbar ein Defekt der depolarisierenden Bipolarzellen. Da gerade für diese Diagnosen die Fallzahlen jedoch klein sind, bleibt eine Bestätigung dieser Ergebnisse an einer größeren Untersuchungsgruppe abzuwarten ⁶.

Die Verlängerung der ON/OFF Gipfelzeiten ist als differentialdiagnostisches Kriterium zu werten. Hier sind unterschiedliche Pathophysiologien der Schädigungen anzunehmen.

Eine erhöhte ON- und OFF-Latenz fand sich vorwiegend bei Patienten mit einer X-chromosomalen Retinoschisis. Für dieses Krankheitsbild konnte ein Defekt auf der Ebene der Müllerzellen gezeigt werden ⁵⁹. Der Defekt in den Müllerzellen geht möglicherweise mit einer reduzierten Aufnahme von Kalium, das durch die Bipolarzellen freigesetzt wird einher ⁶⁰. Zu untersuchen bleibt, ob andere Krankheitsbilder mit verlängerten ON- und OFF Zeiten ebenfalls ähnliche Schädigungen in den Zellmembraneigenschaften von Bipolarzellen und Müllerzellen aufweisen.

Interessanterweise haben Patienten mit einer im makulären Bereich lokalisierten Störung, wie Patienten mit Morbus Stargardt oder einer Makuladystrophie, keine pathologischen Veränderungen des Ganzfeld-ERG´s, was auch von anderen Gruppen bestätigt wurde ⁶¹. Obwohl es in der Makula Bipolarzellen gibt, finden sich hier keine Störungen des LED-ERG´s.

Es wird sich in der Zukunft zeigen, ob sich die pathologischen LED-ERG-Daten mit bestimmten pathomorphologischen Veränderungen in Verbindung bringen lassen. Hierbei wird auch das Auffinden ursächlicher Genmutationen für die Diagnose und Behandlung von hereditären Netzhauterkrankungen von großer Wichtigkeit sein.

Elektrophysiologische Differenzierungen unter Berücksichtigung der ON- und OFF-Antworten können hierbei von Bedeutung zur Selektion bestimmter Patienten sein. Die klinischen Diagnosen wie zum Beispiel die einer Stäbchen-Zapfen Dystrophie, beinhalten eine sehr heterogene Gruppe von Patienten. Hier kann die genaue elektrophysiologische Differenzierung einen besseren Anhalt auf den Ort der Schädigung geben. Dies ist mit den in dieser Studie gefundenen Daten nur begrenzt möglich, wo die Schädigung von ON- und OFF-Antwort zum Beispiel mit einer Reduktion der B-Welle übereinstimmen und somit eine Schädigung der inneren retinalen Schichten nahelegt. Eine genaue Differenzierung dieser Ergebnisse ist zur Zeit leider in den meisten Fällen nicht möglich. Die Interpretation der Ergebnisse wird auch vom zeitlichen Verlauf der ERG-Veränderungen bei Progression der Dystrophie abhängen. Außerdem wäre ein histomorphologisches Korrelat wünschenswert.

Klinisch ist es sinnvoll, die Differenzierung der hereditären Netzhautdystrophien unter Berücksichtigung anamnestischer, ophthalmoskopischer und elektrophysiologischer Daten vorzunehmen.

Die Untersuchung der mittleren und inneren retinalen Schichten ist im Hinblick auf zukünftige Therapien ein notwendiges diagnostisches Ziel. Voraussetzung z.B. einer Transplantation von Photorezeptoren oder Pigmentepithelzellen erfordern funktionierende Zellen und eine Signalleitung in den inneren retinalen Schichten. Bei diesen Patienten könnte die Ableitung der ON- und OFF Potentiale in Kombination mit dem Standard-ERG Hinweise geben.