

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Augenheilkunde

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard K. Lang

# **Humorale und morphologische Veränderungen bei visueller Deprivation**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Michael Siewert

aus Berlin

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard K. Lang

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. J. Matthias Wenderlein

Tag der Promotion: 25.06.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	III
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>3</b>
2.1 Systematischer Review	3
2.1.1 Literaturrecherche	3
2.1.2 Auswahl der Datenbanken	4
2.1.3 Auswahl des Literaturverwaltungsprogramms	6
2.2 Auswahl der Suchergebnisse und Auswahlkriterien	6
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>9</b>
3.1 Ergebnisse der Literatursuche	9
3.2 Humorale Veränderungen	10
3.2.1 Tierexperimentelle Studien	10
3.2.2 Klinische Studien bei Menschen	12
3.2.3 Klinische Beobachtungs-/Verlaufsstudien	14
3.3 Morphologische Veränderungen	15
3.3.1 Histologische Untersuchungen bei Tieren	15
3.3.2 Bildgebende Untersuchungen bei Menschen	18
3.4 Zusammenführung der Ergebnisse – Humorale Veränderungen	19
3.4.1 Melatonin	19
3.4.2 Gonaden	21
3.4.3 Wachstumshormon	25
3.4.4 Cortisol	26
3.4.5 Schilddrüse	28
3.4.6 Eosinophile	29
3.4.7 Weitere Stoffwechselfunktionen	30
3.5 Zusammenführung der Ergebnisse - Morphologische Veränderungen	32
3.5.1 Histologische Ergebnisse bei Tieren	32
3.5.2 Ergebnisse bei Menschen durch bildgebende Verfahren	40
<b>4. Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1 Visuelle Deprivation und Melatonin	45
4.2 Visuelle Deprivation und Gonaden	47
4.3 Visuelle Deprivation und Wachstumshormon	53
4.4 Visuelle Deprivation und Cortisol	56
4.5 Visuelle Deprivation und Schilddrüsenfunktion	58
4.6 Visuelle Deprivation und Eosinophilenzahl	60

4.7	Visuelle Deprivation und weitere Stoffwechselfunktionen	61
4.8	Visuelle Deprivation und Morphologie	64
4.9	Schlussfolgerungen	76
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>104</b>
7.1	Ausgeschlossene Artikel mit Begründung	104
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>106</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>107</b>

## Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
BA	Brodmann Areal
Cc	Corpus callosum
CGL	Corpus geniculatum laterale
DA	Dunkelaufzucht
DTI	Diffusion Tensor Bildgebung
DTT	Diffusion Tensor Traktographie
FB	Frühblinde
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GDL	dorsaler Kern des lateralen Kniehöckers
GH	Growth Hormone / Wachstumshormon
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
Gn	Gonadotropin
GnIH	Gonadotropin-Inhibiting Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GS	graue Substanz
HIOMT	Hydroxyindol-0-Methyl-Transferase
IGF	Insulin-like growth factor
IRMA	Immunradiometrischer Assay
LH	Luteinisierendes Hormon
LSW	Lichtscheinwahrnehmung
MAO	Monoaminoxidase
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
RIA	Radioimmunoassay
SB	Spätblinde
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SGOT	Serum-Glutamat-O-Transferase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TB	Totalblinde

TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TBSS	Tract Based Spatial Statistics / traktographiebasierte Analyse
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreotropin
VBA / VBM	voxelbasierte Analyse / voxelbasierte Morphometrie
WS	weiße Substanz
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Visuelle Deprivation bezeichnet eine Einschränkung oder im äußersten Fall das gesamte Fehlen der Aufnahme oder Verarbeitung von Lichtreizen durch das menschliche und tierische Auge. Seit dem Beginn von Leben auf der Erde sind die meisten pflanzlichen und tierischen Organismen dem laufenden Wechselspiel von Licht und Dunkelheit ausgesetzt. Dies wird bedingt durch die Anwesenheit der Sonne als Zentralgestirn und der rotatorischen Drehbewegung der Erde um ihre eigene Achse innerhalb eines 24-stündigen Rhythmus (Lockley et al. 2007). Ferner kommt es durch die Achsenneigung der Erde im Laufe eines Jahres zu saisonalen Unterschieden, welche sich in der Dauer der täglichen Periodik von Licht und Dunkelheit, von Temperatur und in weiteren Umweltbedingungen auswirken. Im Zuge dieser naturgegebenen Rhythmen erfolgte, möglicherweise aus einem Selektionsdruck heraus, eine evolutive Anpassung an diese Lebensbedingungen. Da „sämtliche Lebensprozesse mit energetischen Zustandsänderungen verknüpft sind“ (Schopfer und Brennicke 2010), stellt das Licht für alle autotrophen und heterotrophen Lebewesen den bedeutendsten exogenen Faktor für ihre Existenz dar. Die in der Sonne beständig ablaufenden Kernfusionsreaktionen bewirken die Umwandlung von Materie in Energie und die Entsendung von energiereicher elektromagnetischer Strahlung zur Erde (Schopfer und Brennicke 2010). In autotrophen Organismen (Algen, Bakterien, Pflanzen) erfolgte die Nutzung der Lichtenergie zur Entwicklung der Photosynthese, mit deren Hilfe die Energie der Lichtstrahlen in chemische Energie umgewandelt wird, die für Stoffwechselprozesse zur Herstellung von energiereichen organischen Verbindungen (Kohlenhydraten, Aminosäuren) aus energieärmeren anorganischen Stoffen wie Kohlendioxid und Wasser verwendet wird. Dies wiederum war die Voraussetzung für die Entwicklung von heterotrophen Organismen, deren Existenzgrundlage die gebildeten organischen Moleküle darstellen. Als Ausscheidungsprodukt der autotrophen Prozesse kam es zur Entstehung von Sauerstoff, der auf der Erde angereichert wurde und die Bedingung dafür war, dass sich höher entwickelte Lebensformen bilden konnten, die diesen für ihre Atmung benötigten (Schopfer und Brennicke 2010).

Die Grundlage für die Absorption von Licht repräsentieren Photorezeptoren,

welche aus Farbstoffmolekülen (Pigmenten) bestehen (in Pflanzen) oder in diesen enthalten sind (in Tieren) (Schopfer und Brennicke 2010, Eckert et al. 2002). Diese Photorezeptoren werden durch Licht angeregt und in einen höheren energetischen Zustand versetzt, der sie zur Weiterleitung eines elektrischen Signals befähigt. Die dafür verantwortlichen Pigmentanteile werden als Chromophore bezeichnet, die von Lamb et al. (2007) schon den Vorläufern der heutigen Wirbeltiere vor gut 600 Millionen Jahren als Bestandteil des Sehpigmentproteins Opsin in deren Photorezeptoren zugesprochen werden. Diese lichtempfindlichen Pigmente, die bei den Metazoa aus dem Molekül Rhodopsin bestehen (Gehring 2002), dürften die Voraussetzung für die Evolution der Augen gewesen sein. Eine weitere Voraussetzung symbolisiert das Auftreten eines Augengens im Genom der tierischen Organismen. Den Nachweis und damit die potentielle Bestätigung einer evolutiven Steuerung wurde durch das Auffinden des Augenkontrollgens Pax6 und weiterer homologer Gene geschaffen, die bei allen untersuchten und auch evolutionär weit entfernten Tieren gefunden wurden, so dass auf eine konvergente Entwicklung mit einem Ursprungsaugen geschlossen werden kann (Gehring 2002). Da die Entwicklung von Augen ein gemeinsames Merkmal in fast allen Metazoa zu sein scheint, liegt es nahe zu vermuten, dass Augen die tierische Antwort auf Licht darstellen und möglicherweise als evolutiver Nutzen auf „visuell geführte Verhaltensweisen wie Bewegung, Auffinden von Nahrung, soziale Interaktionen mit der Umwelt, Erkennen von Feinden, etc.“ (Nilsson 2013) entstanden sind und im Zuge dessen eine Erhaltung und Umstellung des Lichtenergiesystems auf endogene Prozesse erfolgte. Da das Auge also die evolutive Antwort des Tierkörpers auf Licht darstellt, ist davon auszugehen, dass eine Einschränkung oder Aufhebung der Lichtwahrnehmung Rückwirkungen auf den betroffenen Organismus hat, die sich in morphologischen und humoralen Veränderungen dokumentieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer ausführlichen Literaturanalyse, diese Veränderungen aufzuzeigen und folgenden Fragestellungen näher nachzugehen:

Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt des Eintrittes der Erblindung auf den Organismus und wie wirkt sich eine erhaltene Lichtscheinwahrnehmung aus? Sind eingetretene Veränderungen nach Beseitigung der Deprivation reversibel und bestätigen sich die bei Tieren gefundenen Ergebnisse auch beim Menschen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Systematischer Review**

#### **2.1.1 Literaturrecherche**

Als Einstieg in die Thematik bot sich die Publikation „Der Einfluß des Augenlichtes auf die Regulation des Stoffwechsels“ von Fritz Hollwich (1955) an. Dieser Artikel beschreibt in Form eines Reviews anhand von diversen experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen bei Wirbeltieren den Zusammenhang zwischen der über die Augen aufgenommenen Lichtscheinwirkung mit hormonregulatorischen Vorgängen im Körper. Die in dieser Arbeit erwähnte Literatur in den Referenzen wurde bei Relevanz zur vorgegebenen Thematik im Original durchgesehen und verarbeitet. Auf eine im Anschluss daran weiter zurückliegende Recherche wurde verzichtet, da die Beschaffung dieser Artikel, welche aus dem Ende des vorletzten und Anfang des letzten Jahrhunderts datierten, sich als ein großes Hindernis darstellte.

Für die Erfassung relevanter Literatur zu dieser Arbeit erschien es bedeutsam, eine systematische Suchstrategie zu entwerfen. Dabei boten sich vier Möglichkeiten der Informationsbeschaffung an:

- a) Handsuche in ausgewählten Fachzeitschriften und Lehrbüchern
- b) Onlinerecherche in medizinischen Datenbanken über festgelegte Schlagwörter
- c) Schneeballsuche
- d) Kombination aus den drei vorher genannten

Die Handsuche wurde schon im Vorfeld als der ineffektivste Weg und damit als ungeeignet erachtet, da diese ein hohes Maß von Ortsgebundenheit an eine wissenschaftliche Einrichtung mit einer nachfolgenden Abhängigkeit vom jeweiligen Literaturbestand voraussetzt. Des Weiteren erfolgt die Durchführung der Handsuche eher unsystematisch, was wiederum zu einem stark erhöhten Zeitaufwand führt.

Den effizienteren Weg zur systematischen und schnellen Informationsbeschaffung stellt die Onlinerecherche dar. Vorteil bei dieser Suche dürfte die Aktualität und die

Vollständigkeit der gefundenen Literatur in Abhängigkeit von den gewählten Schlagwörtern sein. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass sich Artikel in der Trefferliste bei Eingabe unterschiedlicher Schlagwörter oder Kombinationen wiederholen können. Um diesen Nachteil auszugleichen bietet sich ein Literaturverwaltungsprogramm an, in welches die Suchergebnisse importiert werden können und mit dessen Hilfe diese Dubletten entfernt werden können.

Im Rahmen der Schneeballsuche werden, ausgehend von einer relevanten Arbeit, die Literaturangaben durchgesehen und die geeignete weiterführende Literatur ermittelt. Bei diesen erfolgt wiederum die Durchsicht des Literaturverzeichnisses (Referenzen) und Ermittlung mit Beschaffung der relevanten Arbeiten. Der Vorteil liegt im schnellen Auffinden von bedeutsamer Literatur, da in der Regel die maßgebenden Arbeiten zu einer Thematik zitiert werden. Nachteil dieser Strategie ist bei deren alleiniger Anwendung die Möglichkeit, dass aktuellere Literatur unberücksichtigt bleibt, da die Referenzen zeitlich älteren Datums sind. Für die vorliegende Arbeit wurde vom Verfasser eine Kombination aus Onlinerecherche und Schneeballsuche gewählt, indem die aus der Onlinerecherche ermittelte Literatur durch Artikel aus deren Referenzen vervollständigt wurde.

### **2.1.2 Auswahl der Datenbanken**

Unter den zahlreichen medizinischen Datenbanken fiel die Auswahl auf Medline und CENTRAL. Medline ist die von der amerikanischen Nationalbibliothek der Medizin bereitgestellte elektronische Datenbank und kann über NCBI/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) abgerufen werden. Sie stellt die wohl z.Zt. bekannteste und umfangreichste Datenbank dar, mit dem Vorteil, dass sie online frei zugänglich ist und mit wenigen Ausnahmen Zusammenfassungen (Abstracts) der Publikationen bereitstellt. Des Weiteren wurde die von der Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/central>) zur Verfügung gestellte Datenbank CENTRAL nach kontrollierten klinischen Studien durchsucht. Auch diese Datenbank besitzt den Vorteil, dass sie online frei zugänglich ist, häufig eine Zusammenfassung der Studien bereitstellt und auch Einträge liefert, die in anderen Datenbanken, wie z.B. Embase gelistet sind.

Nach Festlegung auf die zu benutzende Datenbank erfolgte die Ausarbeitung der Schlagwörter „blindness“, „visual deprivation“, „structural changes“, „blood

changes“, „laboratory changes“, „metabolism changes“, welche durch den Operator „und“ kombiniert wurden, um eine möglichst präzise Trefferauswahl zu erhalten. Dabei wurden entweder „blindness“ oder „visual deprivation“ mit einem der anderen Begriffe kombiniert.

Folgende Suchoperatoren wurden in Medline angewendet:

("blindness"[MeSH Terms] OR "blindness"[All Fields]) AND structural[All Fields] AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

visual[All Fields] AND deprivation[All Fields] AND structural[All Fields] AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

visual[All Fields] AND deprivation[All Fields] AND ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

("blindness"[MeSH Terms] OR "blindness"[All Fields]) AND ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

("blindness"[MeSH Terms] OR "blindness"[All Fields]) AND ("laboratories"[MeSH Terms] OR "laboratories"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

visual[All Fields] AND deprivation[All Fields] AND ("laboratories"[MeSH Terms] OR "laboratories"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

visual[All Fields] AND deprivation[All Fields] AND ("metabolism"[Subheading] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolism"[MeSH Terms] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolic networks and pathways"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "networks"[All Fields] AND "pathways"[All Fields]) OR "metabolic networks and pathways"[All Fields]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

("blindness"[MeSH Terms] OR "blindness"[All Fields]) AND ("metabolism"[Subheading] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolism"[MeSH Terms] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolic networks and pathways"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "networks"[All Fields] AND "pathways"[All

Fields]) OR "metabolic networks and pathways"[All Fields]) AND ("Changes"[Journal] OR "changes"[All Fields])

### **2.1.3 Auswahl des Literaturverwaltungsprogramms**

Für das Importieren der über die Datenbanken gefundenen Artikel fiel die Auswahl auf das Literaturverwaltungsprogramm Zotero. Dieses wurde von der Webseite des Herstellers heruntergeladen und installiert. Die Vorteile, die sich mit diesem Open Source Programm bieten, wurden in der schnellen Erlernbarkeit sowie der einfachen Handhabung der benutzerfreundlichen Oberfläche erkannt. Ein Nachteil von Zotero ist darin zu sehen, dass dieses Programm selbst keine direkte Verbindung zu einer Online-Datenbank aufbaut, sondern es muss erst ein add-on für den web-browser installiert werden, damit die Literaturrecherche aus dem Browser heraus erfolgen kann. Ein anderer Weg ist die Erstellung eines XML-Files der gefundenen Artikel direkt in Medline mit anschließendem Import in das Literaturverwaltungsprogramm.

## **2.2 Auswahl der Suchergebnisse und Auswahlkriterien**

Nach dem Import, der über die Datenbanken gefundenen Artikel in das Literaturverwaltungsprogramm, erfolgte die Entfernung der doppelt gelisteten Treffer. Die auf diese Weise ermittelte Literatur wurde als erstes anhand ihrer Titel durchgesehen und ein- oder ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Artikel wurden in einem zweiten Schritt anhand ihrer Zusammenfassungen durchgelesen und bei Relevanz zur vorgegebenen Thematik entweder über die Universitätsbibliothek bestellt oder bei frei erhältlichen Archiven wie PMC als Volltext einer pdf-Datei heruntergeladen und durchgelesen. Es wurden Artikel und Abstracts ausgewertet, die in englischer oder deutscher Sprache erschienen sind und deren Veröffentlichung bis zum 05. Dezember 2015 erfolgte. Aus dem Fundus der nun ermittelten Publikationen erfolgte die anschließende Artikelauswahl für diese Arbeit anhand nachstehend beschriebener Ein- und Ausschlußkriterien.

Bei der Auswahl wurden tierexperimentelle Untersuchungen, randomisiert kontrollierte Studien, kontrollierte Studien und klinische Studien, die entweder experimentell oder in Form einer Beobachtungs-/ Verlaufsstudie durchgeführt wurden als relevant für die Ergebnisse erachtet. Es wurden keine

Einschränkungen bezüglich der Anzahl der untersuchten Personen oder Tiere gemacht. Übersichtsarbeiten dienten einerseits zum Auffinden von relevanter Literatur und wurden andererseits für die anschließende Diskussion verarbeitet. Einzelfallberichte und graue Literatur wurden nicht berücksichtigt.

In den verwendeten Publikationen musste dabei von den Autoren sowohl der Beginn und die Dauer der Deprivation, die Anzahl der untersuchten blinden Patienten oder Tiere, eine Kontrollgruppe und eine noch vorhandene oder schon erloschene Lichtscheinwahrnehmung angegeben bzw. ersichtlich sein. Danach wurden diese Parameter differenziert. Für den Deprivationsbeginn erfolgte die Unterteilung in „angeboren“ und „erworben“. Die Problematik hierbei bestand in zweierlei Hinsicht. Für den Zeitpunkt der Erblindung kann man zwischen kongenitaler, Früh-, Spät- und möglicherweise Alterserblindung unterscheiden. Jedoch werden in den meisten verarbeiteten Studien die Geburts- und Frühblinden zu einer Gruppe zusammengefasst, so dass für die vorliegende Arbeit „angeboren“ mit Früherblindung gleichzusetzen ist. Weiterhin fiel auf, dass in den Publikationen von den Autoren keine einheitliche Definition der Zeitspanne von früher und später Erblindung verwendet wurde. Nach Durchsicht der Artikel ließ sich jedoch folgende Tendenz ermitteln und für diese Arbeit übertragen: Die Gruppe der Frühblinden beinhaltet Personen der Altersstufen von 0-5 Lebensjahren und die der Spätblinden ab dem 6. Lebensjahr aufwärts. Die Ergebnisse der untersuchten Personen in den Publikationen mit abweichender Definition wurden dahingehend überprüft und diese bei Bedarf in die verwendete Kategorisierung eingeordnet. Abweichend davon erfolgte die Einteilung der Tiere in den experimentellen Studien. Falls die künstlich geschaffene Deprivation durch Blendung oder durch Dunkelaufzucht in den ersten Tagen nach der Geburt vor Öffnung der Augen durchgeführt wurde, wurden diese in die Gruppe der Frühblinden eingeteilt. Der Begriff „Blendung“ lässt sich hierbei als permanent durchgeführte Erblindung durch z.B. Ausstechen der Augen verstehen und nicht als vorübergehende Blendung durch einem kurz- oder langfristigem Aussetzen einer Lichtquelle. Die Unterteilung der Dauer der Deprivation erfolgte in „permanent“ und „reversibel“. Reversibel bedeutet, dass die untersuchten Personen oder Tiere zu Beginn der Untersuchung visuelle Einschränkungen besaßen und diese jedoch im Gegensatz zu den „permanenten“ im Verlauf der

Untersuchung aufgehoben wurden. Unter Verwendung von „MS Excel“ wurden Tabellen nach den gerade beschriebenen Differenzierungen erstellt, die die erhobene Literatur getrennt für Menschen und Tiere entweder zu den humoralen oder den morphologischen Veränderungen zusammenfassen. In einem nachfolgenden Schritt erfolgte für die metabolischen Veränderungen, wieder getrennt für Menschen und Tiere, die Strukturierung der Studien bezüglich ihrer untersuchten Stoffwechselfparameter und die Darstellung der Ergebnisse.

Um strukturelle Veränderungen im Körperinneren zu erkennen werden bei Tieren histologische Untersuchungen nach Tötung der Tiere durchgeführt, während bei Menschen diverse Bildgebungsverfahren zur Anwendung kommen. Die Darstellung der Ergebnisse für die morphologischen Veränderungen erfolgte bei Mensch und Tier hinsichtlich der untersuchten Körperregion.

Eingeschlossen wurden Studien, die auf folgenden bildgebenden Untersuchungen basierten:

- Röntgenaufnahmen

- Magnetresonanztomographie (MRT), zur Messung von Volumen und Struktur von Faserverbindungen und Gehirnarealen sowie der Dichte von Nervenzellen

- Diffusion Tensor Bildgebung (DTI), zur Messung von Schäden der weißen Substanz durch Rekonstruktion von Neuronensträngen und ihrer Verbindungsstrukturen im Gehirn

- Diffusion Tensor Traktographie (DTT), zur Erstellung eines dreidimensionalen Modells der Axonverläufe in der weißen Substanz

- voxelbasierte Morphometrie (VBM) und Tract Based Spatial Statistics (TBSS), zur Messung des Volumens der weißen und grauen Substanz durch voxelweise Analyse der DTI-Daten

- deformationsbasierter Morphometrie (DBM), zur Volumenmessung großer anatomischer Regionen

- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), zur Bewertung des Blutsauerstoffgehalts durch Messung von Veränderungen im Blutfluss in lokalen Gehirnregionen durch Veränderungen von Hämoglobin und nicht-oxidiertem Hämoglobin

- Magnetresonanzspektroskopie (MRS), zur Messung von Metabolitenkonzentrationen in Geweben, wie z.B. Cholin, Kreatin, Myo-Inositol, etc.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die Datenbankabfrage nach den gewählten Schlagwörtern ergab am 05.12.2015 bei Cochrane 89 Treffer, die Suche über Pubmed 1.872 Treffer. Nach Entfernung der doppelt gelisteten Treffer verblieben 1.219 Artikel. Diese wurden anhand des Titels und ihres Abstracts durchgesehen. Hierdurch konnten 1.109 Artikel ausgeschlossen werden, so dass 110 Artikel übrig blieben, die im Anschluß im Volltext durchgelesen wurden. Von diesen konnten wiederum 32 Artikel ausgeschlossen werden, so dass letztendlich 78 Artikel in diese Arbeit eingeflossen sind. Weiterhin konnte durch die weitergehende Recherche in den Referenzlisten der gefundenen Artikel und den Reviews 32 Artikel identifiziert werden, die weder bei Cochrane noch in Pubmed in den Trefferlisten auftauchten und in diese Arbeit mit eingeschlossen wurden. Die Vorgehensweise der Literaturrecherche wird in Abbildung 1 dargestellt.

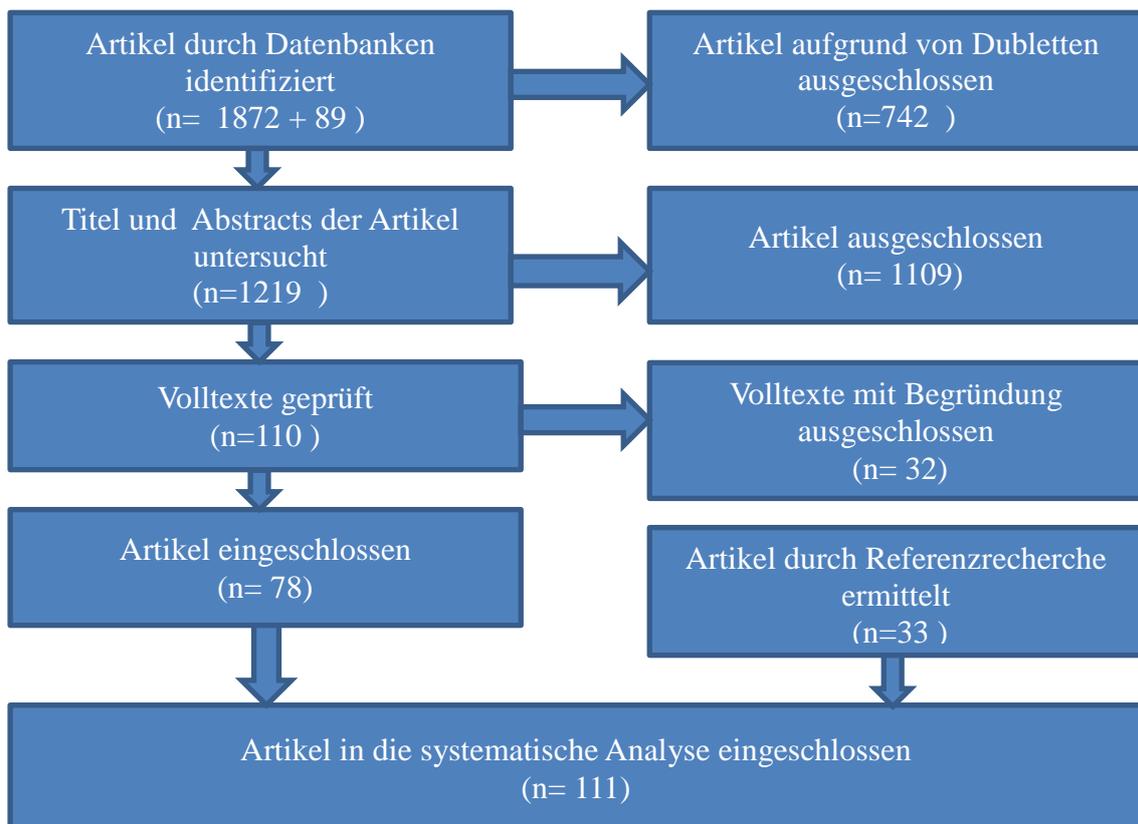


Abbildung 1: Das Flussdiagramm nach Moher et al. (2009) beschreibt den mehrstufigen Ein- und Ausschlussprozess der für das Erstellen der systematischen Übersichtsarbeit gefundenen Artikel

Nach Identifizierung der einzelnen Studien stellte sich die Frage, ob eine Zusammenführung der Studien zu einer Metaanalyse durchgeführt werden kann. Dies wurde jedoch als nicht sinnvoll erachtet und wurde unterlassen. Die Gründe dafür waren, dass sowohl die untersuchten Spezies in den Studien stark voneinander abweichen, als auch bei diesen sehr unterschiedliche Parameter gemessen wurden. Im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen wurden z.B. an 10 unterschiedlichen Tierarten Versuche durchgeführt. Auch bei den klinischen Studien erfolgten die Untersuchungen zu den jeweiligen Parametern an einem heterogenen Patientenpool. Eine Limitation dieser Arbeit stellt dabei sicherlich die in den Studien gefundene uneinheitliche Definition für die Einteilung der Blinden nach dem Eintrittszeitpunkt der Deprivation dar und die im Vorfeld als Kompromiss erfolgte Einteilung der Geburtsblinden und Frühblinden zu einer Gruppe. Es stellt sich hier die Frage, ob eine Person, die von Geburt an blind ist und nie im Leben Lichtschein empfangen hat, die gleichen Veränderungen in Ihrer Ausprägung aufweist, wie eine frühzeitig erblindete Person, z.B. im 4 Lebensjahr.

### **3.2 Humorale Veränderungen**

Durch die systematische Recherche konnten 46 Artikel auffindig gemacht werden, die humorale Veränderungen aufzeigen und die Einschlusskriterien erfüllten. Davon entfielen zwanzig Artikel auf tierexperimentelle Untersuchungen, zwanzig Artikel auf klinische Studien und sechs Artikel auf Beobachtungsstudien.

#### **3.2.1 Tierexperimentelle Studien**

Innerhalb der zwanzig tierexperimentellen Studien wurden in zwölf Studien Untersuchungen an Ratten, in vier Studien an Mäusen, in zwei Studien an Hamstern und in jeweils einer Studie an Hühnern sowie an Hunden durchgeführt.

In drei Studien wurde ein Studiendesign gewählt, welches sowohl Versuchstiere enthielt, die nach der Geburt depriviert wurden, sowie Tiere, bei denen die Deprivation zu einem späteren Zeitpunkt im Erwachsenenalter erfolgte. Alle Tiere wurden permanent depriviert und konnten Lichtschein empfangen. Die restlichen siebzehn Studien arbeiteten entweder nur mit frühdeprivierten (n=3) oder spätdeprivierten (n=14) Tieren.

Drei Studien waren vom Design so angelegt, dass die Tiere nach einer

festgelegten Deprivationsdauer wieder Lichtschein empfangen konnten und der Frage nachgegangen wurde, ob die zuvor durch die Deprivation eingetretenen Veränderungen reversibel sind. Sämtliche Versuchstiere wurden hier in einem Erwachsenenalter depriviert.

In einer Studie konnte der Frage nachgegangen werden, wie der Erhalt der Lichtperzeption sich auf einstellende Veränderungen durch Erblindung auswirkt.

*Table 1 – Tierexperimentelle Untersuchungen; Tierart mit Zeitpunkt und Dauer der Erblindung sowie ein Erhalt der Lichtperzeption werden dargestellt*

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Hollwich 1953		20		20	20		Hühner
Hollwich et Tilgner 1963		20	20			20	Mäuse
Wurtman et al. 1963	6	20	26		26		Ratten
Hollwich et al. 1966		250	50	200	250		Mäuse
Reiter et al. 1971		15	15			15	Ratten
Kinson et Liu 1973		6	6			6	Ratten
Hollwich et Dieckhues 1974		400	400		400		Mäuse
Ronnekleiv et McCann 1975		8	8			8	Ratten
Lai et al. 1978	54		54		16	38	Ratten
Adler et al. 1979		12	12			12	Ratten
Martino et al. 1980	300	50	350		350		Ratten
Sartin et al. 1981		6	6			6	Ratten
Blask et al. 1986		71	71			71	Hamster
Toga 1987	10	10	20		20		Ratten

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 1

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Vriend 1989		32	32			32	Hamster
McDonald et al. 1993	12		12		12		Ratten
Jagota et al. 1999		24	24			24	Ratten
Challet et al. 2004		19	6	13	19		Ratten
Cabrera Blatter et al. 2012		12	12			12	Hunde
Rovsing et al. 2013	10		10		10		Mäuse

### 3.2.2 Klinische Studien bei Menschen

Es konnten zwanzig klinische Studien bei Menschen ermittelt werden. Die Gesamtzahl der untersuchten Blinden betrug dabei 1.308. Nach der zuvor festgelegten Einteilung des Erblindungseintrittsalters zählten 292 Personen zu den Frühblinden und 1.016 Personen zu den Spätblinden. Bei 1.139 Personen war die Wahrnehmung von Lichtschein erhalten, während 169 Personen angaben Totalblind zu sein. Durch eine Kataraktoperation erfolgte bei 697 Personen eine Wiederherstellung der visuellen Funktion, während bei 611 Personen die Erblindung permanent war.

In neun Studien wurden sowohl Frühblinde wie Spätblinde untersucht. In acht dieser Studien waren die Blinden permanent depriviert und in einer Studie konnte die Erblindung durch Kataraktoperation geheilt werden. Zwei Studien wurden nur mit Totalblinden durchgeführt, eine Studie mit Blinden, die noch Lichtschein empfangen konnten und in sechs Studien gab es sowohl Totalblinde wie Blinde mit Lichtperzeption.

Drei Studien waren vom Design so angelegt, dass durch Kataraktoperation Blinde wieder sehen konnten und der Frage nachgegangen wurde, ob die zuvor durch die Deprivation eingetretenen Veränderungen reversibel sind.

In neun Studien konnte der Frage nachgegangen werden, wie der Erhalt der Lichtperzeption sich auf einstellende Veränderungen durch Erblindung auswirkt.

*Tabelle 2 – klinische Studien bei Menschen (M); Zeitpunkt und Dauer der Erblindung sowie ein Erhalt der Lichtperzeption werden dargestellt*

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Hollwich 1949	16	4	20		12	8	M
Hollwich 1950	10		10		2	8	M
Hollwich et Dieckhues 1966	115	185	300		300		M
Hollwich et al. 1968	11	17	11	17	17	11	M
Hollwich et Dieckhues 1971		110		110	110		M
Krieger et Glick 1971	4	1	5		1	4	M
Krieger et Rizzo 1971	5	14	19		7	12	M
Bodenheimer et al. 1973	1	6	7			7	M
D'Alessandro et al. 1974		11	11			11	M
Dieckhues 1974		80	60	20	80		M
Hollwich et Dieckhues 1974		550		550	550		M
Bellastella et al. 1977	8		8			8	M
Bellastella et al. 1987	8		8			8	M
Bellastella et al. 1988	8		8			8	M
Bellastella et al. 1990	6	2	8		2	6	M
Sack et al. 1992	15	5	20			20	M
Bellastella et al. 1995	27		27		16	11	M
Lockley et al. 1997	18	31	49		19	30	M
Siatkowski et al. 1997	35		35		23	12	M
De Volder et al. 1999	5		5			5	M

### 3.2.3 klinische Beobachtungs-/Verlaufsstudien

Es konnten sechs klinische Beobachtungs-Verlaufsstudien bei Menschen ermittelt werden. Die Gesamtzahl der untersuchten Blinden betrug dabei 566. Nach der zuvor festgelegten Einteilung des Erblindungseintrittsalters zählten 385 Personen zu den Frühblinden und 181 Personen auf die Spätblinden. Bei 229 Personen war die Wahrnehmung von Lichtschein erhalten, während 337 Personen angaben Totalblind zu sein. Alle Erblindeten waren permanent von der visuellen Einschränkung betroffen.

In vier Studien wurden nur Frühblinde und in zwei Studien wurden sowohl Frühblinde wie Spätblinde befragt.

Zwei Studien wurden nur mit Totalblinden durchgeführt und in vier Studien gab es sowohl Totalblinde wie Blinde mit Lichtperzeption.

In vier Studien konnte der Frage nachgegangen werden, wie der Erhalt der Lichtperzeption sich auf einstellende Veränderungen durch Erblindung auswirkt.

*Tabelle 3 – klinische Beobachtungs-/Verlaufsstudien bei Menschen (M); Zeitpunkt und Dauer der Erblindung sowie ein Erhalt der Lichtperzeption werden dargestellt*

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Remler 1948	8	67	75			75	M
Zacharias et Wurtman 1964	235		235		101	134	M
Thomas et Pizzarello 1967	26		26			26	M
Marshall et Swan 1971	1	114	115		58	57	M
Bellastella et al. 1989	71		71		44	27	M
Bellastella et al. 1994	44		44		26	18	M

### **3.3 Morphologische Veränderungen**

Durch die systematische Recherche konnten 65 Artikel ausfindig gemacht werden, die morphologische Veränderungen aufzeigen und die Einschlusskriterien erfüllten. Davon entfielen 40 Artikel auf tierexperimentelle Untersuchungen und 25 Artikel auf analytische, bildgebende Studien am Menschen.

#### **3.3.1 Histologische Untersuchungen bei Tieren**

Es wurden insgesamt 823 deprivierte Tiere in den 40 histologischen Studien untersucht. Dabei verwendeten die Autoren in elf Studien Ratten, in sieben Studien Katzen, in jeweils fünf Studien Mäuse, Hamster und Affen, in drei Studien Opossums und in jeweils einer Studie Frettchen, Kaulquappen, Kälber sowie Hasen als Versuchstiere.

In 36 Studien wurde ein Studiendesign gewählt, in denen entweder nur frühdeprivierte (n=23) oder spätdeprivierte (n=13) Tieren untersucht wurden. In den übrigen vier Studien untersuchten die Autoren sowohl Versuchstiere, die nach der Geburt depriviert wurden, sowie Tiere, bei denen die Deprivation zu einem späteren Zeitpunkt im Erwachsenenalter erfolgte. In diesen vier Studien blieb allen Tieren die Möglichkeit erhalten Lichtschein zu empfangen.

Zehn Studien wurden so angelegt, dass die Tiere nach einer festgelegten Deprivationsdauer wieder Lichtschein empfangen konnten und der Frage nachgegangen wurde, ob die zuvor durch die Deprivation eingetretenen Veränderungen reversibel sind. Die Deprivation erfolgte in vier Untersuchungen im Neugeborenenalter, in fünf Untersuchungen im Erwachsenenalter und in einer Studie wurden Tiere mit einem angeborenen und erworbenen Deprivationsbeginn untersucht.

In sieben Studien konnte der Frage nachgegangen werden, wie sich der Erhalt der Lichtperzeption auf Veränderungen durch Erblindung auswirkt.

*Tabelle 4 – Histologische Studien bei Tieren, die morphologische Veränderungen zeigen; Tierart mit Zeitpunkt und Dauer der Erblindung sowie ein Erhalt von Lichtperzeption werden dargestellt*

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Wiesel et Hubel 1963	6	4	10		10		Katzen
Gyllensten et al. 1966	23	23	46		46		Mäuse
Valverde 1968	19	16	35		35		Mäuse
Fifkova 1970 (a)	48	6	35	19	54		Ratten
Fifkova 1970 (b)	6		6		6		Ratten
Sorrentino et Benson 1970		27	27			27	Ratten
Sorrentino et Reiter 1971		12	12		7	5	Hamster
Khater 1972	6		6		1	5	Kälber
Chow et al. 1973	11		11		7	4	Hasen
Satodate et al. 1973		5	5			5	Ratten
Cragg 1975	7		7		7		Katzen
Lin et al. 1975		10	10			10	Hamster
Dixit et al. 1977		75	25	50	50	25	Hamster
Dixit et Sharma 1977		75	25	50	50	25	Hamster
LeVay et Ferster 1977	4		4		4		Katzen
von Noorden et Crawford 1978	10			10	10		Makaken
Kratz et al. 1979	4		2	2	2	2	Katzen
Winfield 1981	10		10		5	5	Katzen
Heumann et Rabinowicz 1982	90		90		40	50	Mäuse
O'Kusky et Colonnier 1982 (a)	4		4		4		Makaken

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
O'Kusky et Colonnier 1982 (b)	4		4		4		Makaken
Dombrowski et McNulty 1984		36	36			36	Hamster
Sanchez-Barcelo et al. 1985		49	49			49	Ratten
Bakkum et al. 1991	20		20		20		Ratten
Friedlander et al. 1991	7			7	7		Katzen
Benevento et al. 1992	13			13	13		Ratten
Kossel et al. 1995		7	7		7		Katzen
Argandoña et Lafuente 1996	40		40		40		Ratten
Bourgeois et Rakic 1996	2		2			2	Makaken
Argandoña et Lafuente 2000	24		24		24		Ratten
Kahn et Krubitzer 2002	6		6			6	Opossums
Argandoña et al. 2003	8		8		8		Ratten
Karlen et al. 2006	8		8			8	Opossums
Ito et al. 2009		9	9		9		Affen
Karlen et Krubitzer 2009	8		8			8	Opossums
Goldshmit et al. 2010	12		12			12	Mäuse
Jameie et al. 2010	24		12	12	24		Ratten
Li et Cline 2010		5		5	5		Kaulquappen
Keck et al. 2011		24	24		24		Mäuse
Yu et al. 2011		16		16	16		Frettchen

### 3.3.2 Bildgebende Untersuchungen bei Menschen

Die Gesamtanzahl der untersuchten Blinden betrug in den 25 analytischen, bildgebenden Untersuchungen 511. Nach der zuvor festgelegten Einteilung des Erblindungseintrittsalters zählten 292 Personen zu den Frühblinden und 219 Personen zu den Spätblinden. Bei 148 Personen war die Wahrnehmung von Lichtschein erhalten, während 363 Personen angaben Totalblind zu sein. Alle 511 Personen waren dauerhaft erblindet.

In zehn Studien wurden sowohl Frühblinde wie Spätblinde untersucht. Vier dieser Studien wurden nur mit Totalblinden durchgeführt und in sechs Studien erfolgten die Untersuchungen bei Totalblinden und bei Blinden mit erhaltener Lichtscheinwahrnehmung.

In keiner Studie ließ sich ermitteln, ob die zuvor durch die Deprivation eingetretenen Veränderungen reversibel sind, da die untersuchten Personen dauerhaft erblindet waren.

In acht Studien konnte der Frage nachgegangen werden, wie der Erhalt der Lichtperzeption sich auf einstellende Veränderungen durch Erblindung auswirkt.

*Tabelle 5 – bildgebende Studien die morphologische Veränderungen bei Menschen (M) zeigen; Zeitpunkt und Dauer der Erblindung sowie ein Erhalt von Lichtperzeption werden dargestellt*

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Büchner et Kukla 1954	14	15	42		13	29	M
Wanet-Defalque et al. 1988	4		4			4	M
Veraart et al. 1990	6	6	12			12	M
De Volder et al. 1997	3		3			3	M
Büchel et al. 1998	6	3	9			9	M
Fleischer 2004	10		10			10	M
Shimony et al. 2006	5		5		2	3	M
Pan et al. 2007	14		14		3	11	M

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Autor/Jahr	Deprivationsbeginn (n=)		Deprivationsdauer (n=)		Lichtperzeption (n=)		Spezies
	angeboren	erworben	permanent	reversibel	ja	nein	
Bernabeu et al. 2009	2	8	10		4	6	M
Boucard et al. 2009		17	17		17		M
Bridge et al. 2009	6		6			6	M
Park et al. 2009	21	12	33		8	25	M
Lepore et al. 2010	16	16	32		11	21	M
Rombaux et al. 2010	10		10			10	M
Inuzuka et al. 2013		39	39		39		M
Li et al. 2013	20		20		20		M
Wang et al. 2013	20	21	41			41	M
Frezzotti et al. 2014		13	13		13		M
Tomaiuolo et al. 2014	28		28			28	M
Voss et al. 2014	14	12	26		9	17	M
Yang et al. 2014	15		15			15	M
Anurova et al. 2015	12		12			12	M
Coullon et al. 2015	5		5			5	M
Jiang et al. 2015	47	44	91			91	M
Voss et Zatorre 2015	14	13	27		9	18	M

### 3.4 Zusammenführung der Ergebnisse - Humorale Veränderungen

#### 3.4.1 Melatonin

Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Frühblinden zu einer signifikanten Erhöhung der Melatoninkonzentration (Bellastella et al. 1995) kommt, sowie zu einem gestörten Melatoninrhythmus mit unterschiedlichen Ausprägungen der circadianen Rhythmik (Lockley et al. 1997, Sack et al. 1992, Skene et al. 1999). Totalblinde

weisen im Gegensatz zu Blinden mit erhaltener LSW einen überwiegend freilaufenden Rhythmus auf (Lockley et al. 1997, Skene et al. 1999).

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten beobachtete man sowohl eine signifikante Erhöhung des Melatoninspiegels in der nächtlichen aktiven Phase (Reiter et al. 1971, Jagota et al. 1999), sowie eine signifikante Erhöhung der HIOMT bei geblendeten und durch Dunkelaufzucht gehaltenen Tieren (Wurtman et al. 1963, Reiter et al. 1971). Keine Veränderungen zeigen hingegen die Monoaminooxidase (MAO) durch Dunkelhaltung bei Ratten (Wurtman et al. 1963), und die Melatoninsekretion von geblendeten Ratten nach Veränderungen der Lichtverhältnisse und der Umgebungstemperatur (Adler et al. 1979).

Hinsichtlich der gemessenen Serotonin-Konzentrationen wurden bei Ratten signifikante Verringerungen in der Sehrinde nach bilateraler Blendung ermittelt, während der Colliculus superior und das Corpus geniculatum laterale keine Veränderungen aufweisen. Bei unilateraler Deprivation kommt es zu signifikanten Erhöhungen in der Sehrinde und auf der kontralateralen Seite im Corpus geniculatum laterale, während im Colliculus superior eine Abnahme des ipsilateralen Anteils beeinflusst wird (Lai et al. 1978). Im Hypothalamus bei geblendeten Hamstern zeigen sich keine signifikanten Auswirkungen, jedoch wurde eine signifikante Zunahme des 5-Hydroxyindolylessigsäure/Serotonin-Verhältnis beobachtet (Vriend 1989).

*Tabelle 6 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf das Melatonin*

*TB=Totalblinde, IRMA=immunradiometrischer Assay, RIA=Radioimmunoassay, FB=Frühblinde,, LSW=Lichtscheinwahrnehmung*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Sack et al. 1992	Assay	Plasmamelatonin	11 TB mit freilaufendem, 6 TB mit mitgerissenem Rhythmus, davon jeweils häufig mit normaler und atypischer Phase, bei 3 TB instabiler Rhythmus von Melatonin
Bellastella et al. 1995	IRMA, RIA	Serummelatonin	Signifikant erhöhte Melatonin-konzentrationen bei FB
Lockley et al. 1997	RIA	Plasmamelatonin	Blinde ohne LSW mit höherer Inzidenz für circadiane Rhythmusstörungen im Vergleich zu Blinden mit LSW

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 6

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Skene et al. 1999	RIA	aMT6s	Blinde mit LSW haben mitgeführten zirkadianen Rhythmus, Totalblinde einen gestörten Tagesrhythmus; freilaufender Rhythmus von Melatonin nur bei TB

*Tabelle 7 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf das Melatonin*

*CGL=Corpus geniculatum laterale, HIOMT=Hydroxyindol-0-Methyl-Transferase,*

*LH=Luteinisierendes Hormon, MAO=Monoaminoxidase, RIA=Radioimmunoassay, T4=Thyroxin*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Wurtman et al. 1963	Gewichtsmessung, Assay	HIOMT, MAO, Körpergewicht	signifikante Gewichtszunahme der Zirbeldrüse und Aktivitätszunahme der HIOMT, keine Veränderung der MAO
Reiter et al. 1971	Gewichtsmessung, Assay	HIOMT	signifikante Erhöhung der HIOMT
Lai et al. 1978	Histologie, Assay, Gewichtsmessung	Gewichtsmessung der visuellen Anteile des Gehirns, Serotonin	keine Gewichtsunterschiede; E nukleation verringert signifikant die Serotoninwerte der Sehrinde; einseitiger Lidverschluss erhöht signifikant die Serotoninkonzentration der Sehrinde auf der ipsi- und kontralateralen Seite; im Colliculus superior auf der ipsilateralen Seite und im CGL auf der kontralateralen Seite.
Adler et al. 1979	RIA	Serummelatonin	Veränderungen der Lichtverhältnisse und Umgebungstemperatur haben keine Auswirkungen auf die Melatoninsekretion der geblendeten Tiere
Vriend 1989	Laborwerte, Assay	Prolaktin-Konzentrationen im Serum und der Hypophyse	signifikante Erhöhung der 5HIAA-Konzentrationen und der 5HIAA/5HT-Werte
Jagota et al. 1999	RIA, Histologie	quantitative Messung von Zellparametern der Pinealozysten, Serummelatonin	normalsichtige und anophtalmische Tiere zeigen ähnliche humorale und morphologische Veränderungen unter den experimentellen Bedingungen mit ausgeprägter Signifikanz bei der Blindengruppe

### 3.4.2 Gonaden

Die Ergebnisse zeigen, dass fehlende und verringerte Lichtperzeption zu einer signifikanten Verminderung des Gonadotropin-Gehaltes im Serum und der

Hypophyse bei Hamstern (Vriend 1989), zu einer Verminderung der Gonadotropin-Ausscheidung bei Menschen (Hollwich et al. 1968, Dieckhues 1974) und zu einer veränderten Tagesrhythmik bei Ratten und Menschen (Kinson und Liu 1973, Dieckhues 1974) mit Einpendlung auf Normalwerte bei Wiedererlangung der Lichtscheinwirkung bei Menschen (Hollwich et al. 1968, Dieckhues 1974) führt. Es wurden bei früh erblindeten Totalblinden erniedrigte Grund- und Spitzenwerte von Testosteron und Gonadotropin in Abhängigkeit von Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) / Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) (Bellastella 1987) gefunden, sowie signifikant erniedrigte Testosteronwerte bei Ratten (Kinson und Liu 1973). Bei Ratten hingegen kommt es zu einer mit der Dauer der Deprivation einsetzenden Normalisierung der Testosteronwerte, die jedoch überwiegend durch eine Phasenverschiebung der Sekretion erreicht wird (Kinson und Liu 1973). Bodenheimer et al. (1973) konnten keine Veränderungen in den Werten von FSH, LH und Testosteron bei den untersuchten totalblinden Erwachsenen feststellen.

Die bei Hamstern ermittelte signifikante Verringerung der Prolaktin-Sekretion auf visuelle Deprivation (Blask et al. 1986, Vriend 1989) konnte hingegen bei Ratten nicht beobachtet werden (Ronnekleiv und McCann 1975), sondern führte hier zu einer signifikanten Erhöhung (Sartin et al. 1981).

Keine Veränderungen (Reiter et al. 1971) oder nur geringfügige Abnahmen von Hodengewicht und akzessorischen Geschlechtsdrüsen wurden bei erwachsenen geblendeten Ratten (Kinson und Liu 1973, Sartin et al. 1981) aufgezeigt. Im Gegensatz dazu reagieren erwachsene geblendete Hamster mit signifikanten Gewichtsverringerungen ihrer Reproduktionsorgane (Vriend 1989, Dixit und Sharma 1977, Dixit et al. 1977).

Die Fragen nach dem Beginn der Menstruation (Zacharias und Wurtman 1964, Thomas und Pizzarello 1967), ergaben bei Zacharias und Wurtman (1964), dass sich die Menstruation früher einstellt und sich dieser Effekt durch eine fehlende Lichtscheinwahrnehmung verstärkt, während Thomas und Pizzarello (1967) zwischen Totalblinden und Normalsichtigen keine Unterschiede ermitteln konnten.

**Tabelle 8 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf die Gonaden**

FB=Frühblinde, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, GH=Growth Hormone, GnRH=Gonadotropin-Releasing-Hormone, LSW=Lichtscheinwahrnehmung, LH=Luteinisierendes Hormon, RIA=Radioimmunoassay, SB=Spätblinde, TB=Totalblinde, TRH= Thyreotropin Releasing Hormone

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Zacharias et Wurtman 1964	Befragung	Beginn der Menstruation	früherer Menstruationsbeginn bei blinden Frauen, erhöhter Effekt durch fehlende LSW
Thomas et Pizzarello 1967	Befragung	Beginn der Menstruation	keine signifikanten Unterschiede zwischen Blinden und Sehenden
Hollwich et al. 1968	Laborwerte Urin	Gonadotropin	Signifikante Abnahme von Gonadotropin bei 7 TB und Erhöhung der Gonadotropin-Ausscheidung bei 6 Blinden nach Katarakt-OP
Bodenheimer et al. 1973	RIA	FSH, LH, Testosteron	keine Unterschiede bei TB,FB,SB zu Normalsichtigen
Dieckhues 1974	Laborwerte Serum und Urin	Gonadotropin	Tageswerte von Gonadotropin bei SB signifikant erniedrigt. Normalisierung der Werte nach Kataraktoperation
Bellastella et al. 1987	RIA	LH, FSH, Testosteron, Prolaktin	erniedrigte Grundwerte bei Plasma LH, FSH und Testosteron, erniedrigte Spitzenwerte dieser Hormone in Abhängigkeit von GnRH-TRH

**Tabelle 9 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf die Gonaden**

LH=Luteinisierendes Hormon, PRL=Prolaktin, RIA=Radioimmunoassay, RNA=Ribonukleinsäure

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Sorrentino et Benson 1970	Histologie, Gewichtsmessungen	Gewichte von Nebennieren, Hirnanhangsdrüse, Gonaden, Semilunalesikeln, Koagulationsdrüsen, Uterus, histologische Untersuchung der Zirbeldrüse sowie der Reproduktionsorgane	deutliche Gewichtszunahme der Ovarien mit erhöhter Follikel- und Gelbkörperanzahl, Abnahme des Uterusgewichts, keine Gewichts- und histologischen Unterschiede von Nebenniere, Hirnanhangsdrüse; Gewichtsreduktion von Samenbläschen und Koagulationsdrüsen
Reiter et al. 1971	Gewichtsmessungen, Assay	Gewichte der Körper, Zirbeldrüse und der Reproduktionsorgane	keine Gewichtsunterschiede von Körper, Reproduktionsorganen, Zirbeldrüse
Sorrentino et Reiter 1971	Gewichtsmessungen	Gewichte der Körper, Zirbeldrüse und Reproduktionsorgane	Reproduktionsorgane durch visuelle Deprivation signifikant verringert

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 9

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Kinson et Liu 1973	Gewichtsmessungen, RIA	Gewichte der Körper und Reproduktionsorgane, Testosteron	Verringerung im täglichen Unterschied beim Testosteron durch Zunahme des abendlichen Wertes. Keine deutlichen Veränderungen beim Hodengewicht. Signifikante Verringerung von Testosteron, leichte Verringerung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen nach 12 Wochen
Ronnekleiv et McCann 1975	Gewichtsmessungen, Laborwerte	Gewichte der Körper, Zirbeldrüse, PRL	Körper- und Zirbeldrüsengewichtsabnahme; niedrigere PRL-Werte bei geblendeten Tieren
Lin et al. 1975	Histologie, Gewichtsmessungen	Gewichte der Körper und Reproduktionsorgane	leichte Körpergewichtszunahme, drastische Gewichtsverminderung der Reproduktionsorgane
Dixit et Sharma 1977	Histologie, Laborwerte, Gewichtsmessungen	Gewichte der Körper, und Reproduktionsorgane, Gesamt-RNA, Proteine im Uterus und der Vagina, Sialinsäure der Vagina, Glycogengehalt des Uterus, Serumenzyme	Keine Unterschiede im Körpergewicht, der Eierstöcke und Geschlechtsorgane; bei geblendeten und im Dunkel gehaltenen Tieren signifikante Verminderungen des Uterusgewichts, des Gesamt-RNA, der Proteine im Uterus und der Vagina, sowie der Sialinsäure der Vagina und der Glycogengehalt des Uterus; Serumenzyme moderat erhöht
Dixit et al. 1977	Histologie, Laborwerte Gewichtsmessungen	Gewichte der Körper und Reproduktionsorgane, Gesamt-RNA, Cholesterin, alkalische Phosphatase, Haemoglobin, Haematocrit, Serum-Transaminase	Keine Unterschiede im Körpergewicht; bei geblendeten und im Dunkel gehaltenen Tieren Gewichtsverlust der Hoden, Epididymen und Seminalvesikeln, Verlust von TypA-Spermatogonien, Spermatozyten, Spermiden und Spermien, Hemmung der Synthese der RNA-, Protein- und Sialinsäure in den Hoden, Nebenhoden und Samenbläschen. Cholesterin und alkalische Phosphatase-Aktivität in den Hoden erhöht. Haemoglobin, Haematocrit und Serum-Transaminasen Normal. Histologie der Leber normal, Reduzierte Androgen-Produktion in geringen Mengen von RNA und Sialinsäure in den Hoden und Nebenhoden und verkleinerte Leydigische Zellkerne
Sartin et al. 1981	Laborwerte, Gewichtsmessungen	Gewichte der Reproduktionsorgane, Serum-PRL	Belichtung und Blendung reduziert Gewichte von Hoden und Seminalvesikel ohne Signifikanz zu erreichen; Blendung erhöht deutlich das Serum-PRL

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 9

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Sanchez - Barcelo et al. 1985	Gewichtsmessungen Histologie	Gewichte der Körper, Zirbeldrüse und Reproduktionsorgane, Serumtestosteron	Reduktion von Körpergewicht, Zirbeldrüse, Samenblase, Koagulationsdrüsen; keine Veränderung des Prostatagewichts und des Serumtestosteron
Blask et al. 1986	RIA	PRL	signifikante Verringerung der Synthese, Speicherung und Freisetzung von PRL
Vriend 1989	Gewichtsmessungen, Laborwerte, Assay	Hodengewichte, Serum- und Hypophysen-LH, Serum-PRL	signifikante Reduktion der Hodengewichte, des Serum- und Hypophysen-LH, Serum-PRL

### 3.4.3 Wachstumshormon

Die Untersuchungen zeigen, dass Spätblinde ohne Lichtscheinwahrnehmung (LSW) keine Spitzenwerte von GH in der Nacht aufweisen (Krieger und Glick 1971), die Tagesrhythmik und Sekretion des Plasma-GH bei Spätblinden signifikant erniedrigt ist (Dieckhues 1974), eine Stimulation mit L-Dopa zu einer geringeren Reaktion mit Anstieg des Plasma-GH bei Totalblinden führt (Bellastella et al. 1977), während Arginin gar keine Auswirkung auf eine GH-Antwort hat (Bellastella et al. 1990) und dass Kinder mit bilateraler Optikushypoplasie häufig einen Mangel an GH aufweisen (Siatkowski et al. 1997). Hingegen konnten bei den basalen Insulin-like growth factor 1- Werten (Bellastella et al. 1994) und GH-Werten (Bellastella et al. 1990) keine Veränderungen festgestellt werden. Weiterhin wurde erkannt, dass es bei Blinden zu einer verringerten Größenentwicklung kommt (Bellastella et al. 1994), die bei blinden vorpubertären Mädchen (Bellastella et al. 1989) signifikant ist. Es konnte in beiden Geschlechtern eine Korrelation zwischen einem steigenden Grad der Sehbehinderung und der Größenreduktion festgestellt werden (Bellastella et al. 1994). Auch in tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine verminderte Wachstumsentwicklung bei Fehlen von Lichtschein erkannt (Toga 1987).

*Tabelle 10 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf das Wachstumshormon*

CT=Computertomografie, GH=Growth Hormone, IGF-1=Immunglobulinfaktor 1,

RIA=Radioimmunoassay, TB=Totalblinde

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Krieger et Glick 1971	Laborwerte Serum	Plasma-GH	keine Spitzenwerte von GH in der Nacht
Dieckhues 1974	Laborwerte Serum und Urin	Plasma-GH	Tageswerte des Plasma-GH bei SB signifikant erniedrigt und zeigen Tagesschwankungen, Normalisierung nach Kataraktoperation
Bellastella et al. 1977	RIA	Plasma-GH	Anstieg des Plasma-GH Spiegel in 7 sehenden und 4 blinden Probanden
Bellastella et al. 1989	Gewichts- und Größenmessung	Körpergewicht und -größe	keine Gewichtsunterschiede, Minderwüchsigkeit bei blinden Mädchen
Bellastella et al. 1990	RIA	Plasma-GH	Arginin hat im Gegensatz zu L-DOPA keine Auswirkung auf eine GH-Antwort
Bellastella et al. 1994	Gewichts- und Größenmessung, Messung des IGF-1	Körpergewicht und -größe, IGF-1	Keine Gewichtsunterschiede, keine Unterschiede beim IGF-1, Größenentwicklung nimmt mit dem Grad der Sehbehinderung ab
Siatkowski et al. 1997	CT, MRT, RIA	Plasma-GH	86% Nystagmus, 52 % Strabismus, 46% Abwesenheit des Septum pellucidum und/oder Corpus callosum, 27% endokrinologische Abnormalitäten mit Mangel an GH, 11,5% Panhypopituitarismus

*Tabelle 11 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf das Wachstumshormon*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Toga 1987	Größenmessung	Körpergröße	Im Dunkel aufgezogene Tiere zeigen eine verminderte Größe

### 3.4.4 Cortisol

In den vorliegenden Untersuchungen zeigen sich Auswirkungen der Lichtscheinwirkung auf die Nebennierenrindentätigkeit bei Menschen und Tieren anhand der gefundenen signifikanten Verringerungen des Cortisols im Plasma bei Spätblinden mit erhaltener Lichtscheinwahrnehmung (Hollwich und Dieckhues 1971, Dieckhues 1974) und bei blinden Hamstern (Vriend 1989), sowie der signifikant veränderten Tagesrhythmisität des Cortisols von Früh- und Spätblinden mit und ohne Lichtscheinwahrnehmung (Krieger und Rizzo 1971, Bodenheimer et

al. 1973, , Dieckhues 1974, Sack et al. 1992). Im Gegensatz dazu fanden Belastella et al. (1988) bei Frühblinden normale Plasmacortisolwerte, und D'Alessandro et al. (1974) bei Spätblinden keine Hinweise auf rhythmische Variationen des Plasmacortisols.

*Tabelle 12 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf das Cortisol*

*LSW=Lichtscheinwahrnehmung, RIA=Radioimmunoassay, SB= Spätblinde, TB=Totalblinde, 11-OHCS=11-hydroxycorticosteroid*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Hollwich et Dieckhues 1971	Laborwerte Serum und Urin	Plasma-Cortisol	Normalisierung nach Kataraktoperation
Krieger et Rizzo 1971	Fluorimetrie	11-OHCS	abnormale Rythmen bei 9 TB und 5 Blinden mit LSW mit Anstieg des 11-OHCS am Morgen
Bodenheimer et al. 1973	RIA	Cortisol	Phasenverschiebung beim Cortisolspiegel
D'Alessandro et al. 1974	Fluorimetrie	Plasmacortisol	keine Hinweise auf rhythmische Variationen des Plasmacortisols
Dieckhues 1974	Laborwerte Serum und Urin	Cortisol	Tageswerte von Cortisol bei SB signifikant erniedrigt, Normalisierung der Werte nach Kataraktoperation
Bellastella et al. 1988	RIA	Plasmacortisol	normale Plasmacortisolwerte
Sack et al. 1992	Assay	Plasmacortisol	11 TB mit freilaufendem, 6 TB mit mitgerissenem Rhythmus, davon jeweils hälftig mit normaler und atypischer Phase, bei 3 TB instabiler Rhythmus von Cortisol
Skene et al. 1999	RIA	Cortisol	Blinde mit LSW haben mitgeführten zirkadianen Rhythmus, Totalblinde einen gestörten Tagesrhythmus; freilaufender Rythmus von Cortisol nur bei Totalblinden.

*Tabelle 13 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf das Cortisol*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Vriend 1989	Laborwerte, Assay	Serum-Kortikosteron, 5HIAA-Konzentration	signifikante Reduktion des Serum-Kortikosteron; signifikante Erhöhung der 5HIAA-Konzentrationen und der 5HIAA/5HT-Werte

### 3.4.5 Schilddrüse

Während bei frühblinden Kindern deutliche Erhöhungen der fT3- und fT4-Werte bei ansonsten physiologischen Schilddrüsenparametern und Plasmacortisol festgestellt wurden (Bellastella et al. 1988), zeigten Frühblinde im Erwachsenenalter keine Veränderungen der Schilddrüsenparameter (Bellastella et al. 1995). Dieckhues (1974) ermittelte bei spätblinden Kataraktpatienten eine signifikante Verringerung der Tagesrhythmik und Sekretion von T4, während TBG keinen Veränderungen unterworfen war. Nach Kataraktoperation erfolgte eine Angleichung des T4 an Normalwerte. Auch in Tierexperimenten bei geblendeten Hamstern wurde eine signifikante Reduktion von T4 (Vriend 1989) und bei im Dunkeln aufgezogenen Ratten eine Hemmung des retinalen TRH festgestellt, während das hypothalamische TRH (Martino et al. 1980) und TSH (Vriend 1989) keine Abweichungen zeigte. In den klinischen Studien bei Menschen ließen sich keine Körpergewichtsveränderungen aufdecken (Bellastella et al. 1988, Bellastella et al. 1989, Bellastella et al. 1994). Bei Tieren zeigen sich sowohl keine Veränderungen (Wurtman et al. 1963, Reiter et al. 1971) als auch Körpergewichtsabnahmen (Ronnekleiv und McCann 1975, Toga 1987).

*Table 14 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf die Schilddrüse*

*IRMA=immunradiometrischer Assay, RIA=Radioimmunoassay, TBG=Thyroxin-bindendes Globulin, TSH=Thyreotropin, T3=Triiodthyronin, T4=Thyroxin, fT3=freies Triiodthyronin, fT4=freies Thyroxin, rT3=reverses Triiodthyronin*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Dieckhues 1974	Laborwerte Serum und Urin	T3, T4	Tageswerte von T3 und T4 bei SB mit LSW signifikant erniedrigt, Tagesschwankungen signifikant erniedrigt, Normalisierung der Werte nach Kataraktoperation
Bellastella et al. 1988	Gewichtsmessungen, RIA	TSH, T3, T4, fT3, fT4	normale TSH, T3, T4- Werte; Abweichungen bei fT3 und fT4; keine Gewichtsunterschiede
Bellastella et al. 1989	Gewichtsmessungen	Körpergewicht	keine Gewichtsunterschiede
Bellastella et al. 1994	Gewichtsmessungen	Körpergewicht	Keine Gewichtsunterschiede
Bellastella et al. 1995	IRMA, RIA	TSH, T3, T4, fT3, fT4, rT3, TBG	keine Veränderungen der Schilddrüsenparameter

*Tabelle 15 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf die Schilddrüse*

*RIA=Radioimmunoassay, TRH=Thyreotropin Releasing Hormone, TSH=Thyreotropin ,  
T4=Thyroxin*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Wurtman et al. 1963	Gewichtsmessung, Assay	Körpergewicht	keine Veränderung des Körpergewichts
Reiter et al. 1971	Gewichtsmessung, Assay	Körpergewicht	keine Veränderung des Körpergewichts
Ronnekleiv et McCann 1975	Gewichtsmessung, Laborwerte	Körpergewicht	Körpergewichtsabnahme
Martino et al. 1980	Gewichtsmessung, RIA	retinales TRH, pankreatisches TRH, hypothalamisches TRH	retinales TRH nachweisbar, neonatal nur nach Lichtexpression, pankreatisches und hypothalamisches TRH nicht durch Deprivation betroffen
Toga 1987	Gewichtsmessung	Körpergewicht	vermindertes Körpergewicht bei im Dunkel aufgezogenen Tieren
Vriend 1989	Laborwerte, Assay	Serum-T4 und -TSH, Hypophysen-TSH	signifikante Reduktion des Serum-T4, normales TSH

### 3.4.6 Eosinophile

Die Auswertung einer fehlenden oder verringerten Lichtperzeption auf die Eosinophilenzahl und deren Rhythmik erfolgte in den ermittelten Studien durch Fluoreszenzmikroskopie (Hollwich und Tilgner 1963, Hollwich und Dieckhues 1966, 1989) sowie durch Laboruntersuchungen des Serums und Urins. Die Untersuchungen zeigen, dass es bei der überwiegenden Zahl der Blinden zu einem Ausbleiben der Eosinopeniereaktion am Vormittag kommt (Hollwich und Dieckhues 1966, 1989), die nach Wiedererlangung der Lichtperzeption innerhalb von fünf Tagen wieder hergestellt wird (Hollwich und Dieckhues 1971, 1989). Bei Untersuchungen an Mäusen zeigten normalsichtige Tiere bei Belichtung einen Eosinophilenabfall, während bei blinden Tieren diese Reaktion ausblieb (Hollwich und Dieckhues 1963).

*Tabelle 16 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf die Eosinophilen*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Hollwich et Dieckhues 1966	Fluoreszenzmikroskopie	Eosinophilenzahl	sinusförmige Sinuskurve mit Minimum um 11h bei normalsichtigen, gestörter Sinusverlauf mit Ausbleiben der "Eosinopenie" am Vormittag
Hollwich et Dieckhues 1971	Laborwerte Serum und Urin	Eosinophilenzahl	Normalisierung der untersuchten Eosinophilen nach Kataraktoperation
Hollwich et Dieckhues 1989	Fluoreszenzmikroskopie	Eosinophilenzahl	Nach Kataraktoperation ausgeprägter morgendlicher Abfall der Eosinophilen

*Tabelle 17– Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf die Eosinophilen*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Hollwich et Tilgner 1963	Fluoreszenzmikroskopie	Eosinophilenzahl	blinde Mäuse zeigen keine Eosinopenie bei Belichtung

### 3.4.7 weitere Stoffwechselfunktionen

In Untersuchungen zu weiteren Stoffwechselfparameter konnte gezeigt werden, dass eine ausbleibende Lichtscheinwahrnehmung beim Menschen (Hollwich 1950, Hollwich und Dieckhues 1971) und bei Ratten (Challet et al. 2004) zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels führt, welcher durch ungehinderten Lichteinfall in das Auge wieder angehoben wird (Hollwich und Dieckhues 1971) und bei Ratten Signifikanz erreicht (Challet et al. 2004).

Hollwich und Dieckhues ermittelten bei Kataraktpatienten eine signifikante Erhöhung des Bilirubins (1971,1974), des Cholesterins und der freien Fettsäuren im Serum, sowie eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Bilirubin im Urin (1971), die sich nach erfolgreicher Katarktoperation auf das Niveau von Normalsichtigen regulierten.

In Untersuchungen zum Leberstoffwechsel lassen sich weitere Bestätigungen der negativen Beeinflussung einer Lichtdeprivation nachweisen. In Tierexperimenten an Mäusen (Hollwich et al. 1966, Hollwich und Dieckhues 1974) ließ sich darstellen, dass die Leber in signifikanter Weise ihren Stoffwechsel dem

Umgebungslicht anpasst mit der Folge, dass es bei Dunkelheit zu einer Herabsetzung ihres Umsatzes kommt.

In Bezug auf den Wasser- und Elektrolythaushalt zeigte sich bei im Dunkeln aufgezogenen Ratten eine nach Wasserzufuhr signifikant verminderte Harnausscheidung und bei Blinden eine zeitliche Umkehrung der Harnausscheidung mit einem Anstieg in der Nacht (Hollwich 1949) und im Doppelbelastungsversuch, wobei hier der Anstieg der nächtlichen Harnmenge positiv korreliert war mit dem Grad der Deprivation (Hollwich 1949). Des Weiteren wurden ein signifikant reduzierter Natrium/Kalium-Quotient mit verringerten Natrium- und erhöhten Kaliumkonzentrationen sowie erhöhte Werte von Kreatinin im Urin nachgewiesen (Hollwich und Dieckhues 1971).

*Tabelle 18 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Menschen auf weitere Stoffwechselfparameter*

*FB=Frühblinde, SB=Spätblinde, LSW=Lichtscheinwahrnehmung*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Hollwich 1949	Laborwerte Urin	Harnmenge und Harnkonzentration nach Doppelbelastung	geringere Tages- und höhere Nachtausscheidung mit höherer Harnmengenausscheidung ohne Anstieg der Harnkonzentration nach Doppelbelastung bei Blinden; Verstärkung bei fehlender LSW
Hollwich 1950	Laborwerte Serum	Blutzuckermessung	6 negative, 1 bedingt negativ, 3 positive Befunde
Hollwich et Dieckhues 1971	Laborwerte Serum und Urin	Calcium, Chlorid Natrium, Phosphat, Eiweiß, Glucose, Kalium, Harnstoff, Cholesterin, freie Fettsäuren, Harnsäure, Kreatinin, Bilirubin	Normalisierung der untersuchten Stoffwechsel- und Hormonparameter nach Kataraktoperation

*Tabelle 19 – Auswirkungen der Lichtdeprivation bei Tieren auf weitere Stoffwechselfparameter*

*LSW=Lichtscheinwahrnehmung*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Hollwich et al. 1966	Medikamentengabe	Sterblichkeit auf Azetonitrilgabe	Signifikante Erhöhung der Sterblichkeit auf Azetonitrilgabe nach Ausschaltung der LSW, Veränderung des Hell-/Dunkelzyklus in Abhängigkeit von der Dauer und bei tageszeitlichen Schwankungen
Hollwich et Dieckhues 1974	Medikamentengabe	Sterblichkeit auf Nembutal- und E605-Injektion	Letalität nach Nembutalinjektion bei Dunkelmäusen signifikant höher und nach E605-Injektion signifikant geringer als bei Hellmäusen

Fortsetzung

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Toga 1987	optische Dichtemessungen	Glucoseverbrauch im Gehirn	Dunkelaufzucht führt zu einer signifikant höheren Glukoseverwertung der visuellen Strukturen aus dem intakten Auge
Challet et al. 2004	Laborwerte	Blutzucker	Blutzucker wird signifikant durch die Aufnahme von Licht erhöht

### 3.5 Zusammenführung der Ergebnisse - Morphologische Veränderungen

#### 3.5.1. Histologische Ergebnisse bei Tieren

Im Rahmen der bei Tieren gewonnenen histologischen Ergebnisse konnten Effekte der visuellen Deprivation im Bereich des Kortex, des Corpus geniculatum laterale und des Colliculus superior gefunden werden. Aufgrund der Häufigkeit der in den Studien untersuchten Sehrinde, liessen sich dort die zahlreichsten Veränderungen im Gegensatz zu den anderen Arealen finden. Bei frühzeitiger unilateraler Deprivation kommt es zu einer Degeneration der Zellen der deprivierten Schichten in Form einer Schrumpfung mit Verkleinerungen der Zellkerne und Kernkörperchen (Wiesel und Hubel 1963, Chow et al. 1973, LeVay und Ferster 1977, von Noorden und Crawford 1978, Ito et al. 2009, Karlen und Krubitzer 2009, Jameie et al. 2010) und einer Zellhypertrophie in nicht deprivierten Schichten (LeVay und Ferster 1977). Die Ausprägung der Zellatrophie verhält sich dabei umso signifikanter, je früher die Deprivation im Leben erfolgt (Wiesel und Hubel 1963, Chow et al. 1973, LeVay und Ferster 1977), je länger sie anhält (von Noorden und Crawford 1978) und je höher der Deprivationsgrad ist (Wiesel und Hubel 1963). Dieses Ergebnis konnte auch bei frühzeitiger bilateraler Deprivation für die Sehrinde und das Corpus geniculatum laterale ermittelt werden (Gyllensten et al. 1966, Goldshmit et al. 2010, Jameie et al. 2010), jedoch nicht für den Colliculus superior. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Kratz et al. (1979), in der keine Zellgrößenunterschiede gesehen wurden.

Weiterhin zeigte sich in der Sehrinde, dass es bei uni- und bilateraler Deprivation mit und ohne Erhalt der Lichtscheinwahrnehmung zu einem Anstieg der neuronalen Dichte in allen kortikalen Schichten (Heumann und Rabinowicz 1982) mit Verminderung des neuronalen Durchmessers und Volumens kommt, wobei

überwiegend langaxonalen Neuronen betroffen sind (Cragg 1975, LeVay und Ferster 1977). Auch Fifková (1970a) erkannte eine solche Dichtezunahme der Neuronen in der Sehrinde und im Corpus geniculatum laterale bei unilateralem Lidverschluss, jedoch nur in den Schichten III-IV.

Argandoña et al. (2003) ermittelten eine Verminderung der Astrozytendichte durch Dunkelaufzucht.

O'Kusky und Colonnier (1982a, 1982b) sahen bei Primaten nur tendenzielle und keine signifikanten Veränderungen von Neuronen und Gliazellen.

Darüber hinaus konnten morphologische Veränderungen an Neuronen für die beiden Abschnitte herausgestellt werden, die für die Aufnahme und Weiterleitung von Signalen zuständig sind, nämlich den Dendriten und Synapsen. Hier zeigten sich bei unilateralem Lidverschluss signifikante Abnahmen der Synapsenzahl (Winfield 1981), des Synapsenvolumens (Fifková 1970b, O'Kusky und Colonnier 1982a, Friedlander et al. 1991) sowie der Synapsendichte (Winfield 1981) und bei uni- und bilateraler Deprivation eine Reduzierung der synaptischen Kontakte (Friedlander et al. 1991, Li und Cline 2010) in Verbindung mit einer verminderten präsynaptischen Reifung (Li und Cline 2010). Im Gegensatz dazu konnten bei bilateraler Deprivation keine signifikanten Auswirkungen auf die kortikale Anzahl und Dichte von Synapsen erkannt werden (Cragg 1975, Winfield 1981, Bakkum et al. 1991, Bourgeois und Rakic 1996). Auch wurde erkannt, dass Dendriten im Bereich der Sehrinde sehr empfindlich auf uni- und bilaterale Deprivation reagieren. Sowohl die Dornengrößen (Friedlander et al. 1991), als auch die Anzahl der dendritischen Dornen (Valverde 1968, Winfield 1981, Goldshmit et al. 2010, Keck et al. 2011, Yu et al. 2011) zeigten hier signifikante Reduktionen und die Fähigkeit, sich bei länger anhaltender Deprivation (Valverde 1968) sowie nach Beendigung innerhalb von Stunden wieder zu regenerieren und ihre Anzahl zu erhöhen (Yu et al. 2011).

Die atrophischen Veränderungen in den beschriebenen Zellparametern führen zu einer Abnahme der grauen und weißen Substanz, die sich nach bilateraler Deprivation mit und ohne Erhalt der Lichtscheinwahrnehmung in einer Verminderung der Dicke (Cragg 1975, Argandoña und Lafuente 1996) und bei uni- sowie bilateraler Deprivation des Volumens der Sehrinde widerspiegelt (Heumann

und Rabinowicz 1982, Karlen et al. 2006, Karlen und Krubitzer 2009). Im Bereich der weißen Substanz kommt es nach Erblindung im Corpus geniculatum laterale abhängig vom Alter des Deprivationseintritts zu einer Verringerung des Gesamtvolumens (Fifková 1970a, Karlen und Krubitzer 2009, Jameie et al. 2010) und einer Verminderung der neuronalen Dichte (Jameie et al. 2010) mit stärkerer Auswirkung in großzelligen Schichten (Ito et al. 2009), während im Bereich der Sehbahn atrophische Veränderungen in Form einer Hypoplasie gesehen wurden (Khater et al. 1972, Cragg 1975).

Für den Bereich der Blutgefäße, als drittem Element der neurogliavaskulären Einheit des ZNS, konnten bei Dunkelaufzucht ein Rückgang der Gefäßdichte in Schicht IV ohne Veränderung des Neuronen/Gefäßquotienten gezeigt werden (Argandoña und Lafuente 1996, 2000).

*Tabelle 20 – Auswirkungen der Lichtdeprivation auf strukturelle Parameter im Gehirn bei Tieren*

*BA=Brodmann Areal, CGL=Corpus geniculatum laterale, FB=Frühblinde, SB= Spätblinde, LSW=Lichtscheinwahrnehmung, GDL=dorsaler Kern des lateralen Kniehöckers, DA= Dunkelaufzucht*

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Wiesel et Hubel 1963	Histologie	Quantitative Messung der Zellgrößen, Zellkerne und Kernkörperchen im Corpus geniculatum laterale	signifikante Verminderung der Zellgrößen, Zellkerne und Kernkörperchen der deprivierten Schichten des CGL in Abhängigkeit vom Alter bei Beginn der Deprivation und der LSW
Gyllensten et al. 1966	Histologie	Messung der Zellkerne und Kerndichten im auditorischen Kortex	FB: Volumenreduktion des Kernmaterials und Zellkerndurchmessers im 2.-3. Monat im Vergleich zu SKT mit anschließender Erhöhung des Volumens in allen kortikalen Schichten. Signifikanz der Schichten II-IV, SB: Volumenzunahme des Zwischenkernmaterials mit Signifikanz in Schicht VI
Valverde 1968	Histologie	Anzahl und Verteilung der dendritischen Dornen der Pyramidenzellen in der Großhirnrinde und auf die kurzen Axone der Sehrinde	Verminderung der mittleren Anzahl der dendritischen Dornen in Lamina III und IV mit Vermehrung und Vergrößerung bei anhaltender Deprivation und Neuausrichtung der Dendriten, Rückgang der Sternzellen in Lamina IV mit vertikaler und horizontaler Ausrichtung
Fifkova 1970 (a)	Histologie, Planimetrie, Dickenmessung	Volumenmessungen des GDL und des Nucleus lateralis posterior aus dem Thalamus durch Planimetrie, Dickenmessung der Sehrinde, Zählung der Zellen und Dornen	Volumenreduktion mit deutlicher Abnahme der Schichtdicke, erhöhte Zelldichte in Schicht III u. IV, Volumenreduktion im unteren Teil des GDL

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 20

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Fifkova 1970 (b)	Histologie	Größenmessung der axosomatischen Synapsen der Sehrinde	Volumenreduktion der axosomatischen Synapsen in allen Schichten des deprivierten Kortex mit überwiegend abgeflachten Vesikel, Synapsen mit runden Vesikeln stärker betroffen
Khater 1972	Histologie, Makroskopie	makroskopische und histologische Untersuchungen des visuellen Komplex	Verkleinerung des Chiasma, Diskontinuität des Sehnerv, völliges Fehlen der Myelinscheiden im Sehnerv mit großen Makrophagen mit saurer Granula, hyperplastischen Astrozyten, Diskontinuität der Nervenfasern im gesamten Bereich der Sehstrahlung, Verdickung des Pia-Arachnoid
Chow et al. 1973	Histologie, Elektrophysiologie	Entwicklung und Verteilung von retinofugalen Nervenzellen	Volumenreduktion des Colliculus Superior und CGL kontralateral zur deprivierten Seite; Einsprossung von ungekreuzten retinofugalen Fasern in den Colliculus superior ipsilateral zur deprivierten Seite
Cragg 1975	Histologie	Analyse der synaptischen Entwicklung, Messung der kortikalen Dicke der Sehrinde und der neuronalen Dichte und des neuronalen Durchmessers	signifikante Erhöhung der neuronalen Dichte und Verminderung des neuronalen Durchmessers, leichte Verminderung der Synapsendichte und der Synapsenzahl in allen Schichten mit Signifikanz nur entlang der Pia mater
LeVay et Ferster 1977	Histologie	Zelldurchmesser der Neuronen in den kortikalen Schichten der Sehrinde	einseitige Deprivation: starke Zellschrumpfung in deprivierten Schichten, besonders betroffen Klasse I-Neuronen im Verhältnis 2:1 zu Klasse II-Neuronen, selektiver Verlust von Klasse I-Neuronen in Relation zu Klasse II-Neuronen, Zellhypertrophie in nicht benachteiligten Schichten; beidseitige Deprivation führte zu einer Erhöhung der relativen Schrumpfung durch länger anhaltende Deprivation, signifikante Abnahme der Zahl an Klasse I-Neuronen
von Noorden et Crawford 1978	Histologie	morphometrischen Messung der Zellen des CGL	Zellschrumpfung im CGL ist proportional zur Dauer des Lidverschluss bei früher vis. Deprivation, bei späterem Beginn der Deprivation erfolgt keine Veränderung der Zellgröße mehr, kleinzellige Schichten im CGL reagieren empfindlicher als die großzelligen, Verschiebung der kortikalen Dominanz zugunsten der sehenden Auges tritt nach nur 1 Woche auf und ist reversibel

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 20

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Kratz et al. 1979	Elektrophysiologie	Entwicklung von geniculaten X- und Y-Zellen	Signifikante Abnahme von Y-Zellen und Zunahme von X-Zellen nach DA, nach Wiedererlangung der LSW keine Regeneration; Zellgrößen verhalten sich indifferent
Winfield 1981	Histologie	Entwicklung der Synapsen in der Sehrinde	Unilateraler Lidverschluss: Rückgang von asymmetrischen Axo-Dörnen und symmetrischen Synapsen bei Langzeitdeprivation. Ebenso Anzahl der Synapsen pro Neuron und Dichte der Synapsen. Neuronendichte leicht erhöht. Kurzfristige Deprivation keine Auswirkungen in Synapsendichte. Bilateraler Lidverschluss: keine degenerativen Auswirkungen auf die Synapsenentwicklung, signifikante Verlangsamung der Synapsendichteentwicklung in den ersten 70 Tagen postnatal, danach Anstieg mit Gipfel bei 110 Tagen
Heumann et Rabinowicz 1982	Planimetrie, Histologie	korticale Volumenmessung, Bestimmung der neuronalen Dichte, der Anzahl der Neuronen, der Gliazellen, der dendritischen Verzweigungen und Dörnen	Erhöhung der neuronalen Dichte in allen kortikalen Schichten von Bereichen 17, 18a und 41 mit stärkerer Ausprägung der supragranulären Schichten II-III gegenüber den Schichten IV-VI. Reversibler Effekt mit Normalisierung der neuronalen Dichte bis zum 180.Tag; kortikales Volumen der bilateral geblendeten Tiere verringerte sich ab dem 30.Tag signifikant. Ergebnisse bei unilateral geblendeten Tieren waren weniger stark ausgeprägt. Die zum geblendeten Auge kontralaterale Hemisphäre wurde stärker von den Veränderungen betroffen als die ipsilaterale
O'Kusky et Colonnier 1982 (a)	Histologie	Anzahl von Neuronen und Synapsen in der primären Sehrinde	keine signifikanten Veränderungen, Anzahl an Neuronen und Synapsen tendenziell verringert, innervierte Schichten des deprivierten Auges größenreduziert mit kleineren Neuronen
O'Kusky et Colonnier 1982 (b)	Histologie	Anzahl von Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia in der primären Sehrinde	keine signifikanten Veränderungen der Anzahl an Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia im BA 17
Dombrowski et McNulty 1984	Histologie	Volumen von Zellkernen, Kernkörperchen, rauem eR, Mitochondrien, Golgi-Apparat und sekretorischen Vesikeln, Messung der Organellenzahl und -größe in Pinealozysten	Volumenreduktion von Zellkern und Kernkörperchen mit deutlicher Zunahme der Organellenzahl und -größe, stärkere Hypertrophie an rauem eR, Golgi-Apparat und sekretorischen Vesikeln bei Pinealozysten der tiefen Schicht, Volumenzunahme des Zellkerns und der Mitochondrien bei weiblichen Tieren

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 20

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Bakkum et al. 1991	Histologie	durchschnittliche Anzahl von Synapsen mit deren durchschnittlichen Längen und die Prozentsätze der a) perforierten postsynaptischen Dichten, b) asymmetrischen und symmetrischen Synapsen, c) dendritischen, spinalen, und somatischen Synapsen, d) Krümmung der Synapsen	keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in allen synaptischen Parametern bei jungen Ratten, verminderte Anzahl der Synapsen in visuellen Bereichen im Erwachsenenalter (Postnataler Tag=56)
Friedlander et al. 1991	Histologie	Struktur von genikulo-kortikalen Axonen im kortikalen BA 18	Verringerung der Dornengröße, der Axonendknöpfchen mit weniger Mitochondrien und der synaptischen Kontakte; Dichte der Axonendknöpfchen gegenüber dem nicht deprivierten Auge erhöht
Benevento et al. 1992	Elektrophysiologie, Histologie	laminären Verteilung von Zellen im BA 17	keine signifikanten Unterschiede bei der laminären Verteilungen von Zellen
Kossel et al. 1995	Histologie, Fluoreszenzmikroskopie	Morphologie der dendritischen Anteile von Nervenzellen im BA 17	Zellgröße, Dornendichte, Dendritenzahl und -radius unverändert bei bedornten Stern- und Pyramidenzellen; bei bedornten Sternzellen sind dendritische Dornen in der Nähe von okulären Dominanzsäulen und zeigen Asymmetrien mit Ausstrahlung zu benachbarten Säulen des nicht deprivierten Auges (ausgeprägter bei Strabismus)
Argandoña et Lafuente 1996	Histologie	Entwicklung von kortikalen Neuronen, Gliazellen und der Gefäßdichte in der Sehrinde	signifikant verringerte kortikale Dicke und Abnahme der Gefäßdichte bei DA
Bourgeois et Rakic 1996	Histologie	Synaptogenese der Sehrinde	Ausbleiben der Umkehrung des Verhältnis von Synapsen auf Dendritenschaft und Dornen in den Unterschichten IV-AB und IV-C
Argandoña et Lafuente 2000	Histologie	Entwicklung der Gefäßarchitektur in der Sehrinde	bei DA-Tieren signifikant verringerte Gefäß- und Neuronendichte, verringerte Gefäßfläche (durchschnittliche Gefäßfläche bei DA-Tieren erhöht) Unterschied des Gefäß-/Neuronenquotients nur während der kritischen Entwicklungsphase mit einer Erhöhung bei den DA-Tieren.
Kahn et Krubitzer 2002	Elektrophysiologie, Histologie	Reorganisation des Neocortex vor Beginn der Etablierung des retinogenikularen Weges	Veränderung der kortikalen Organisation und Architektur, BA 17 kleiner, neue Zone zwischen BA 17 und 18 für die Verarbeitung auditiver und somatischer Eingänge erkannt
Argandoña et al. 2003	Histologie, Immunhistochemie	Astrozytendichte im Kortex Striatum und im retrosplenialen Kortex	Astrozytendichte in der Sehrinde verringert sich ab dem 35. postnatalen Tag

Fortsetzung Tabelle 20

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Karlen et al. 2006	Elektrophysiologie, Histologie	Veränderungen an kortiko-kortikalen und thalamo-kortikalen Verbindungen in der primären Sehrinde	Hypoplasie des BA 17 und Verringerung des durchschnittlichen Prozentsatzes der Zellen vom dorso-lateralen Kniehöcker zum BA 17. Bildung von abnormen Projektionen aus dem Thalamus und Kortex zum BA 17
Ito et al. 2009	Histologie	Strukturelle Veränderungen im visuellen Komplex	Atrophie von Sehnervenkopf, Sehnerv mit Verringerung der Anzahl der Axone und Anzahl und Größe der Neuronen im CGL mit M-Schichten stärker als P-Schichten betroffen
Karlen et Krubitzer 2009	Gewichtsmessungen, Volumenmessung, Histologie	Körpergewicht, Gewichts- und Volumenmessungen der Gehirne, histologische Untersuchung der beiden Hemisphären, des Thalamus, Mittel- und Endhirns	geringeres Volumen und Gehirngewicht, bedingt durch geringere Volumina und Gewichte des Thalamus, Mittel- und Endhirns; Größenreduzierung der LGd/LGv aufgezeigt, V1 vermindert S1 erhöht
Goldshmit et al. 2010	Histologie, Fluoreszenzmikroskopie	Veränderungen in der primären Sehrinde anhand der Verteilung und Gesamtzahl von Zellen	deutliche Reduktion der Parvalbumin-positiven Zellen in allen kortikalen Schichten von V1 und der Calbindin-positiven Zellen in den Schichten II und III; Pyramidenzellen in Schicht V mit geringerer Anzahl an Dendriten und dendritischen Verzweigungen
Jameie et al. 2010	Histologie	Entwicklung des CGL hinsichtlich neuronaler Dichte, Volumens und Größe	Signifikante Abnahme der neuronalen Dichte, des Volumens und der Größe im CGL mit höherer Deutlichkeit bei den permanent Deprivierten
Li et Cline 2010	Histologie	Synaptogenese im Sehzentrum	Synapsen mit verminderter präsynaptischer Reifung, deutlich verringerte Anzahl an Verbindungen, starke Zunahme der kernichten Vesikel pro Axon und Verteilung
Keck et al. 2011	2-Photonenmikroskopie	Anzahl und Dynamik von dendritischen Dornen im Bereich der Netzhaut	Reduktion der Anzahl von inhibitorischen Neuronen und dendritischen Dornen nach visueller Deprivation
Yu et al. 2011	2-Photonen-Bildgebung	Morphologie dendritischer Dornen von Neuronen in der primären Sehrinde	Erhöhung der Umsatzrate bei dendritischen Dornen mit deutlicher Verringerung der Gesamtanzahl nach kurzzeitiger Deprivation, rasche Anpassung an das Ausgangsniveau nach 24h, ursprüngliche und neugebildete Dornen morphologisch unverändert

*Tabelle 21 – Auswirkungen der Lichtdeprivation auf strukturelle Parameter der Zirbeldrüse und den Reproduktionsorganen bei Tieren*

SGOT=Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, SGPT=Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Sorrentino et Benson 1970	Histologie, Gewichtsmessungen	Nebennieren, Hirnanhangsdrüse, Gonaden, Semilunalesikeln, Koagulationsdrüsen, Uterus, Volumenveränderungen von Gonaden und Zirbeldrüse	deutliche Gewichtszunahme der Ovarien mit erhöhter Follikel- und Gelbkörperanzahl, Abnahme des Uterusgewichts, keine Gewichts- und histologischen Unterschiede von Nebenniere, Hirnanhangsdrüse; Gewichtsreduktion von Samenbläschen und Koagulationsdrüsen
Sorrentino et Reiter 1971	Gewichtsmessungen	Körper, Zirbeldrüse und Reproduktionsorgane	Reproduktionsorgane durch visuelle Deprivation signifikant verringert
Satodate et al. 1973	Histologie	Morphologie der Zellen in der Zirbeldrüse	Vermehrung der dunklen Pinealozysten, Verringerung von Organellen und Lipidgranula in hellen und dunklen Zellen
Lin et al. 1975	Histologie, Gewichtsmessungen	Zirbeldrüse und Reproduktionsorgane	leichte Körpergewichtszunahme, drastische Gewichtsverminderung der Reproduktionsorgane, Hypertrophie der Zirbeldrüse, vermehrte und vergrößerte Pinealozysten, stark ausgeprägtes glattes eR
Dixit et al. 1977	Laborwerte, Histologie, Gewichtsmessungen	Körpergewicht, histologische Untersuchung der Gonaden, RNS und Sialinsäure, SGOT und SGPT, Cholesterin, alkalische Phosphatase, Haemoglobin, Haematokrit und Serum-Transaminasen	Gewichtsverlust der Hoden, Epididymes und Seminalvesikeln, Verlust von TypA-Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatischen und Spermien, Hemmung der Synthese der RNS-, Protein- und Sialinsäure in den Hoden, Nebenhoden und Samenbläschen. Cholesterin und alkalische Phosphatase-Aktivität in den Hoden erhöht. Haemoglobin, Haematocrit und Serum-Transaminasen Normal. Histologie der Leber normal, Reduzierte Androgen-Produktion in geringen Mengen von RNS und Sialinsäure in den Hoden und Nebenhoden und verkleinerte Leydigische Zellkerne
Dixit et Sharma 1977	Laborwerte, Histologie, Gewichtsmessungen	Körpergewicht, histologische Untersuchung der Gonaden, RNS und Sialinsäure, SGOT und SGPT, Cholesterin, alkalische Phosphatase, Haemoglobin, Haematokrit und Serum-Transaminasen	atretische Veränderungen in den Follikeln, Stromaödems in der Gebärmutter, Unterbrechung des Sexualzyklus, Hemmung der RNS- u. Proteinsynthese Sialinsäure und Glykogen des Uterus und Vagina, SGOT und SGPT leicht erhöht, normale Werte des Hämatokrit und Haemoglobin

Fortsetzung

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Sanchez-Barcelo et al. 1985	Gewichtsmessungen, Histologie	Körpergewicht, Gewicht von Zirbeldrüse, Samenblase, Prostata, Koagulationsdrüsen, Serumtestosteron	Reduktion von Körpergewicht, Zirbeldrüse, Samenblase, Koagulationsdrüsen; keine Veränderung des Prostatagewichts und des Serumtestosteron

### 3.5.2 Ergebnisse bei Menschen durch bildgebende Verfahren

Im Rahmen der bildgebenden Untersuchungen und statistischen Analysen bei visuell deprivierten Menschen konnten Veränderungen ausgemacht werden, die sich über das gesamte ZNS erstrecken. Dabei treten am deutlichsten degenerative Veränderungen auf, die sich in Form einer Hypoplasie im Bereich der Sehbahn bei Früh- und Spätblinden darstellen und mit stärkerer Ausprägung in der Nähe des Ursprungsortes der Deprivation zu finden sind. Diese wurden in den Studien sowohl ohne Veränderungen der Sehrinde (Büchel et al. 1998, Bernabeu et al. 2009), als auch mit begleitenden Modifikationen in Form von Atrophien gefunden und zeigen sich als Volumenreduktionen der weißen Substanz allein (Shimony et al. 2006, Wang et al. 2013), sowie der grauen und weißen Substanz (Pan et al. 2007, Bridge et al. 2009, Lepore et al. 2010, Li et al. 2013, Frezzotti et al. 2014, Voss et al. 2014, Yang et al. 2014).

Des Weiteren konnten Volumenabnahmen in Arealen des Corpus callosum (Bridge et al. 2009, Lepore et al. 2010, Tomaiuolo et al. 2014), sowie eine Abnahme der neuronalen Dichte in der grauen Substanz bei Spätblinden (Boucard et al. 2009) ermittelt werden.

Volumenzunahmen der weißen und grauen Substanz wurden im sensomotorischen Kortex von FB und SB (Jiang et al. 2015) entdeckt. Coullon et al. (2015) hingegen konnten dort keine Veränderungen bei Geburtsblinden aufdecken. Sie ermittelten jedoch für den pericalcarinen Kortex eine Zunahme der grauen Substanz und der Pyramidenbahn, sowie eine Abnahme der weißen Substanz.

Im Gegensatz dazu konnte bei Spätblinden eine reduzierte weiße Substanz der

Pyramidenbahn im Vergleich zu Frühblinden aufgezeigt werden (Wang et al. 2013). Darüber hinaus wurden bei Frühblinden Zunahmen der kortikalen Dicken in primären und assoziierten visuellen Arealen beobachtet (Bridge et al. 2009, Park et al. 2009, Anurova et al. 2015). Sowie eine Zunahme der kortikalen Dicke bei gleichzeitigem Volumenverlust (Voss und Zatorre 2015).

Bernabeu et al. (2009) konnten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bei Früh- und Spätblinden eine Steigerung von Myo-Inositol erkennen. Auch Coullon et al. (2015) sahen diese Zunahme bei Geburtsblinden neben höheren Werten für Cholin, Glutamat, Glutamine und des Gesamtkreatins.

In PET-Untersuchungen konnten eine Zunahme der Glukosestoffwechselrate im visuellen Kortex bei Frühblinden im Vergleich zu Spätblinden erkannt werden (Wanet-Defalque et al. 1988, Veraart et al. 1990, De Volder et al. 1997).

In einer älteren Untersuchung konnten Büchner und Kukla (1954) durch Röntgenmessungen eine verkleinerte Sella turcica bei Blinden aufzeigen. Die verminderte Größe steht dabei in Abhängigkeit zum Zeitpunkt des Eintritts der Erblindung und zur Größe der noch verbliebenen Lichtscheinwahrnehmung.

Tabelle 22 –Auswirkungen der Lichtdeprivation auf strukturelle Parameter im Gehirn bei Menschen

BA=Brodmann Areal, FB=Frühblinde, Cc=Corpus callosum, DTI=Diffusion Tensor Bildgebung, DTT=Diffusion Tensor Traktographie, fMRT=funktionelle Magnetresonanztomographie, GDL=dorsaler Kern des lateralen Kniehöckers, GS=graue Substanz, LSW=Lichtscheinwahrnehmung, MRT=Magnetresonanztomographie, MRS=Magnetresonanztomographie, PET= Positronenemissions-tomographie, SB=Spätblinde, TBSS=Tract Based Spatial Statistics, VBM=voxelbasierte Morphometrie, WS=weiße Substanz

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Büchner et Kukla 1954	Röntgenmessung	Größe der Sella turcica	Verminderte Sellagröße bei FB, steht in Korrelation zu Deprivationsbeginn und LSW
Wanet-Defalque et al. 1988	PET, MRT	Glukose	höhere Glukoseverwertungsrate der Sehrinde bei FB, keine morphologischen Veränderungen ersichtlich

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 22

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Veraart et al. 1990	PET, MRT	Glukose	höhere Stoffwechselrate der Sehrinde bei FB und Sehenden als bei SB; rel. Glukoseverbrauch geringer in SP mit geschlossenen Augen als bei FB und Sehenden mit offenen Augen, geringste Stoffwechselrate bei SB
De Volder et al. 1997	PET, MRT	Glukose, zerebraler Blutfluss, Sauerstoffverbrauch	erhöhter zerebraler Blutfluss, Sauerstoffverbrauch und Glukoseverwertung im parietookzipitalen und visuellen Kortex
Büchel et al. 1998	MRT, PET, VBM	Strukturelle Veränderungen der Sehrinde, regionaler zerebraler Blutfluss	keine strukturellen anatomische Unterschiede im okzipitalen Kortex zwischen den drei Gruppen
Fleischer 2004	MRT	Volumenveränderungen von kortikalen Arealen	GS im gesamten Kortex reduziert, Seitenventrikelvolumina vergrößert, keine Korrelationen zwischen Alter, Körpergröße, Geschlecht, BMI mit dem Volumen der kortikalen GS, Volumenreduktionen bei frühgeborenen Geburtsblinden
Shimony et al. 2006	DTI, DTT	WS von Sehrinde, Sehstrahlung, Cc, CGL	mikroanatomische Veränderungen der WS im visuellen Kortex und eine abgeschwächte V1/V2-Konnektivität der thalamo-kortikalen Verbindungen bei FB
Pan et al. 2007	MRT, VBM	Volumenveränderungen der GS und WS	reduzierte GS-Volumen im frühen visuellen Kortex bilateral, reduzierte WS-Volumen im optischen Trakt, hinterer Radiation und im rechten vorderen Temporallappen, reduzierte Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit in der suprasellären Zisterne
Bernabeu et al. 2009	MRT, MRS	N-Acetylaspartat, Kreatin, Cholin, Glutamat und Myo-Inositol im okzipitalen Kortex	Steigerung von Myo-Inositol bei Blinden, 4 Blinde mit Optikusatrophie, 3 Blinde mit Abnormalitäten der Augäpfel, im visuellen Kortex keine degenerativen Veränderungen
Boucard et al. 2009	MRT, VBM	Dichte der GS	Dichtereduktion der GS im visuellen Kortex im Bereich der Netzhautläsion bei Spätblinden

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 22

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Bridge et al. 2009	DTI, DTT, VBM, TBSS	FA, Volumenveränderungen der WS und GS	Volumenabnahme der GS im BA 17 und Putamen, Volumenzunahme der GS im mittleren temporalen Gyrus, im oberen frontalen Sulkus, BA 18, Sulcus intraparietalis. Kortikale Dickenzunahme am Sulcus calcarinus. Volumenabnahme der weißen Substanz um das CGL, welches kleiner und formverändert ist. verringerte FA ohne signifikante Volumenreduktion der okzipitotemporalen und okzipitalen Region mit der Sehstrahlung und vorderen Bereiche des Cc.
Park et al. 2009	MRT, VBM	Kortikale Dickenmessung	Geringeres kortikales Volumen und Oberfläche bei Blinden; kortikale Dickenzunahme in Regionen des Sehens und der Augenbewegungen und signifikante Oberflächenreduktion in visuellen Bereichen und angrenzenden Regionen bei KB; kortikale Dickenreduktion im primären visuellen Kortex bei SB
Lepore et al. 2010	MRT, tensorbasierte Morphometrie	Volumenveränderungen anatomischer Gehirnstrukturen	Hypertrophie im BA 17 und 18 bei Blinden (FB>SB), andere Areale zeigen eine Hypertrophie, stärkere Hypertrophie im Isthmus und der nicht-okzipitalen WS, Hypertrophie im Splenium bei FB im Vergleich zu SB
Rombaux et al. 2010	MRT	Volumenveränderungen des Bulbus olfactorius	signifikante Volumenzunahme des Bulbus olfactorius und der Geruchsfunktion bei FB
Li et al. 2013	MRT, DTI, VBM	Volumenveränderungen der WS und GS	GS: Volumenreduktion im linken BA 19, 3, 48 und beidseitigen BA 37 und 20, eine Volumenzunahme im BA 18. WS: Volumenreduktion im linken calcarinen Sulkus, rechten precuneus und beidseitigen unterem frontalen Bereich. Volumenzunahmen im rechten cuneus, rechtem mittleren okzipitalen und linken orbitofrontalen Bereichen. Verminderte FA in der Sehbahn und erhöhte FA im linken mittleren okzipitalen Bereichen und rechtem precuneus
Wang et al. 2013	DTI, VBM, TBSS	FA der WS im Bereich der Sehstrahlung	SB zeigen im Gegensatz zu FB eine Beeinträchtigung der WS und zwar als erhöhte FA in der Pyramidenbahn
Frezzotti et al. 2014	DTI, VBM, TBSS, fMRT	FA der Sehbahn, Volumenveränderungen der GS	reduzierte FA in allen Strukturen der Sehbahn, veränderte Integrität der Faserverbindungen der WS in Form einer Erhöhung der axialen Diffusivität; Volumenreduzierung der GS in verschiedenen Regionen der Gehirnlappen und im Kleinhirn

Fortsetzung Tabelle 22

Autor/Jahr	Untersuchungsmethode	Untersuchte Parameter	Ergebnis
Tomaiuolo et al. 2014	MRT	Morphometrische Veränderungen des Cc	die drei hintersten Abschnitte des Cc zeigen Veränderungen bei Blinden, Reduktion im Splenium und Erhöhung der Landenge und des hinteren Teils des Körpers, konvexer Biegewinkel des Cc
Voss et al. 2014	MRT, VBM	Volumenveränderungen der GS und WS	FB: Zunahme von GS im lingualen Gyrus u. beidseitigem Gyrus fusiformis, Abnahme im linken primären visuellen Bereich u. rechten mittleren okzipitalen Gyrus im Vergleich zu Sehenden. SB: Abnahme GS im oberen, mittleren und unteren okzipitalen Gyrus im Vergleich zu Sehenden u. Abnahme GS in Sehrinde, Gyrus fusiformis, unterer okzipitaler Gyrus im Vergleich zu FB. FB: Zunahme WS im Vergleich zu SB und SKP in Area frontalis u. parietalis. SB/FB: Abnahme WS im okzipitalen Gyrus. SB: Zunahme der WS im rechten Gyrus cuneus im Vergleich zu FB.
Yang et al. 2014	MRT, DBM	Volumenveränderungen anatomischer Gehirnstrukturen	Blinde zeigen Volumenzunahmen im linken BA 19, im hinteren cingulären Kortex und Kleinhirn, Volumenabnahmen im linken BA 17 und 18
Anurova et al. 2015	MRT, fMRT	Messung des Sauerstoffgehalts im Blut nach akustischen Reizen, kortikale Dickenmessung	kortikale Dickenzunahme im okzipitalen und frontalen Bereich, weniger deutlich auch im oberen rechten Scheitellappen und vorderen Gyrus cinguli; primäre Hörregion linksseitig vergrößert; vorderer Anteil des oberen temporalen Gyrus dünner
Coullon et al. 2015	MRT, MRS	Cholin, Glutamat, Glutamine, Myo-Inositol, Gesamtkreatin, Volumen der GS im pericalcarinen Kortex	Geburtsblinde zeigen eine Zunahme der GS im pericalcarinen Kortex und der Pyramidenbahn, eine Abnahme der WS, höhere Werte von Cholin, Glutamat, Glutamine, Myo-Inositol, Gesamtkreatin; sensomotorischer Kortex ist von den Veränderungen nicht betroffen
Jiang et al. 2015	MRT, fMRT	Volumenveränderungen der GS	Blinde mit deutlicher Volumenreduktion der GS der Sehrinde und Volumenzunahmen im sensomotorischen Kortex, Erblindungszeitpunkt korreliert negativ mit dem Volumen der GS
Voss et Zatorre 2015	MRT, VBM	Vergleich der Volumina einzelner Gehirnstrukturen durch anatomische Kovarianzanalyse	FB zeigen eine Verminderung der anatomischen Kovarianz zwischen dem rechten okzipitalen Kortex und der dorsalen Sehstrahlung, eine Erhöhung zwischen dem rechten cuneus und dem linken unteren okzipitalen Gyrus

## 4. Diskussion

### 4.1 Visuelle Deprivation und Melatonin

Melatonin, das Hormon der Zirbeldrüse, wird von den Pinealozyten durch Umwandlung von Serotonin mithilfe zweier Schlüsselenzyme (Arylalkylamin N-Acetyltransferase und Hydroxyindol-O-Methyltransferase) produziert (Arendt et al. 1995, Johnston und Skene 2015). Es trägt entscheidend zur Regulierung der endogenen Hormonausscheidung durch den exogenen Faktor Licht bei Menschen und Tieren bei (Lockley et al. 1997, Bellastella 1998, Lerchl 2002, Johnston und Skene 2015) und steuert den circadianen Rhythmus von Tag und Nacht, indem die Produktion und Sekretion lichtvermittelt über den retino-hypothalamischen Trakt und Nucleus suprachiasmaticus tagsüber eingestellt und nachts aktiviert wird (Lewy und Newsome 1983, Lockley et al. 1997, Korf et al. 1998, Lockley et al. 2007, Johnston 2004). Zusätzlich zur Zirbeldrüse wird Melatonin zu kleinen Anteilen in diversen Geweben und in der Retina produziert (Johnston und Skene 2015). Aufgrund der geringen freigesetzten Substanzmengen erfolgt die Bestimmung mit Hilfe eines Assays. Diese wurde in den Studien durch Messung der Melatoninmetabolite Hydroxyindol-O-Methyl-Transferase (HIOMT) oder 6-Sulfatoxymelatonin durchgeführt, welche für die Synthese bzw. für deren Abbau zuständig sind. Das Hormon Serotonin, welches überwiegend im Magen-Darm-Trakt und zu geringem Anteil in den Nervenzellen vorkommt, dient u.a. der Kontraktion von Blutgefäßen und als Neurotransmitter bei der Signalübertragung in Nervenzellen (Descarries et al. 1990). Die ermittelten Ergebnisse lassen bei Tieren und Menschen eindeutige Effekte erkennen, die durch visuelle Deprivation auf den Melatoninrhythmus und die Melatoninkonzentration ausgelöst werden. Es kam bei Blinden zu einer signifikanten Erhöhung der Melatoninkonzentration (Bellastella et al. 1995), die bei einigen Totalblinden eine Reaktion auf Belichtung zeigte (Czeisler et al. 1995). Weiterhin wurde ein gestörter Melatoninrhythmus (Lewy und Newsome 1983) mit unterschiedlichen Ausprägungen der circadianen Rhythmik nachgewiesen (Lockley et al. 1997, Sack et al. 1992), die bei Totalblinden zum überwiegenden Teil freilaufend sind (Lockley et al. 1997, Skene et al. 1999). Jedoch unterscheidet sich die zyklische Dauer der Melatoninsekretion nicht signifikant zwischen Blinden und Normalsichtigen (Klerman et al. 2001).

Zusätzlich konnte eine Korrelation zwischen dem Melatonin- und Cortisolrhythmus erkannt werden (Skene et al. 1999). Sack et al. (1991) belegten in Ihrer Arbeit, dass die exogene Gabe von Melatonin bei 60% der untersuchten Totalblinden zu einer Normalisierung sowohl des Melatonin- als auch des Cortisolrhythmus führte. In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten beobachtete man sowohl eine signifikante Erhöhung des Melatoninspiegels in der nächtlichen aktiven Phase (Reiter et al. 1971, Jagota et al. 1999), sowie eine signifikante Erhöhung der HIOMT bei geblendeten und durch Dunkelaufzucht gehaltenen Tieren (Wurtman et al. 1963, Reiter et al. 1971). Keine Veränderungen zeigten hingegen die Monoaminoxidase (MAO) durch Dunkelhaltung bei Ratten (Wurtman et al. 1963), und die Melatoninsekretion von geblendeten Ratten nach Veränderungen der Lichtverhältnisse und der Umgebungstemperatur (Adler et al. 1979). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei Ratten die Aktivität der MAO nicht durch die Höhe der Melatoninkonzentration beeinflusst wird, und dass die Melatoninsekretion der Zirbeldrüse durch Retina-vermittelte Lichtperzeption gesteuert wird. Es konnten sowohl signifikante (Wurtman et al. 1963, Ronnekleiv und McCann 1975), als auch nicht signifikante Gewichtszunahmen der Zirbeldrüse detektiert werden (Reiter et al. 1971). Die beobachteten Gewichtszunahmen der Zirbeldrüse bei totalem Lichtentzug könnten dadurch erklärbar sein, dass es zu einer erhöhten Enzymaktivität bei der Produktion von Melatonin mit daraus resultierender Hyperplasie der Pinealozyten kommt (Satodate et al. 1973).

Hinsichtlich der gemessenen Serotonin-Konzentrationen wurden bei Ratten signifikante Verringerungen in der Sehrinde nach bilateraler Blendung ermittelt, während der Colliculus superior und das Corpus geniculatum laterale keine Veränderungen aufwiesen. Bei unilateraler Deprivation kommt es zu signifikanten Erhöhungen in der Sehrinde und auf der kontralateralen Seite im Corpus geniculatum laterale, während im Colliculus superior eine Abnahme des ipsilateralen Anteils beeinflusst wird (Lai et al. 1978). Auch im Hypothalamus bei geblendeten Hamstern zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen, jedoch wurde eine signifikante Zunahme des 5-Hydroxyindolylessigsäure/Serotonin-Verhältnis beobachtet (Vriend 1989). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es in verschiedenen Anteilen des Gehirns zu unterschiedlichen Reaktionen auf visuelle Deprivation kommt und dass die serotoninerge Aktivität im Bereich des

Hypothalamus und Metathalamus unabhängig von der Lichtperzeption verläuft. Die Zunahme des 5-Hydroxyindolyl-essigsäure/Serotonin-Verhältnis könnte wiederum auf eine verstärkte serotoninerge Aktivität mit einer erhöhten Abbaurate von Serotonin durch die Monoaminoxidase (MAO) hindeuten. Allerdings dürfte dies wiederum eine Zunahme von MAO bedingen und steht damit im Gegensatz zu dem Ergebnis der Studie von Wurtmann et al. (1963).

## **4.2 Visuelle Deprivation und Gonaden**

Die Gonaden- und damit die Fortpflanzungsfunktionen werden bei Wirbeltieren über die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse gesteuert (Wuttke 1990, Tsutsui et al. 2012, Yoshimura 2013). Dabei kommt es innerhalb dieser Achse zu einer Ausschüttung von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) im Hypothalamus und weiter auf humoralem Weg zur Stimulation der in der Hypophyse produzierten Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) (Yoshimura 2013, Ubuka et al. 2013). Diese bewirken an den Gonaden die Produktion und Sekretion der Sexualhormone Testosteron, Östrogen und Progesteron (Wuttke 1990, Tsutsui et al. 2012). Zusätzlich wird das Prolaktin der Hypophyse durch Dopamin inhibiert (Grattan 2015) und kann durch das hypothalamische Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) stimuliert werden. Es regt während der Schwangerschaft spezifisch die Milchproduktion an (Vriend 1978, Joseph-Bravo et al. 2015). Die Menge der im Blut zirkulierenden Sexualhormone reguliert über einen Rückkopplungsmechanismus die hypothalamische GnRH-Sekretion, so dass es zur Ausbildung eines hormonellen Regelkreises kommt (Wuttke 1990). Anfang des 21. Jahrhunderts gelang es Tsutsui et al. (2000) zuerst bei Vögeln und danach bei weiteren Wirbeltieren die Existenz eines Gonadotropin-Inhibiting Hormons nachzuweisen, welches die Synthese und Freisetzung der Gonadotropine zu steuern vermag (Tsutsui et al. 2012). Diese Wirkung kann dabei direkt auf die Hypophyse oder indirekt als Hemmung der GnRH-Neurone erfolgen (Tsutsui et al. 2012, Ubuka et al. 2013). Die Untersuchung der Frage, ob und in welchem Ausmaß eine verminderte oder fehlende Lichtperzeption diesen hormonellen Regelkreis beeinflussen kann, erfolgte in den ermittelten Studien anhand der gemessenen Laborparameter von Gonadotropin, Prolaktin und der Sexualhormone, durch Gewichtsmessungen der Reproduktionsorgane sowie

anhand von Beobachtungen bezüglich Menarche, Dauer der Menstruation, Menopause und der Fruchtbarkeit von Frauen. Auch das mit der Reproduktionsfunktion in Beziehung stehende Risiko einer Brustkrebserkrankung (Flynn-Evans 2009) wurde in Beobachtungsstudien ermittelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien lassen den Schluss zu, dass es sowohl bei Tieren als auch bei Menschen zu einer Beeinflussung der Gonaden und der Sexualfunktion durch die Lichtscheinwirkung kommt. Die ausgelösten Reaktionen scheinen dabei abhängig vom Grad der Deprivation und von der Tierart zu sein. Es zeigte sich, dass fehlende und verringerte Lichtperzeption zu einer signifikanten Verminderung des Gonadotropin-Gehaltes im Serum und der Hypophyse bei Hamstern (Vriend 1989), zu einer Verminderung der Gonadotropin-Ausscheidung bei Menschen (Hollwich et al. 1968, Dieckhues 1974) und zu einer veränderten Tagesrhythmik bei Ratten und Menschen (Kinson und Liu 1973, Dieckhues 1974) mit Einpendlung auf Normalwerte bei Wiedererlangung der Lichtscheinwirkung bei Menschen (Hollwich et al. 1968, Dieckhues 1974) führt. Es wurden bei früh erblindeten Totalblinden erniedrigte Grund- und Spitzenwerte von Testosteron und Gonadotropin in Abhängigkeit von Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) / Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) (Bellastella 1987) gefunden, sowie signifikant erniedrigte Testosteronwerte bei Ratten (Kinson und Liu 1973). Bemerkenswert ist bei Ratten jedoch die mit der Dauer der Deprivation einsetzende Normalisierung der Testosteronwerte, die jedoch überwiegend durch eine Phasenverschiebung der Sekretion erreicht wird (Kinson und Liu 1973). Die genannten Studien und insbesondere die von Bellastella et al. (1987) stehen dabei in Gegensatz zu der Studie von Bodenheimer et al. (1973), die keine Veränderungen in den Werten von FSH, LH und Testosteron bei den untersuchten totalblinden Erwachsenen feststellen konnten. Sowohl bei Bellastella als auch bei Bodenheimer erfolgte die Ermittlung der Werte durch einen Radioimmunoassay. Als Erklärung kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Während Bellastella et al. (1987) die Studie an frühblinden Kindern durchführten, untersuchten Bodenheimer et al. (1973) überwiegend spätblinde Erwachsene, so dass dies auf eine Normalisierung der Werte im Erwachsenenalter hindeuten könnte. Ebenso könnte eine verminderte Sensitivität auf Lichtschein bei den Spätblinden vermutet werden. Demgegenüber stehen jedoch die bei spätblinden Kataraktpatienten

gefundenen verringerten Tagesausscheidungen von Gonadotropin (Hollwich et al. 1968, Dieckhues 1974), und die im Tierversuch ermittelte signifikante Verringerung der Produktion und Freisetzung der Gonadotropine (Vriend 1989). Da in der Studie der Gruppe um Bellastella die Messung der Werte nur einmal täglich am Morgen erfolgte, während die Gruppe um Bodenheimer mehrere Messwerte über den Tag verteilt ermittelte, wäre es auch denkbar, dass es zu einer Verschiebung der Tagesrhythmik mit erniedrigten Werten am Morgen gekommen ist. Dieckhues (1974) erkannte zwar eine solche Verschiebung der Tagesrhythmik, jedoch nur für diverse andere Hormonparameter, da er die Gonadotropin-Ausscheidung lediglich anhand eines 24h-Sammelurins bestimmte. Die Möglichkeit, dass die spezifischen Antikörper zur Durchführung des Radioimmunoassay Anfang der siebziger Jahre noch nicht hinreichend sensitiv gewesen sind und daher durch Bodenheimer et al. (1973) keine Veränderungen festgestellt werden konnten, erscheint eher unwahrscheinlich, da Kinson und Liu (1973) mit Hilfe eines Assays verringerte Testosteronwerte bei Ratten identifizierten. Das zu anderen Studien kontroverse Ergebnis von Bodenheimer et al. (1973) kann somit nicht hinreichend erklärt werden, da anscheinend unbekannte Parameter einen Einfluss auf die ermittelten Daten ausgeübt haben.

Warum sich eine gestörte Lichtperzeption negativ auf die Gonaden auswirkt, scheint sich in den letzten Jahren immer mehr aufzuklären. Während Hollwich et al. (1968) und Dieckhues (1974) davon ausgingen, dass es über den „energetischen Anteil der Sehbahn“ zu einer direkten Beeinflussung der GnRH-Sekretion im Hypothalamus kommt, die möglicherweise über eine veränderte Tagesrhythmik vermittelt wird, vermuteten Wurtmann et al. (1963) eine Beteiligung des Melatonins der Epiphyse im Sinne einer Mittlerfunktion. In Tierversuchen an Ratten konnte durch die Gabe von Melatonin ein hemmender Einfluss auf die Entwicklung der Gonaden aufgezeigt werden (Rivest et al. 1987, Olivares et al. 1989, Yilmaz et al. 2000). Andererseits gibt es Studien, die belegen, dass die antigonadalen Effekte nicht allein durch Melatonin ausgelöst werden können (Orts 1977, Shirama et al. 1982). Chowdhury et al. (2010) zeigten in Wachteln, dass Melatonin in der Lage ist, dosisabhängig die Freisetzung von Gonadotropin-Inhibiting Hormone (GnIH) im Sinne einer positiven Korrelation zu steuern, und dass zwischen GnIH und LH eine negative Korrelation besteht. Auch wurde bei

Entfernung der Zirbeldrüse erkannt, dass es zu einer schnelleren Reifung der Gonaden kommt, während es bei Verabreichung von Zirbeldrüsenextrakten von Rindern zu gegenteiligen Effekten kam (Wurtman et al. 1959). Bellastella et al. (2014) geben als mögliche Erklärung eine Hemmung der Melatoninsekretion an. Sie vermuten die Anwesenheit eines zentralen Takt-Gens und weiterer unabhängiger Taktgene mit Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen-Achse, die durch Licht zu einer Expression angeregt werden. Erblindung verursacht demnach einen Anstieg der Plasma-Melatoninkonzentrationen mit einem freilaufenden Rhythmus der Sekretion, die die Hormonausschüttung der Hypophysen-Gonaden-Achse beeinträchtigt, was zu Störungen der Reproduktionsprozesse bei beiden Geschlechtern führt.

Die bei Hamstern gefundene signifikante Verringerung der Prolaktin-Sekretion auf visuelle Deprivation (Blask et al. 1986, Vriend 1989) scheint hingegen bei Ratten keine Auswirkungen zu haben (Ronnekleiv und McCann 1975) oder zu einer signifikanten Erhöhung zu führen (Sartin et al. 1981). Differenzen in den Studien ergaben sich auch hinsichtlich von Gewichtsveränderungen der Reproduktionsorgane bei diesen Tieren. Keine Veränderungen (Reiter et al. 1971) oder nur geringfügige Abnahmen von Hodengewicht und akzessorischen Geschlechtsdrüsen wurden bei erwachsenen geblendeten Ratten (Kinson und Liu 1973, Sartin et al. 1981) aufgezeigt. Im Gegensatz dazu reagieren erwachsene geblendete Hamster mit signifikanten Gewichtsverringerungen ihrer Reproduktionsorgane (Vriend 1989, Dixit und Sharma 1977, Dixit et al. 1977). Da die Prolaktin-Freisetzung einem circadianen Rhythmus unter anderem mit Beeinflussung durch Melatonin unterliegt (Lincoln et al. 2003), könnte vermutet werden, dass es in den Studien von Ronnekleiv und McCann (1975) und Sartin et al. (1981), ausgelöst durch eine Phasenverschiebung, zu zeitlichen Veränderungen der Prolaktin-Freisetzung gekommen ist. Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Effekte bei Ratten und Hamstern könnte ebenso in einer geringeren Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen-Achse bei erwachsenen Ratten durch Veränderungen des Umgebungslichtes zu finden sein. Jedoch wurde auch bei Kindern im präpubertären Alter keine signifikante Einflussnahme auf die Prolaktin-Freisetzung durch Lichtdeprivation nachgewiesen (Bellastella 1987), so dass dies darauf hindeuten könnte, dass die Sekretion von

Prolaktin keiner Beeinflussung durch Melatonin unterliegt. Möglicherweise fanden die bei Hamstern detektierten Veränderungen des Prolaktins über einen Inhibitionsmechanismus statt, welcher bei Menschen und Ratten keiner Regulation durch Licht unterliegt. Hier könnte dem Dopamin als Hauptinhibitor für die Prolaktin-Freisetzung (Grattan 2015) eine Schlüsselrolle zukommen, aber es bedarf einer weiterführenden Forschung, um die komplexen Funktionen, Mechanismen und Wechselwirkungen des Prolaktin für den Organismus aufzudecken.

Im Rahmen von klinischen Beobachtungsstudien wurde versucht zu ermitteln, ob visuelle Deprivation negative Auswirkungen auf die Fortpflanzungsentwicklung besitzt. Die Frage nach dem Beginn der Menstruation (Zacharias und Wurtman 1964, Thomas und Pizzarello 1967) ergab auch hier unterschiedliche Ergebnisse. Während Zacharias und Wurtman (1964), sowie Magee et al. (1970), Lehrer (1981) und Flynn-Evans et al. (2009) Hinweise darauf fanden, dass sich die Menstruation mit abnehmendem Grad der Deprivation früher einstellt, die bei von Geburt an Totalblinden signifikant ist (Flynn-Evans et al. (2009), konnten sowohl Thomas und Pizzarello (1967) keine Unterschiede zwischen Blinden und Normalsichtigen als auch Lehrer (1982) bei Blinden mit und ohne Lichtscheinwahrnehmung (LSW) aufdecken. Hier besteht die Möglichkeit, dass der untersuchte Personenkreis an blinden Frauen (n=26) bei Thomas und Pizzarello (1967) und bei Lehrer (1982) (n=55) zu gering war, um Unterschiede zu erkennen. Jedoch konnte Lehrer (1981) auch bei einem geringen Personenkreis (n= 18) Unterschiede zum Beginn der Menarche zwischen Blinden mit und ohne LSW feststellen. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien von Lehrer könnten darauf zurückzuführen sein, dass das durchschnittliche Eintrittsalter der Erblindung bei den Personen mit erhaltener LSW stark variiert. Während es sich in der Studie aus dem Jahr 1982 bei den Blinden ausschließlich um früh Erblindete handelte, waren in der Studie von 1981 die Blinden mit erhaltener Lichtperzeption spät Erblindete und die Blinden ohne Lichtperzeption früh Erblindete. Ein zum Menschen gegensätzliches Verhalten hinsichtlich der Menarche wurde laut Zacharias und Wurtman (1964) bei Ratten festgestellt. Die betreffende Studie, auf die sich die Autoren beziehen, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht beschafft werden, so dass hierzu keine Aussagen getroffen werden können.

Bezüglich der Menstruationsdauer sah Lehrer (1981) keine signifikante Erhöhung bei Blinden mit erhaltener LSW. Eine beobachtete negativ lineare Korrelation zwischen Alter beim Verlust der LSW und einsetzender Menopause konnte durch ihn in einer weiteren Studie (Lehrer 1982) nicht bestätigt werden. Lehrer (1981) wie auch Flynn-Evans et al. (2009) ermittelten keine signifikanten Unterschiede bei der Fruchtbarkeit zwischen blinden Frauen mit und ohne LSW. Die Problematik, die sich bei Studien stellen könnte, deren Ergebnisse auf Befragungen basieren, liegt möglicherweise in der Subjektivität der gegebenen Antworten begründet. Der Fehlerquotient, der hierdurch gewonnenen Daten dürfte als nicht unerheblich einzuschätzen sein, da die befragten Personen sich bei einem Ereignis, welches Jahre in der Vergangenheit zurückliegt, unbewusst falsch erinnern könnten. Auch könnte bei Personen das Potential vorhanden sein, Fragen zur Sexualität, die für viele einen unangenehmen Charakter aufweisen, bewusst falsch zu beantworten. Die Interpretation der Ergebnisse lässt den Schluß zu, dass es bei Menschen zu einer früher einsetzenden Menarche kommt, je eher der Zeitpunkt der Deprivation erfolgt und je höher der Grad der visuellen Deprivation ist. Die Veränderungen scheinen jedoch keinen Einfluss auf die physiologische Reproduktionsfähigkeit bei Menschen auszuüben.

Die von Stevens (1987) aufgestellte Hypothese, dass die Zunahme des Brustkrebsrisikos zum Teil durch eine starke, langfristige Aufnahme von Lichtreizen während der Nacht ausgelöst wird, führte zu der Vermutung, dass Blinde mit abnehmendem Grad der Lichtperzeption eine geringere Inzidenz für Brustkrebserkrankungen aufweisen. Diese Annahme konnte in diversen Studien belegt werden (Hahn 1991, Feychting et al. 1998, Pukkala et al. 2006, Verkasalo et al. 1999). Obwohl es Hinweise auf eine Mitbeteiligung des Melatonins gibt, bleibt der Mechanismus dieses antikarzinogenen Effektes bis zum heutigen Tag unklar. Studien machen jedoch deutlich, dass Melatonin möglicherweise onkostatistisch (Hill und Blask 1988) und als Antioxidanz (Reiter et al. 1995, Barlow-Walden et al. 1995, Sofic et al. 2005) wirkt, sowie an immunologischen Effekten beteiligt ist (Guerrero und Reiter 1992, Garcia-Maurino et al. 1998).

### 4.3 Visuelle Deprivation und Wachstumshormon

Das übergeordnete Zentralhormon für das Wachstum ist das Growth Hormone (GH) der Hypophyse, welches der Steuerung durch Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) über die hypothalamisch-hypophysäre-Achse unterliegt. Durch Freisetzung vermittelt es die von Insulin-like growth factor 1 und anderen Somatomedinen ausgelösten Wachstumsprozesse vorwiegend im Kindesalter (Wuttke 1990, Hull und Harvey 2014). Dabei wirken sich körperliche Belastung, Stress, Hypoglykämie und Schlaf positiv stimulierend auf die Sekretion aus (Sönksen und West 1979). Eine Hemmung findet unter anderem durch einen hormonellen Regelkreis im Sinne eines Rückkopplungsmechanismus über die im Blut vorhandene Menge von Somatomedinen durch das Somatostatin des Hypothalamus statt (Wuttke 1990, Bloom und Polak 1987). Ob und in welchem Umfang eine verminderte oder fehlende Lichtperzeption diesen Regelkreis beeinflussen kann, erfolgte in den ermittelten Studien anhand der gemessenen Laborparameter von GH und Insulin-like growth factor 1. Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass es sowohl bei Tieren und Menschen zu einer Beeinflussung der Wachstumsentwicklung durch die Lichtscheinwirkung kommt. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine verminderte Wachstumsentwicklung bei Fehlen von Lichtschein (Toga 1987) und eine Wachstumssteigerung bei verlängerten Lichtperioden durch Steigerung der Insulin-like growth factor 1-Produktion erkannt (Taylor et al. 2005).

Durch welchen Mechanismus erfolgt nun diese Beeinflussung? Bei Betrachtung der hormonellen Wirkungskaskade lassen sich mehrere Angriffspunkte dafür herleiten. Einerseits könnte es durch visuelle Deprivation zu einer direkten Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysären Achse kommen mit Beeinträchtigung der GH-Freisetzung, wie Bellastella et al. (1990) vermuten, andererseits ist auch eine indirekte Beeinflussung der peripheren Stimulatoren oder Inhibitoren denkbar. Da in der Studie von Bellastella et al. (1990) die Gabe von Arginin, welches die Somatostatinfreisetzung hemmt, keine Unterschiede zwischen Normalsichtigen und Blinden im Anstieg der GH-Werte zu verzeichnen waren, während die Stimulation mit L-Dopa zu einem verminderten Anstieg der GH-Sekretion führte, kann bei Blinden auf eine geringere Ansprechbarkeit der dopaminergen Rezeptoren im Bereich des Hypothalamus oder der Hypophyse

geschlossen werden und umgekehrt auf einen intakten Mechanismus des Somatostatins als Growth Hormone-Inhibiting-Hormone. Aus den ermittelten und weiter unten im Text beschriebenen Studien lässt sich zudem ableiten, dass es bei fehlender/verringertes LSW zu einem Absinken des Cortisolspiegels im Plasma kommt (Hollwich und Dieckhues 1971, Dieckhues 1974, Vriend 1989). Hollwich und Dieckhues (1971) bezeichnen diesen Effekt als „hypophysäre Nebennierenrindeninsuffizienz“. Barkan et al. (2000) konnten nachweisen, dass ein Cortisolmangel zu einer verminderten Ausschüttung an GH mit niedriger GH-Amplitude führt, und vermuten, dass dies die Folge einer verstärkten hypothalamischen Somatostatinsekretion ist. Infolge dessen könnte ein Absinken des Cortisolspiegels möglicherweise eine hemmende Wirkung auf die GH-Sekretion der Hypophyse vermitteln. Ein weiterer Faktor wäre die Beeinträchtigung des Zuckerhaushaltes durch eine „dysharmonische Insulinausschüttung“ (Hollwich 1950), wodurch hyperglykämische Zustände ausgelöst werden, die die GH-Sekretion hemmen. Dagegen dürfte jedoch die Ermittlung von normalen Basalwerten bei Insulin-like growth factor 1 und GH durch Bellastella et al. (1990, 1994) sprechen, weil laut Sönksen und West (1979) eine Hyperglykämie zu einem Absinken der basalen GH-Werte führt. Auch konnten Krieger und Glick (1971) nachweisen, dass eine insulinvermittelte Hypoglykämie eine normale GH-Antwort auslöst. Ebenso wird dem Melatonin aufgrund seiner durch Erblindung veränderten circadianen Sekretionsrhythmen eine hemmende Wirkung auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse zugeschrieben (Yoshimura 2013). Die in Tierversuchen aufgezeigten Ergebnisse lassen zumindest eine Mitbeteiligung an der Steuerung der GH-Sekretion als sehr wahrscheinlich erscheinen. Sorrentino et al. (1971) konnten aufzeigen, dass eine Abnahme der GH-Freisetzung bei blinden Nagern durch Entfernung der Zirbeldrüse gehemmt wird. In einer weiteren Studie gelang es Chowdury et al. (2008) an Fröschen nachzuweisen, dass Melatonin ein GH-Releasing Peptide induziert, welches die Freisetzung von GH und Prolaktin stimuliert. Kasuya et al. (2008) demonstrierten, dass bei Rindern die nächtliche kurzzeitige Belichtung zu einer signifikanten Abnahme sowohl der Melatonin- als auch der GH-Werte führt, und in einer weiteren Arbeit, dass die Injektion von Melatonin in den dritten Ventrikel des Hypothalamus eine deutliche Erhöhung der GH-Werte auslöst (Kasuya et al.

2006). An Fischen konnten Falcon et al. (2003) wiederum zeigen, dass Melatonin eine direkte Wirkung auf die Hypophyse über Melatoninrezeptoren ausübt und dosisabhängig sowohl eine GH- als auch Prolaktin-Antwort induzieren kann. Bei an Menschen durchgeführten Studien erscheint die Datenlage jedoch kontrovers. Es wird sowohl berichtet, dass die exogene Gabe von Melatonin zu einer Erhöhung der GH-Sekretion (Smythe und Lazarus 1974, Valcavi et al. 1993) durch Hemmung der Somatostatinfreisetzung führt (Valcavi et al. 1993), als auch, dass es zu keiner oder nur geringen Vermittlung einer GH-Antwort kommt (Wright et al. 1986, Waldhauser et al. 1987, Kostoglou-Athanassiou et al. 1998). Stattdessen wurden hier eine erhöhte Prolaktin-Freisetzung (Waldhauser et al. 1987, Kostoglou-Athanassiou et al. 1998) und verstärkte Spitzenwerte von Cortisol ermittelt (Kostoglou-Athanassiou et al. 1998). Möglicherweise stellt bei diesen Studien die zugeführte Melatondosis den entscheidenden Faktor für die Auslösung einer GH-Antwort dar. Während eine Melatoningabe ab 10mg und mehr eine GH-Antwort provozierte, erwies sich eine geringere Dosis als indifferent für die GH-Sekretion. Ob diese, mit Provokationsuntersuchungen detektierten Ergebnisse auch der Realität im unbehandelten Organismus entsprechen, dürfte fraglich sein.

Die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei den GH-Basalwerten von Dieckhues (1974) und Bellastella (1990) gefunden wurden, lassen sich nur vage durch eine unterschiedliche Spezifität der verwendeten Assays erklären, da in beiden Gruppen die untersuchten Patienten aus Früh- und Spätblinden mit vorhandener und fehlender LSW und einem Durchschnittsalter von ca. 40 Jahren bestanden. Bedeutungsvoll hinsichtlich der Beeinflussung der LSW auf eine GH-Antwort präsentieren sich hier jedoch die durch Dieckhues (1974) aufgezeigten und veränderten Werte nach Kataraktoperation mit Angleichung an normalsichtige Personen. Die von Bellastella (1994) ermittelten normalen Werte von Insulin-like growth factor 1 bei blinden Erwachsenen dürften sich hingegen in Einklang mit der Studie von 1990 bringen und daraus ableiten, dass es im Erwachsenenalter zu einer Normalisierung des GH-Stoffwechsels kommt. Weitere Forschung ist notwendig um diese Frage zu klären.

Unstrittig dürfte die kongruente Beobachtung einer geringeren Körpergrößenentwicklung in Abhängigkeit des Grades der Lichtdeprivation sein

(Marshall und Swan 1971, Toga 1987, Bellastella et al. 1989 u. 1994, Flynn-Evans et al. 2009). Als Erklärung käme unter anderem die gestörte Tagesrhythmicität mit geringerer GH-Ausschüttung bei Blinden in Betracht, würde jedoch nicht erklären, warum diese Beeinflussung beim weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt ist. Da sich das Körperwachstum als ein multifaktorielles Geschehen darstellt, unter Einbeziehung der Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Nebennieren- oder Gonadenfunktion, dürfte dort der Ansatz für das sensitivere Verhalten auf die Verringerung der Lichtstärke bei Mädchen zu finden sein.

Auf welchen Wegen eine Lichtdeprivation zu den geschilderten Veränderungen führt, konnte bisher nicht abschließend herausgefunden werden und bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Eine Wirkungskaskade, die auf komplexen Beeinflussungen verschiedener endokriner Hormone untereinander, möglicherweise gesteuert durch die veränderte Rhythmik und Suppression des Melatonins, beruht, erscheint wahrscheinlich.

#### **4.4 Visuelle Deprivation und Cortisol**

Die zum Endokrinium zählende Nebennierenrinde bildet in ihren Anteilen verschiedene Hormone, von denen das Cortisol aufgrund seines Einflusses auf diverse Stoffwechselprozesse im Körper als das möglicherweise Bedeutsamste anzusehen ist. Die Sekretion ihrer Hormone erfolgt im Rahmen eines Regelkreises, indem das Corticotropin-Releasing Hormone des Hypothalamus das adrenocortikotrope Hormon (ACTH) der Hypophyse aktiviert, welches wiederum an der Nebennierenrinde die Drüsenhormone freisetzt (Kalsbeek et al. 1996). Durch einen Rückkopplungsmechanismus steuern die Drüsenhormone am Hypothalamus und der Hypophyse die Sekretion von Corticotropin-Releasing Hormone und ACTH (Kalsbeek et al. 1996). Die Beeinflussung dieses Regelkreises durch fehlende oder verminderte Lichtperzeption erfolgte in den ermittelten Studien durch Messung des Serumcortisols und dessen Ausscheidungsprodukte. In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich eine mittelbare Auswirkung der Lichtscheinwirkung auf die Nebennierenrindentätigkeit bei Menschen und Tieren anhand der gefundenen signifikanten Verringerungen des Cortisols im Plasma bei Spätblinden mit erhaltener Lichtscheinwahrnehmung (Hollwich und Dieckhues 1971, Dieckhues 1974) und bei blinden Hamstern

(Vriend 1989), sowie der signifikant veränderten Tagesrhythmizität des Cortisols von Früh- und Spätblinden mit und ohne Lichtscheinwahrnehmung (Krieger und Rizzo 1971, Bodenheimer et al. 1973, D'Alessandro et al. 1974, Dieckhues 1974, Sack et al. 1992, Skene et al. 1999). Im Gegensatz dazu fanden Belastella et al. (1988) normale Plasmacortisolwerte und Migeon et al. (1956) durch Messung des 17-Hydroxycorticosteroid keine Unterschiede in der Tagesrhythmik durch ausbleibende Lichtwirkung bei Totalblinden, obwohl sie eine Reduzierung in der Amplitude des 17-Hydroxycorticosteroid beobachteten. Diese abweichenden Ergebnisse lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt nur unzureichend mit einer Beeinflussung des Cortisols durch den Melatoninrhythmus erklären. Beim Menschen und bei tagaktiven Säugetieren zeigt die Sekretion von Cortisol eine ausgeprägte Rhythmik mit Maximalwerten am frühen Morgen und niedrigen Werten in der frühen Nacht (Migeon et al. 1956, Krieger und Rizzo 1971, Krieger 1975, Kalsbeek et al. 1996, Skene et al. 1999). Die Steuerung dieser Rhythmik erfolgt lichtvermittelt über die Augen und den retino-hypothalamischen Trakt zum Nucleus suprachiasmaticus, der als zentraler Taktgeber der circadianen Rhythmik bekannt ist (Moore und Eichler 1972, Yoshimura 2013, Johnston und Skene 2015), und über efferente Bahnen diverse Kerne des Hypothalamus (Bellastella et al. 1999) und die Zirbeldrüse (Arendt et al. 1995) beeinflusst. Orth und Island (1969) konnten hierzu aufzeigen, dass eine zeitliche Veränderung der Lichtexpression eine Phasenverschiebung des Cortisolrhythmus in Normalsichtigen zu induzieren vermag. Dieses Ergebnis lässt wiederum eine Mitbeteiligung oder Beeinflussung des Melatonins auf den Cortisolrhythmus vermuten und wurde in diversen Studien überprüft. Sack et al. (1991) konnten in einer Doppel-Blind-Studie an fünf Totalblinden mit freilaufenden Melatoninrhythmen nachweisen, dass die exogene Gabe von Melatonin sich nicht nur auf die Melatoninrhythmen auswirkt, sondern auch eine Mitnahme der freilaufenden Cortisolrhythmen zur Folge hat. Lockley et al. (2000) und Hack et al. (2003) konnten in Placebo-kontrollierten Blindstudien bei Totalblinden die Effekte einer Verabreichung von Melatonin auf den Cortisolrhythmus darstellen. In beiden Studien wurde bei der Mehrzahl der Probanden eine Normalisierung der Rhythmen, in Abhängigkeit von der jeweiligen Phase bei Verabreichung des Melatonins, festgestellt. Hack et al. (2003) präsentierten weiterhin, dass sich nach Absetzen des Melatonins abermals ein

freilaufer Cortisolrhythmus einstellte. Fischer et al. (2003) wiesen in einer Doppel-Blind-Studie an 12 Totalblinden mit Schlafstörungen und freilaufer Cortisolrhythmen nach, dass bei Substitution von Melatonin eine Beeinflussung der Hypophysen-Nebennierentätigkeit durch Normalisierung der Werte von ACTH und Cortisol im Plasma mit Unterdrückung während der frühen und einem Anstieg in der späten Schlafphase erfolgte, während die Verabreichung eines Placebos keine Effekte hatte. Melatonin scheint somit die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse zu beeinflussen und für eine physiologische Sekretion von ACTH/Cortisol verantwortlich zu sein. Möglicherweise kommt es bei einem Teil der Blinden zu keiner Phasenverschiebung des Melatoninrhythmus, so dass deshalb die Tagesrhythmik des Cortisols nicht beeinflusst wird.

Die Beteiligung eines weiteren Faktors am Cortisolrhythmus konnten Kalsbeek et al. (1996) bei Ratten aufzeigen. Ihnen gelang es darzustellen, dass Vasopressin der Transmitter im Nucleus suprachiasmaticus ist, welcher im paraventriculären Kern des Hypothalamus die Ausschüttung des Corticotropin-Releasing Hormones und somit die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse inhibierend beeinflusst. Auf welchen Wegen die Wirkungskaskade erfolgt, ist z.Zt. noch in Erforschung. Es erscheint jedoch naheliegend, dass das Melatonin am Mechanismus der Vasopressinsekretion beteiligt ist. Juszczak et al. (2014) konnten hierzu bei in vivo-Untersuchungen an Ratten nachweisen, dass bei Darreichung physiologischer Konzentrationen von Melatonin die Vasopressin-Sekretion über MT1-Rezeptoren signifikant inhibiert wird.

#### **4.5 Visuelle Deprivation und Schilddrüsenfunktion**

Die Funktion der Schilddrüse besteht in einer Steigerung von Stoffwechselprozessen im Organismus und wird über die hypothalamisch-hypophysär-thyroidale Achse gesteuert. Hierbei kommt es durch das Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) des Hypothalamus vermittelt zur Ausschüttung des Thyreotropins (TSH) der Hypophyse und nachfolgender Stimulation des Thyreoglobulins der Schilddrüse, welches zu Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) umgewandelt wird (Moran und Chatterjee 2015). Nur ein kleiner Teil dieser Hormone liegt im Plasma in freier Form vor, während der überwiegende Teil an Transportproteine wie das Albumin und Thyroxin-bindendes Globulin (TBG)

gebunden wird (Wuttke 1990). Die Menge der ausgeschütteten Hormone greift regulierend über einen Rückkopplungsmechanismus im zentralen Nervensystem (ZNS) auf die weitere Bereitstellung von TRH und TSH ein (Wuttke 1990, Moran und Chatterjee 2015). Ob und in welchem Ausmaß eine verminderte oder fehlende Lichtperzeption diesen Regelkreis beeinflussen kann, wurde in den ermittelten Studien anhand der gemessenen Laborparameter von TRH, TSH, TBG, T3, T4, freiem Triiodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4) untersucht.

Während bei frühblinden Kindern deutliche Erhöhungen der fT3- und fT4-Werte bei ansonsten physiologischen Schilddrüsenparametern und Plasmacortisol festgestellt wurden (Bellastella et al. 1988), zeigten Frühblinde im Erwachsenenalter keine Veränderungen der Schilddrüsenparameter (Bellastella et al. 1995). Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass es bei Frühblinden im vorpubertären Alter in Abwesenheit von Lichtperzeption entweder zu einer „vorübergehenden Dysregulation im TSH-Rückkopplungsmechanismus“ (Bellastella et al. 1999) oder zu einer vorübergehenden „Schilddrüsenhormonresistenz“ (Moran und Chatterjee 2015) kommen könnte, die jedoch im Erwachsenenalter reversibel sind (Bellastella et al. 1995, 1999). Bellastella et al. (1999) vermuten, dass der hormonelle Regelkreis im Kindesalter aufgrund von Veränderungen der Melatoninsekretion beeinflusst wird und sich diese nach der Pubertät stabilisieren. Die ermittelten Normalwerte von TRH und TSH sprechen dagegen für keine direkte Wirkung des Melatonins auf die hypothalamisch-hypophysäre-Achse. Im Gegensatz dazu ermittelte Dieckhues (1974) bei spätblinden Kataraktpatienten eine signifikante Verringerung der Tagesrhythmik und Sekretion von T4, während TBG keinen Veränderungen unterworfen war. Nach Kataraktoperation erfolgte eine Angleichung des T4 an Normalwerte. Auch in Tierexperimenten bei geblendeten Hamstern wurde eine signifikante Reduktion von T4 (Vriend 1989) und bei im Dunkeln aufgezogenen Ratten eine Hemmung des retinalen TRH festgestellt, während das hypothalamische TRH keine Abweichungen zeigte (Martino et al. 1980). Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Gegensatz zu der Studie von Bellastella et al. (1995) und lassen vermuten, dass die Abwesenheit von Licht im Erwachsenenalter zu einer Hemmung entweder der TSH- oder der T4-Freisetzung durch Melatonin führt. Jedoch zeigt im Gegensatz dazu eine ältere tierexperimentelle

Untersuchung von Santo (1934) an Mäusen eine durch visuelle Deprivation ausgelöste Veränderung der normalen Schilddrüsentätigkeit im Sinne einer Hochregulierung mit deutlicher Verminderung von gespeichertem radioaktiven Jod bei geblendeten im Vergleich zu sehenden Mäusen. Dies wiederum kann als eine Aktivierung des TSH der Hypophyse durch Hemmung der Lichtscheinwahrnehmung interpretiert werden. Für eine Beeinflussung der hypophysär-thyroidalen-Achse durch Melatonin sprechen die Studien von Vriend (1978) und Vaughan et al. (1982), bei denen die durch Erblindung ausgelösten Veränderungen auf die Schilddrüsenparameter durch Entfernung der Zirbeldrüse aufgehoben wurden.

Die Ergebnisse der recherchierten Studien lassen vermuten, dass zumindest beim Menschen die Funktion der Schilddrüse durch fehlende oder verringerte Lichtperzeption nicht signifikant beeinträchtigt wird, es jedoch in Abhängigkeit vom Alter und Zeitpunkt der Deprivation zu Veränderungen der messbaren Laborparameter kommt. Bei Tieren hingegen, deren saisonale Reproduktion durch Änderungen der tageszeitlichen Lichtperiodik reguliert wird, gilt es als wahrscheinlich, dass es zu einer zentralen Beeinflussung der TSH-Freisetzung mit Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion und einer negativen Rückkopplung auf die Reproduktionsfunktionen kommt (Vriend 1978, Yoshimura 2013, Nakane und Yoshimura 2014). Das Steuerungshormon dieses Mechanismus dürfte zumindest bei Säugern das Melatonin darstellen (Vriend 1978, Yoshimura 2013, Nakane und Yoshimura 2014). Aufgrund der stark voneinander abweichenden Ergebnisse erscheinen weitere Forschungen notwendig zu sein, um den Wirkungsmechanismus des Lichtscheins auf die Schilddrüsenfunktion bei Menschen und Tieren zu klären.

#### **4.6 Visuelle Deprivation und Eosinophilenzahl**

Die im Blut vorhandenen eosinophilen Granulozyten weisen ein ausgeprägtes circadianes Verhalten mit sinusförmigem Verlauf und geringen Werten am Vormittag sowie Maximalwerten in der Nacht auf (Hollwich und Tilgner 1963, Hollwich und Dieckhues 1966). Die Auswertung einer fehlenden oder verringerten Lichtperzeption auf die Eosinophilenzahl und deren Rhythmik erfolgte in den ermittelten Studien sowohl durch Fluoreszenzmikroskopie (Hollwich und Tilgner

1963, Hollwich und Dieckhues 1966, 1989) als auch durch Laborwertbestimmung im Blut (Migeon et al. 1956). In den Untersuchungen zeigte sich, dass es bei der überwiegenden Zahl der Blinden zu einem Ausbleiben der Eosinopeniereaktion am Vormittag kommt (Hollwich und Dieckhues 1966, 1989), die nach Wiedererlangung der Lichtperzeption innerhalb von fünf Tagen wieder hergestellt wird (Hollwich und Dieckhues 1989) und dass es bei Nachtarbeitern zu einer Phasenverschiebung der Eosinopeniereaktion kommt (Migeon et al. 1956). Auch Kresbach und Rabel (1954) konnten bei Ratten sowie Appel und Hansen (1952) an total erblindeten Menschen und geblendeten Hunden diesen veränderten Rhythmus der Eosinophilen mit Ausbleiben der Eosinopeniereaktion am Vormittag nachweisen. Ferner ließen tierexperimentelle Untersuchungen erkennen, dass blinde Mäuse im Vergleich zu Menschen einen um 180° verschobenen Rhythmus haben, und sich durch Intensivierung der Lichtstärke eine Eosinopeniereaktion nur bei sehenden Mäusen auslösen ließ (Hollwich und Tilgner 1963). Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass das Verhalten der Eosinophilen sowohl durch die Tag-/Nachtperiodik als auch durch die Glukokortikoidausschüttung der Nebennierenrinde beeinflusst wird (Migeon et al. 1956, Hollwich und Tilgner 1963, Hollwich und Dieckhues 1966, 1967). Lichtvermittelt dürfte es im Hypothalamus zu einer Ausschüttung von Corticotropin-Releasing Hormone, mit Freisetzung des ACTH's der Hypophyse und nachfolgender Glukokortikoidausschüttung der Nebennierenrinde kommen. Ein Anstieg der Glukokortikoide im Blut bewirkt wiederum eine Abnahme der Zahl der Bluteosinophilen. Dass die Hypophyse an der Eosinophilenreaktion beteiligt ist, konnte durch Substitution von Adrenocortikotropem Hormon sowohl durch Hollwich und Dieckhues (1967) bei Blinden, als auch durch Stewart et al. (2011) und Abraham et al. (2009) bei normalsichtigen Pferden aufgezeigt werden, die dadurch einen Abfall der Eosinophilenzahlen induzieren konnten. Für eine regulatorische Mitbeteiligung durch weitere hormonelle Mechanismen scheint es derzeit keine Anhaltspunkte zu geben.

#### **4.7 Visuelle Deprivation und weitere Stoffwechselfunktionen**

Im Rahmen der ermittelten Studien konnten weitere Einflussnahmen einer gestörten Lichtperzeption auf diverse Stoffwechselfunktionen des Organismus dargestellt werden. Diese betrafen den Wasser- und Elektrolythaushalt sowie den

Glukose- und Leberstoffwechsel.

In welchem Umfang sich eine verminderte Lichtperzeption auf den Wasser- und Elektrolythaushalt auswirkt, zeigte sich bei im Dunkeln aufgezogenen Ratten durch eine nach Wasserzufuhr signifikant verminderten Harnausscheidung und bei Blinden durch eine zeitliche Umkehrung der Harnausscheidung mit einem Anstieg in der Nacht (Remler 1948, Hollwich 1949) und im Doppelbelastungsversuch, wobei der Anstieg der nächtlichen Harnmenge positiv korreliert war mit dem Grad der Deprivation (Hollwich 1949). Sowohl Jores (1934) als auch Remler (1948) konnten in ihren Untersuchungen bei Blinden feststellen, dass diese im Vergleich zu Normalsichtigen eine veränderte 24h-Rhythmik der Wasserausscheidung im Sinne einer Angleichung der Tages und Nachtwerte aufweisen und die Abweichungen zu Normalsichtigen mit dem Grad der Deprivation zunehmen. Weiterhin konnte Jendralski (1951) im Rahmen einer klinischen Beobachtung die Regulierung der Störung des Wasserhaushalts bei einem Kataraktpatienten mit Diabetes insipidus durch erfolgreiche Kataraktoperation und Wiederherstellung des ungehinderten Lichteinfalls über die Augen präsentieren. Des Weiteren wurden ein signifikant reduzierter Natrium/Kalium-Quotient mit verringerten Natrium- und erhöhten Kaliumkonzentrationen sowie erhöhte Werte von Kreatinin im Urin nachgewiesen (Hollwich und Dieckhues 1971). Die Ergebnisse hinsichtlich der Stoffwechselfparameter im Serum und Urin deuten trotz der schwachen Studienlage, jedoch im Kontext der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse darauf hin, dass es bei fehlender Lichtscheinwahrnehmung zu einem sekundären Hypoaldosteronismus kommt, welcher vermutlich durch eine verminderte Ausschüttung von ACTH der Hypophyse ausgelöst wird. Jedoch erfolgte bei Hollwich und Dieckhues (1971) die Ermittlung der Werte nur durch eine einzige Probe, wodurch eine eventuell bei den Blinden eingetretene Phasenverschiebung der Sekretion unberücksichtigt bleibt. Eine Beteiligung des Melatonins an der Steuerung der Harnausscheidung erscheint wiederum wahrscheinlich, da in mehreren Wirbeltieren spezifische Melatoninrezeptoren im Bereich der basolateralen Membran des proximalen Tubulus der Nieren gefunden wurden (Song et al. 1997). Darüber hinaus zeigte sich, dass es bei Hamstern nach Verabreichung von Melatonin zu einem signifikanten Absinken des Natrium/Kalium-Quotienten und der Osmolalität im Urin sowie des Plasmaspiegels

des antidiuretischen Hormons kam (Richardson et al. 1992). Die bei Blinden beobachtete zeitliche Umkehrung der Harnausscheidung könnte somit die Folge eines verringerten Spiegels des antidiuretischen Hormons in der Nacht sein, welcher durch eine Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus von Cortisol und Melatonin zustande kommt.

Die Regulation des Glukosehaushalts erfolgt überwiegend durch die Hormone des Pankreas und die Glukokortikoide. Ob es zu einer Beeinflussung dieses Regulationssystems durch fehlenden Lichtschein kommt, wurde in den gefundenen Studien durch Messung des Blutzuckers im Serum (Hollwich 1950, Hollwich und Dieckhues 1971, Challet et al. 2004), durch Positronenemissionstomographie (PET)-Messung im Gehirn (Wanet-Defalque et al. 1988, Veraart et al. 1990, DeVolder et al. 1997) und durch Radiographie (Toga 1987) ermittelt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine ausbleibende Lichtscheinwahrnehmung beim Menschen (Hollwich 1950, Hollwich und Dieckhues 1971) und bei Ratten (Challet et al. 2004) zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels führt, welcher durch ungehinderten Lichteinfall in das Auge wieder angehoben wird (Hollwich und Dieckhues 1971) und bei Ratten Signifikanz erreicht (Challet et al. 2004). Laut Hollwich (1950) kommt es durch fehlenden Lichtschein zu einer Dysharmonie der insulinproduzierenden Zellen im Pankreas aufgrund einer fehlenden oder verminderten zentralen vegetativen Steuerung des Hypothalamus. Die Ursache könnte in einer negativen Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse liegen, wodurch es zu verminderten Plasmacortisolspiegeln kommt (Hollwich und Dieckhues 1971). Das Cortisol kann nun seinerseits nicht mehr in ausreichendem Maße durch Stimulation der Glukoneogenese regulierend auf den Blutzuckerspiegel eingreifen. Denkbar wäre auch, dass der Organismus die Glukose für Zellen des Gehirns bereitstellt, da bei Frühblinden und blinden Ratten ein erhöhter Stoffwechselbedarf an Glukose in okzipitalen Bereichen als bei Normalsichtigen nachgewiesen werden konnte (Toga 1987, Wanet-Defalque et al. 1988, Veraart et al. 1990, DeVolder et al. 1997). Dagegen spricht jedoch die bei Spätblinden gefundene signifikante Verringerung der Glukoseverwertung in der Sehrinde (Veraart et al. 1990).

Die Leber ist die größte Drüse und Zentralorgan der Stoffwechselforgänge des Körpers. Den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Lichtperzeption und

einem intakten Leberstoffwechsel gelangen Hollwich und Dieckhues (1971, 1974). Sie ermittelten bei Blinden und Kataraktpatienten eine signifikante Erhöhung des Bilirubins (1971,1974), des Cholesterins und der freien Fettsäuren im Serum, sowie eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Bilirubin im Urin (1971). Die Tatsache, dass sich diese Parameter nach erfolgreicher Operation bei den Kataraktpatienten auf das Niveau eines Normalsichtigen regulierten, deutet auf eine Abhängigkeit der Leberfunktion von einer ungehinderten Lichtwahrnehmung hin. Obwohl die Anzahl der ermittelten Studien recht gering erscheint, ist aufgrund des umfangreichen Patientengutes (n=110, n=150) und der Qualität der Studien von einer hohen Aussagekraft auszugehen. Eine weitere Bestätigung der negativen Beeinflussung des Leberstoffwechsels durch Lichtdeprivation erfolgte anhand einer Substitution von toxisch wirksamen Medikamenten in Beobachtungsstudien an Mäusen (Santo 1934, Hollwich et al. 1966, Hollwich und Dieckhues 1974). Es ließ sich darstellen, dass die Leber in signifikanter Weise ihren Stoffwechsel dem Umgebungslicht anpasst mit der Folge, dass es bei Dunkelheit zu einer Herabsetzung ihres Umsatzes kommt. Laut Hollwich und Dieckhues (1971,1974) liegen die Gründe für den eingeschränkten Leberstoffwechsel in einer durch visuelle Deprivation ausgelösten „hypophysären Nebennierenrindeninsuffizienz“, wodurch es zu signifikant verringerten Cortisolspiegeln im Plasma kommt. Das an diversen katabolen Stoffwechselfvorgängen in der Leber beteiligte Cortisol kann nun, quantitativ vermindert, seine Aufgaben im Leberstoffwechsel nicht vollständig erfüllen.

#### **4.8 Visuelle Deprivation und Morphologie**

Die vorliegenden Ergebnisse aus den in den Studien untersuchten Menschen und weiteren Wirbeltierarten lassen diverse strukturelle Veränderungen als Folge visueller Deprivation erkennen, die sich sowohl auf die makroskopisch-anatomische als auch auf die zelluläre Ebene beziehen. Dabei erstreckt sich der Großteil der eintretenden Modifikationen auf Bereiche des Zentralnervensystems, während periphere Organe nur zu einem geringen Teil betroffen und die Veränderungen als Folge einer veränderten hormonellen Stoffwechsellage zu betrachten sind. Die ermittelten Unterschiede zu Normalsichtigen stehen einerseits in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Deprivationseintritts, d.h. ob es sich um Geburtsblinde, Frühblinde oder Spätblinde handelt, andererseits von der

Deprivationsausprägung. Diese kann sich sowohl unilateral als auch bilateral manifestieren oder geschaffen werden und bei bilateraler Ausprägung je nach Deprivationsgrad mit erhaltener oder erloschener Lichtscheinwahrnehmung vergesellschaftet sein. In welchem Umfang sich eine Deprivation zwischen Menschen und Tieren differenziert auswirkt, lässt sich aufgrund der verschiedenen Untersuchungsmethoden nur schwer vergleichen, trotzdem können diverse Rückschlüsse gezogen werden. Die Möglichkeiten, die sich im Tiermodell bieten, mit der Schaffung von verschiedenen Deprivationsformen mit nachfolgender Tötung der Tiere und deren histologischer Auswertung, können bei Menschen nicht nachvollzogen werden, so dass bei letzteren die Ergebnisse zum überwiegenden Teil auf bildgebenden Untersuchungen in vivo beruhen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte nur ein Fallbericht mit einer post mortem Untersuchung bei Menschen ermittelt werden (Gupta et al. 2006), der jedoch aufgrund seiner geringen Validität mit nur einer untersuchten Person nicht in die Ergebnisse einging. Ein Grund dafür dürfte in der angewendeten Suchstrategie liegen, da nicht explizit eine Eingabe dieses Schlagwortes erfolgte. Dies hat zur Folge, dass die durch das Tiermodell gewonnenen Daten aus dem Bereich der zellulären Ebene in sehr viel größerer Anzahl vorhanden und somit hinsichtlich morphologischer Veränderungen valider sind.

Für die Untersuchung der Strukturen des visuellen Systems auf morphologische Veränderungen nach Deprivation ist es im Tiermodell möglich, sowohl die Signalweiterleitung des Lichts in verschiedenen Lebensphasen zu stören, als auch zu unterbrechen. Dieser Entzug der Eingänge wird experimentell entweder mit invasiven Methoden wie der Schließung der Augenlider durch Vernähen (Wiesel und Hubel 1963, Fifková 1970, Cragg 1975) und durch Blendung mittels Enukleation oder Durchtrennung des Sehnerven (Valverde 1968, Chow et al. 1973, Reiter et al. 1971), sowie nicht-invasiven Methoden, wie der Dunkelaufzucht und Dunkelhaltung (Gyllensten et al. 1966, Kratz et al. 1979, Argandoña und Lafuente 1996) herbeigeführt. Der Vorteil, den die dunkle Aufzucht bietet, ist in der Vermeidung eines operativen Eingriffes bei gleichzeitiger Ausschaltung der Lichtscheinwahrnehmung zu sehen, so dass der Kortex vorerst in einem unreifen Zustand belassen wird, der jedoch im weiteren Verlauf der Untersuchung durch anschließende visuelle Erfahrung geändert werden kann (Argandoña et al. 2003,

Bengoetxea et al. 2012). Der Verschluss der Augenlider durch Vernähung erfordert hingegen eine chirurgische Manipulation, während die Möglichkeit einer visuellen Stimulation durch diffuses Licht, welches durch die Lidhaut noch zu den Rezeptoren der Retina gelangen kann, den Tieren erhalten bleibt (Bengoetxea et al. 2012). Auch hier ist es möglich, durch Eröffnung der Nähte die Reversibilität von eingetretenen Veränderungen zu untersuchen. Die Blendung der Tiere z.B. durch Eukleation stellt den invasivsten Eingriff dar, dessen Auswirkungen sich auf die physiologische und strukturelle Ebene der Tiere beziehen und im Gegensatz zu den anderen Methoden nicht mehr umkehrbar sind. Als Nachteil von chirurgischen oder invasiven Techniken werden dadurch geschaffene mögliche stressinduzierte Veränderungen diskutiert (Jameie et al. 2010), andererseits erlauben sie es jedoch den Forschern nur ein Auge zu deprivieren, und damit die Auswirkungen der monokularen Deprivation auf Kompensationseffekte, die zu morphologischen Veränderungen im sehenden Auge führen, zu ermitteln (Bengoetxea et al. 2012). Eine dunkle Aufzucht kann dies nicht ermöglichen, da sich hier die Deprivation immer auf beide Augen erstreckt.

Dass sich einerseits die Deprivationsmethoden in Zusammenhang mit der Deprivationsdauer unterschiedlich auf die Zellen in den verschiedenen Arealen des ZNS auswirken können und es andererseits nicht möglich war, sämtliche Studien zu ermitteln, die diese Kombinationen beinhalteten, kann als eine große Limitierung dieser Arbeit erachtet werden. Inwieweit es sich dabei um einen strategischen Fehler handelt, der durch die Auswahl der Schlagwörter bedingt ist, oder an der Unvollständigkeit der bisher durchgeführten Untersuchungen liegt, läßt sich nur schwer feststellen. Möglicherweise bedarf es dazu der Eingabe von deutlich vielfältigeren Schlagwortkombinationen, als den zu Beginn der Arbeit festgelegten.

Im Rahmen der bei Tieren gewonnenen histologischen Ergebnisse konnten Effekte der visuellen Deprivation im Bereich des Kortex, des Corpus geniculatum laterale und des Colliculus superior gefunden werden. Aufgrund der Häufigkeit der in den Studien untersuchten Sehrinde, liessen sich dort die zahlreichsten Veränderungen im Gegensatz zu den anderen Arealen finden. Bei frühzeitiger unilateraler Deprivation kommt es zu einer Degeneration der Zellen der deprivierten Schichten in Form einer Schrumpfung mit Verkleinerungen der

Zellkerne und Kernkörperchen (Wiesel und Hubel 1963, Chow et al. 1973, LeVay und Ferster 1977, von Noorden und Crawford 1978, Ito et al. 2009, Karlen und Krubitzer 2009, Jameie et al. 2010) und einer Zellhypertrophie in nicht deprivierten Schichten (LeVay und Ferster 1977). Die Ausprägung der Zellatrophie verhält sich dabei umso signifikanter, je früher die Deprivation im Leben erfolgt (Wiesel und Hubel 1963, Chow et al. 1973, LeVay und Ferster 1977), je länger sie anhält (von Noorden und Crawford 1978) und je höher der Deprivationsgrad ist (Wiesel und Hubel 1963). Dieses Ergebnis konnte auch bei frühzeitiger bilateraler Deprivation für die Sehrinde und das Corpus geniculatum laterale ermittelt werden (Gyllensten et al. 1966, Goldshmit et al. 2010, Jameie et al. 2010), jedoch nicht für den Colliculus superior. Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass eine bilaterale Deprivationsstudie mit Untersuchung dieses Parameters lediglich nicht aufgefunden wurde. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Kratz et al. (1979), in der keine Zellgrößenunterschiede gesehen wurden. Diese Abweichung im Ergebnis lässt sich nur schwer interpretieren, da sich weder in der Versuchsanordnung, noch in der Durchführung und Ergebnisermittlung Auffälligkeiten im Vergleich zu den anderen Arbeiten erkennen lassen.

Weiterhin zeigte sich in der Sehrinde, dass es bei uni- und bilateraler Deprivation mit und ohne Erhalt der Lichtscheinwahrnehmung zu einem Anstieg der neuronalen Dichte in allen kortikalen Schichten (Heumann und Rabinowicz 1982) mit Verminderung des neuronalen Durchmessers und Volumens kommt, wobei überwiegend langaxonige Neuronen betroffen sind (Cragg 1975, LeVay und Ferster 1977). Auch Fifková (1970a) erkannte eine solche Dichtezunahme der Neuronen in der Sehrinde und im Corpus geniculatum laterale bei unilateralem Lidverschluss, jedoch nur in den Schichten III-IV. Da dieser Anstieg ohne eine gleichzeitige Zunahme der Zahl an Neuronen gesehen wurde, kam die Vermutung auf, dass es sich hierbei um eine Abnahme des die Neuronen umgebenden Neuropils handelt (Cragg 1975, Heumann und Rabinowicz 1982). Im Rahmen der Studie von Argandoña et al. (2003) konnte diese Annahme unterstützt werden, da sie eine Verminderung der Astrozytendichte durch Dunkelaufzucht ermittelten. Allerdings sahen O'Kusky und Colonnier (1982a, 1982b) bei Primaten nur tendenzielle und keine signifikanten Veränderungen von Neuronen und Gliazellen. Der Grund dafür könnte einerseits in der gewählten Art oder der geringen Anzahl

der untersuchten Tiere (n=4) vermutet werden, andererseits auch im experimentellen Studiendesign begründet liegen. Im Gegensatz zu den beiden anderen Studien wurde von O'Kusky und Colonnier bei den Tieren als Deprivationsform ein unilateraler Lidverschluss gewählt. Es ist bekannt, dass ein Lidverschluss die Aufnahme und Weiterleitung von Bildinformationen durch retinale Ganglienzellen verhindert, jedoch nicht den Durchtritt von diffusem Lichtschein blockiert (Kratz et al. 1979, Bengoetxea et al. 2012). Zusätzlich erfolgt durch das nicht-deprivierte Auge eine Weiterleitung der Lichtinformationen über ungekreuzte Bahnen zur kontralateralen Sehrinde des deprivierten Auges. Auch die Beobachtungen von Heumann und Rabinowicz (1982), dass bei unilateraler Enukleation die Auswirkungen weniger stark ausgeprägt waren als bei bilateraler Enukleation, sprechen für diese Erklärung. Andererseits konnte Fifkova (1970a) bei durch unilateralen Lidverschluss früh- und spätdeprivierten Tieren eine Signifikanz in der Zunahme der neuronalen Dichte feststellen. Daher kann auch die Möglichkeit von tierartspezifischen Unterschieden zwischen Primaten und Nagern bzw. Katzen in der Ausprägungssignifikanz nicht ausgeschlossen werden. Auffallend ist weiter, dass es bei zeitlich anhaltender Deprivation zu einer leichten Erholung des Neuronen-Glia-Quotienten durch Abnahme der neuronalen Dichte in der Sehrinde kommt (Heumann und Rabinowicz 1982), während die Neuronen im Corpus geniculatum laterale nach Abschluss der kritischen Phase im Laufe eines Monats nach vollständiger Wiedererlangung der Lichtscheinwahrnehmung keine Umkehr der durch die Deprivation ausgelösten Veränderungen zeigten (Fifková 1970a). Dies könnte bedeuten, dass entweder die Dauer des ungehinderten Lichteinfalls für die Regeneration der Zellen zu kurz gewählt wurde, oder dass es im Corpus geniculatum laterale zu einer Etablierung der Zellen innerhalb der kritischen Periode kommt, die im weiteren zeitlichen Verlauf unumkehrbar ist. Wiesel und Hubel (1965) sahen bei Katzen die gleichen Ergebnisse für die Neurone im Corpus geniculatum laterale wie Fifková (1970a), mit dem Unterschied, dass sie die Periode des Lichteinfalls nach Deprivation auf bis zu 18 Monate ausdehnten. Dies lässt darauf schließen, dass zumindest im Corpus geniculatum laterale eine Plastizität der Zellen nur innerhalb der kritischen Periode möglich ist. Eine Bestätigung dieser Vermutung liefern die Studien von Wiesel und Hubel (1963) bei Katzen und von Noorden und Crawford (1978) bei Primaten, die

bei Eintritt der Deprivation nach dem Abschluss der kritischen Entwicklungsperiode keine Veränderungen der Zellgrößen im Corpus geniculatum laterale feststellen konnten. Khater et al. (1972) konnten nachweisen, dass es nach Erblindung im Zuge der neuronalen Degeneration zu einer Hypertrophie der Astrozyten in der weißen Substanz der Sehstrahlung kam. Dieses Verhalten der Astrozyten ist heute unter dem Begriff reaktive Astroglieose bekannt und bezeichnet eine morphologische und biochemische Zustandsänderung der Astrozyten auf schädigende Einflüsse von Neuronen im Bereich des ZNS (Pekny und Pekna 2016). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass visuelle Deprivation zu einer verzögerten Entwicklung der Neuroglia mit verminderter Dichte in der Sehrinde führt, die im weiteren Verlauf der neuronalen Degeneration in eine reaktive Astroglieose der grauen und weißen Substanz übergeht.

Darüber hinaus konnten morphologische Veränderungen an Neuronen für die beiden Abschnitte herausgestellt werden, die für die Aufnahme und Weiterleitung von Signalen zuständig sind, nämlich den Dendriten und Synapsen. Hier zeigten sich bei unilateralem Lidverschluss signifikante Abnahmen der Synapsenanzahl (Winfield 1981), des Synapsenvolumens (Fifková 1970b, O'Kusky und Colonnier 1982a, Friedlander et al. 1991) sowie der Synapsendichte (Winfield 1981) und bei uni- und bilateraler Deprivation eine Reduzierung der synaptischen Kontakte (Friedlander et al. 1991, Li und Cline 2010) in Verbindung mit einer verminderten präsynaptischen Reifung (Li und Cline 2010). Im Gegensatz dazu konnten bei bilateraler Deprivation keine signifikanten Auswirkungen auf die kortikale Anzahl und Dichte von Synapsen erkannt werden (Cragg 1975, Winfield 1981, Bakkum et al. 1991, Bourgeois und Rakic 1996). Die Ergebnisse machen deutlich, dass eine Beeinflussung der Synaptogenese in der Sehrinde nur bei unilateraler Deprivation in Folge einer okularen Dominanz des nicht-deprivierten Auges erfolgt, während die Zahl der Synapsen in der Sehrinde pränatal determiniert wird (Bourgeois und Rakic 1993).

Auch wurde erkannt, dass Dendriten im Bereich der Sehrinde sehr empfindlich auf uni- und bilaterale Deprivation reagieren. Sowohl die Dornengrößen (Friedlander et al. 1991), als auch die Anzahl der dendritischen Dornen (Valverde 1968, Winfield 1981, Goldshmit et al. 2010, Keck et al. 2011, Yu et al. 2011) zeigten hier signifikante Reduktionen. Die Fähigkeit, sich bei länger anhaltender Deprivation

(Valverde 1968) sowie nach Beendigung innerhalb von Stunden wieder zu regenerieren und ihre Anzahl zu erhöhen (Yu et al. 2011) deutet darauf hin, dass sie eine ausgeprägte Plastizitätsfähigkeit besitzen. Eine Bestätigung dieser Annahme konnte Keller (2002) in einer Arbeit an Mäusen nachweisen. Er ermittelte, dass die dendritischen Dornen hinsichtlich ihrer Anzahl einer erheblichen Schwankungsbreite in Abhängigkeit von ihrem Gebrauch unterworfen sind. Damit konnte er aufzeigen, dass die neuronale Aktivität für deren Zu- und Abnahme verantwortlich ist.

Die atrophischen Veränderungen in den beschriebenen Zellparametern führen zu einer Abnahme der grauen und weißen Substanz, die sich nach bilateraler Deprivation mit und ohne Erhalt der Lichtscheinwahrnehmung in einer Verminderung der Dicke (Cragg 1975, Argandoña und Lafuente 1996) und bei uni- sowie bilateraler Deprivation des Volumens der Sehrinde widerspiegelt (Heumann und Rabinowicz 1982, Karlen et al. 2006, Karlen und Krubitzer 2009). Im Bereich der weißen Substanz kommt es nach Erblindung im Corpus geniculatum laterale abhängig vom Alter des Deprivationseintritts zu einer Verringerung des Gesamtvolumens (Fifková 1970a, Karlen und Krubitzer 2009, Jameie et al. 2010) und einer Verminderung der neuronalen Dichte (Jameie et al. 2010) mit stärkerer Auswirkung in großzelligen Schichten (Ito et al. 2009), während im Bereich der Sehbahn atrophische Veränderungen in Form einer Hypoplasie gesehen wurden (Khater et al. 1972, Cragg 1975).

Für den Bereich der Blutgefäße, als drittem Element der neurogliavaskulären Einheit des ZNS, konnten bei Dunkelaufzucht ein Rückgang der Gefäßdichte in Schicht IV ohne Veränderung des Neuronen/Gefäßquotienten gezeigt werden (Argandoña und Lafuente 1996, 2000). Da das ZNS seinen Stoffwechselbedarf hauptsächlich über die durch die Gefäßversorgung bereitgestellte Glukose deckt, könnte man vermuten, dass der visuelle Kortex aufgrund der Deprivation einen geringeren Bedarf an Glukose benötigt und deshalb die Gefäßdichte abnimmt. Die Studien von Toga (1987), Wanet-Defalque et al. (1988), Veraart et al. (1990) und De Volder et al. (1997) zeigen jedoch einen höheren zerebralen Blutfluss mit höherer Stoffwechselrate für Glukose in der Sehrinde. Eine höhere Stoffwechselrate kann dabei durch Zunahme entweder der synaptischen Dichte oder der synaptischen Aktivität bedingt sein (Wanet-Defalque et al. 1988). Paulson

et al. (2010) beschreiben in Ihrem Review den Zusammenhang zwischen dem zerebralen Blutfluss und der zerebralen Stoffwechselrate unter dem Einfluss der funktionellen neuronalen Aktivierung. Bei Erhöhung der synaptischen Aktivität kommt es zu einer Erhöhung des Stoffwechselbedarfs an Glukose bei Neuronen und Astrozyten. Die Deckung der Stoffwechsellnachfrage wird dabei durch Erhöhung des zerebralen Blutflusses geregelt. Es erscheint naheliegend, die Ergebnisse von Argandoña und Lafuente (1996, 2000) dahingehend zu interpretieren, dass es einer geringeren Gefäßdichte bedarf um den Stoffwechsel des Kortex aufrecht zu erhalten, da es in Folge der visuellen Deprivation entweder zu einer verringerten synaptischen Aktivität mit Verminderung des metabolischen Bedarfs oder zu einer Abnahme der neuronalen Dichte kommt.

Ein hoher Grad von Evidenz für makroskopisch-anatomische Veränderungen lässt sich für die Zirbeldrüse und Hypophyse erkennen. Bei der Zirbeldrüse kommt es unabhängig vom Deprivationszeitpunkt nach totalem Entzug der Lichtscheinwahrnehmung zu einer Volumenzunahme (Wurtman et al. 1963, Lin et al. 1975), die sich wahrscheinlich infolge einer Hypertrophie der dunklen Pinealozyten (Satodate et al. 1973) mit einer signifikanten Vermehrung der Melatoninkonzentrationen (Bellastella et al. 1995) entwickelt. Für diese Vermutung sprechen Erkenntnisse von Dombrowski und McNulty (1984), welche im Bereich der zellulären Ebene eine Hypotrophie der Zellorganellen nachweisen konnten, die maßgeblich an der Melatoninsynthese beteiligt sind.

Röntgenologische Untersuchungen zur Größe der Sella turcica unter anderem von Büchner und Kukla (1954) und Hollwich (1953) lassen Diversifikationen in Abhängigkeit vom Deprivationszeitpunkt und Deprivationsgrad erkennen. Die Forscher leiten daraus ein Maß für die funktionelle Benachteiligung der Hypophyse durch verminderten Lichteinfall in der frükindlichen Entwicklung ab. Diese Vermutung stützen die Untersuchungen von Yamada et al. (1976), die eine direkte Abhängigkeit der sich einstellenden Größe der Sella vom Volumen der Hypophyse und der Thyreotropin (TSH)-Produktion ausmachen konnten. Auch Diri et al. (2014) zeigten im Rahmen ihrer Studie zum Sheehan Syndrom, bei dem es zum Funktionsausfall des Hypophysenvorderlappens mit anschließender Unterfunktion kommt, dass diese Patienten ein signifikant geringeres Sellavolumen aufweisen.

Im Rahmen der bildgebenden Untersuchungen und statistischen Analysen bei visuell deprivierten Menschen konnten Veränderungen ausgemacht werden, die sich über das gesamte ZNS erstrecken. Dabei treten am deutlichsten degenerative Veränderungen auf, die sich in Form einer Hypoplasie im Bereich der Sehbahn bei Früh- und Spätblinden darstellen und mit stärkerer Ausprägung in der Nähe des Ursprungsortes der Deprivation zu finden sind. Diese wurden in Studien sowohl ohne Veränderungen der Sehrinde (Breitenseher et al. 1998, Büchel et al. 1998, Piovesan et al. 2002, Bernabeu et al. 2009), als auch mit begleitenden Modifikationen in Form von Atrophien gefunden und zeigen sich als Volumenreduktionen der weißen Substanz allein (Shimony et al. 2006, Yu et al. 2007, Shu et al. 2009a, Wang et al. 2013), sowie der grauen und weißen Substanz (Noppeney et al. 2005, Pan et al. 2007, Bridge et al. 2009, Lepore et al. 2010, Li et al. 2013, Frezzotti et al. 2014, Voss et al. 2014, Yang et al. 2014). Der Grund für die nicht erkannten morphologischen Veränderungen der Sehrinde in den genannten Studien dürfte dabei in den gewählten Untersuchungsmethoden liegen. Die hier zur Anwendung gekommenen Verfahren der Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie (PET) waren nur in der Lage die makrostrukturelle Ebene und funktionelle Stoffwechselfvorgänge zu beleuchten, jedoch nicht hinreichend sensitiv auf sich einstellende mikrostrukturelle Veränderungen. Durch die stetige Entwicklung neuerer digitaler Bildgebungsverfahren, wie Diffusions Tensor Bildgebung (DTI) und Diffusions Tensor Traktographie (DTT), welche eine Weiterentwicklung der auf die Magnetresonanztomographie (MRT) aufbauende diffusionsgewichtete Bildgebung darstellen, ist es in Verbindung mit höherer Rechenleistungen der Computer und erweiterter statistisch-analytischer Untersuchungsmethoden wie voxelbasierte Morphometrie (VBM) und Tract Based Spatial Statistics Verfahren (TBSS) in den letzten 15 Jahren jedoch möglich geworden, nicht zugängliche Weichgewebsbereiche des Körpers am lebenden Menschen untersuchen und auswerten zu können. Grundlage für die nicht-invasive strukturelle Untersuchung des Gehirns bildet dabei die MRT, durch die Volumen und Struktur von Faserverbindungen und Gehirnarealen sowie die Dichte von Nervenzellen gemessen werden können (Reiser 2002). Eine Weiterentwicklung der MRT stellt die diffusionsgewichtete MRT dar, bei der es gelang die Diffusion von

Wassermolekülen in Geweben zu messen und optisch darzustellen (Le Bihan et al. 1986) und somit Erkenntnisse zur Struktur der weißen Substanz erhielt. Jedoch können bei dieser Methode die Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle nur in einer Raumrichtung gemessen werden. Diesen Nachteil, der in anisotropen Geweben wie dem zentralen Nervensystem deutlich wird, gleicht die DTI aus, indem die Hauptdiffusionsrichtung des Gewebswassers im dreidimensionalen Raum anhand eines Tensormodells mithilfe der fraktionierten Anisotropie gemessen wird und somit Neuronenstränge rekonstruiert und ihre Verbindungsstrukturen im Gehirn erfasst werden können (Basser et al. 1994). Durch die DTT lassen sich nun die, aus der DTI gewonnenen Daten, zu einem dreidimensionalen Modell der Axonverläufe in der weißen Substanz zusammensetzen (Basser et al. 2000). Die statistische Analyse der so ermittelten Daten erfolgt im Anschluss durch voxelbasierte Morphometrie (VBM)- oder Tract Based Spatial Statistics (TBSS)-Verfahren. Bei der VBM können durch voxelweise Analyse der DTI-Daten sämtliche Strukturen im ZNS von verschiedenen Probanden miteinander verglichen und Volumenunterschiede verdeutlicht werden, in dem in jedem Voxel (Bildpunkt) die Konzentration an grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor analysiert wird (Ashburner und Friston 2000). Voraussetzung dafür ist, dass die untersuchten Gehirne vorher durch das Verfahren der Normalisierung an ein anatomisches Referenzgehirn angepasst werden und in einem zweiten Schritt eine Segmentierung, d.h. die Aufteilung des Bildes in Bereiche anhand der sich sonst überdeckenden Strukturen, erfolgt (Ashburner und Friston 2000). Die Segmentierung des Gehirns in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor stellt wiederum die Voraussetzung zur Messung der kortikalen Dicke dar, durch die sich neurodegenerative Prozesse aufdecken lassen. Um Limitationen auszugleichen, die sich u.a. im Bereich der räumlichen Auflösung ergeben, wurde das TBSS-Verfahren entwickelt (Smith et al. 2006). Die Vorteile, die allgemein aus diesen Verfahren resultieren, dürften neben der Nichtinvasivität in der Möglichkeit liegen, bei einem großen Patientenkollektiv reproduzierbare Analysen der Oberfläche von Gehirnstrukturen in jedem einzelnen Voxel des angefertigten Bildes mit einem hohen Validitätsgrad zu erhalten und damit pathologische Veränderungen auf mikrostruktureller Ebene zu erkennen (Smith et al. 2006). Durch Messung der fraktionierten Anisotropie nach DTI und

analytischer Auswertung durch TBSS und VBM konnten somit in den neueren Studien mikrostrukturelle Änderungen der weißen und grauen Substanz detektiert werden. Bestimmte Eigenschaften von Neuronen können dabei die fraktionierte Anisotropie beeinflussen, so z.B. der Myelinisationsgrad, der Durchmesser und die Dichte (Yu et al. 2007). Eine reduzierte fraktionierte Anisotropie in der weißen Substanz zeigt somit einen Verlust von Volumen an, welcher durch Veränderungen der Zellmorphologie ausgelöst wird. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus den histologischen Untersuchungen an Tieren lässt sich für die degenerativen atrophischen Veränderungen in den Anteilen des visuellen Komplexes eine deutliche Äquivalenz feststellen, die auch Gupta et al. (2006) in einer Fallstudie mit degenerativen Prozessen im Bereich des Sehnerven, dem Volumenverlust im lateralen Kniehöcker mit kleineren Neuronen in groß- und kleinzelligen Schichten, erhöhtem globoidhaltigen Zytoplasma und kleineren Zellkernen darlegen konnten. Durch den Entzug der visuellen Erfahrung kommt es zu einer Reduktion des Synapsen-Neuronen-Verhältnisses mit Volumenabnahmen der Neuronen, des neuronalen Durchmessers und der Zellkerne in Bereichen der Sehrinde und der Sehstrahlung, welche in einer Abnahme der grauen und weißen Substanz resultieren.

Des Weiteren konnten Volumenabnahmen in Arealen des Corpus callosum (Yu et al. 2007, Bridge et al. 2009, Lepore et al. 2010, Tomaiuolo et al. 2014), sowie eine Abnahme der neuronalen Dichte in der grauen Substanz bei Spätblinden (Boucard et al. 2009) ermittelt werden. Generell scheinen sich dabei die in visuellen Bereichen auftretenden atrophischen Veränderungen progressiv in Abhängigkeit von Eintrittsalter und Dauer der Erblindung, und auch mit dem Fehlen einer Lichtscheinwahrnehmung zu entwickeln. Zusätzlich erfolgen bei Frühblinden außerhalb der Sehrinde kompensatorische Anpassungen auf die Deprivation. So kommt es zu Volumenzunahmen in assoziierten sensorischen Arealen wie der Hörrinde (Kelly et al. 2014) und dem Bulbus olfactorius (Rombaux et al. 2010), sowie der weißen und grauen Substanz des sensomotorischen Kortex (Noppeney et al. 2005, Jiang et al. 2015), der anterioren Hippocampusformation (Fortin et al. 2008) und der Pyramidenbahn (Yu et al. 2007). Im Gegensatz dazu konnte bei Spätblinden eine reduzierte weiße Substanz der Pyramidenbahn im Vergleich zu Frühblinden aufgezeigt werden (Wang et al. 2013). Obwohl die hierzu ermittelten

Daten nicht ausreichend sind, lässt dies die Vermutung aufkommen, dass das Gehirn von Spätblinden nicht mehr in der Lage ist, signifikante kompensatorische Änderungen zu modulieren.

Darüber hinaus wurden bei Frühblinden Zunahmen der kortikalen Dicken in primären und assoziierten visuellen Arealen beobachtet (Bridge et al. 2009, Jiang et al. 2009, Park et al. 2009, Anurova et al. 2015). Diese Zunahme der kortikalen Dicke bei gleichzeitigem Volumenverlust konnte auch in neueren Studien ermittelt werden (Voss und Zatorre 2015, Hasson et al. 2016). Die Gründe für diese strukturelle Veränderung scheinen derzeit jedoch noch unklar zu sein. Einerseits könnte man annehmen, dass es durch die Deprivation zu einer Störung der Synaptogenese kommt, so dass es, wie in Tierstudien gezeigt, zu einer Verringerung der kortikalen Dicken kommt (Fifkova 1970a, Argandoña und Lafuente 1996). Andererseits kam die Vermutung auf, dass es bei Geburts- und Früherblindeten durch den fehlenden visuellen Input zu einem Ausbleiben des Abbaus der pränatal angelegten synaptischen Verbindungen während der Synaptogenese kommt (Jiang et al. 2009, Park et al. 2009). Den physiologischen Verlauf der Synaptogenese bei Normalsichtigen konnten Huttenlocher und de Courten (1987) darstellen. Sie wiesen nach, dass es im Alter von 2-4 Monaten zu einer rasch fortschreitenden Entwicklung kommt und sich die synaptische Dichte in der Sehrinde im Laufe der ersten acht Monate auf ein Maximum erhöht, um danach bis zum elften Lebensjahr abzufallen. Weitere Arbeiten konnten belegen, dass es im Zuge der postnatalen Entwicklung zu einem fortwährenden Auf- und Abbau von Synapsen kommt (Wolff et al. 1995, Bähr und Wolff 1985). Auch im Tierexperiment an normalsichtigen Primaten konnten durch Bourgeois und Rakic (1993) ähnliche Verläufe für die primäre Sehrinde aufgezeigt werden. Bourgeois et al. (1989) wiederum erkannten bei früh- und termingeborenen Primaten, dass die postnatale visuelle Erfahrung die Reifung der Sehrinde durch Modifizierung bereits pränatal gebildeter Synapsen signifikant beeinflusst. Möglicherweise könnte auch die im Tierexperiment ermittelte Bildung von neuen abnormen Projektionen aus dem Thalamus und anderen kortikalen Bereichen (Karlen et al. 2006) für die Dickenzunahme der Sehrinde verantwortlich sein, lässt sich derzeit aber noch nicht abschliessend beurteilen. Eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse zur kortikalen Dicke bei Tieren könnte in der gewählten Versuchsdauer

bzw. im untersuchten Alter liegen. Während die früh erblindeten Personen das Erwachsenenalter erreicht oder weit überschritten hatten, erfolgte bei den Versuchstieren deren Tötung und histologische Analyse im Alter vom 45. bis zum 60. postnatalen Tag. Die Tiere befanden sich demnach in einem jugendlichen Alter. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die postnatale Synaptogenese bei den nicht-deprivierten Tieren mit Ihren Maxima in die Nähe des Zeitpunktes der Tötung reicht. Wenn dies der Fall sein sollte, mussten also die Sehrinden der deprivierten Tiere eine geringe Dicke als die nicht-deprivierten Tiere aufweisen. Daher erscheint es sinnvoll eine experimentelle Versuchsdauer zu wählen, bei der die deprivierten Tiere das Erwachsenenalter erreichen.

Bernabeu et al. (2009) konnten mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bei Früh- und Spätblinden zwar keine degenerativen Veränderungen in der Sehrinde aufdecken, jedoch sahen sie eine Steigerung von Myo-Inositol, welches hauptsächlich im Stoffwechsel der Zellmembranen von Astrozyten eine wichtige Rolle spielt (Kim et al. 2005) und leiten daraus eine Größenzunahme oder Proliferation von Neurogliazellen ab. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Studie von Khater et al. (1972) und spricht für die schon weiter oben erwähnte reaktive Gliose als Kompensationsreaktion des Gehirns auf Erblindung. An der Arbeit von Bernabeu fällt weiterhin auf, dass die Ergebnisse für die Früh- und Spätblinden-Gruppe nicht getrennt voneinander dargestellt werden, sondern der Mittelwert aus allen untersuchten Blinden einging. Dies könnte zu falsch positiven oder negativen Werten führen, und lässt zumindest keine Rückschlüsse auf unterschiedliche Ausprägungen zwischen den beiden Gruppen zu.

#### **4.9 Schlussfolgerungen**

Aus dem, dieser Arbeit zugrunde liegenden Schrifttum, lässt sich ein bedeutender Einfluss der Lichtscheinwirkung auf die endokrinen Funktionen und die postnatale Entwicklung des zentralen Nervensystems bei Wirbeltieren ableiten. Dies lässt sich dadurch belegen, dass ein Mangel an Licht zu zahlreichen Veränderungen der endogenen Homöostase sowie der Zellmorphologie im zentralen Nervensystem führt, und es gleichzeitig bei ansteigender Verminderung der Lichtscheinwahrnehmung zu einer Zunahme der Ausprägungsstärke dieser Veränderungen kommt.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Wirkung des Lichtscheins auf das endokrine System durch eine Unterdrückung der Melatoninausschüttung der Zirbeldrüse erfolgt. Der durch visuelle Deprivation entstehende Mangel an Licht führt dabei zu einem Ansteigen der Plasmamelatoninwerte und zu einem veränderten, meist freilaufenden Rhythmus der Melatoninausschüttung mit Beeinflussung der Hypophysenhormone. Die daraus folgende Modifikation der Hypophysenhormonsekretion hat nun ihrerseits Auswirkung auf die Funktion der endokrinen Drüsen, die eine veränderte Stoffwechsellage hervorrufen.

In welchem Ausmaß ein früher oder später Eintrittszeitpunkt der Deprivation die Ausprägung der humoralen Veränderungen beeinflusst, lässt sich nicht hinreichend beantworten, da in den gesichteten Studien dieser Frage nicht nachgegangen wurde, und die angewendete Methodik sowie die untersuchten Kollektive einen Vergleich erschweren. Jedoch ist eine direkte Abhängigkeit des endokrinen Systems vom Lichtschein belegt, so dass möglicherweise davon auszugehen ist, dass Frühblinde und Spätblinde keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Veränderungen zeigen. Die direkte Abhängigkeit des endokrinen Systems vom Lichtschein spiegelt sich darin wider, dass es nach Beseitigung der Deprivation zu einer sofortigen Normalisierung der zuvor eingetretenen Veränderungen bei Menschen und Tieren kommt. Daher erscheint es sinnvoll, die Forschung dahingehend auszurichten, dass bei Totalblinden die Möglichkeit einer Lichtperzeption über den retino-hypothalamischen Trakt wieder hergestellt wird, um die physiologische Aufrechterhaltung der endokrinen Funktionen zu gewährleisten.

Die Wirkung des Lichtscheins auf das zentrale Nervensystem trägt entscheidend zur morphologischen und funktionellen Entwicklung der Sehbahn und der Sehrinde bei. Im Verlauf einer visuellen Deprivation, unabhängig vom Eintrittszeitpunkt, kommt es zu degenerativ-atrophischen Veränderungen in den kortikalen und subkortikalen Strukturen, die der Erfüllung visueller Leistungen zuzuordnen sind. Dabei werden Strukturen, die näher am Wirkungsort einer Deprivation liegen, in einem stärkeren Ausmaß von Veränderungen betroffen, als die peripher liegenden. Parallel dazu erfolgen in sensorischen und sensomotorischen Arealen des zentralen Nervensystems hypertrophische Veränderungen. Je früher im Leben der Zeitpunkt der Erblindung erfolgt, umso

größer ist der Umfang der zu beobachtenden Veränderungen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Adaptationsfähigkeit des Gehirns mit zunehmendem Alter abnimmt.

Durch die digital gestützten, bildgebenden Untersuchungen ist es möglich geworden, morphologische Veränderungen in vivo sichtbar zu machen. Die ermittelten Ergebnisse sprechen dafür, dass diese mit den Ergebnissen aus den histologischen Untersuchungen bei Tieren in Einklang stehen.

Auffällig ist, dass in der Literatur keine einheitliche Definition für das Eintrittsalter der visuellen Deprivation existiert und von den Autoren sehr unterschiedliche zeitliche Zuordnungen für Früh- und Spätblinde getroffen werden. Ferner stellen die Geburtsblinden in der überwiegenden Zahl der Studien keine eigene Gruppe dar, sondern werden den Frühblinden zugeordnet. Hier stellt sich die Frage, ob eine Person, die noch nie Lichtschein empfangen hat, dieselben Veränderungen aufweist, wie eine Person, die z.B. erst im zweiten Lebensjahr erblindet ist. In welchem Ausmaß dadurch die Ergebnisse beeinflusst werden, lässt sich nur schwer feststellen, und der Vergleich der einzelnen Arbeiten dadurch erheblich erschwert. Eine allgemeingültige Einteilung sollte bei zukünftigen Studien Berücksichtigung finden, um vergleichbare Daten zu erhalten.

## 5. Zusammenfassung

Blindheit stellt für den menschlichen und tierischen Organismus, unabhängig vom Eintrittszeitpunkt, einen erheblichen Nachteil des evolutiven Nutzens von Augen auf den Lichtschein dar. Diese Einschränkung dokumentiert sich in zahlreichen humoralen und morphologischen Veränderungen. Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche, den bisherigen Erkenntnisstand zu den durch visuelle Deprivation ausgelösten hormonellen und morphologischen Veränderungen im Organismus bei Menschen und Tieren aufzuzeigen. Durch die Entwicklung neuer computergestützter bildgebender Verfahren und statistischer Auswertungsmethoden konnte in den vergangenen Jahren das Spektrum der Untersuchungen auch beim Menschen in vivo erweitert werden, so dass der Versuch unternommen wurde, diese mit den histologischen Ergebnissen aus den Untersuchungen an Tieren zu vergleichen. Darüber hinaus wurde überprüft, in welchem Ausmaß sich der Zeitpunkt des Eintritts der visuellen Deprivation und eine erhaltene Lichtscheinwahrnehmung auf den Organismus auswirkt und ob eingetretene Veränderungen nach Beseitigung der visuellen Deprivation reversibel sind.

Es konnte gezeigt werden, dass die intakte Lichtperzeption bei Tieren und Menschen eine starke Auswirkung auf die tageszeitlichen Rhythmen von Melatonin, Cortisol und der Eosinophilen hat, und die Funktion der Gonaden, das Wachstumshormon, den Glukose- und Wasserhaushalt sowie den Leberstoffwechsel beeinflusst. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die im Rahmen des photoneuroendokrinen Systems stattfindende Melatoninsynthese durch die Zirbeldrüse. Durch Störung oder Blockade der Lichtscheinwahrnehmung kommt es zu einer Erhöhung der Plasmamelatoninkonzentration und einem veränderten Melatoninrhythmus mit Beeinträchtigungen der endokrinen Homöostase in Form einer geringeren Wachstumsentwicklung durch verminderte Wachstumshormon-Sekretion, durch Sekretionsstörung des adrenocorticotropen Hormons zu verringerten Cortisolwerten und zu einer Phasenverschiebung des Cortisolrhythmus mit Verminderung seiner Wirkung auf katabole Stoffwechselforgänge. Darüber hinaus zu Unregelmäßigkeiten der Gonadotropin-, Prolaktin- und Testosteron-Sekretion, mit Auswirkungen auf die Pubertät und

Menarche. Der bei Tieren detektierte Mechanismus einer verminderten Thyreotropin-Freisetzung mit Beeinflussung der Schilddrüse und negativer Rückkopplung auf die Reproduktionsfunktion konnte hingegen beim Menschen nicht ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass die kortikale Entwicklung über früh im Leben erhaltene visuelle Erfahrungen moduliert wird und sich morphologische Veränderungen nach visueller Deprivation über weite Teile des zentralen Nervensystems erstrecken. Dabei lassen sich degenerativ-atrophische von hypertrophischen Veränderungen abgrenzen. Während sich erstere im Bereich des visuellen Komplexes unabhängig vom Eintrittszeitpunkt der Deprivation nachweisen lassen, werden hypertrophische Veränderungen in sensorischen und sensomotorischen Assoziationsarealen gesehen, die nicht der Deprivation unterliegen. Diese können als kompensatorische Anpassungsvorgänge des Zentralnervensystems gewertet werden, um die deprivierten kortikalen Bereiche in ein neues Geflecht mit anderen, nicht-deprivierten sensorischen Modalitäten einzubinden. Dabei ist das Ausmaß der Veränderungen sowohl vom Eintrittszeitpunkt als auch vom Grad der Deprivation abhängig.

Die derzeitige Studienlage lässt vermuten, dass die eingetretenen humoralen Veränderungen nach Umkehr der Deprivation ein hohes Potential zur vollständigen Normalisierung besitzen, hingegen morphologische Veränderungen nur innerhalb einer kritischen Periode während der postnatalen Entwicklung änderbar sind.

Ein Ziel zukünftiger Forschungen und Entwicklungen sollte darin liegen, bei Totalblinden die Möglichkeit einer Lichtperzeption über den retino-hypothalamischen Trakt wieder herzustellen, um die physiologische Aufrechterhaltung der endokrinen Funktionen zu gewährleisten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abraham G, Allersmeier M, Gottschalk J, Schusser GF, Hoppen HO, Ungemach FR: Effects of dermal dexamethasone application on ACTH and both basal and ACTH-stimulated cortisol concentration in normal horses. *J Vet Pharmacol Ther* 32: 379-387 (2009)
2. Adler J, Lynch HJ, Wurtman RJ: Effect of cyclic changes in environmental lighting and ambient temperature on the daily rhythm in melatonin excretion by rats. *Brain Res* 163: 111-120 (1979)
3. Anurova I, Renier LA, De Volder AG, Carlson S, Rauschecker JP: Relationship Between Cortical Thickness and Functional Activation in the Early Blind. *Cereb Cortex* 25: 2035-2048 (2015)
4. Appel W, Hansen KJ: The influence of light, the diurnal eosinophil cycle, and the adrenocortico-hypophyseal system. *Dtsch Arch Klin Med.* 199: 530-537 (1952)
5. Arendt J, Deacon S, English J, Hampton S, Morgan L: Melatonin and adjustment to phase shift. *J Sleep Res.* 4: 74-79 (1995)
6. Argandoña EG, Lafuente JV: Effects of dark-rearing on the vascularization of the developmental rat visual cortex. *Brain Res* 732: 43-51 (1996)
7. Argandoña EG, Lafuente JV: Influence of visual experience deprivation on the postnatal development of the microvascular bed in layer IV of the rat visual cortex. *Brain Res* 855: 137-142 (2000)
8. Argandoña EG, Rossi ML, Lafuente JV: Visual deprivation effects on the s100beta positive astrocytic population in the developing rat visual cortex: a quantitative study. *Brain Res Dev Brain Res* 141: 63-69 (2003)
9. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 11: 805-821 (2000)
10. Bähr S, Wolff JR: Postnatal development of axo-somatic synapses in the rat visual cortex: Morphogenesis and quantitative evaluation. *J Com Neurol* 233: 405-420 (1985)

11. Bakkum BW, Benevento LA, Cohen RS: Effects of light / dark and dark rearing on synaptic morphology in the superior colliculus and visual cortex of the postnatal and adult rat. *J Neurosci Res* 28: 65–80 (1991)
12. Barkan AL, DeMott-Friberg R, Samuels MH: Growth hormone (GH) secretion in primary adrenal insufficiency: effects of cortisol withdrawal and patterned replacement on GH pulsatility and circadian rhythmicity. *Pituitary*. 3: 175-179 (2000)
13. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B: Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int* 26: 497-502 (1995)
14. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 66: 259-267 (1994)
15. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 44: 625-632 (2000)
16. Bedi KS: The combined effects of unilateral enucleation and rearing in a 'dim' red light on synapse-to-neuron ratios in the rat visual cortex. *J Anat*. 167: 71-84 (1989)
17. Bellastella A, Amato G, Bizzarro A, Carella C, Criscuolo T, Iorio S, Muccitelli VI, Pisano G, Sinisi AA, De Bellis A: Light, blindness and endocrine secretions. *J Endocrinol Invest* 22: 874–885 (1999)
18. Bellastella A, Criscuolo T, Iorio S, Parlato F, Sinisi AA, Sinisi AM, Pasquali D, Pisano G: Normal plasma insulinlike growth factor 1 levels and impaired final stature in adult blind subjects. *J Endocrinol Invest* 17: 37–40 (1994)
19. Bellastella A, Criscuolo T, Sinisi AA, Iorio S, Mazzuca A, Parlato F, Perrone L, Faggiano M: Influence of blindness on plasma luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin and testosterone levels in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 862-864 (1987)
20. Bellastella A, Criscuolo T, Sinisi AA, Iorio S, Mazzuca A, Parlato F, Perrone L, Faggiano M: Plasma thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, free triiodothyronine, and cortisol levels in blind prepubertal

- boys. *J Endocrinol Invest* 11: 171-174 (1988)
21. Bellastella A, Colucci CF, D'Alessandro B, Lo Cicero M: L-Dopa stimulated growth hormone release in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 194-195 (1977)
  22. Bellastella A, De Bellis A, Bellastella G, Esposito K: Opposite influence of light and blindness on pituitary-gonadal function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4: 205 (2014)
  23. Bellastella A, Parlato F, Sinisi AA: Blindness impairs plasma growth hormone response to L-dopa but not to arginine. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 856-858 (1990)
  24. Bellastella A, Pisano G, Iorio S, Pasquali D, Orio F, Venditto T, Sinisi AA: Endocrine secretions under abnormal light-dark cycles and in the blind. *Horm Res.* 49: 153-157 (1998)
  25. Bellastella A, Sinisi AA, Criscuolo T, De Bellis A, Carella C, Iorio S, Sinisi AM, Parlato F, Venditto T, Pisano G: Melatonin and the pituitary-thyroid axis status in blind adults: a possible resetting after puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 707-711 (1995)
  26. Bellastella A, Sinisi AA, Raiola C, Perrone L, Iorio S, Parlato F, Mazzuca A, Faggiano M: Blindness influences the growth of institutionalized prepubertal subjects. *J Endocrinol Invest* 12: 605-609 (1989)
  27. Benevento LA, Bakkum BW, Port JD, Cohen RS: The effects of dark-rearing on the electrophysiology of the rat visual cortex. *Brain Res* 572: 198–207 (1992)
  28. Bengoetxea H, Ortuzar N, Bulnes S, Rico-Barrio I, Lafuente JV, Argandoña EG: Enriched and deprived sensory experience induces structural changes and rewires connectivity during the postnatal development of the brain. *Neural Plast* 2012: 305693. Review (2012)
  29. Bernabeu A, Alfaro A, Garcia M, Fernandez E: Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) reveals the presence of elevated myo-inositol in the occipital cortex of blind subjects. *Neuroimage* 47: 1172–1176 (2009)

30. Blask DE, Leadem CA, Orstead KM, Larsen BR: Prolactin cell activity in female and male Syrian hamsters: an apparent sexually dimorphic response to light deprivation and pinealectomy. *Neuroendocrinology* 42: 15-20 (1986)
31. Bloom SR, Pollak JM: Somatostatin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295: 288–290 (1987)
32. Bodenheimer S, Winter JDS, Faiman C: Diurnal rhythms of serum gonadotropins, testosterone, estradiol and cortisol in blind men. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 472-475 (1973)
33. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, Jansonius NM, Roerdink JB, Hooymans JM, Cornelissen FW: Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain* 132: 1898-1906 (2009)
34. Bourgeois JP, Jastreboff PJ, Rakic P: Synaptogenesis in visual cortex of normal and preterm monkeys: evidence for intrinsic regulation of synaptic overproduction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86: 4297–4301 (1989)
35. Bourgeois JP, Rakic P: Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages. *Eur J Neurosci* 8: 942-950 (1996)
36. Breitenseher M, Uhl F, Prayer Wimberger D, Deecke L, Trattinig S, Kramer J: Morphological dissociation between visual pathways and cortex: MRI of visually-deprived patients with congenital peripheral blindness. *Neuroradiology* 40: 424-427 (1998)
37. Bridge H, Cowey A, Ragge N, Watkins K: Imaging studies in congenital anophthalmia reveal preservation of brain architecture in 'visual' cortex. *Brain* 132: 3467-3480 (2009)
38. Büchel C, Price C, Frackowiak RS, Friston K: Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 121: 409–419 (1998)
39. Büchner H, Kukla D: The absolute size of sella turcica as an index of the developmental stage of the pituitary gland; after examination of the blind.

Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild 124: 529-533 (1954)

40. Cabrera Blatter MF, del Prado A, Gallelli MF, D'Anna E, Ivanic J, Esarte M, Miceli DD, Gómez NV, Castillo VA: Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Res Vet Sci* 92: 387-392 (2012)
41. Challet E, Malan A, Turek FW, Van Reeth O: Daily variations of blood glucose, acid-base state and PCO<sub>2</sub> in rats: effect of light exposure. *Neurosci Lett* 355: 131-135 (2004)
42. Chow KL, Mathers LH, Spear PD: Spreading of uncrossed retinal projection in superior colliculus of neonatally enucleated rabbits. *J Comp Neurol* 151: 307-321 (1973)
43. Chowdhury VS, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley GE, Hattori A, Tsutsui K: Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus. *Endocrinology*. 151: 271-280 (2010)
44. Coullon GS, Emir UE, Fine I, Watkins KE, Bridge H: Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *J Neurophysiol*. 114: 1725-1733 (2015)
45. Cragg BG: The development of synapses in kitten visual cortex during visual deprivation. *Exp Neurol* 46: 445-451 (1975)
46. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF 3rd: Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 332: 6-11 (1995)
47. D'Alessandro B, Bellastella A, Esposito V, Colucci F: Circadian rhythm of cortisol secretion in elderly and blind subjects. *Br Med J* 2: 274-276 (1974)
48. Descarries L, Audet MA, Doucet G, Garcia S, Oleskevich S, Séguéla P, Soghomonian JJ, Watkins KC: Morphology of central serotonin neurons. Brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships. *Ann N Y Acad Sci*. 600: 81-92 (1990)
49. De Volder AG, Bol A, Blin J, Robert A, Arno P, Grandin C, Michel C,

- Veraart C: Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Res* 750: 235–244 (1997)
50. De Volder AG, Catalan-Ahumada M, Robert A, Bol A, Labar D, Coppens A, Michel C, Veraart C: Changes in occipital cortex activity in early blind humans using a sensory substitution device. *Brain Res* 826: 128-134 (1999)
  51. Dieckhues B: Die Bedeutung der Lichtperzeption durch das Auge auf den Hormonhaushalt des Menschen. *Klin Monbl Augenheilkd* 165: 291-296 (1974)
  52. Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z, Senol S, Unluhizarci K, Durak AC, Atmaca H, Kelestimur F: Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. *Eur J Endocrinol.* 171: 311-318 (2014)
  53. Dixit VP, Sharma OP: The effects of light deprivation or blindness on the female genital tract of gerbils (*Meriones hurrianae* Jerdon). *Acta Biol Med Ger* 36: 1483-1486 (1977)
  54. Dixit VP, Sharma OP, Agrawal M: The effects of light deprivation/blindness on testicular function of gerbil (*Meriones hurrianae* Jerdon). *Endokrinologie* 70: 13-18 (1977)
  55. Dombrowski TA, McNulty JA: Morphometric analysis of the pineal complex of the golden hamster over a 24-hour light:dark cycle: I. The superficial pineal in untreated and optically enucleated animals. *Am J Anat* 171: 359-368 (1984)
  56. Dombrowski TA, McNulty JA: Morphometric analysis of the pineal complex of the golden hamster over a 24-hour light:dark cycle: II. The deep pineal in untreated and optically enucleated animals. *Am J Anat* 171: 369-376 (1984)
  57. Dormal G, Lepore F, Harissi-Dagher M, Albouy G, Bertone A, Rossion B, Collignon O: Tracking the evolution of crossmodal plasticity and visual functions before and after sight restoration. *J Neurophysiol.* 113: 1727-1742 (2015)
  58. Eckert R, Randall D, Burggren W, French K: *Tierphysiologie*. Stuttgart -

New York: Thieme, S. 288-295 (2002)

59. Falcón J, Besseau L, Fazzari D, Attia J, Gaildrat P, Beauchaud M, Boeuf G: Melatonin modulates secretion of growth hormone and prolactin by trout pituitary glands and cells in culture. *Endocrinology*. 144: 4648-4658 (2003)
60. Feychting M, Österlund B, Ahlbom A: Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 9: 490–494 (1998)
61. Fifková E: The effect of unilateral deprivation on visual centers in rats. *J Comp Neurol* 140: 431-438 (1970)
62. Fifková E: Changes of axosomatic synapses in the visual cortex of monocularly deprived rats. *J Neurobiol* 2: 61-71 (1970)
63. Fischer S, Smolnik R, Herms M, Born J, Fehm HL: Melatonin acutely improves the neuroendocrine architecture of sleep in blind individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 88: 5315-5320 (2003)
64. Fleischer LI: Volumetrische Analyse corticaler Areale bei Blinden und Sehenden im MRT. Med Dissertation, Universität Marburg (2004)
65. Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW: Effect of light perception on menarche in blind women. *Ophthalmic Epidemiol* 16: 243-248 (2009)
66. Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, Rainville C, Lepore F: Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain* 131: 2995–3005 (2008)
67. Frezzotti P, Giorgio A, Motolese I, De Leucio A, Iester M, Motolese E, Federico A, De Stefano N: Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma. *PLoS One* 9: e105931 (2014)
68. Friedlander MJ, Martin KA, Wassenhove-McCarthy D: Effects of monocular visual deprivation on geniculocortical innervation of area 18 in cat. *J Neurosci* 11: 3268-3288 (1991)
69. Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Goberna R, Guerrero JM: Involvement of nuclear binding sites for melatonin in the regulation of

- IL-2 and IL-6 production by human blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* 92: 76-84 (1998)
70. Gehring WJ: The genetic control of eye development and its implications for the evolution of the various eye-types. *Int J Dev Biol* 46: 65-73 (2002)
  71. Goldshmit Y, Galley S, Foo D, Sernagor E, Bourne JA: Anatomical changes in the primary visual cortex of the congenitally blind *Crx*<sup>-/-</sup> mouse. *Neuroscience* 166: 886-898 (2010)
  72. Grattan DR: 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 226: 101-122 (2015)
  73. Guerrero JM, Reiter RJ: A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocr Res.* 18: 91-113 (1992)
  74. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH: Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 90: 674-678 (2006)
  75. Gyllensten L, Malmfors T, Norrlin ML: Growth alteration in the auditory cortex of visually deprived mice. *J Comp Neurol* 126: 463-469 (1966)
  76. Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ: The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms.* 18: 420-429 (2003)
  77. Hahn RA: Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology.* 2: 208-210 (1991)
  78. Hasson U, Andric M, Atilgan H, Collignon O: Congenital blindness is associated with large-scale reorganization of anatomical networks. *Neuroimage.* 128: 362-372 (2016)
  79. Heumann D, Rabinowicz T: Postnatal development of the visual cortex of the mouse after enucleation at birth. *Exp Brain Res* 46: 99-106 (1982)
  80. Hill SM, Blask DE: Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res.* 48: 6121-6126 (1988)
  81. Hollwich F: Der Einfluß des Augenlichtes auf die Regulation des

- Stoffwechsels. Buch Augenarzt 23: 95-136 (1955)
82. Hollwich F: Experimental studies on the relation between the energetic part of the visual pathway to blood regeneration. Munch Med Wochenschr. 95: 212-214 (1953)
  83. Hollwich F: Untersuchungen über die Beeinflussung funktioneller Abläufe, insbesondere des Wasserhaushaltes durch energetische Anteile der Sehbahn. Graefes Arch 149: 592-619 (1949)
  84. Hollwich F: Untersuchungen über die funktionellen Beziehungen zwischen dem energetischen Anteil der Sehbahn und dem Zuckerhaushalt. Graefes Arch 150: 529-538 (1950)
  85. Hollwich F, Dieckhues B: Augenlicht und Leberstoffwechsel. Klin Monbl Augenheilkd 164: 449-452 (1974)
  86. Hollwich F, Dieckhues B: Der Einfluß des Lichtes über das Auge auf den Stoffwechsel und die Hormone. Klin Monbl Augenheilkd 195: 284-290 (1989)
  87. Hollwich F, Dieckhues B: Endokrines System und Erblindung. Dtsch Med Wochenschr 96: 363-368 (1971)
  88. Hollwich F, Dieckhues B: The influence of light on the eosinophilia reaction in normal vision and blind persons. Klin Monbl Augenheilkd 149: 840-847 (1966)
  89. Hollwich F, Dieckhues B, Jünemann G: The influence of ocular light perception on acetonitrile lethality in white mice. Klin Monbl Augenheilkd 149: 539-544 (1966)
  90. Hollwich F, Niermann H, Dieckhues B: Influence of eyesight on serum gonadotropins in humans. Arch Anat Histol Embryol 51: 333-339 (1968)
  91. Hollwich F, Tilgner S: Das Verhalten der Eosinophilenzahl als Indikator der okularen Lichtreizwirkung. Klin Monbl Augenheilkd 142: 531-540 (1963)
  92. Hull KL, Harvey S: Growth hormone and reproduction: a review of endocrine and autocrine/paracrine interactions. Int J Endocrinol. 2014: 234014 (2014)

93. Huttenlocher PR, de Courten C: The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol.* 6: 1-9 (1987)
94. Ito Y, Shimazawa M, Chen YN, Tsuruma K, Yamashima T, Araie M, Hara H: Morphological changes in the visual pathway induced by experimental glaucoma in Japanese monkeys. *Exp Eye Res* 89: 246-255 (2009)
95. Jagota A, Olcese J, Harinarayana Rao S, Gupta PD: Pineal rhythms are synchronized to light-dark cycles in congenitally anophthalmic mutant rats. *Brain Res* 825: 95-103 (1999)
96. Jameie SB, Abdolrahmani M, Nobakht M: Effects of total light deprivation on dorsal lateral geniculate nucleus of male neonate rats. *Oman Med J* 25: 179-183 (2010)
97. Jendralski F: Heilung eines Falles von Diabetes insipidus nach doppelseitiger Kataraktextraktion. *Klin. Mbl. Augenhk.* 118: 319-321 (1951)
98. Jiang A, Tian J, Li R, Liu Y, Jiang T, Qin W, Yu C: Alterations of Regional Spontaneous Brain Activity and Gray Matter Volume in the Blind. *Neural Plast.* 2015: 141950 (2015)
99. Jiang J, Zhu W, Shi F, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, Jiang T: Thick visual cortex in the early blind. *J Neurosci* 29: 2205–2211 (2009)
100. Johnston JD: Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intra-pituitary signalling and lactotroph heterogeneity. *J Endocrinol.* 180: 351-356 (2004)
101. Johnston JD, Skene DJ: 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol.* 226: 187-198 (2015)
102. Jores A: Der Einfluss des Lichtes auf die 24h-Periode des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 176: 544-549 (1934)
103. Joseph-Bravo P, Jaimes-Hoy L, Uribe RM, Charli JL: 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *J Endocrinol.* 226: 85-100 (2015)

104. Juszczak M, Roszczyk M, Kowalczyk E, Stempniak B: The influence of melatonin receptors antagonists, luzindole and 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4-P-PDOT), on melatonin-dependent vasopressin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the rat hypothalamo-hypophysial system. In vitro and in vivo studies. *J Physiol Pharmacol.* 65: 777-784 (2014)
105. Kalsbeek A, van Heerikhuize JJ, Wortel J, Buijs RM: A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. *J Neurosci.* 16: 5555-5565 (1996)
106. Kahn DM, Krubitzer L: Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 11429–11434 (2002)
107. Karlen SJ, Kahn DM, Krubitzer L: Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142: 843–858 (2006)
108. Karlen SJ, Krubitzer L: Effects of bilateral enucleation on the size of visual and nonvisual areas of the brain. *Cereb Cortex* 19: 1360-1371 (2009)
109. Kasuya E, Kushibiki S, Yayou K, Hodate K, Sutoh M: Light exposure during night suppresses nocturnal increase in growth hormone secretion in Holstein steers. *J Anim Sci.* 86: 1799-1807 (2008)
110. Kasuya E, Kushibiki S, Sutoh M, Saito T, Ito S, Yayou K, Sakumoto R, Hodate K: Effect of melatonin injected into the third ventricle on growth hormone secretion in Holstein steers. *J Vet Med Sci.* 68: 1075-1080 (2006)
111. Keck T, Scheuss V, Jacobsen RI, Wierenga CJ, Eysel UT, Bonhoeffer T, Hübener M: Loss of sensory input causes rapid structural changes of inhibitory neurons in adult mouse visual cortex. *Neuron* 71: 869-882 (2011)
112. Keller A: Use-dependent inhibition of dendritic spines. *Trends Neurosci* 25: 541-543 (2002)
113. Kelly KR, DeSimone KD, Gallie BL, Steeves JK: Increased cortical surface

- area and gyrification following long-term survival from early monocular enucleation. *Neuroimage Clin.* 7: 297-305 (2014)
114. Khater AR, Taher ES, Iskander M, Elbendary M: Anatomical and micromorphological changes in cerebral congenital blindness in calves. *Zentralbl Veterinarmed A* 19: 35-43 (1972)
  115. Kim H, McGrath BM, Silverstone PH: A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders--focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol.* 20: 309-326 (2005)
  116. Kinson GA, Liu CC: Effects of blinding and pinealectomy on diurnal variations in plasma testosterone. *Experientia* 29: 1415-1416 (1973)
  117. Klerman EB, Zeitzer JM, Duffy JF, Khalsa SB, Czeisler CA: Absence of an increase in the duration of the circadian melatonin secretory episode in totally blind human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3166-3170 (2001)
  118. Koldovsky O, Krecek J, Kreckova J, Mikulas I: The influence of rearing in the dark on the development of water metabolism in young rats. *Chekh Fiziol.* 2: 367-372 (1953)
  119. Korf HW, Schomerus C, Stehle JH: The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 146: 1-100 (1998)
  120. Kossel A, Löwel S, Bolz J: Relationships between dendritic fields and functional architecture in striate cortex of normal and visually deprived cats. *J Neurosci* 15: 3913-3926 (1995)
  121. Kostoglou-Athanassiou I, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML: Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol* 48: 31-37 (1998)
  122. Kratz KE, Sherman SM, Kalil R: Lateral geniculate nucleus in dark-reared cats: loss of Y cells without changes in cell size. *Science* 203: 1353-1355 (1979)

123. Kresbach E, Rabel C: Regulation of eosinophilic leukocytes; preliminary communication. *Wien Klin Wochenschr.* 66: 295-298 (1954)
124. Krieger DT, Glick S: Absent sleep peak of growth hormone release in blind subjects: correlation with sleep EEG stages. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 847-850 (1971)
125. Krieger DT, Rizzo F: Circadian periodicity of plasma 11-hydroxycorticosteroid levels in subjects with partial and absent light perception. *Neuroendocrinology* 8: 165-179 (1971)
126. Lai H, Makous WL, Quock RM, Horita A: Visual deprivation affects serotonin levels in the visual system. *J Neurochem* 30: 1187-1189 (1978)
127. Lamb TD, Collin SP, Pugh EN Jr: Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat Rev Neurosci.* 8: 960-976 (2007)
128. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161: 401-407 (1986)
129. Lehrer S: Fertility and menopause in blind women. *Fertil Steril* 36: 396-398 (1981)
130. Lehrer S: Fertility of blind women. *Fertil Steril* 38: 751-752 (1982)
131. Lepore N, Voss P, Lepore F, Chou YY, Fortin M, Gougoux F, Lee AD, Brun C, Lassonde M, Madsen SK, Toga AW, Thompson PM: Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *Neuroimage* 49: 134-140 (2010)
132. Lerchl A: Biological rhythms in the context of light at night (LAN). *Neuro Endocrinol Lett.* 23: 23-27 (2002)
133. LeVay S, Ferster D: Relay cell classes in the lateral geniculate nucleus of the cat and the effects of visual deprivation. *J Comp Neurol* 172: 563-584 (1977)
134. Lewy AJ, Newsome DA: Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1103-1107 (1983)

135. Li J, Cline HT: Visual deprivation increases accumulation of dense core vesicles in developing optic tectal synapses in *Xenopus laevis*. *J Comp Neurol* 518: 2365–2381 (2010)
136. Li Q, Jiang Q, Guo M, Li Q, Cai C, Yin X: Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Br J Ophthalmol* 97: 524-529 (2013)
137. Lin HS, Hwang BH, Tseng CY: Fine structural changes in the hamster pineal gland after blinding and superior cervical ganglionectomy. *Cell Tissue Res* 158: 285-299 (1975)
138. Lincoln GA, Andersson H, Hazlerigg D: Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J Neuroendocrinol.* 15: 390-397 (2003)
139. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ: Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 9: 301-314 (2007)
140. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R: Relationship between Melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3763-3770 (1997)
141. Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J: Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol.* 164: R1-6 (2000)
142. Magee K, Basinska J, Quarrington B, Stancer HC: Blindness and menarche. *Life Sci* 9: 7-12 (1970)
143. Marshall WA, Swan AV: Seasonal variation in growth rates of normal and blind children. *Hum Biol* 43: 502-516 (1971)
144. Martino E, Seo H, Lermark A, Refetoff S: Ontogenic patterns of thyrotropin-releasing hormone-like material in rat hypothalamus, pancreas and retina: selective effect of light deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 4345-4348 (1980)
145. McDonald JK, Parnavelas JG, Davies SW, Cavanagh ME: Measurements of somatostatin and neuropeptide Y in the visual cortex of monocularly

- deprived rats. *Exp Neurol* 123: 216-221 (1993)
146. Migeon CJ, Tyler FH, Mahoney JP, Florentin AA, Castle H, Bliss EL, Samuels LT: The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 16: 622-633 (1956)
  147. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: PRISMA Group: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 151: 264-269 (2009)
  148. Moore RY, Eichler VB: Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 42: 201-226 (1972)
  149. Moran C, Chatterjee K: Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 29: 647–657 (2015)
  150. Nakane Y, Yoshimura T: Universality and diversity in the signal transduction pathway that regulates seasonal reproduction in vertebrates. *Front Neurosci.* 8: 115 (2014)
  151. Nilsson DE: Eye evolution and its functional basis. *Vis Neurosci.* 30: 5-20 (2013)
  152. Noppeney U, Friston KJ, Ashburner J, Frackowiak R, Price CJ: Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr Biol* 15: 488–490 (2005)
  153. O'Kusky J, Colonnier M: Postnatal changes in the number of neurons and synapses in the visual cortex (area 17) of the macaque monkey: a stereological analysis in normal and monocularly deprived animals. *J Comp Neurol* 210: 291-306 (1982)
  154. O'Kusky J, Colonnier M: Postnatal changes in the number of astrocytes, oligodendrocytes, and microglia in the visual cortex (area 17) of the macaque monkey: a stereological analysis in normal and monocularly deprived animals. *J Comp Neurol* 210: 307-315 (1982)
  155. Olivares AN, Valladares LE, Bustos-Obregón E, Núñez SM: Testicular

- function of sexually immature rats chronically treated with melatonin. *Arch Biol Med Exp (Santiago)* 22: 387-393 (1989)
156. Orth DN, Island DP: Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 29: 479-486 (1969)
157. Orts RJ: Reduction of serum LH and testosterone in male rats by a partially purified bovine pineal extract. *Biol Reprod.* 16: 249-254 (1977)
158. Pan WJ, Wu G, Li CX, Lin F, Sun J, Lei H: Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 37: 212–220 (2007)
159. Park HJ, Lee JD, Kim EY, Park B, Oh MK, Lee S, Kim JJ: Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *Neuroimage* 47: 98–106 (2009)
160. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D: Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30: 2-14 (2010)
161. Pekny M, Pekna M: Reactive gliosis in the pathogenesis of CNS diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1862: 483-491 (2016)
162. Piovesan EJ, Lange MC, Kowacs PA, Famelli H, Werneck LC, Yamada A, Minguetti G: Structural and functional analyses of the occipital cortex in visual impaired patients with visual loss before 14 years old. *Arq Neuropsiquiatr* 60: 949-953 (2002)
163. Pukkala E, Ojamo M, Rudanko SL, Stevens RG, Verkasalo PK: Does incidence of breast cancer and prostate cancer decrease with increasing degree of visual impairment. *Cancer Causes Control* 17: 573–576 (2006)
164. Reiser M, Semmler W: *Magnetresonanztomographie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer, S. 3-40 (2002)
165. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D: A review of the evidence

- supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 18: 1-11 (1995)
166. Reiter RJ, Sorrentino S Jr, Ralph CL, Lynch HJ, Mull D, Jarrow E: Some endocrine effects of blinding and anosmia in adult male rats with observations on pineal melatonin. *Endocrinology* 88: 895-900 (1971)
167. Remler O: Untersuchungen an Blinden über die 24-Stunden-Rythmik. *Klin Monbl Augenheilkd* 113: 116-137 (1948)
168. Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, Kennedy CM: Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Pineal Res.* 13: 49-59 (1992)
169. Rivest RW, Jaconi ME, Gruaz N, Sizonenko PC, Aubert ML: Short-term and long-term effects of melatonin on GnRH-stimulated gonadotropin secretion in pituitaries of sexually maturing rats. *Neuroendocrinology.* 46: 379-386 (1987)
170. Rombaux P, Huart C, De Volder AG, Cuevas I, Renier L, Duprez T, Grandin C: Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport* 21: 1069-1073 (2010)
171. Ronnekleiv OK, McCann SM: Effects of pinealectomy, anosmia and blinding on serum and pituitary prolactin in intact and castrated male rats. *Neuroendocrinology* 17: 340-353 (1975)
172. Rovsing L, Rath MF, Møller M: Hypothalamic neurosecretory and circadian vasopressinergic neuronal systems in the blind cone-rod homeobox knockout mouse (*Crx<sup>-/-</sup>*) and the 129sv wild-type mouse. *J Comp Neurol* 521: 4061-4074 (2013)
173. Rowan W: On Photoperiodism, reproductive periodicity and the annual migrations of birds and certain fishes. *Proc. Bost. S. Nat. Hist.* 38: 147-189 (1926)
174. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H: Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 127–134 (1992)

175. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD: Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms*. 6: 249-261 (1991)
176. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Sánchez-Criado JE, Cos S, Cortines MD: Antigonadal actions of olfactory and light deprivation. I. Effects of blindness combined with olfactory bulb deafferentation, transection of vomeronasal nerves, or bulbectomy. *J Pineal Res* 2: 177-190 (1985)
177. Santo E: Die histologischen Grundlagen der Reid Hunt-Reaktion an der Schilddrüse der weißen Maus *Z. ges. exp. Med.* 93: 793-802 (1934)
178. Sartin JL, Bruot BC, Orts RJ: Changes in serum prolactin following binding and constant light exposure. *J Endocrinol Invest* 4: 97-98 (1981)
179. Sato MT, Tokunaga A, Kawai Y, Shimomura Y, Tano Y, Senba E: The effects of binocular suture and dark rearing on the induction of c-fos protein in the rat visual cortex during and after the critical period. *Neurosci Res.* 36: 227-233 (2000)
180. Satodate R, Katsura S, Ota M: Structural changes of the pineals of blinded rats fed long term. *Experientia* 29: 1414-1415 (1973)
181. Schopfer P, Brennicke A: *Pflanzenphysiologie*. Heidelberg: Spektrum, S. 167-213 (2010)
182. Shimony JS, Burton H, Epstein AA, McLaren DG, Sun SW, Snyder AZ: Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cereb Cortex* 16: 1653–1661 (2006)
183. Shirama K, Furuya T, Takeo Y, Shimizu K, Maekawa K: Direct effect of melatonin on the accessory sexual organs in pinealectomized male rats kept in constant darkness. *J Endocrinol.* 95: 87-94 (1982)
184. Shu N, Li J, Li K, Yu C, Jiang T: Abnormal diffusion of cerebral white matter in early blindness. *Hum Brain Mapp* 30: 220–227 (2009)
185. Shu N, Liu Y, Li J, Li Y, Yu C, Jiang T: Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLoS One* 4: e7228 (2009)

186. Siatkowski RM, Sanchez JC, Andrade R, Alvarez A: The clinical, neuroradiographic and endocrinologic profile of patients with bilateral optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology* 104: 493-496 (1997)
187. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J: Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol Signals Recept* 8: 90-95 (1999)
188. Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J: Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects *Clin Endocrinol* 50: 715-719 (1999)
189. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE: Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31: 1487–1505 (2006)
190. Smythe GA, Lazarus L: Growth hormone responses to melatonin in man. *Science* 184: 1373–1374 (1974)
191. Sönksen PH, West TET: Growth Hormone. IN: Gray CH, James VHT, HRSG. *Hormones in Blood*. London New York San Francisco: Academic Press, 225-254 (1979)
192. Sofic E, Rimpapa Z, Kundurovic Z, Sapcanin A, Tahirovic I, Rustembegovic A, Cao G: Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *J Neural Transm* 112: 349-358 (2005)
193. Song Y, Chan CW, Brown GM, Pang SF, Silverman M: Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J*. 11: 93-100 (1997)
194. Sorrentino S Jr, Benson B: Effects of blinding and pinealectomy on the reproductive organs of adult male and female rats. *Gen Comp Endocrinol* 15: 242-246 (1970)
195. Sorrentino S Jr, Reiter RJ: Lack of pineal-induced gonadal regression in dark-exposed or blind hamsters after surgical isolation of the medial-basal hypothalamus. *Gen Comp Endocrinol*. 17: 227-231 (1971)

196. Sorrentino S Jr, Reiter RJ, Schalch DS: Interactions of the pineal gland, blinding, and underfeeding on reproductive organ size and radioimmunoassayable growth hormone. *Neuroendocrinology* 7: 105-115 (1971)
197. Stevens RG: Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 25: 556–561 (1987)
198. Stewart AJ, Behrend EN, Wright JC, Martin LG, Kempainen RJ, Busch KA, Hanson RR: Validation of a low-dose ACTH stimulation test in healthy adult horses. *J Am Vet Med Assoc.* 239: 834-841 (2011)
199. Taylor JF, Migaud H, Porter MJ, Bromage NR: Photoperiod influences growth rate and plasma insulin-like growth factor-I levels in juvenile rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Gen Comp Endocrinol.* 142: 169-185 (2005)
200. Thomas JB, Pizzarello DJ: Blindness, biologic rhythms and menarche. *Obstet Gynecol* 30: 507-509 (1967)
201. Tieman SB: Morphological changes in the geniculocortical pathway associated with monocular deprivation. *Ann NY Acad Sci* 627: 212-230 (1991)
202. Toga AW: The metabolic consequence of visual deprivation in the rat. *Brain Res* 465: 209-217 (1987)
203. Tomaiuolo F, Campana S, Collins DL, Fonov VS, Ricciardi E, Sartori G, Pietrini P, Kupers R, Ptito M: Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness. *PLoS One* 9: e107871 (2014)
204. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp PJ: A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun.* 275: 661–667 (2000)
205. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ: Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. *Gen Comp Endocrinol.* 177: 305-314 (2012)
206. Ubuka T, Bentley GE, Tsutsui K: Neuroendocrine regulation of

- gonadotropin secretion in seasonally breeding birds. *Front Neurosci.* 7: 38 (2013)
207. Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Portioli I: Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 39: 193–199 (1993)
208. Valverde F: Structural changes in the area striata of the mouse after enucleation. *Exp Brain Res* 5: 274 –292 (1968)
209. Vaughan GM, Vaughan MK, Seraile LG, Reiter RJ: Thyroid hormones in male hamsters with activated pineals or melatonin treatment. *Prog Clin Biol Res.* 92: 187-196 (1982)
210. Veraart C, De Volder AG, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel C, Goffinet AM: Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res* 510: 115–121 (1990)
211. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL: Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 80: 1459-1460 (1999)
212. von Noorden GK, Crawford ML: Morphological and physiological changes in the monkey visual system after short-term lid suture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 762-768 (1978)
213. Voss P, Pike BG, Zatorre RJ: Evidence for both compensatory plastic and disuse atrophy-related neuroanatomical changes in the blind. *Brain* 137: 1224-1240 (2014)
214. Voss P, Zatorre RJ: Early visual deprivation changes cortical anatomical covariance in dorsal-stream structures. *Neuroimage.* 108: 194-202 (2015)
215. Vriend J: Endocrine effects of blinding in male Syrian hamsters are associated with increased hypothalamic 5-hydroxyindoleacetic acid/serotonin ratios. *J Pineal Res* 7: 401-409 (1989)
216. Vriend J: Testing the TRH hypothesis of pineal function. *Med Hypotheses* 4: 376-387 (1978)

217. Waldhauser F, Lieberman HR, Lynch HJ, Waldhauer M, Herkner K, Frisch H, Vierhapper H, Waldhausl W, Schemper M, Wurtman RJ, Crowley WF: A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology* 46: 125–130 (1987)
218. Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder AG, Metz R, Michel C, Doms G, Goffinet A: High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 446: 369–373 (1988)
219. Wang D, Qin W, Liu Y, Zhang Y, Jiang T, Yu C: Altered white matter integrity in the congenital and late blind people. *Neural Plast* 2013: 128236 (2013)
220. Wiesel TN, Hubel DH: Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *J Neurophysiol* 26: 978-993 (1963)
221. Wiesel TN, Hubel DH: Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *J Neurophysiol.* 28: 1060-1072 (1965)
222. Winfield DA: The postnatal development of synapses in the visual cortex of the cat and the effects of eyelid closure. *Brain Res* 206: 166-171 (1981)
223. Wolff JR, Laskawi R, Spatz WB, Missler M: Structural dynamics of synapses and synaptic components. *Behav Brain Res* 66: 13-20 (1995)
224. Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J: The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol* 24: 375-382 (1986)
225. Wurtman RJ, Altschule MD, Holmgren U: Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extract in rats. *Am J Physiol.* 197: 108-110 (1959)
226. Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips LS: Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light. *Science* 142: 1071-1073 (1963)
227. Wuttke W: Sexuallfunktionen. In: Schmidt RF, Thews G, HRSG. *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg New York: Springer S. 820-831 (1990)

228. Wuttke W: Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G, HRSG. Physiologie des Menschen. Berlin Heidelberg New York: Springer S. 390-420 (1990)
229. Yamada T, Tsukui T, Ikejiri K, Yukimura Y, Kotani M: Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 42: 817-822 (1976)
230. Yang C, Wu S, Lu W, Bai Y, Gao H: Anatomic differences in early blindness: a deformation-based morphometry MRI study. *J Neuroimaging* 24: 68-73 (2014)
231. Yilmaz B, Kutlu S, Mogulkoç R, Canpolat S, Sandal S, Tarakçi B, Kelestimur H: Melatonin inhibits testosterone secretion by acting at hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett.* 21: 301-306 (2000)
232. Yoshimura T: Thyroid hormone and seasonal regulation of reproduction. *Front Neuroendocrinol* 34: 157-166 (2013)
233. Yu C, Shu N, Li J, Qin W, Jiang T, Li K: Plasticity of the corticospinal tract in early blindness revealed by quantitative analysis of fractional anisotropy based on diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 36: 411–417 (2007)
234. Yu H, Majewska AK, Sur M: Rapid experience-dependent plasticity of synapse function and structure in ferret visual cortex in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 21235-21240 (2011)
235. Zacharias L, Wurtman RJ: Blindness: Its relation to menarche. *Science* 144: 1154–1155 (1964)

## 7. Anhang

### 7.1 Ausgeschlossene Artikel mit Begründung

Nr.	Artikel	Ausschlußgrund
1	Bellastella A, Amato G, Bizzarro A, Carella C, Criscuolo T, Iorio S, Muccitelli VI, Pisano G, Sinisi AA, De Bellis A. Light, blindness and endocrine secretions. <i>J Endocrinol Invest</i> 22: 874–885 (1999)	Review
2	Bellastella A, De Bellis A, Bellastella G, Esposito K. Opposite influence of light and blindness on pituitary-gonadal function. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> 4: 205 (2014)	Review
3	Bellastella A, Pisano G, Iorio S, Pasquali D, Orio F, Venditto T, Sinisi AA. Endocrine secretions under abnormal light-dark cycles and in the blind. <i>Horm Res.</i> 49: 153-157 (1998)	Review
4	Bengoetxea H, Ortuzar N, Bulnes S, Rico-Barrio I, Lafuente JV, Argandoña EG. Enriched and deprived sensory experience induces structural changes and rewires connectivity during the postnatal development of the brain. <i>Neural Plast</i> 2012: 305693. Review (2012)	Review
5	Breitenseher M, Uhl F, Prayer Wimberger D, Deecke L, Trattnig S, Kramer J. Morphological dissociation between visual pathways and cortex: MRI of visually-deprived patients with congenital peripheral blindness. <i>Neuroradiology</i> 40: 424-427 (1998)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
6	Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF 3rd. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. <i>N Engl J Med</i> 332: 6-11 (1995)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
7	Feychting M, Österlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. <i>Epidemiology</i> 9: 490–494 (1998)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn und -dauer der untersuchten Personen
8	Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW. Effect of light perception on menarche in blind women. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> 16: 243-248 (2009)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn und -dauer der untersuchten Personen
9	Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, Rainville C, Lepore F. Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. <i>Brain</i> 131: 2995–3005 (2008)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
10	Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex. <i>Br J Ophthalmol</i> 90: 674-678 (2006)	Fallbericht
11	Hollwich F. Der Einfluß des Augenlichtes auf die Regulation des Stoffwechsels. <i>Buch Augenarzt</i> 23: 95-136 (1955)	Review
12	Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, Aoyama Y, Yamamoto T. Macular retinal thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. <i>J Glaucoma</i> 22: 60-64 (2013)	Keine Kontrollgruppe
13	Jiang J, Zhu W, Shi F, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, Jiang T. Thick visual cortex in the early blind. <i>J Neurosci</i> 29: 2205–2211 (2009)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
14	Klerman EB, Zeitzer JM, Duffy JF, Khalsa SB, Czeisler CA. Absence of an increase in the duration of the circadian melatonin secretory episode in totally blind human subjects. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 86: 3166-3170 (2001)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
15	Lehrer S. Fertility and menopause in blind women. <i>Fertil Steril</i> 36: 396-398 (1981)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
16	Lehrer S. Fertility of blind women. <i>Fertil Steril</i> 38: 751-752 (1982)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
17	Lerchl A. Biological rhythms in the context of light at night (LAN). <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 23: 23-27 (2002)	Review

18	Lewy AJ, Newsome DA. Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 56: 1103-1107 (1983)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
19	Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. Visual impairment and circadian rhythm disorders. <i>Dialogues Clin Neurosci</i> 9: 301-314 (2007)	Review
20	Magee K, Basinska J, Quarrington B, Stancer HC. Blindness and menarche. <i>Life Sci</i> 9: 7-12 (1970)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
21	Marshall WA, Swan AV. Seasonal variation in growth rates of normal and blind children. <i>Hum Biol</i> 43: 502-516 (1971)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
22	Migeon CJ, Tyler FH, Mahoney JP, Florentin AA, Castle H, Bliss EL, Samuels LT. The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 16: 622-633 (1956)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
23	Noppeney U, Friston KJ, Ashburner J, Frackowiak R, Price CJ. Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. <i>Curr Biol</i> 15: 488-490 (2005)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
24	Piovesan EJ, Lange MC, Kowacs PA, Famelli H, Werneck LC, Yamada A, Minguetti G. Structural and functional analyses of the occipital cortex in visual impaired patients with visual loss before 14 years old. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> 60: 949-953 (2002)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
25	Pukkala E, Ojamo M, Rudanko SL, Stevens RG, Verkasalo PK. Does incidence of breast cancer and prostate cancer decrease with increasing degree of visual impairment. <i>Cancer Causes Control</i> 17: 573-576 (2006)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn und -dauer der untersuchten Personen
26	Shu N, Li J, Li K, Yu C, Jiang T. Abnormal diffusion of cerebral white matter in early blindness. <i>Hum Brain Mapp</i> 30: 220-227 (2009)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
27	Shu N, Liu Y, Li J, Li Y, Yu C, Jiang T. Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. <i>PLoS One</i> 4: e7228 (2009)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen
28	Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. <i>Biol Signals Recept</i> 8: 90-95 (1999)	Review
29	Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J. Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects <i>Clin Endocrinol</i> 50: 715-719 (1999)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
30	Tieman SB. Morphological changes in the geniculocortical pathway associated with monocular deprivation. <i>Ann NY Acad Sci</i> 627: 212-230 (1991)	Review
31	Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. <i>Br J Cancer</i> 80: 1459-1460 (1999)	Keine Angabe zum Deprivationsbeginn der untersuchten Personen
32	Yu C, Shu N, Li J, Qin W, Jiang T, Li K. Plasticity of the corticospinal tract in early blindness revealed by quantitative analysis of fractional anisotropy based on diffusion tensor tractography. <i>Neuroimage</i> 36: 411-417 (2007)	Keine Angabe zur Lichtperzeption der untersuchten Personen

## **8. Danksagung**

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## **9. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.