

## Die Netzhaut des Auges – ein Hormon bildendes Organ

### Einleitung

Dass die lichtempfindliche und für das Sehen unerlässliche Netzhaut des Auges (= Retina) ein Sinnesorgan *par excellence* ist, ist allgemein bekannt. Für viele dürfte Neuland sein, dass die Netzhaut Hormone bildet. Hormonbildung in einem Sinnesorgan ist überraschend, da diese Wirkstoffe Vorgänge wie Fortpflanzung, Milchproduktion, Wachstum oder Stoffwechsel steuern. Hormone werden in den meisten Fällen in speziellen, endokrin genannten Organen wie Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), Zirbeldrüse (Epiphyse), Schilddrüse, Nebenschilddrüsen und Nebennieren gebildet bzw. gespeichert. Hormonbildung kommt aber auch integriert in anderen Organen vor. In Hoden und Eierstöcken werden bekanntermaßen Sexualhormone und in den Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse u. a. Insulin gebildet. Weniger bekannte Organe mit integrierter Hormonbildung sind Herz (Forssmann et al., 1989; Clerico et al., 2006), Niere (Erslev, 1975; Peart, 1977) und Magen-Darm-Kanal (DeValle und Yamada, 1990). Der Verdauungskanal wurde sogar als größtes endokrines Organ des menschlichen Körpers apostrophiert (Rehfeld, 2004). Auch die Netzhaut ist ein Organ mit integrierter Hormonbildung. Eine Besonderheit besteht hier insofern, als die Hormonbildung nicht in speziellen endokrinen Zellen erfolgt, sondern in Zellen, die primär andere Aufgaben haben. Es handelt sich auch nicht um Hormone, die spezifisch für die Netzhaut sind, sondern um solche, die generell dem endokrinen System zugeordnet werden und im Körper eine bekannte Funktion haben. Obwohl die Hormonbildung der Netzhaut schon relativ lange erforscht wird, ist letztlich unklar, welche Rolle sie hier spielt (Pang und Allen, 1986; Iuvone et al., 2005). Sie steht im Mittelpunkt dieses Übersichtsartikels, da sie einige faszinierende biologische und wichtige medizinische Aspekte aufweist. Um die Hormonbildung in der Netzhaut richtig einordnen zu können, sei zunächst kurz auf den Bau dieses Organs eingegangen.

### Bausteine und Struktur der Retina

Entwicklungsgeschichtlich ist die Netzhaut eine in die Augenhöhle verlagerte Ausstülpung des Zwischenhirns. Die Herkunft aus dem Gehirn erklärt, dass die Netzhaut in erster Linie aus den typischen Bestandteilen des Ner-

vengewebes besteht. Sie ist überwiegend aus Lichtsinneszellen (= Photorezeptoren) und verschiedenen Arten von Nervenzellen aufgebaut. Beide Zellgruppen haben gemeinsam, dass sie mehr oder weniger lange Zellfortsätze aufweisen, über die sie kompliziert miteinander verschaltet sind. Unter dem Mikroskop weist die Netzhaut einen relativ leicht überschaubaren Schichtenbau auf (Abb. 1). Dieser kommt dadurch zustande, dass in bestimmten Zonen die zellkernhaltigen Zelleiber und in anderen die kernfreien Zellfortsätze dominieren. Ein weiterer Grund für den Schichtenbau ist, dass die dicht gepackten, paral-

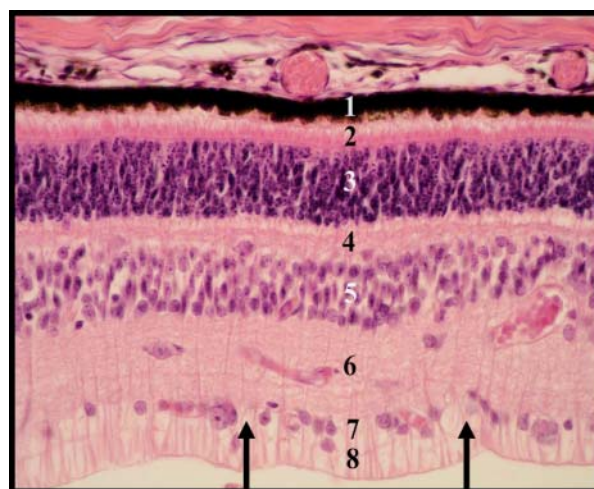


Abb. 1: Querschnitt durch die Netzhaut eines Auges mit ihrem typischen Schichtenbau. Die Pfeile geben die Richtung des Lichteinfalls an. (1) Retinales Pigmentepithel (RPE), (2) Schicht von Außen- und Innengliedern der Lichtsinneszellen (Stäbchen- und Zapfenzellen), (3) Schicht der Zelleiber der Lichtsinneszellen mit ihren Zellkernen (*Stratum nucleare externum, Outer Nuclear Layer, ONL*), (4) Zellfortsatzreiche Schicht, in der Ausläufer von Sinneszellen, Horizontalzellen und Bipolarzellen in funktionellen Kontakt treten (äußere plexiforme Schicht, *Outer Plexiform Layer, OPL*), (5) Zellkernreiche Zone, in der die Zelleiber von Bipolar-, Horizontal- und amakrinen Zellen sowie von Müllerschen Stützzellen liegen (*Stratum nucleare internum, Inner Nuclear Layer, INL*), (6) Zellfortsatzreiche Schicht, in der Ausläufer von Bipolarzellen, amakrinen Zellen und Ganglienzellen interagieren (innere plexiforme Schicht, *Inner Plexiform Layer, IPL*), (7) Schmale Schicht der Zelleiber der Ganglienzellen (Ganglienzellschicht, *Ganglion Cell Layer, GCL*), (8) Nervenfaserschicht (*Stratum neurofibrarum*), in der die langen Ausläufer der Ganglienzellen verlaufen, bevor sie die Netzhaut als Sehnerv (*Nervus opticus*) verlassen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

lel angeordneten, lang gestreckten Sinneszellen auf ihrer dem Lichtstrahl abgewandten Seite Außenglieder und Innenglieder aufweisen (Abb. 2), die sich von den anderen Zellabschnitten deutlich abheben. Die Außenglieder sind besonders wichtig, da sie den für den Sehvorgang unerlässlichen Sehpurpur enthalten, der durch das auf die Netzhaut fallende Licht chemisch verändert wird und eine komplizierte chemische Signaltransduktionskaskade in der Sinneszelle auslöst. Schulwissen ist, dass prinzipiell zwei Hauptarten von lichtempfindlichen Sinneszellen unterschieden werden: die für das Dämmerungssehen verantwortlichen Stäbchenzellen und die für das Farb- oder Tagsehen wichtigen Zapfenzellen. Nervenzellen, die als Horizontalzellen bezeichnet werden, verbinden Sinnes-

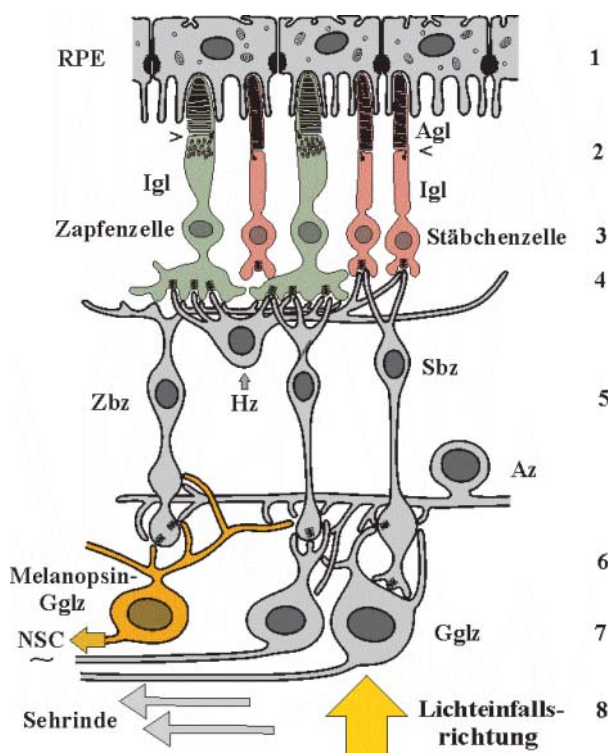


Abb. 2: Schematische Darstellung retinaler Verschaltungen. Der große gelbe senkrechte Pfeil am unteren Bildrand gibt die Eintrittsrichtung des Lichts an. Bei den Sinneszellen erkennt man deutlich die z. T. zwischen Fortsätzen von retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) gelegenen lamellierten Außenglieder (Agl), die die Sehfärbstoffe enthalten. > und < weisen auf den Übergang der Außenglieder zu den Innengliedern (Igl). Die Informationen aus der Retina verlassen das Organ auf zwei Wegen: Von direkt Lichtempfindlichen Melanopsin-haltigen Ganglienzellen (Gglz, orange) werden Licht-Informationen zu den *Nuclei suprachiasmatici* (NSC), dem im Hypothalamus gelegenen *circadian pacemaker*, gesandt. Die übrigen Gglz (grau) projizieren nach Umschaltung zur Sehrinde des Großhirns. Nicht eingezeichnet sind die Müllerschen Stützzellen. Az amakrine Zelle, Hz Horizontalzelle, Stbz Stäbchenbipolarzelle, Zbz Zapfenbipolarzelle. 1 bis 8 siehe Abb. 1. Für die Überlassung der hier teilweise veränderten Abbildung danke ich den Herren Proff. Korf und Stehle, Dr. Senckenbergische Anatomie, Universität Frankfurt.

zellen untereinander. Bipolare Nervenzellen, die, wie der Name andeutet, zwei Zellpole mit Hauptausläufern haben, nehmen mit einem Ausläufer Informationen von den Sinneszellen auf. Je nachdem, ob die Bipolar-Zellen die Informationen von Zapfen- oder Stäbchenzellen erhalten, werden sie als Zapfen- oder Stäbchen-Bipolarzellen bezeichnet. Während bei den Zapfen-Bipolarzellen der zweite Hauptfortsatz seine Informationen direkt zu den als retinale Ganglienzellen bezeichneten Nervenzellen leitet, geschieht dies bei Stäbchen-Bipolarzellen über zwischengeschaltete amakrine Nervenzellen. Die langen, gebündelten Fortsätze der Ganglienzellen bilden den Sehnerven, der die Informationen aus der Retina zum Gehirn leitet. In neuester Zeit sind die Ganglienzellen besonders dadurch in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, dass ein Teil von ihnen, wie die Sinneszellen, direkt lichtempfindlich ist und eine spezielle Form des Sehpurpurs, das Melanopsin, enthält (Provencio et al., 1998, 2000, 2002; Panda et al., 2003; Sekaran et al., 2003; Hannibal und Fahrenkrug, 2004b). Wichtig ist ferner, dass die Ausläufer der beiden unterschiedlichen Ganglienzellarten zwar zunächst gemeinsam im Sehnerven verlaufen, aber dann unterschiedliche Zielgebiete im Gehirn ansteuern. Die Fortsätze der Melanopsin-haltigen Ganglienzellen enden im Zwischenhirn (Gooley et al., 2001; Hannibal et al., 2002; Hannibal und Fahrenkrug, 2004a) und beeinflussen die in den *Nuclei suprachiasmatici* (NSC) des Hypothalamus lokalisierte biologische Uhr. Die Informationen der Melanopsin-freien Ganglienzellen werden dagegen nach Passieren einer Schaltstelle im Metathalamus des Zwischenhirns (*Corpus geniculatum laterale*) zur Sehrinde des Großhirns weitergeleitet, wo die Einzelinformationen zu Bildern zusammengesetzt werden und das Gesehene bewusst wird. Bei den bereits erwähnten Verschaltungen der Retinazellen (= chemische Synapsen) sind Überträgerstoffe (= Neurotransmitter) wirksam, die hier nur kurzschlüssig erwähnt werden.

Schließlich müssen die funktionell wichtigen retinalen Pigmentepithelzellen erwähnt werden. Sie sind den Außengliedern der Sinneszellen eng angelagert (Abb. 1,2), nehmen verbrauchte Außengliederanteile der Photorezeptoren auf, bauen diese ab und tragen zur Regeneration des Sehpurpurs bei.

Abb. 1 zeigt einen Querschnitt durch die Netzhaut mit ihren Hauptschichten. Außen findet sich das retinale Pigmentepithel (RPE) gefolgt von der Schicht der Außen- und Innenglieder der Stäbchen- und Zapfenzellen. Die Kerne dieser Zellen liegen in der sog. äußeren Körner- oder Zellkernschicht (*Stratum nucleare externum* = *Outer Nuclear Layer*, ONL). Es schließt sich die äußere plexiforme Schicht (*Outer Plexiform Layer*, OPL) an, in der sich viele Zellfortsätze befinden und wo es u. a. zu synaptischen Interaktionen zwischen Sinneszellen, Bipolarzellen und Horizontalzellen kommt. In der inneren Körner- oder Zellkernschicht (*Stratum nucleare internum* = *Inner Nuclear Layer*, INL) liegen die Zellleiber und Kerne der Bipolar-

Horizontal-, und amakrinen Zellen sowie der Müllerschen Stützzellen. Die angrenzende innere plexiforme Schicht (*Stratum plexiforme internum* = *Inner Plexiform Layer*, IPL) enthält wiederum viele Zellfortsätze, die Informationen synaptisch an andere Zellen weitergeben, u. a. an die Ausläufer von retinalen Ganglienzellen, deren Zelleiber und Kerne zusammen mit Zelleibern von deplazierten amakrinen Zellen in der Ganglienzellschicht (*Ganglion Cell Layer*, GCL) liegen. Die von den Ganglienzellen wegziehenden und das Auge schließlich verlassenden Sehnervenfasern (*N. opticus*) verlaufen in der Retina zunächst in der Nervenfaserschicht (*Stratum neurofibrum*).

### Hormonbildung im Auge

Die Netzhaut des Auges synthetisiert eine relativ große Anzahl von Hormonen. Über manche ist viel bekannt, über andere äußerst wenig. Das am besten untersuchte ist Melatonin.

#### Melatonin (MEL)

MEL wurde primär nicht in der Netzhaut gefunden, sondern in der dem Epithalamus des Zwischenhirns angelagerten Zirbeldrüse (Lerner et al., 1958). Chemisch ist MEL eine relativ einfache Substanz, nämlich ein Indolalkylamin. Es leitet sich von der Aminosäure Tryptophan ab und ist 5-Methoxy-N-Azetyltryptamin (Abb. 3). Der Name MEL rührt daher, dass der Substanz als Hauptfunktion zunächst die eines Gegenspielers des Melanozytenstimulierenden Hormons (MSH) zugeschrieben wurde. Während MSH bei niederen Wirbeltieren in den Melanin bildenden Zellen der Haut zu einer Ausbreitung der Melaninkörnchen und damit zu einem Dunklerwerden der Haut führt, ballt MEL die Melaninkörnchen zusammen und tonisiert sie quasi, gefolgt von einer Aufhellung der Haut. Die Beeinflussung des Melanins ist aber nicht die Hauptaufgabe des MELs. Das in der Zirbeldrüse rhythmisch gebildete Hormon, tagsüber wenig – nachts viel, wird entscheidend von den Belichtungsverhältnissen der Umwelt beeinflusst. Mit zunehmender Nachtlänge wird mehr MEL gebildet, und umgekehrt. Bei Wirbeltieren, bei denen physiologische Vorgänge wie Fortpflanzung, Fellwechsel, Winterschlaf oder bei Vögeln Zugunruhe, von der Photoperiodik abhängen, ist MEL das Schlüsselhormon für diese Vorgänge. Bei nicht-photoperiodischen Säugern einschließlich Mensch ist die Bedeutung des Zirbeldrüsen-MELs eine andere: es dient der Stabilisierung des biologischen 24-Stunden-Rhythmus, trägt zur nächtlichen Körpertemperaturabsenkung bei und soll toxische Radikale unschädlich machen. Wird MEL tagsüber eingenommen, macht es müde. Ein funktionell wichtiges Phänomen ist, dass Lichtexposition in der Nacht innerhalb

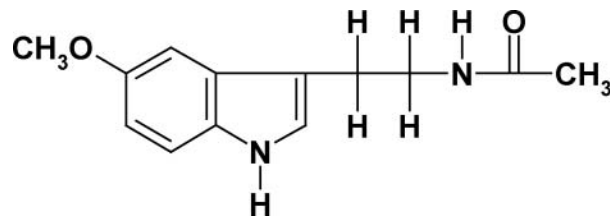


Abb. 3: Strukturformel des Hormons Melatonin (= 5-Methoxy-N-azetyltryptamin)

von wenigen Minuten zu einer Hemmung der MEL-Synthese führt. Dabei reicht eine Belichtung von 1 ms aus, um die MEL-Bildung zu drosseln. Ob die MEL-Bildung sich vom „Lichtchock“ erholt und in derselben Nacht wieder ansteigt, hängt davon ab, wann das Lichtereignis stattfindet. Je später in der Nacht die Lichtgabe erfolgt, umso weniger wahrscheinlich ist es, dass die MEL-Bildung wieder in Gang kommt. Dunkelexposition am Tag führt in der Regel nicht zu einer Steigerung der MEL-Bildung.

MEL-Bildung ist nicht auf Zirbeldrüse und Netzhaut von Vertebraten beschränkt, sondern hat im Tier- und Pflanzenreich eine weite Verbreitung (Hardeland, 2005). Auch im Auge ist die Netzhaut nicht die einzige MEL-Quelle.

#### MEL-Synthese in der Netzhaut

Nach MEL-Bildung in der Retina zu fahnden war nahe liegend, da die MEL-produzierende Zirbeldrüse, wie die Retina, lichtempfindlich und bei Submammaliern mit Photorezeptoren ausgestattet ist (Oksche, 1971; Vollrath, 1981). Bereits 1965 wurde von Quay nachgewiesen, dass Netzhaut-Homogenate von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln, nicht jedoch von Ratten und *Macaca mulatta*, das für die MEL-Bildung wichtige Enzym Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) enthalten und in der Lage sind, MEL zu synthetisieren (Quay 1965). Bei Amphibien wurde das Vorkommen von HIOMT-Aktivität in der Retina bald mehrfach bestätigt (Baker et al., 1965; Van de Veerdonk, 1967; Baker, 1969; Eichler und Moore, 1970, 1975; Baker und Hoff, 1971a; Flight, 1979). Erst ab dem Beginn der 70er Jahre wurde die retinale MEL-Bildung durch den Nachweis von HIOMT-Aktivität bei Ratten auch für Säuger wahrscheinlich gemacht (Cardinali und Rosner, 1971; Cardinali et al., 1972, 1974; Cardinali und Wurtman, 1972; Nagle et al., 1972; Balemans et al., 1980, 1983; Pevet et al., 1980; 1981; Wiechmann et al., 1985; Wiechmann und Hollyfield, 1989). Gesichert wurde das Konzept der retinalen MEL-Bildung schließlich dadurch, dass nicht nur MEL selbst mittels Bioassay, Fluorometrie, Gaschromatographie-Massenspektroskopie (GCMS), Radioimmunoassay (RIA) und Immunzytochemie (Pang und Allen, 1986) nachgewiesen wurde, sondern zusätzlich zur HIOMT auch die anderen

Tabelle 1: Chemie der Melatoninbildung: Substrate, Enzyme und deren mRNAs (siehe auch Abb. 4) sowie Intermediärprodukte in der Netzhaut

| Substrat/Produkt   | Enzym  | Literatur  |
|--|--|--|
| <b>Tryptophan</b>  |  | (Steinlechner et al., 1995)  |
| ↓  | <b>Tryptophanhydroxylase (TPH)</b>   | (Thomas und Iuvone, 1991; Thomas et al., 1993; Green und Besharse, 1994; Green et al., 1995a,b)  |
| <b>5-Hydroxytryptophan</b>                                   |  | (Parkinson und Rando, 1981; Chanut et al., 2002; Liang et al., 2004)   |
| ↓  | <b>Aromatische L-Aminosäuredekarboxylase (AAAD)</b>                                      | (Hadjiconstantinou et al., 1988, 1992; Rossetti et al. 1989; Nguyen Legros et al., 1994)   |
| <b>5-Hydroxytryptamin</b><br>(= Serotonin)                   |  | (Floren und Hansson, 1980; Osborne, 1980; Parkinson und Rando, 1981; Engbretson und Battelle, 1987)  |
| ↓  | <b>Serotonin-N-Acetyltransferase (NAT)*, Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT)**</b> | (Binkley et al., 1979, 1980a,b; Binkley, 1983; Nowak und Zawilska, 1989; Olcese und Moller, 1989; Serino et al., 1993; Bernard et al., 1999)   |
| <b>N-Acetyl-5-Hydroxytryptamin</b><br>(= N-Acetyl-Serotonin) |  | (Pang et al., 1977, 1980a, 1983; Yu et al., 1982)  |
| ↓  | <b>Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT)</b>  | (Baker et al., 1965; Baker und Hoff, 1971; Cardinali und Rosner, 1971; Cardinali et al., 1972, 1974; Cardinali und Wurtman, 1972; Nagle et al., 1972; Cremer Bartels et al., 1975; Balemans et al., 1980, 1983; Pevet et al., 1980, 1981; Wiechmann et al., 1985; Nowak und Zawilska, 1989; Wiechmann und Hollyfield, 1989; Nowak et al., 1993; Sakamoto et al., 2006) |
| <b>5-Methoxy-N-Acetyltryptamin = Melatonin</b>               |  | (Gern und Ralph, 1979; Balemans et al., 1980; Ebihara et al., 1997; Bernard et al., 1999) sowie Tab. 3 und 4   |

\* \*\* Serotonin-N-Acetyltransferase (NAT) wird neuerdings oft Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) genannt zur Unterscheidung einer Arylamin-N-Acetyltransferase (A-NAT), die, wie in der Zirbeldrüse gezeigt wurde (Voisin et al., 1984), anstelle von Arylalkylaminen Arylamine als Substrat verwendet. AANAT kommt auch in der Retina des Hühnchens vor, wird jedoch im Gegensatz zu AANAT der Retina nicht durch Licht und Dunkelheit reguliert (Nowak et al., 1995).

für die Umwandlung der Aminosäure Tryptophan in MEL benötigten Enzyme sowie die dabei auftretenden Zwischenprodukte (Tab. 1).

Die Tabellen 2 bis 4 zeigen, dass die MEL-Bildung in der Retina mengenmäßig sehr variiert, nicht nur zwischen Spezies, vergleiche Huhn und Ratte, sondern auch innerhalb einer Tierart, z. B. Goldhamster, *Mesocricetus auratus*. Insgesamt ist die MEL-Bildung aber bei nicht-mutanten Vertebraten ein generelles Phänomen. Offenbar bestehen zwischen den beiden Augen eines Individuums keine Unterschiede in der MEL-Bildung. Bei Hühnchen betrug der Korrelationsfaktor der AANAT-Aktivität bei 6 Augenpaaren  $r = 0,82$  (Binkley et al., 1979). MEL-Bildung ist auch für die menschliche Netzhaut nachgewiesen worden (Leino, 1984; Osol und Schwartz, 1984; Wiechmann et al., 1985). Bei *Homo* und anderen Primaten ist sie allerdings gering, da das letzte an der MEL-Bildung beteiligte Enzym, HIOMT, nur in geringer Menge vorhanden ist (Rodriguez et al., 1994; Bernard et al., 1995; Coon et al., 2002). Kein MEL können bestimmte Mäusestämme (z. B. C57BL/6) wegen genetisch bedingten Fehlens von AANAT und HIOMT bilden (Ebihara et al., 1986; Grace et al., 1999).

Tabelle 2: Okuläre AANAT-Aktivität (nmol/Auge/h) als Maß für die MEL-Bildung im Auge verschiedener unter L:D = 12:12 gehaltener Vertebraten (nach Binkley et al., 1979), n = 4

|  | Lichtphase    | Dunkelphase   |
|--|---------------|---------------|
| Ratte, <i>Rattus norvegicus</i>          | 0,475 ± 0,066 | 1,322 ± 0,148 |
| Goldhamster, <i>Mesocricetus auratus</i> | 0,726 ± 0,148 | 0,527 ± 0,132 |
| Huhn, <i>Gallus domesticus</i> *         | 3,038 ± 0,122 | 8,726 ± 0,898 |
| Sperling, <i>Passer domesticus</i>       | 0,119 ± 0,029 | 0,483 ± 0,053 |

\* Die AANAT-Aktivität im Auge ist nicht auf ein Kompartiment beschränkt. Bei Hühnchen kamen 41 bis 56 % der NAT in der neuralen Retina, 42 bis 57 % im retinalen Pigmentepithel und 2 % im Glaskörper vor (Binkley et al., 1979).

Das prozentuale Verhältnis von in Retina und Zirbeldrüse gebildeten MELs variiert sehr. Bei der viel untersuchten Ratte sind die nächtliche AANAT-Aktivität (ca. 10 nmol/h/Organ) und der MEL-Gehalt (ca. 1,8 ng/Organ) etwa 5mal höher als in beiden Retinae zusammen (Binkley et al., 1979; Pang et al., 1980b; Yu et al., 1981b; White et al., 1984; Fukuhara et al., 2001). Beim Dsungar-

Tabelle 3: Tag/Nacht-Konzentrationen von Melatonin in der Netzhaut verschiedener Spezies

| Spezies   | Tag        | Nacht      | Literatur              |
|---|------------|------------|------------------------|
| Goldhamster, <i>Mesocricetus auratus</i>        | 200 pmol/g | 100 pmol/g | (Beck und Pevet, 1984) |
| Europäischer Hamster, <i>Cricetus cricetus</i>  | 3 pg/mg    | 4 pg/mg    | (Skene et al., 1991)   |
| Huhn, <i>Gallus domesticus</i>                  | 15 pg/mg   | 50 pg/mg   |                        |
| Japanische Wachtel, <i>Coturnix c. japonica</i> | 6 pg/mg    | 45 pg/mg   |                        |
| Frosch, <i>Rana esculenta</i>                   | 5 pg/mg    | 10 pg/mg   |                        |

Tabelle 4: Tag/Nacht-Unterschiede von retinalem Melatonin-Gehalt und von an der Melatoninbildung beteiligten Parametern. Das Zeichen < bei der Tag/Nacht-Rhythmik deutet an, dass die MEL-Bildung tagsüber niedriger als nachts ist. Dies ist bei fast allen untersuchten Spezies der Fall, außer den grau unterlegten. Alle Zahlenangaben sind circa-Werte. Bei einigen Spezies weist der Rhythmus jahreszeitliche Unterschiede (JZU) auf, bei denen es zum Verschwinden eines T/N-Rhythmus kommen kann

| Spezies   | Parameter       | Tag/Nacht-Rhythmik        | Literatur   |
|---|-----------------|---------------------------|---|
| <b>Mammalia</b>                                 |                 |                           |   |
| Albino-Ratten                                   | MEL-RIA         | < 4fach                   | (Yu et al., 1981)                                   |
|   |                 | < 1,5–2fach               | (Pang et al., 1980b)                                |
|   | NAT-Aktivität   | < 2fach <sup>1</sup>      | (Reiter et al., 1983)                               |
|   |                 | < 2,7fach                 | (Binkley et al., 1979)                              |
|   | AANAT-Aktivität | < 3,5fach                 | (White et al., 1984)                                |
|   |                 | < 4–5fach                 | (Roseboom et al., 1996)                             |
|   | Aanat-mRNA      | < 1,5fach                 | (Niki et al., 1998)                                 |
|   |                 | < 10fach                  | (Roseboom et al., 1996)                             |
|   | Tph-mRNA        | < 3fach                   | (Sakamoto und Ishida, 1998a; Sakamoto et al., 2002) |
|   |                 | < 3,5fach                 | (Niki et al., 1998)                                 |
| < 4fach   |                 | (Liu et al., 2004)        |   |
| Pigmentierte Ratten                             | MEL HPLC-ED     | < 5fach                   | (Engel et al., 2004)                                |
|   |                 | < 7fach                   | (Liang et al., 2004)                                |
| Maus, BALB/c                                    | Aanat-mRNA      | < 7fach                   | (Chanut et al., 1998)                               |
| Meerschweinchen                                 | MEL-RIA         | Tag<Nacht <sup>2</sup>    | (Chanut et al., 1998)                               |
|   |                 | < 1,2–1,5fach             | (Sakamoto und Ishida, 1998b)                        |
| Goldhamster, <i>Mesocricetus auratus</i>        | MEL-RIA         | < 2,5fach                 | (Pang et al., 1982)                                 |
|   |                 | < 2fach                   | (Yu et al., 1982)                                   |
|   |                 | keine                     | (Binkley et al., 1979)                              |
| Dsungarischer Hamster, <i>Phodopus sungorus</i> | MEL-RIA         | < 2,5fach                 | (Faillace et al., 1995)                             |
|   |                 | < 2fach, JZU              | (Balemans et al., 1983)                             |
|   |                 | variabel, JZU             | (Steinlechner et al., 1995)                         |
| Kaninchen                                       | MEL-RIA         | Nicht vorhanden           | (Rohde et al., 1985)                                |
| Schaf   | Tph-mRNA        | < 25 %                    | (Privat et al., 1999)                               |
|   |                 | < 16 % <sup>3</sup>       |   |
| Rind  | Aanat-mRNA      | Nicht untersucht          | (Craft et al., 1999)                                |
| Affe, <i>Macaca mulatta</i>                     | Aanat-mRNA      | Nicht vorhanden           | (Coon et al., 2002)                                 |
|   |                 | AANAT-Aktivität           |   |
| <b>Aves</b>                                     |                 |                           |   |
| Huhn, <i>Gallus domesticus</i>                  | NAT-Aktivität   | < 3fach                   | (Binkley et al., 1979)                              |
|   |                 | < 3–6fach                 | (Binkley et al., 1980b)                             |
|   |                 | < 15fach                  | (Hamm und Menaker, 1980)                            |
|   | MEL-RIA         | < 2fach                   | (Hamm und Menaker, 1980)                            |
|   |                 | < 6,8fach                 | (Pang et al., 1983)                                 |
|   |                 | < 5,8fach                 | (Reppert und Sagar, 1983)                           |
|   | Tph-mRNA        | < 5fach                   | (Chong et al., 1998)                                |
|   | Aanat-mRNA      | < 6fach                   | (Bernard et al., 1997)                              |
| TPH-Aktivität                                   | < 4,4fach       | (Thomas und Iuvone, 1991) |   |
|   | < 4fach         | (Thomas et al., 1993)     |   |

Tabelle 4: (Fortsetzung)

| Spezies                                    | Parameter   | Tag/Nacht-Rhythmik   | Literatur   |
|--|---|--|---|
| Gans, <i>Anser anser</i>                   | NAT-Aktivität<br>MEL-RIA  | < 9fach<br>< 7fach   | (Zawilska et al., 2003b)  |
| Ente, <i>Anas platyrhynchos</i>            | NAT-Aktivität<br>MEL-RIA  | < 6fach<br>< 4fach   | (Zawilska et al., 2003a)  |
| Sperling, <i>Passer domesticus</i>         | NAT-Aktivität   | < 4fach  | (Binkley et al., 1979)  |
| Wachtel, <i>Coturnix coturnix japonica</i> | MEL-RIA   | < 5,5fach<br>< 14,7fach<br>< 8fach<br>< 5fach                | (Pang et al., 1983)<br>(Underwood et al., 1984)<br>(Sasaki et al., 1995)<br>(Oishi et al., 1996)            |
| Taube, <i>Columba livia</i>                | MEL-RIA   | < 12,8fach<br>< 5,8fach<br>< 12fach (Mikrodialyse!)          | (Voisin et al., 1982)<br>(Pang et al., 1983)<br>(Adachi et al., 1995)                                       |
| <b>Amphibia</b>                            |   |  |   |
| <i>Rana esculenta</i>                      | MEL- <sup>3</sup> H<br>MEL-RIA<br>NAT-Aktivität<br>MEL-RIA<br>MEL-RIA | < 5fach<br>< 2fach<br>< 6fach<br>< 3fach<br>< bis 4fach, JZU | (Flight et al., 1983)<br>(Skene et al., 1991)<br>(Serino et al., 1993)<br><br>(d'Istria et al., 1994)       |
| <i>Rana perezi</i>                         | NAT-Aktivität<br>MEL-RIA  | < 1,2–2,2fach<br>< bis 10fach, JZU                           | (Delgado et al., 1993)  |
| <i>Rana pipiens</i>                        | MEL-RIA   | < 2fach  | (Wiechmann et al., 1986)  |
| <i>Rana tigrina regulosa</i>               | MEL-RIA   | < 3fach  | (Pang et al., 1985)   |
| <i>Bufo viridis</i>                        | MEL-RIA   | > 2,5fach <sup>4</sup>                                       | (Serino et al., 1993)   |
| <i>Xenopus laevis</i>                      | Tph-mRNA<br><br>TPH-Aktivität   | < 1,8fach<br><br>> 30 %                                      | (Green und Besharse, 1994;<br>Green et al., 1995b;<br>Valenciano et al., 1999)<br>(Valenciano et al., 1999) |
| <b>Pisces</b>                              |   |  |   |
| <i>Carassius auratus</i>                   | MEL-RIA   | < 5fach  | (Iigo et al., 1997)   |
| <i>Danio rerio</i>                         | MEL-RIA   | < 6fach  | (Cahill, 1996)  |
| <i>Esox lucius</i>                         | MEL-RIA   | < 3fach  | (Falcón und Collin, 1991)   |
| <i>Oncorhynchus mykiss</i>                 | MEL-HPLC<br>AANAT1-Aktivität<br>Aanat-mRNA<br>MEL-ELISA               | > 8fach<br>> 3fach<br>> 20fach<br>> 4fach, JZU               | (Zaunreiter et al., 1998)<br>(Besseau et al., 2006)<br><br>(Garcia-Allegue et al., 2001)                    |

<sup>1</sup> Spitzenwert morgens um 8:00 (~58 pg/Retina), Dunkelperiode ~25 pg/Retina

<sup>2</sup> MEL nicht bei Albinoratten nachweisbar, bei braunen Norweger-Ratten nur nachts (2,5 pg/mg Protein)

<sup>3</sup> Kein statistisch signifikanter Tag-Nacht-Unterschied

<sup>4</sup> Hier liegt offenbar eine Ausnahme insofern vor, als AANAT-Aktivität und MEL-Gehalt nicht parallel laufen. Während der MEL-Gehalt tags am höchsten ist, weist die AANAT-Aktivität Spitzenwerte nachts auf

rischen Hamster, *Phodopus sungorus* (Steinlechner et al., 1995), und beim Hühnchen (Binkley et al., 1980b; Repert und Sagar, 1983) enthalten die beiden Retinae zusammen ungefähr zwei Drittel des MEL-Gehalts der Zirbeldrüse. Beim Maulwurf wird dagegen in beiden Augen zusammen deutlich mehr MEL als in der Zirbeldrüse gebildet (Pevet et al., 1981). Bei Goldfisch (Iigo und Aida,

1995) und *Rana esculenta* (d'Istria et al., 1994) ist der MEL-Gehalt in der Retina sogar höher als in der Zirbeldrüse.

Je nachdem, wie hoch die MEL-Bildung der Retina im Vergleich zur Zirbeldrüse ist, variieren auch die MEL-Werte im Blutplasma nach Entfernung der Zirbeldrüse. Mit sehr empfindlichen Nachweismethoden wurde nach

dieser Operation bei Ratten MEL weder in Blut (Lewy et al. 1980) noch in Urin (Markey und Buell, 1982; Tetsoo et al., 1982) gefunden, im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (Ozaki und Lynch, 1976; Yu et al., 1981b). MEL blieb im Blutplasma nachweisbar bei Regenbogenforelle, *Salmo gairdneri* (Gern et al., 1978b), Tigersalamander, *Ambystoma tigrinum* (Gern und Norris, 1979), Huhn (Reppert und Sagar, 1983) und Japanischer Wachtel (Underwood et al., 1984). Für Hühnchen wurde angenommen, dass nachts 80 % des Plasma-MELs aus der Zirbeldrüse und 9 % aus den Augen stammen (Reppert und Sagar, 1983). Nach Entfernung der Zirbeldrüse kann es bei Ratten (Yu et al., 1981a; Reiter et al., 1983) und Goldhamstern (Faillace et al., 1995a) kompensatorisch zu einer verstärkten MEL-Bildung in der Retina kommen.

Nicht systematisch ist untersucht worden, welcher Anteil des MELs in der Retina aus der Zirbeldrüse stammt. Da sich der MEL-Gehalt der Retina nach Entfernung der Zirbeldrüse bei Hühnchen (Hamm und Menaker, 1980; Reppert und Sagar, 1983) und Japanischer Wachtel (Underwood et al., 1984) nicht wesentlich ändert, scheint unter physiologischen Bedingungen das meiste MEL in der Retina aus der Retina selbst zu stammen. In dieselbe Richtung deutet beim Dsungarischen Hamster (Steinlechner et al., 1995) und dem Europäischen Wolfsbarsch, *Dicentrarchus labrax* (Garcia-Allegue et al., 2001), dass der retinale MEL-Gehalt bei hohem Zirbeldrüsen- oder Plasmaspiegel niedrig ist. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass bei Ratten bereits 15 min nach Injektion von 100 µg MEL in die Bauchhöhle ein etwa 10facher Anstieg des retinalen MEL-Gehalts zu verzeichnen war, der nach 2 h aber nicht mehr nachweisbar war (Wiechmann und O'Steen, 1992).

#### Welche Zellen der Retina sind für die MEL-Bildung zuständig?

Dass die im äußeren Teil der Retina gelegenen Lichtsinneszellen die Hauptquelle der MEL-Bildung sein könnten, deutete sich früh durch den immunhistochemischen Nachweis von MEL in diesen Zellen an (Bubenik et al., 1974; Vivien-Roels et al., 1981; Falcón und Collin, 1991; Mennenga et al., 1991). In dieselbe Richtung wies, dass in der Folgezeit nahezu alle an der MEL-Bildung beteiligten Enzyme oder deren mRNAs bei verschiedenen Spezies einschließlich Mensch in den Stäbchen- und Zapfenzellen selbst oder in der Schicht der Lichtsinneszellen nachgewiesen wurden, und zwar TPH (Green et al., 1995a), AANAT (Bernard et al., 1997; Niki et al., 1998; Coon et al., 2002; Liu et al., 2004) und HIOMT (Wiechmann et al., 1985; Wiechmann und Hollyfield, 1987, 1991; Wiechmann und Craft, 1993; Wiechmann, 1996). Für eine MEL-Bildung in der äußeren Retina spricht auch, dass nach Zerstörung oder Abtragung der inneren Retina die an der MEL-Bildung beteiligten Enzyme und

deren Rhythmik erhalten bleiben (Cahill und Besharse, 1992; Zawilska und Iuvone, 1992; Thomas et al., 1993).

Hinweise auf MEL-Bildung finden sich auch in der inneren Retina. So wurde HIOMT immunzytochemisch speziesabhängig in INL (vor allem Bipolarzellen), IPL und GCL nachgewiesen (Wiechmann et al., 1985; Wiechmann und Hollyfield, 1987, 1989). AANAT-mRNA wurde in INL und GCL gefunden (Liu et al., 2004). Besondere Aufmerksamkeit verdienen die retinalen Ganglienzellen des Hühnchens als MEL-Bildner. Sie bilden nämlich MEL mit einer von den Photorezeptoren deutlich abweichenden Rhythmik (s. u.) (Garbarino-Pico et al., 2004b).

#### Tag/Nacht(T/N)-Rhythmus der retinalen MEL-Bildung

Wie in der Zirbeldrüse schwankt die MEL-Bildung in der Retina bei den meisten Spezies tagesrhythmisch. Die gemessenen Werte zeigen gewöhnlich eine sinusoidale Kurve mit deutlich erhöhter MEL-Bildung in der Nacht, wie exemplarisch für AANAT-mRNA-Bildung in der Rattenretina gezeigt (Abb. 4). Nachts wird bis zu 15mal mehr MEL gebildet als tags. Dieser Unterschied beruht vor allem darauf, dass nachts die AANAT-mRNA und die AANAT-Aktivität erhöht sind (Tab. 4). Ein genau umgekehrtes Verhalten findet sich bei bestimmten Knochenfischen (Zaunreiter et al., 1998a; Garcia-Allegue et al., 2001; Besseau et al., 2006) und der Kröte *Bufo viridis* (Serino et al., 1993). Kein T/N-Rhythmus war beim Europäischen Hamster, *Cricetus cricetus*, nachweisbar (Skene et al., 1991). Der nächtliche Anstieg der MEL-Bildung kann sehr früh erfolgen und kurz sein (*Rana esculenta*) (Flight et al., 1983) oder, wie weiter unten ausgeführt wird, jahreszeitlich variieren. Bei unter Laborbedingungen gehaltenen Goldhamstern war ein signifikanter T/N-Rhythmus weder für die HIOMT-Aktivität (Pevet et al., 1980) noch für das mittels GCMS gemessene MEL (Beck und Pevet, 1984) nachweisbar. Unter natürlichen Lichtverhältnissen schwankte die MEL-Bildung bei dieser Spezies jedoch tagesrhythmisch.

#### Licht/Dunkel-Abhängigkeit des T/N-Rhythmus der retinalen MEL-Bildung

In zahlreichen Experimenten wurde gezeigt, dass der T/N-Rhythmus der retinalen MEL-Bildung akut durch Licht und Dunkelheit beeinflusst werden kann. Werden die Dunkelphasen verlängert, so bleibt die MEL-Bildung hoch (Binkley et al., 1980b; Pang et al., 1982, 1985). Analoges gilt für die Ausdehnung der Hellphase (Cardinali et al., 1972; Binkley et al., 1980a,b; Pang et al., 1982, 1985). Lichtgabe in der Nacht führt zu einem Abfall der MEL-Bildung oder der Aktivität daran beteiligter Enzyme (Binkley et al., 1980b; Hamm und Menaker, 1980; Hamm et al., 1983; Reppert und Sagar, 1983; Adachi



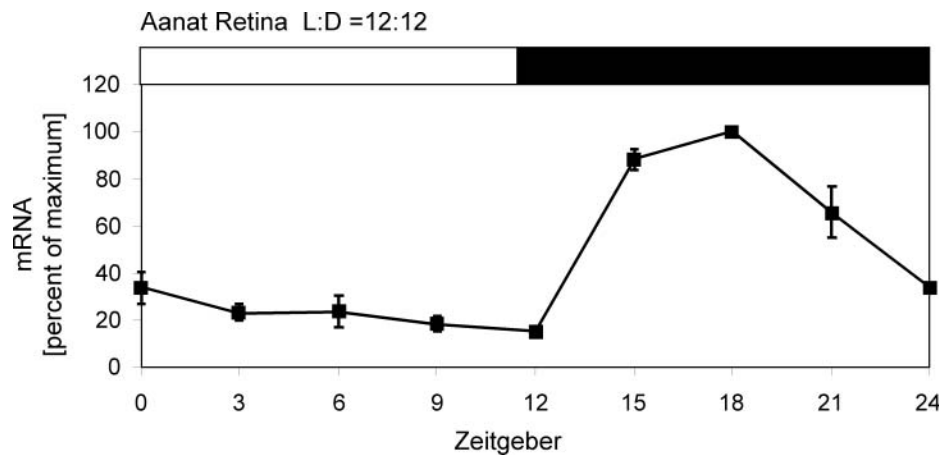


Abb. 4: Tag-Nacht-Rhythmus der *aanat*-Expression in der Retina von Ratten, die unter L:D = 12:12 gehalten wurden. Beachte den nächtlichen Anstieg. Für die Überlassung der Abbildung danke ich Herrn Professor Spessert und Mitarb., Institut für Anatomie und Zellbiologie; Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

et al., 1995, 1998; Chong et al., 1998; Zawilska et al., 2000, 2003b,c). Auch bei in Kultur gehaltenen Netzhäuten hemmt Licht die MEL-Bildung (Yu et al., 1982), und zwar innerhalb von 10 min vollständig (Fukuhara et al., 2001). Beim Hühnchen nimmt die hemmende Wirkung monochromatischen Lichtes in der Reihenfolge weiß > grün > blau > rot ab, und zwar in Retina und Zirbeldrüse gleichermaßen (Zawilska et al., 1995). Ob Dunkelexposition in der Hellphase die retinale MEL-Synthese steigert, hängt davon ab, wann sie erfolgt. *In vitro*-Untersuchungen an Ratten-Netzhäuten haben gezeigt, dass eine 6stündige Dunkelexposition, die um ZT 6 oder ZT 9 endet, die MEL-Synthese nicht stimuliert, im Gegensatz zu einer um ZT 12, 15 oder 18 endenden Dunkelexposition (Fukuhara et al., 2004). Im Hinblick auf die Abkürzung ZT (= Zeitgeber Time) sei erwähnt, dass es in chronobiologischen Untersuchungen üblich ist, bei einem 24-Stunden-Rhythmus den Beginn der Hellphase mit ZT 0 (= null) zu bezeichnen, da der Lichtbeginn für den Organismus ein wichtiger Zeitgeber ist (s. u.).

Langfristige Änderungen der Belichtungsverhältnisse (2 Wochen) hinterlassen deutliche Spuren in der Aanat-mRNA-Expression der Retina: Unter L:D = 12:12 finden sich bei Ratten die nächtlichen Spitzenwerte der Aanat-mRNA 6 h, unter L:D = 4:20 15 h und unter L:D = 20:4 3 h nach Eintritt der Dunkelheit (Engel et al., 2004).

Wie die chirurgische Entfernung der Zirbeldrüse zeigt, hängt der T/N-Rhythmus der MEL-Bildung in der Retina nicht von der Zirbeldrüse ab (Hamm und Menaker, 1980; Yu et al., 1981a; Reiter et al., 1983; Reppert und Sagar, 1983; Underwood et al., 1984; Cogburn et al., 1987). Erwartungsgemäß bleibt die MEL-Rhythmik nach Durchtrennung des Sehnerven erhalten (Reppert und Sagar, 1983).

#### Jahreszeitabhängigkeit des T/N-Rhythmus der retinalen MEL-Bildung

Wie aufgrund der Lichtabhängigkeit der retinalen MEL-Bildung und der entsprechenden Befunde an der Zirbeldrüse zu erwarten, sind in der Retina bestimmter Spezies auffallende jahreszeitliche Unterschiede der T/N-Rhythmik nachgewiesen worden. Bei unter natürlichen Umweltbedingungen gehaltenen Goldhamstern dauerte die gesteigerte MEL-Bildung im Dezember von 16:00 bis 05:00, im März von 02:00 bis 08:00 und im Juni von 16:00 bis 22:00 Uhr (Balemans et al., 1983). Beim photo-periodischen Dsungarischen Hamster war die typische T/N-Rhythmik mit nächtlich erhöhten MEL-Werten in April und Juni, nicht jedoch in August und Oktober vorhanden. Im Dezember kam es lediglich am Ende der Dunkelphase zu einem kurzzeitigen Anstieg der MEL-Synthese, während im Februar Spitzenwerte am Anfang und am Ende der Dunkelphase zu verzeichnen waren (Steinlechner et al., 1995). Beim Europäischen Wolfbarsch, *Dicentrarchus labrax*, war eine T/N-Rhythmik mit den bei dieser Spezies typischerweise erhöhten Tagwerten nur im Herbst und Winter nachweisbar; in Frühling und Sommer fand sich kein Tag-Nacht-Unterschied (Garcia-Allegue et al., 2001). Selbst eng verwandte Tierpezies können charakteristische Unterschiede aufweisen. Während bei *Rana esculenta* der typische T/N-Rhythmus im Sommer fehlte (d'Istria et al., 1994), war dies bei *Rana perezi* im Winter der Fall (Delgado und Vivien Roels, 1989). Bei *R. perezi* fiel weiter auf, dass im Winter ein geringer MEL-Gehalt der Retina mit einer hohen AANAT-Aktivität einherging und dass die nächtliche MEL-Synthese mit steigender Umgebungstemperatur zunahm (Delgado et al., 1993).



### Circadianer Rhythmus der retinalen MEL-Bildung

Die geschilderten T/N-Unterschiede und die Licht-abhängigen Veränderungen der MEL-Bildung in der Retina könnten vermuten lassen, dass die T/N-Rhythmik primär von den Lichtverhältnissen der Umwelt gesteuert wird. Dem ist jedoch nicht so. Die MEL-Bildung folgt vielmehr einem im Körper selbst generierten Rhythmus. Er wird als *circadian* bezeichnet, da er eine Periodenlänge ( $\tau$ ) von etwa 24 h (*circa diem*) hat. Die circadiane Natur des Rhythmus wird erst dann deutlich, wenn Mensch oder Tier keinem L:D-Wechsel ausgesetzt sind, sondern unter konstantem Dämmerlicht oder Dauerdunkelheit (DD) leben. Manche Parameter zeigen eine circadiane Rhythmik auch unter Dauerlicht (LL), z. B. *TPH*-mRNA (Chong et al., 1998).

Ein besonderes Merkmal eines circadianen Rhythmus ist, dass seine Periodik nicht genau 24 h ist. Ist die Periode länger als 24 h, so hat dies zur Folge, dass, bezogen auf die Tageszeit, der Rhythmus jeden Tag etwas später beginnt und später endet. Wenn der Rhythmus seiner endogenen Periodik folgt, wird dies als „Freilaufen“ bezeichnet. Um ein Freilaufen zu verhindern und den Tag nicht zur Nacht und die Nacht nicht zum Tag werden zu lassen, wird die circadiane Uhr mit dem 24-Stunden-Tag synchronisiert. Ein wichtiger Synchronisator (Zeitgeber) ist der Hell-Dunkel-Wechsel, vor allem der Lichtbeginn (s. o. ZT, Zeitgeberzeit). Um den Beginn der Lichtphase zu registrieren und sich darauf entsprechend einzustellen, ziehen von der lichtempfindlichen Netzhaut Nervenverbindungen (*Tractus retinohypothalamicus*) zur oben erwähnten „circadianen Hauptuhr“, den im Hypothalamus des Zwischenhirn gelegenen *Nuclei suprachiasmatici*. Blinde, bei denen der circadiane Generator von der Netzhaut keine Informationen über die Lichtverhältnisse der Umwelt erhält, haben häufig unter Rhythmusverschiebungen, vergleichbar dem *jet lag*, zu leiden.

Heute steht außer Frage, dass die MEL-Bildung in der Retina prinzipiell einem circadianen Rhythmus unterliegt (Binkley et al., 1980b; Cahill und Besharse, 1993; Green und Besharse, 1994; Adachi et al., 1995, 1998; Green et al., 1995b; Tosini und Menaker, 1996, 1998; Chong et al., 1998; Coon et al., 1998; Sakamoto und Ishida, 1998a; Zaunreiter et al., 1998a,b; Bernard et al., 1999). Während lange Zeit angenommen wurde, dass die circadianen Vorgänge im Organismus von einer einzigen circadianen Hauptuhr gesteuert werden, weiß man heute, dass auch in der Retina circadiane Rhythmusgeneratoren existieren. Wird die Retina nämlich isoliert und unter Kulturbedingungen gehalten, so schwankt deren MEL-Bildung circadian, und zwar über mehrere Tage anhaltend (Besharse und Iuvone, 1983; Cahill und Besharse, 1993; Green und Besharse, 1994; Green et al., 1995b; Tosini und Menaker, 1996, 1998; Steele et al., 2006). Eine Ausnahme bilden dispergierte embryonale Retina-Zellen der Japanischen Wachtel, *Coturnix coturnix japonica*, deren

MEL-Bildung zwar durch Licht gehemmt wird, aber unter DD keinen circadianen Rhythmus der MEL-Bildung aufweisen, obwohl die mRNA des Sehpurpurs Iodopsin circadian schwankte (Pierce, 1999). Eine circadiane Rhythmik muss auch nicht bei allen an der MEL-Bildung beteiligten Enzymen und bei allen Spezies gleichermaßen vorhanden sein. So wird beispielsweise bei Hühnchen die HIOMT-Aktivität exogen durch Licht gesteuert (Bernard et al., 1999), und beim Rhesusaffen weist *Aanat*-mRNA keinen Tag-Nacht-Unterschied auf (Coon et al., 2002).

Die retinale circadiane Rhythmik kann durch Änderungen der Umgebungstemperatur (Valenciano et al., 1994, 1997) und vorgegebene und zeitlich limitierte Fütterungsperioden (Oishi et al., 2003) verändert werden.

### Circadiane Oszillatoren in der Retina

Während das prinzipielle Vorkommen eines circadianen Oszillators in der Netzhaut außer Frage steht, wird gegenwärtig diskutiert, dass möglicherweise mehrere solcher Oszillatoren existieren. Sie sollen interagieren und Netzwerke bilden. Die Lokalisierung der Oszillatoren steckt noch in den Kinderschuhen. Für das Vorkommen eines circadianen Oszillatormechanismus in Photorezeptoren spricht, dass bei *Xenopus* isolierte Stäbchen- und Zapfenzellen unter DD einen freilaufenden MEL-Rhythmus mit einer Periodik von 24,3 h aufweisen (Cahill und Besharse, 1993) und dass nach Zerstörung der inneren Retinaschichten durch intraokuläre Verabreichung des Neurotoxins Kainat das erste an der MEL-Bildung beteiligte Enzym, die TPH, einen dem MEL entsprechenden Rhythmus mit erhöhten Nachtwerten zeigt (Valenciano et al., 1999). Hinweise auf Uhrenmechanismen in den Photorezeptoren ergeben sich auch aus dem Studium von Uhrenexpression.

Für das Vorhandensein von circadianen Oszillatoren in der inneren Retina spricht, dass bei *Xenopus* Zellen der inneren Retina eine TPH-Rhythmik aufweisen, die sich deutlich von der der Photorezeptoren unterscheidet (Valenciano et al., 1999). Auch werden bei *Xenopus* in der INL (Zhuang et al., 2000; Zhu und Green, 2001; Besharse et al., 2004) und bei Hühnchen in den retinalen Ganglienzellen (Bailey et al., 2002; Haque et al., 2002) bestimmte Uhrengene rhythmisch exprimiert. Bei Hühnchen schließlich weisen MEL bildende Ganglienzellen im Vergleich zu Photorezeptoren eine um 180° differierende MEL-Rhythmik auf (Garbarino-Pico et al., 2004a,b).

Die innere Retina ist vor allem bei Säugetieren ein wichtiger Ort von circadianen Oszillatoren. Bei Ratten bleiben die *Aanat*-mRNA- und MEL-Rhythmik erhalten, wenn die Photorezeptorzellen fehlen; sie verschwinden, wenn die Neurone der inneren Retina durch Kainat zerstört werden (Sakamoto et al., 2004). In Übereinstimmung hiermit wurden bei Mäusen die Uhrengene *per1*-mRNA und das PER1-Protein nicht in Photorezeptoren

toren, sondern in der inneren Retina in Subpopulationen von amakrinen Zellen und Ganglienzellen gefunden (Witkovsky et al., 2003). Neuere Ergebnisse an Ratten nach Zerstörung der inneren Retina weisen jedoch darauf hin, dass auch die Photorezeptoren *Anat-mRNA* circadian exprimieren (Sakamoto et al., 2006).

#### Welches sind die molekularen Mechanismen der circadianen Uhr?

Die circadiane Uhr hat eine genetische Grundlage. Dies wird daran deutlich, dass bei homozygoten  $\tau$ -mutanten Goldhamstern die circadiane Rhythmik der lokomotorischen Aktivität (Ralph und Menaker, 1988) und der MEL-Bildung anstelle der 24stündigen Periodik eine von 20 h aufweist (Tosini und Menaker, 1996). Dem Uhrenmechanismus liegen Rückkopplungsmechanismen von Uhrengenen und Uhrenproteinen zwischen Zellkern, Zytoplasma und Zellkern zugrunde (Vollrath, 2002; Korf und Stehle, 2005). Wichtig für das Funktionieren einer Zelle als circadiane Uhr ist, dass sie eine ausreichende Anzahl von sog. Haupt-Uhrengenen exprimiert und die entsprechenden Uhren-Proteine in ausreichender Menge bildet (Reppert und Weaver, 2002). Zu den Haupt-Uhrengenen werden in der Regel *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock* und *BMAL1* gerechnet (Debruyne et al., 2006; Ruan et al., 2006). Für *Xenopus* konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von *Clock* den circadianen Rhythmus der MEL-Bildung in den Photorezeptoren aufhebt (Hayasaka et al., 2002). Wie sehr die Forschung im Fluss ist, wird daran deutlich, dass kürzlich die Rolle von *Clock* als ein Hauptuhrengen in Frage gestellt worden ist: Mäuse, denen dieses Gen fehlt, haben nämlich einen robusten circadianen Rhythmus der lokomotorischen Aktivität. In erster Linie scheint *clock* bei Mäusen die Amplitude der mRNA-Bildung von anderen Uhrengenen zu vergrößern (Debruyne et al., 2006).

Welche Mechanismen laufen nun in der Zelle im Einzelnen ab? Im Zellkern kommt es infolge der Expression der Uhrengene *Bmal1* und *Clock* zur Bildung von *Bmal1*-mRNA und *Clock*-mRNA, die den Zellkern durch Kernporen verlassen und im Zytoplasma zu den Proteinen BMAL1 und CLOCK translatiert werden. Im Zytoplasma vereinigen sich die beiden Proteine zum heterodimeren Komplex BMAL1:CLOCK, der nach Überführung in den Zellkern an die E-Boxen verschiedener Gene bindet und u. a. die Expression der Uhrengene *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2* und *Rev-Erba* anregt, gefolgt von der entsprechenden mRNA-Bildung und Translation zu PER1, PER2, CRY1, CRY2 und REV-ERBa. Das gebildete PER1 wird durch die Caseinkinase  $1\epsilon/\delta$  (CK  $1\epsilon/\delta$ ) phosphoryliert und durch proteasomale Proteolyse abgebaut. Diese Phosphorylierung ist von entscheidender Bedeutung für die Periodenlänge des Uhrenrhythmus. Wenn nämlich, wie bei Goldhamster- $\tau$ -Mutanten mit einem circadianen

Rhythmus von 20 h (Tosini und Menaker, 1996), die CK  $1\epsilon/\delta$  insuffizient ist (Lowrey et al., 2000), hat dies zur Folge, dass PER1 nicht abgebaut wird und damit schneller eine kritische Höhe im Zytoplasma erreicht als bei intakten Tieren. Sobald eine ausreichend hohe Konzentration von nichtphosphoryliertem PER1 im Zytoplasma erreicht ist, heterodimerisiert es mit CRY1 zu PER1:CRY1 und wird über die Kernporen in den Zellkern transportiert. Dort hemmt es BMAL1:CLOCK, indem PER1:CRY1 mit *clock* und REV-ERBa mit dem *Bmal1*-Promotor interagieren. In Nervenzellen der *Nuclei suprachiasmatici* führen diese Vorgänge zu tagesrhythmischen Änderungen von elektrischer Aktivität und Neurotransmitterausschüttung an ihren Synapsen. Diese Änderungen wiederum werden von nachgeschalteten Nervenzellen registriert und auf komplizierten Wegen auf Zielorgane übertragen. In der Retina ist die Situation insofern anders, als hier Zellen zugleich circadiane Oszillatoren beherbergen und Hormone bilden.

#### Uhrengenenexpression in der Retina

Obwohl es eine Reihe von Studien zur Expression von Uhrengenen in der Retina gibt, sind wir noch weit davon entfernt, die Zeitverläufe der circadianen Uhr ausmachenden Genexpressionsvorgänge auf einen einfachen Nenner zu bringen. Wie Tab. 5 zeigt, weist nur ein Teil der Uhrengene eine tagesrhythmische Expression auf, und teilweise liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Am eindeutigsten sind die Daten bei Säugern in Bezug auf *Per2* und *Per3*. Hier zeigen alle Untersuchungen, dass die Genexpression tagesrhythmisch schwankt und Spitzenwerte in der Dunkelphase aufweist. Bei allen anderen Haupt-Uhrengenen halten sich positive und negative Befunde die Waage. Bei rd(retinal dystrophic)-Mäusen liegt der *Per2*-mRNA-Spitzenwert ungefähr 4 h vor dem PER2-Proteinmaximum (Ruan et al., 2006).

Es gibt klare Hinweise für eine Lichtabhängigkeit der Uhrengenenexpression. So konnten akute Lichtpulse in der Nacht bei der Wachtel die *per2*-Expression, nicht aber die von *per3* und *clock* induzieren (Yoshimura et al., 2000). Bei *Xenopus* wird *Per2*, nicht aber *Per1* durch Licht induziert (Steenhard und Besharse, 2000; Zhuang et al., 2000). Bei *Spalax* wird die mRNA-Bildung von *Per1* am Anfang und Ende der Nacht, von *Per2* nur am Anfang der Nacht und von *Per3* überhaupt nicht stimuliert (Avivi et al., 2002). Licht stimuliert die mRNA-Bildung von *Per1* und *Per2* auch bei Ratten (Namihira et al., 1999, 2001). Bei Ratten, die längere Zeit unter L:D = 16:8 und L:D = 8:16 gehalten worden waren, machte sich der Einfluss von Licht und Dunkelheit deutlich bemerkbar (Rohleder et al., 2006): So wiesen die *Per1*- und *Per2*-Expression zwar unter L:D = 16:8 eine deutliche Tagesrhythmik auf, nicht jedoch unter L:D = 8:16. Genau konträr hierzu verhielt sich *clock*.

Tabelle 5: In der Retina nachgewiesene Uhrengene und deren Rhythmik  
 Abkürzungen: *Bmal1* = Brain-Muscle-ARNT-like protein 1; *Cry1*, *Cry2* = Cryptochrom1,2; *Per1*, 2, 3 = *Period1*, 2, 3;  
*Dec1*, *Dec2* = Differentially expressed in chondrocytes1,2; *Mop4* = Modifier of *pma1(4)*; n. u. = nicht untersucht

| Spezies  | Uhrengene     | Rhythmik    | Spitzenwerte,<br>Zeitgeberzeit | Literatur  |
|--|---------------|-------------|--------------------------------|--|
| <b>Mensch</b>                                    | <i>Cry1</i>   | n. u.       |                                | (Thompson et al., 2003)  |
|  | <i>Cry2</i>   |             |                                |  |
| <b>Ratte</b> , L : D = 12 : 12                   | <i>Per2</i>   | ja          | 14                             | (Oishi et al., 1998b)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 14–17                          | (Oishi et al., 2000)   |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 17                             | (Sakamoto et al., 2000)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 14                             | (Oishi et al., 2003)   |
|  | <i>Bmal1</i>  | ja          | 0                              | (Oishi et al., 1998a)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 14                             |  |
|  | <i>Per1</i>   | nein        |                                | (Kamphuis et al., 2005)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 14                             |  |
|  | <i>Per3</i>   | ja          | 22                             |  |
|  | <i>Cry1</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Cry2</i>   | ja          | 22                             |  |
|  | <i>Bmal1</i>  | ja          | 22                             |  |
|  | <i>Clock1</i> | nein        |                                |  |
| L : D = 16 : 8                                   | <i>Per1</i>   | ja          | 17                             | (Rohleder et al., 2006)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 17                             |  |
|  | <i>Per3</i>   | ja          | 17                             |  |
|  | <i>Bmal1</i>  | nein        |                                |  |
|  | <i>Clock</i>  | nein        |                                |  |
|  | <i>Cry1</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Cry2</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Dec1</i>   | nein        |                                |  |
| L : D = 8 : 16                                   | <i>Dec2</i>   | ja          | 11                             |  |
|  | <i>Per1</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Per2</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Per3</i>   | ja          | 8                              |  |
|  | <i>Bmal1</i>  | nein        |                                |  |
|  | <i>Clock</i>  | ja          | 8                              |  |
|  | <i>Cry1</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Cry2</i>   | nein        |                                |  |
|  | <i>Dec1</i>   | ja          | 8                              |  |
|  | <i>Dec2</i>   | nein        |                                |  |
|  | DD            | <i>Per1</i> | nein                           |  |
| <i>Per2</i>                                      |               | ja          | 10–14                          |  |
| <b>Maus</b>                                      | <i>Per1</i>   | ja          | 9                              | (Shearman et al., 1997)  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          |                                |  |
|  | <i>Per3</i>   | ja          | 9–21                           | (Zylka et al., 1998)   |
|  | <i>Per1</i>   | ja          | 10–14                          | (Witkovsky et al., 2003)   |
| <b>Maus, rd</b> (Retinadystrophie)               | <i>Clock</i>  | nein        |                                | (Ruan et al., 2006)  |
|  | <i>Per1</i>   | ja          | 10                             |  |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 10                             |  |
|  | <i>Cry1</i>   | ja          | 10                             |  |
|  | <i>Cry2</i>   | ja          | 10                             |  |
|  | <i>Bmal1</i>  | ja          | 22                             |  |
| <b>Maulwurfsratte</b> , <i>Spalax ehrenbergi</i> | <i>Per1</i>   | ja          | 12                             | (Avivi et al., 2002)   |
|  | <i>Per2</i>   | ja          | 18                             |  |
|  | <i>Per3</i>   | schwach     | 18                             |  |
| <b>Huhn</b> , L : D = 12 : 12                    | <i>Cry1</i>   | ja          | 6, 8, 4–12                     | (Haque et al., 2002; Bailey et al., 2004;<br>Chaurasia et al., 2006) |
|  | <i>Cry2</i>   | ja, nein    | spät nachts                    |  |

Tabelle 5: (Fortsetzung)

| Spezies                                       | Uhrengen     | Rhythmik | Spitzenwerte,<br>Zeitgeberzeit | Literatur  |
|---|--------------|----------|--------------------------------|--|
| <b>Huhn</b> , L:D = 12:12                     | <i>Per3</i>  | ja       | 22–2                           | (Bailey et al., 2004)  |
|   | <i>Clock</i> | nein     |                                |  |
|   | <i>Clock</i> | ja       | 12, 12–18, 16                  | (Larkin et al., 1999; Haque et al., 2002; Chong et al., 2003; Bailey et al., 2004; Chaurasia et al., 2006) |
|   | <i>Bmal1</i> | ja       | 14, 12                         | (Chong et al., 2003; Bailey et al., 2004; Chaurasia et al., 2006)  |
|   | <i>Bmal2</i> | ja       | 12, 14                         | (Chong et al., 2003; Chaurasia et al., 2006)   |
| <b>Jap. Wachtel</b> , <i>Coturnix c. jap.</i> | <i>Mop4</i>  | ja       | 12, 4–12                       | (2006)   |
|   | <i>Clock</i> | ja       | 4                              | (Yoshimura et al., 2000)   |
|   | <i>Per2</i>  | ja       | 0                              |  |
| <b>Krallenfrosch</b> , <i>Xenopus laevis</i>  | <i>Per3</i>  | ja       | 0                              |  |
|   | <i>Per1</i>  | ja       | 0                              | (Zhuang et al., 2000; Besharse et al., 2004)   |
|   | <i>Per2</i>  | ja       | 4                              |  |
|   | <i>Cry1</i>  | ja       | 16                             |  |
|   | <i>Cry2a</i> | gering   | 0                              | (Zhu und Green, 2001)  |
|   | <i>Cry2b</i> | gering   | 20                             |  |

Im Hinblick darauf, dass die circadianen Uhren unter DD weiterlaufen, verdient Interesse, wie sich die Uhrengenenexpression unter diesen Bedingungen verhält. Auch hier sind die Ergebnisse widersprüchlich. Uhrengene können ihre rhythmische Expression unter DD beibehalten (Oishi et al., 2000; Sakamoto et al., 2000; Zhuang et al., 2000; Avivi et al., 2002; Tosini und Fukuhara, 2002; Ruan et al., 2006), wenn auch nur für einen Tag (Haque et al., 2002) und mit erhöhten (Bailey et al., 2004; Ruan et al., 2006) oder erniedrigten (Yoshimura et al., 2000) Amplituden reagieren. Uhrengene können aber auch erst unter DD rhythmisch werden (Bailey et al., 2004). Schließlich gibt es eine Reihe von Hinweisen, dass Uhrengene ihre Rhythmik unter DD verlieren können, weil ihre Expression offenbar durch Licht gesteuert wird (Zhuang et al., 2000; Namihira et al., 2001; Tosini und Fukuhara, 2002; Rohleder et al., 2006). Wichtig ist, dass die für die MEL-Rhythmik wichtige circadiane *Aanat*-mRNA-Expression unter DD erhalten bleibt (Abb. 5; vgl. auch Chaurasia et al., 2006). Wenig Information gibt es über das Verhalten von Uhrengenenexpression unter LL. Bei Hühnchen persistierte die *Cry1*-Expressionsrhythmik (Haque et al., 2002).

Welche anderen Faktoren außer Licht und Dunkelheit können die Uhrengenenexpression in der Retina beeinflussen? Unter Dopamineinfluss stehen bei *Xenopus* die *Per2*-Expression (Steenhard und Besharse, 2000; Besharse et al., 2004) und bei Mäusen die von *Per1* (Yujnovsky et al., 2006). Zerstörung der *Nuclei suprachiasmatici* führte bei Ratten zu einer Aufhebung der *Per2*-Rhythmik (Sakamoto et al., 1998). Dagegen hatte die Ausschaltung der Zirbeldrüse bei dieser Tierspezies keinen Einfluss auf die *Per2*-, *Per1*- und *Bmal1*-Expression (Oishi et al., 2000).

Welche Zellarten der Retina kommen aufgrund von Uhrengenenanalysen als circadiane Rhythmusgeneratoren in Frage? Das sich heute bietende Bild zeigt, dass sich Submammalier und Mammalier in einem wichtigen Punkt unterscheiden. Während bei Amphibien (Zhu et al., 2000; Zhu und Green, 2001; Besharse et al., 2004) und Vögeln (Bailey et al., 2002; Haque et al., 2002) die Photorezeptoren als circadiane Uhren fungieren, scheint dies bei Säugern nicht der Fall zu sein. Hier werden in den Photorezeptoren zwar auch einige Uhrengene exprimiert, aber die stärkste und umfassendste Expression findet sich in den inneren Retinaschichten (Gekakis et al., 1998; Miyamoto und Sancar, 1998; Namihira et al., 2001; Thompson et al., 2003; Witkovsky et al., 2003; Ruan et al., 2006). Möglicherweise reichen aber die wenigen in den Photorezeptoren exprimierten Uhrengene aus, eine circadiane *Aanat*-mRNA-Expression zu erzeugen (vgl. Sakamoto et al., 2006). Eine Analyse isolierter Zellen hat ergeben, dass von den sechs apostrophierten Haupt-Uhrengenen (*Per1*, *Per2*, *Cry 1*, *Cry2*, *Clock* und *Bmal1*) alle gemeinsam in keiner Stäbchenzelle, aber in 24 % der Horizontalzellen, 10 % der Stäbchen-Bipolarzellen, 30 % der dopaminergen und 9 % der Typ 2CA amakrinen Zellen sowie 18 % der Ganglienzellen exprimiert wurden (Ruan et al., 2006). Das Vorkommen von Uhrengenenexpression in Subtypen von amakrinen Zellen ist auch von anderen Autoren beschrieben worden (Witkovsky et al., 2003; Gustincich et al., 2004; Zhang et al., 2005). Die Uhrengenen exprimierenden Ganglienzellen sind bei Mäusen Melanopsin-negativ und projizieren nicht zu den *Nuclei suprachiasmatici* (Witkovsky et al., 2003). Dass die Circadianrhythmik der inneren Retina nicht von den Photorezeptoren angetrieben wird, wird daran deutlich, dass eine circadian-rhythmische Uhrengenenexpression

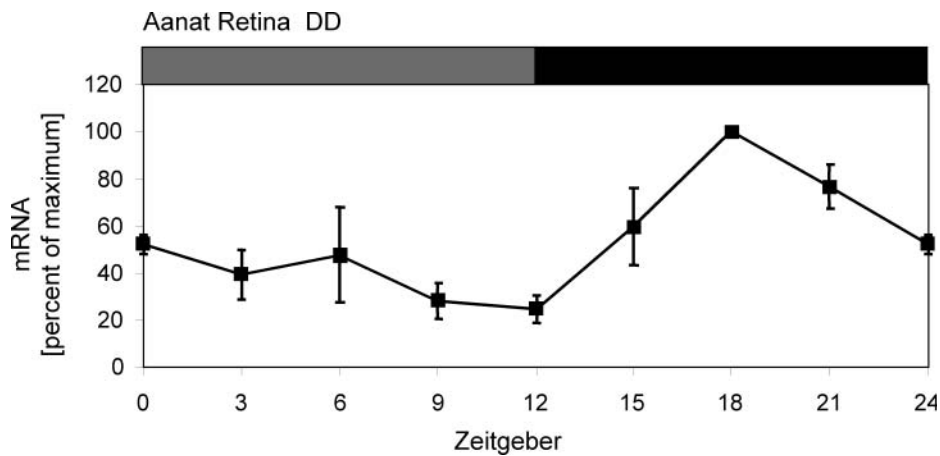


Abb. 5: Rhythmus der *Aanat*-Expression in der Retina von Ratten, die 2 Zyklen Dauerdunkelheit (DD) ausgesetzt waren. Wie unter L : D = 12 : 12 (siehe Abb. 4) bleibt die Rhythmik erhalten, was darauf hindeutet, dass sie prinzipiell circadianer Natur ist, d. h. dass sie unabhängig vom Licht-Dunkel-Wechsel der Umwelt ist. Abbildungsnachweis s. Abb. 4.

auch bei Mäusen mit fehlenden Photorezeptoren nachweisbar ist (Ruan et al., 2006). Andererseits scheint die circadiane Rhythmik der Rattenphotorezeptoren nicht von der inneren Retina abzuhängen (Sakamoto et al., 2006).

#### Regulation der MEL-Synthese in der Retina

Die dargelegten Befunde zeigen, dass die T/N-Rhythmik der MEL-Bildung in der Retina im Wesentlichen von zwei Faktoren beeinflusst wird, nämlich vom Hell-Dunkel-Rhythmus der Umgebung und von intraokulären circadianen Oszillatoren. Photonen, die die photopigmenthaltigen Außenglieder erreichen, wandeln dort die 11-cis-Form des Rhodopsinretinals in die all-trans-Form um (Photoisomerisierung). Durch sterische Änderung des Opsinteils des Rhodopsins entsteht über Zwischenschritte aktives Rhodopsin, das an das G-Protein Transducin bindet und dadurch entscheidende Vorgänge in der Lichtsinneszelle anstößt. Transducin stimuliert nämlich eine spezifische Phosphodiesterase, die den zweiten Botenstoff cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) in der Zelle absenkt, worauf sich die cGMP-gesteuerten Na<sup>+</sup>-Kanäle in der Zellmembran schließen und die Zelle hyperpolarisiert. Dies hat zur Folge, dass die Photorezeptorzellen unter Licht gehemmt sind und an ihren afferenten Synapsen kein oder nur wenig Glutamat freisetzen. Unter Dunkel einfluss kommt es in der Photorezeptorzelle zu einer Zunahme der cGMP-Konzentration, einem Na<sup>+</sup>-Einstrom infolge geöffneter Na<sup>+</sup>-Kanäle, gefolgt von Depolarisierung und gesteigerter Glutamatfreisetzung.

Über welche Mechanismen beeinflussen Licht und Dunkelheit die MEL-Synthese in der Photorezeptorzelle? In Dunkelheit kommt es zu einem verstärkten Einstrom von Ca<sup>2+</sup> in die Zelle. Dies hat zur Folge, dass die Adenylatzyklase stimuliert wird und der cAMP-Gehalt an-

steigt. Dies wiederum erhöht die mRNA-Bildung für TPH und Aanat (vgl. Abb. 4), und es kommt zur Neubildung von TPH- und AANAT-Protein. Eine hohe MEL-Synthese in der Zelle ist nur dann gewährleistet, wenn die AANAT nicht durch Proteolyse abgebaut wird. Schutzmechanismen gegen den Abbau stellen die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) und das Protein 14-3-3 dar (Pozdreyev et al., 2006; Klein, 2007). PKA phosphoryliert AANAT, wodurch sie stabilisiert und ihre Lebensdauer verlängert wird. Zugleich trägt die Phosphorylierung dazu bei, dass Protein 14-3-3 an AANAT bindet und es so für proteosomale Proteolyse unangreifbar macht. Sobald der cAMP-Gehalt absinkt, z. B. nach Lichtverabreichung in der Nacht, wird AANAT lysiert und die MEL-Synthese herunterreguliert. Licht bleibt unwirksam, wenn die Proteolyse blockiert wird.

Wie wird nun die circadiane Bildung von entsprechenden mRNAs in den Photorezeptoren reguliert? Wie Tab. 4 zeigt, weist der Aanat-mRNA-Gehalt der Retina einen klaren T/N-Rhythmus auf. Tagsüber ist der Gehalt niedrig, nachts stark erhöht. Der T/N-Unterschied kommt durch zwei circadian-gesteuerte Mechanismen zustande. Der eine Mechanismus beruht darauf, dass die Transkription des *Aanat*-Gens circadian schwankt; und der andere, dass die Bildung des die Genexpression stimulierenden cAMPs circadian reguliert ist.

Bei der circadianen Expression des *Aanat*-Gens in der Retina kommt den als E-Box bezeichneten DNA-Sequenzen der Promotoren eine entscheidende Rolle zu. Die circadiane Expression kommt dadurch zustande, dass der Promotor tageszeitabhängig stimuliert oder gehemmt wird (Burke et al., 1999). Analog zu den Uhrengenen wird der *Aanat*-Promotor durch die Transkriptionsfaktoren BMAL1 : CLOCK stimuliert (Chen und Baler, 2000; Tosini und Fukuhara, 2002), eine hemmende Wirkung hat CRY1 : PER1. Die besondere Bedeutung von

CLOCK für die Rhythmik der MEL-Bildung in der Retina erhellt daraus, dass *Xenopus*-Larven, denen *clock* fehlt, zwar weiterhin MEL bilden, aber mit einer stark gestörten Rhythmik (Hayasaka et al., 2002, 2005).

Die circadiane *Aanat*-Expression wird entscheidend durch cAMP stimuliert (Grève et al., 1999; Hasegawa und Cahill, 1999), dessen Konzentration in der Retina selbst eine circadiane Rhythmik mit hohen Nacht- und niedrigen Tagwerten aufweist und unter DD mit verminderter Amplitude bestehen bleibt (Ivanova und Iuvone, 2003; Fukuhara et al., 2004). Die circadiane Rhythmik des cAMP-Gehalts beruht darauf, dass die mRNA des für seine Synthese wichtigen Enzyms Adenylatzyklase 1 circadian-rhythmisch gebildet wird (Fukuhara et al. 2004). Die stimulierende Wirkung von cAMP kommt dabei über CRE (cAMP-Response-Element) und eine Phosphorylierung von CREB (CRE-Bindungsprotein) zustande.

#### Melatonin-Rezeptoren in der Retina

Da Hormone vor allem dort angreifen, wo entsprechende Rezeptoren vorhanden sind, sollen, bevor die möglichen Funktionen von MEL in der Retina behandelt werden, die MEL-Rezeptoren angesprochen werden. Dies kann kurz geschehen, da zahlreiche einschlägige Übersichtsartikel existieren, wenn auch nicht speziell für die Retina (Dubocovich, 1988, 1995; Zawilska, 1992; Morgan et al., 1994; Sugden, 1994; Reppert et al., 1996; Reppert, 1997; Jockers et al., 1998; Kokkola und Laitinen, 1998; Dubocovich et al., 2003; Dubocovich und Markowska, 2005). Bereits jetzt sei betont, dass MEL für bestimmte Funktionen keine Rezeptoren benötigt.

Das Vorkommen von MEL-Bindungsstellen bzw. -Rezeptoren in der Retina konnte schon 1983 vermutet werden, als gezeigt wurde, dass MEL die Freisetzung von Dopamin hemmt und 1000mal wirksamer als z. B. N-Azetylserotonin ist (Dubocovich, 1983, 1985). Bindungsstellen für MEL sind danach wiederholt beschrieben worden (Wiechmann et al., 1986; Vanecek, 1988; Dubocovich et al., 1989; Pickering und Niles, 1989; Lu et al., 1991; Siuciak et al., 1991; Mazzucchelli et al., 1996; Molinari et al., 1996; Pickering et al., 1996; Gaildrat et al., 2002; Bayarri et al., 2004b; Isorna et al., 2004b), und zwar vor allem im retinalen Pigmentepithel (Blazynski und Dubocovich, 1991; Chong und Sugden, 1991; James et al., 1995; Wiechmann und Smith, 2001) und in der neuralen Retina (Chong und Sugden, 1991; James et al., 1995). Photorezeptoren wurden nur gelegentlich als Bindungsstellen für MEL identifiziert (s. u.). In einem positiven Fall waren interessanterweise nur die Außen- und Innenglieder dieser Zellen markiert (Blazynski und Dubocovich, 1991). Als weitere Schichten mit reichlich Bindungsstellen wurden genannt die OPL (Wiechmann und Smith, 2001), die INL (Wiechmann und Wirsig-Wiechmann, 1991) sowie die IPL (Blazynski

und Dubocovich, 1991; Wiechmann und Wirsig-Wiechmann, 1994).

Aufgrund der Anwendung modernerer Techniken werden heute vor allem 2 Arten von MEL-Rezeptoren unterschieden, und zwar MT1 (= Mel1a) und MT2 (= Mel1b). Weiterhin finden sich in der Literatur Daten über das Vorkommen von Mel1c-Rezeptoren, die aber in der offiziellen Nomenklatur der International Union of Pharmacology nicht aufgeführt sind. Alle genannten Rezeptor-Typen kommen prinzipiell in der Retina vor, jedoch bestehen deutliche Speziesunterschiede (Tab. 6). MT1 und MT2 sind im Tierreich am weitesten verbreitet, Mel1c sind auf Submammalier beschränkt. In Bezug auf die Lokalisation der Rezeptoren fällt, im Gegensatz zu den frühen Bindungsstudien, auf, dass das Vorkommen von MEL-Rezeptoren im retinalen Pigmentepithel relativ selten erwähnt wird. In der überwiegenden Anzahl der Studien werden die Stäbchen- und Zapfenzellen als Orte von MEL-Rezeptoren genannt, und zwar vor allem die Innenglieder (Tab. 6). Häufig werden auch die INL und die Ganglienzellschicht erwähnt. In der INL sind es zum einen die Zelleiber der Horizontalzellen und ihre zu den Photorezeptoren ziehenden Fortsätze, die mit MEL-Rezeptoren ausgestattet sind. Beim Menschen sind es 18 % dieser Zellen (Scher et al., 2002). MT1-positiv sind die Mehrzahl der in der INL gelegenen dopaminergen amakrinen Zellen (Fujieda et al., 2000; Scher et al., 2002), die Hälfte der GABA( $\gamma$ -Aminobuttersäure)ergen amakrinen Zellen (Fujieda et al., 2000) und 100 % der AII-Amakrinen (Scher et al., 2003). Bei den Ganglienzellen wird immer wieder betont, dass nur ein Teil von ihnen mit MEL-Rezeptoren ausgestattet ist. Auf eine gemeinsame Lokalisation von MT1-mRNA und AANAT wurde beim Schaf hingewiesen, ohne den Ort des Vorkommens zu spezifizieren (Drew et al., 1998).

Wie das MEL selbst, weisen auch die MEL-Bindungsstellen/Rezeptoren oder deren mRNAs in der Retina eine T/N-Rhythmik auf. Bei den Nagern *Mesocricetus auratus* (Faillace et al., 1995b) und *Lagostomus maximus maximus* (Calderon et al., 2002) war die MEL-Bindung um Mitternacht am stärksten. Bei *Rana perezi* war sie dagegen tags höher als nachts (Isorna et al., 2004a). Höhere Werte am Tage als in der Nacht fanden sich auch bei der mRNA-Bildung für MEL-Rezeptoren bei Huhn (Natesan und Cassone, 2002) und *Xenopus laevis* (Wiechmann und Smith, 2001). Keine T/N-Rhythmik der MEL-Bindung war beim Europäischen Wolfsbarsch nachweisbar (Bayarri et al., 2004b). Eine Woche DD verminderte die MEL-Bindung (Isorna et al., 2004a). Es ließen sich zwar keine Sommer-Winter-Unterschiede nachweisen (Isorna et al., 2004a), aber die Signaltransduktion scheint von der Temperatur, der die Tiere ausgesetzt sind, abzuhängen (Isorna et al., 2005).

Was passiert, wenn MEL an seine Rezeptoren andockt? MEL-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelt und hemmen die für die Bildung von cAMP wichtige Adenylatzyklase

Tabelle 6: Melatonin-Rezeptortypen in der Retina

Zu beachten ist, dass die Bezeichnungen für die Rezeptortypen vereinheitlicht wurden und von den in den Originalarbeiten verwendeten abweichen können. Abkürzungen: n. n. = nicht nachweisbar, weitere s. Text

| Spezies   | Rezeptortyp   | Lokalisation in der Retina   | Literatur                   |
|---|---------------|--|-----------------------------|
| <b>Mensch</b>                                   | MT2           | Zellen nicht spezifiziert  | (Reppert et al., 1995)      |
|   | MT1           | Innenglieder von Stäbchenzellen, 18 % der Horizontalzellen, INL, AII Amakrine, GCL | (Scher et al., 2002)        |
|   | MT1           | Innenglieder von Stäbchen- und Zapfenzellen, GCL                                   | (Meyer et al., 2002)        |
|   | MT1           | Photorezeptoren, amakrine Zellen, IPL, GCL   | (Savaskan et al., 2002)     |
| <b>Mensch u. Affe, <i>Macaca fascicular</i></b> | MT1           | Innenglieder von Photorezeptoren, Horizontalzellen, 100 % AII Amakrine Zellen, GCL | (Scher et al., 2003)        |
| <b>Ratte</b>                                    | MT1           | OPL, Horizontalzellen, amakrine Zellen, IPL, GCL                                   | (Fujieda et al., 1999)      |
|   | MT1, MT2      | Zellen nicht spezifiziert  | (Sallinen et al., 2005)     |
| <b>Meerschweinchen</b>                          | MT1           | OPL, Subpopulation von amakrinen Zellen, IPL, GCL                                  | (Fujieda et al., 2000)      |
| <b>Schaf</b>                                    | MT1           | RPE, Neurale Retina, Zellen nicht spezifiziert                                     | (Drew et al., 1998)         |
| <b>Huhn</b>                                     | MT1, Mel1c    | Innenglieder, Innenzone der INL, GCL   | (Natesan und Cassone, 2002) |
|   | MT2           | Photorezeptoren, INL gesamt, GCL   |                             |
| <b>Krallenfrosch, <i>Xenopus laevis</i></b>     | Mel1 $\alpha$ | Zellen nicht spezifiziert  | (Jockers et al., 1997)      |
|   | Mel1 $\beta$  | Zellen nicht spezifiziert  |                             |
|   | MT1           | n. n.  | (Wiechmann et al., 1999)    |
|   | MT2, Mel1c    | RPE, Neurale Retina  |                             |
|   | MT2, Mel1c    | Photorezeptoren, INL, GCL  | (Wiechmann und Smith, 2001) |
|   | MT2           | RPE apikal, Innenglieder von Stäbchen- u. Zapfenzellen, Horizontalzellen, GCL      | (Wiechmann et al., 2004)    |

über einen Pertussistoxin-abhängigen Mechanismus (Reppert et al., 1994), der auch für die Retina nachgewiesen ist (Iuvone und Gan, 1994; Bayarri et al., 2004a). Im Gegensatz zu cAMP wird die cGMP-Bildung stimuliert (Faillace et al., 1996a).

#### Zur Funktion des MELs in der Retina

Trotz relativ vieler Einzeldaten sind wir noch nicht in der Lage, die Funktion des MELs in der Retina auf einen einfachen Nenner zu bringen. Dies hängt u. a. damit zusammen, dass die Netzhaut aus sehr vielen verschiedenen Zellarten aufgebaut ist, die noch dazu kompliziert verschaltet sind. Beispielsweise werden bei Säugern 5 Typen von Zapfenzellen, bis zu 4 Typen von Horizontalzellen, 11 Typen von Bipolarzellen, 22 bis 30 Typen von amakrinen Zellen und ungefähr 20 Typen von retinalen Ganglienzellen unterschieden, deren Funktionen und Verschaltungen längst nicht alle geklärt sind. Hinzu kommt, dass die Zellen in einem „Cocktail“ aus Neurotransmittern und Neuromodulatoren „baden“, die in der Netzhaut selbst entstehen, und dass dieser Cocktail regionale Unterschiede aufweisen und sich tages- und jahresrhythmisch ändern kann. Erschwerend bei der Erforschung wirkt weiter, dass auch außerhalb der Retina gebildete Wirkstoffe die Netzhaut erreichen, u. a. in der Zirbeldrüse

gebildetes MEL, das aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften leicht in retinale Zellen eindringt und auch dort wirksam werden kann, wo keine MEL-Rezeptoren vorhanden sind. Zu berücksichtigen ist auch, dass experimentell vielfach nur relativ grobe Veränderungen und Zusammenhänge erfasst werden und der eigentliche Effekt subtile Vorgänge betreffen kann. Dennoch haben sich einige Gebiete herauskristallisiert, die uns hoffen lassen, eines Tages klarer als jetzt zu sehen.

#### *Einfluss von MEL auf das retinale Pigmentepithel*

Das mit MEL-Rezeptoren ausgestattete retinale Pigmentepithel (RPE) ist für ein ordnungsgemäßes Funktionieren der Retina wichtig, da es aufgrund seines Pigmentgehalts (Melanin) Lichtreflexionen verhindern, die rhythmisch abgestoßenen Außengliedanteile der Photorezeptoren aufnehmen und abbauen sowie zur Regeneration des Sehpurpurs beitragen kann.

Den Einfluss von MEL auf das RPE zu untersuchen, war nahe liegend, da MEL ja seinen Namen daher hat, dass es bei Amphibien auf Pigmentzellen der Haut tonisierend wirkt, d. h. zu einer Aggregation der Melaninkörnchen und damit zu einer Aufhellung der Haut führt. Bei Säugern findet sich dieses Phänomen in der Haut nicht.



Die wenigen einschlägig durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass MEL im RPE zu einer Melaninaggregation führt, und zwar bei Knochenfischen (Chèze und Ali, 1976), Amphibien (Kraus-Ruppert und Lembeck, 1965; Kemali et al., 1986) und Säugern (Pang und Yew, 1979; Krasovich und Benson, 1983). Aufgrund dieser Ergebnisse wäre denkbar und im Hinblick auf die Verhinderung von Lichtreflexionen sinnvoll, dass der am Tage geringe MEL-Gehalt die Melaninausbreitung in den Pigmentzellen fördert und der nachts höhere MEL-Gehalt das Gegenteil bewirkt. Damit könnte MEL den T/N-Rhythmus der intrazellulären Ortsveränderung der Melaninkörnchen unterstützen. Nachts, unter dem Einfluss von cAMP (Failace et al., 1994; Traverso et al., 2002), werden die Melaninkörnchen in den basalen Teil der Pigmentepithelzellen transportiert und geben die lichtempfindlichen Photorezeptoraußenglieder quasi frei, tags gelangen die Melaninkörnchen nach apikal in die zwischen Außengliedern gelegenen Fortsätze der Pigmentzellen und schützen die Außenglieder vor Licht (Burnside et al., 1982, 1983; Burnside und Basinger, 1983). Beim Hecht *Esox lucius* wies der cAMP-Gehalt Spitzenwerte abends und morgens auf (Falcon und Gaildrat, 1997), wenn die gegenläufigen retinomotorischen Veränderungen in Gang gesetzt werden. Dass die Transportrhythmik der Pigmentkörnchen einem retinalen circadianen Oszillator unterliegt, erhellt daraus, dass sie unter DD bestehen bleibt (Zaunreiter et al., 1998a; Menger et al., 2005), mit normaler Amplitude bei der Regenbogenforelle *Oncorhynchus mykiss* (Zaunreiter et al., 1998a) und verminderter Amplitude beim Zebrafisch *Danio rerio* (Menger et al., 2005). Die Ergebnisse bei der Regenbogenforelle sind insofern interessant, als die Zirbeldrüse dieser Spezies, im Gegensatz zu den meisten Knochenfischen, keinen circadianen Oszillator aufweist (Bolliet et al. 1993). Beim Zebrafisch war die Transportrhythmik der Melaninkörnchen unter LL nicht nachweisbar (Menger et al., 2005).

Eine gewisse klinische Bedeutung könnte haben, dass MEL bei in Kultur gehaltenen menschlichen Pigmentepithelzellen den Ischämie-induzierten apoptotischen Zelltod verringerte, und zwar Rezeptor-unabhängig, da der Effekt durch den MEL-Rezeptorantagonisten Luzindol nicht aufgehoben werden konnte (Osborne et al., 1998). Auch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induzierter Zelltod wurde durch MEL reduziert, vorausgesetzt, dass die Zellen nicht nur kurzfristig (2 bzw. 24 h), sondern über 3 Tage mit MEL vorbehandelt worden waren (Liang et al., 2004a). Die cAMP-Basalwerte des Pigmentepithels wurden durch MEL-Gabe nicht beeinflusst, jedoch hemmte das Hormon die Forskolin-induzierte Steigerung der Adenylatzyklase (Nash und Osborne, 1995).

Hinweise für einen Einfluss von MEL auf das RPE ergeben sich auch aus elektrischen Ableitungen (Elektroretinogramm, ERG). Bekanntermaßen erzeugt das RPE die c-Welle des ERGs. Deren Amplituden wurden bei Kaninchen (Textorius und Nilsson, 1987) und Hühnchen (Nao-i

et al., 1989) durch MEL kleiner, was auf verminderte Aufnahme und Abbau (Phagozytose) von Photorezeptoraußengliedern hinweisen könnte (Hawlina et al., 1992). Dieser Aspekt wird im folgenden Abschnitt genauer behandelt, da er mit Veränderungen der Photorezeptoren eng gekoppelt ist.

#### *Einfluss von MEL auf Photorezeptoren*

1. Abstoßung von Außengliedanteilen: Welche Rolle könnte MEL in den Photorezeptoren spielen? Ein oft diskutiertes Thema ist die rhythmische Abstoßung von verbrauchten Außengliedanteilen der Photorezeptoren sowie Aufnahme und Abbau der aufgenommenen Zellbestandteile durch das RPE, da MEL-Bildung und Außengliedabstoßung tagesrhythmisch ablaufende Vorgänge sind (Nguyen-Legros und Hicks, 2000).

Die Abstoßung verbrauchter Außengliedanteile erfolgt bei Stäbchenzellen in der Regel am Morgen nach Lichtbeginn (Basinger et al., 1976; LaVail, 1976; Remé und Sulser, 1977; O'Day und Young, 1978; Herman und Steinberg, 1982; Grace et al., 1999), selbst bei Feten (Huang et al., 1982), bei Zapfenzellen dagegen nach Eintritt der Dunkelheit (Young, 1977, 1978; Bernstein et al., 1984; Long et al., 1986). Eine Ausnahme ist die Katze, da bei ihr die Abstoßung bei den Zapfenzellen morgens erfolgt (Fisher und Fernstrom, 1981). Die Abstoßung von Außengliedanteilen ist erheblich. An jedem Tag erfolgt sie synchron bei etwa 25 % der Stäbchenzellen (Basinger et al., 1976).

Weitergehende Untersuchungen haben ergeben, dass der Abstoßung prinzipiell ein endogener Rhythmus zugrunde liegt. Der Abstoßungsrhythmus bleibt unter DD bestehen und wird freilaufend mit einer Periodenlänge von 24 h und 8–19 min (LaVail, 1980). Bei  $\tau$ -mutanten Goldhamstern, bei denen der circadiane Rhythmus eine Periodenlänge von nur 20 h hat, weist auch die Außengliedabstoßung eine 20 h-Rhythmik auf (Grace et al., 1996). Die Rhythmik in der Retina hängt nicht vom circadianen Master-Oszillator, den *Nuclei suprachiasmatici*, ab, da sie nach deren Zerstörung weiterläuft (Terman et al., 1993). Das Signal dürfte auch nicht vom Pigmentepithel kommen, da die Rhythmik bei Tieren ohne Pigmentepithel bestehen bleibt (Ahmed und Engbretson, 1993). Allerdings scheint das Pigmentepithel die Abstoßung zu begünstigen, da die Abstoßung dort geringer war, wo sich das Pigmentepithel von den Außengliedern abgelöst hatte, und umgekehrt (Williams und Fisher, 1987).

Wie verhält sich nun die Außengliedabstoßung bei Tieren, die kein MEL bilden können? Bei MEL-defizienten CH57/BL-Mäusen, die unter L:D = 12:12 gehalten werden, läuft der Rhythmus normal ab. Unter DD läuft die Rhythmik weiter, allerdings mit einer verminderten Amplitude, die auch durch einmalige MEL-Gabe am Tag nicht normalisiert werden konnte (Grace et al., 1999).

Hieraus ist zu folgern, dass dem Abstoßungsrhythmus zwar ein circadianer, in der Retina generierter Rhythmus zugrunde liegt, der Rhythmus aber durch den Dunkel/Licht-Wechsel synchronisiert und akzentuiert wird.

Wenn auch angenommen wird, dass MEL und seine Rhythmik den Abstoßungsrhythmus unter gängigen LD- und DD-Bedingungen nicht beeinflussen (Grace et al., 1999), so gibt es doch gegenteilige Hinweise: Für eine Beteiligung des MELs an diesen rhythmischen Vorgängen könnte sprechen, dass es die Abstoßung *in vitro* (Besharse und Dunis, 1983; Besharse et al., 1984) und *in vivo* (White und Fisher, 1989) stimuliert. Aber es gibt auch eine Studie, die keinen Effekt von MEL auf die Phagosomen des RPE nachweisen konnte (Tamai et al., 1982). Sollte MEL tatsächlich eine Rolle spielen, so müsste es retinales MEL sein, da die Ausschaltung der Zirbeldrüse den Vorgang nicht beeinflusst (LaVail und Ward, 1978; Goldman, 1982). Nachts in Photorezeptoren gebildetes MEL könnte intrazellulär zu den Außengliedern gelangen und dort die Ablösung der Außengliedspitzen fördern (Dahl, 1992).

Da MEL die phagozytotische Aktivität von isolierten Pigmentepithelzellen hemmt (Ogino et al., 1983) und die Phagozytose morgens nach Lichtbeginn einsetzt (s. o.), erscheint es sinnvoll, dass der MEL-Gehalt morgens abfällt, damit die Phagozytose nicht gehemmt wird. Ungeklärt ist, ob MEL eine Rolle bei der rhythmischen Autophagosomenbildung in den Photorezeptoren spielt (Remé, 1981; Remé et al., 1984a,b, 1986).

2. Einfluss von MEL auf Längenänderungen der Photorezeptoren: Bei bestimmten niederen Vertebraten, bei denen sich die Pupillenweite nicht verändern und damit keinen regulierenden Einfluss auf den Lichteinfall auf die Netzhaut ausüben kann, findet sich in der Netzhaut ein als Retinomotorik bezeichnetes Phänomen. Hierzu gehört u. a., dass die Photorezeptorzellen Längen- sowie Lageänderungen durchmachen und die Pigmentepithelzellen ihr Pigment verlagern. Die Längen- und Lageänderungen kommen dadurch zustande, dass die Innenglieder der Photorezeptoren kontraktionsfähig sind. Unter dem Einfluss des Lichtes werden die Zapfenzellen kürzer, die Stäbchenzellen länger und in den retinalen Pigmentepithelzellen wandern die Pigmentkörnchen in die zwischen den Außengliedern liegenden Zellfortsätze. Dies hat zur Folge, dass die für das Tagsehen wichtigen Zapfenaußenglieder tagsüber dem einfallenden Licht näher liegen und die Stäbchenzellen vor Licht geschützt werden. Unter Dunkelheit machen die Zellen gegenläufige Veränderungen durch. Gesteuert werden diese Vorgänge über cAMP (Burnside et al., 1982; Burnside und Basinger, 1983).

Die Längenänderungen der Photorezeptoren sind lichtabhängig, finden aber auch unter DD statt, weshalb sie prinzipiell endogener Natur sind (Zaunreiter et al., 1998a,b; Menger et al., 2005). Für eine Beteiligung von MEL an den Längenänderungen der Photorezeptoren könnte sprechen, dass es Dunkeleffekte nachahmt und eine Verlängerung der Zapfen bewirkt, möglicherweise un-

ter Beteiligung von Dopamin (Pierce und Besharse, 1985, 1987). Bei *Xenopus laevis*-Larven führte MEL jedoch zu einer Kontraktion der Zapfenzellen (Quay und McLeod, 1968).

3. Einfluss von MEL auf die Lichtempfindlichkeit der Sinneszellen: Eine Reihe von Befunden spricht dafür, dass die Empfindlichkeit der Sinneszellen von MEL abhängt. Analysen der von den Lichtsinneszellen erzeugten a-Wellen an *Xenopus*-Larven haben ergeben, dass MEL über Mel1c-Rezeptoren die Licht-induzierte Antwort der Stäbchenzellen geringfügig verstärkt und generell die visuelle Empfindlichkeit des Auges steigert (Wiechmann et al., 2003). Bei Hühnchen ließ sich unter LD-Bedingungen zunächst kein Einfluss von MEL (Lu et al., 1995; McGoogan und Cassone, 1999) und Pinealektomie (McGoogan und Cassone, 1999) auf die a-Wellen nachweisen, unter DD hob MEL jedoch die circadiane Rhythmik der a-Wellen auf (McGoogan und Cassone, 1999). In neueren Untersuchungen wurde jedoch gefunden, dass MEL die a-Wellen-Amplituden verringerte und deren *implicit time* (= Gipfelzeit, = Zeitspanne zwischen dem Beginn des Lichtstimulus bis zum Maximum der Wellenamplitude) erhöhte, und zwar nachts stärker als am Tage (Peters und Cassone, 2005). Für einen Einfluss des pinealen MELs auf die Lichtsinneszellen spricht, dass es bei *Anolis carolinensis* nach Entfernung der Zirbeldrüse zum Verschwinden des circadianen Rhythmus der a-Wellen kam (Shaw et al., 1993). Diese Befunde verdeutlichen, dass das von Photorezeptoren gebildete MEL autokrin oder der Zirbeldrüse entstammendes MEL endokrin auf die Photorezeptorzellen einwirken könnte, z. B. indem es auf den Neurotransmitter der Photorezeptoren, das Glutamat, einwirkt. Das nachts vermehrt gebildete MEL könnte dazu beitragen, den Glutamatgehalt nicht nur der Photorezeptoren, sondern auch der Bipolar- und Ganglienzellen zu regulieren, zumal MEL nachts, nicht aber tags, die Aufnahme und Freisetzung von Glutamat steigert (Faillace et al., 1996b). Für eine regulierende Wirkung des MELs auf Glutamat spricht auch, dass MEL die Synthese und die Aufnahme des Glutamatvorläufers Glutamin steigert, ohne dessen Freisetzung zu beeinflussen, und die Umwandlung von Glutamin zu Glutamat hemmt (Saenz et al., 2004). Da, wie oben beschrieben, MEL von den Photorezeptoren nachts vermehrt gebildet und freigesetzt wird, genau wie deren Neurotransmitter Glutamat, sind MEL und Glutamat hier als Co-Transmitter apostrophiert worden (Redburn, 1988).

4. MEL und Lichtschädigung der Retina: Ein bekanntes Phänomen ist, dass Photorezeptoren durch zu hohe Lichtintensitäten oder Dauerlichtgabe geschädigt werden können. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Lichtschädigung der Photorezeptoren durch MEL-Gaben verstärkt wird (Bubenik und Purtil, 1980; Leino et al., 1984; Wiechmann und O'Steen, 1992). In dieselbe Richtung deutet, dass Verabreichung des MEL-Rezeptorantagonisten Luzindol das Auftreten derartiger Schäden

verhindert (Sugawara et al., 1998). In diesem Zusammenhang könnte pineales MEL eine Rolle spielen, da die Lichtschäden nach Pinealektomie geringer ausfallen (Rudeen und O'Steen, 1979). Die schädigende Wirkung des MEL könnte über eine Pigmentaggregation im Pigmentepithel zustande kommen (Chèze und Ali, 1976; Pang und Yew, 1979). Andererseits wird diskutiert, dass eine MEL-bedingte Dopaminabnahme die Schäden verursachen könnte (Sugawara et al., 1998), da Verabreichung des Dopaminagonisten Bromocriptin die Lichtschäden verringert (Bubenik und Purtil, 1980).

#### *Einfluss von MEL auf die elektroretinographischen b-Wellen der Retina*

Bevor der Einfluss von MEL auf die den Lichtsinneszellen nachgeschalteten Nervenzellen der Retina im Einzelnen behandelt wird, soll zunächst kurz auf die von diesen Zellen gemeinsam generierte und eine circadiane Rhythmik aufweisende b-Welle eingegangen werden. Hier sind die bisher nach MEL-Gabe erhobenen Befunde relativ eindeutig. MEL reduziert die Amplitude der b-Welle bei Mensch (Emser et al., 1993), Hühnchen (Lu et al., 1995; Peters und Cassone, 2005) und grünem Leguan (Miranda-Anaya et al., 2002). Bei Hühnchen einer anderen Studie wurde die b-Welle lediglich unter DD vollständig unterdrückt, nicht aber unter LD (McGoogan und Cassone, 1999). Auf einen Einfluss von MEL auf die b-Welle deutet auch hin, dass sie bei *Anolis carolinensis* nach Ausschaltung der MEL produzierenden Zirbeldrüse fast vollständig verschwindet (Shaw et al., 1993). Diese Befunde machen deutlich, dass die elektrische Aktivität der den Photorezeptoren nachgeschalteten retinalen Neurone durch MEL verringert wird. Sie geben jedoch keine Auskunft darüber, welche der verschiedenen Neuronentypen betroffen sind.

#### *Einfluss von MEL auf Horizontalzellen*

Sehr wenig ist über den Einfluss von MEL auf die die Photorezeptoren untereinander verbindenden und mit Bipolarzellen verknüpften Horizontalzellen bekannt. Das Vorkommen von MEL-Rezeptoren in diesen Zellen wurde oben erwähnt. Elektrophysiologische Untersuchungen am Salamander haben gezeigt, dass MEL zu einer Hyperpolarisierung der Horizontalzellen führt, die auf kurze Lichtgaben folgende Zellantwort verstärkt und die Lichtempfindlichkeit erhöht (Wiechmann et al., 1988). Beim Karpfen potenzierte MEL Glutamat-induzierte, MT1-abhängige Ströme in isolierten, Zapfen-assoziierten Horizontalzellen (Huang et al., 2005). Elektronenmikroskopische Untersuchungen, die sich mit der Regulation der lichtabhängigen Bildung und dem dunkelabhängigen Abbau von winzigen, in die Pediculi von Zapfenzellen ein-

dringenden Fortsätze (*spinules*) von Horizontalzellen und deren Einstülpung in die *Pediculi* der Zapfenzellen bei Fischen beschäftigten, haben gezeigt, dass MEL-Agonisten die lichtinduzierte *spinule*-Bildung hemmen und dass MEL-Antagonisten den dunkelinduzierten *spinule*-Abbau verhindern, und zwar über eine Beeinflussung des retinalen Dopamins (Behrens et al., 2000).

Da Horizontalzellen den inhibitorischen Neurotransmitter GABA verwenden, verdient Beachtung, dass GABA die AANAT-Aktivität (Kazula und Nowak, 1992; Kazula et al., 1993) und den MEL-Spiegel erhöht (Jaliffa et al., 1999). Bei Amphibien verstärkt MEL die GABAerge Hemmung der Licht-induzierten Dopaminfreisetzung (Boatright et al., 1994). Offen bleiben muss, ob die unter dem Einfluss von Dopamin stehenden Horizontalzellen (Hankins und Ikeda, 1994; Ribelayga et al., 2002) allein für die genannten GABA-Effekte zuständig sind oder auch GABAerge amakrine Zellen involviert sind. Berücksichtigt man, dass Horizontalzellen über laterale Hemmmechanismen konzentrische, antagonistische receptive Felder bilden, die den Kontrast verstärken, ist nicht ausgeschlossen, dass MEL die Kontrastbildung beeinflusst.

#### *Einfluss von MEL auf amakrine Zellen*

Sehr intensiv ist der Einfluss von MEL auf Dopamin und die dopaminergen amakrinen Zellen der Retina untersucht worden. Wie beim MEL weisen der retinale Dopamingehalt und die Dopaminsynthese einen ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus auf. Allerdings ist die Dopaminrhythmik zu der des MELs bei den meisten Spezies um 180° verschoben, mit hohen Werten am Tag oder morgens unmittelbar nach Lichtbeginn und niedrigen in der Nacht (Iuvone et al., 1978; Nowak und Zurawska, 1989; Wulle et al., 1990; Adachi et al., 1998; Manglapus et al., 1999; Nir et al., 2000; Doyle et al., 2002a,b; Ribelayga et al., 2002; Puppala et al., 2004; Megaw et al., 2006). Die T/N-Rhythmik von Dopamin und MEL waren bei einer Karpfen-Art insofern identisch, als beide Parameter nachts ein Maximum aufwiesen (Kolbinger et al., 1990). Dass Licht die Dopaminsynthese in der Retina stimuliert, wird auch daran deutlich, dass Lichtgaben in der Nacht zu einer Zunahme der retinalen Dopaminwerte führen (Zawilska et al., 2003a).

Zur Klärung der Frage, ob der T/N-Rhythmus des Dopaminspiegels exogener oder endogener Natur ist, wurden Tiere unter konstanten Lichtbedingungen gehalten. Unter schwachem LL (Adachi et al., 1998) und unter DD bestand die Rhythmik weiter (Remé et al., 1983; Wirz-Justice et al., 1984; Pozdeyev und Lavrikova, 2000; Doyle et al., 2002a,b; Ribelayga et al., 2004; Megaw et al., 2006), sodass sie im Prinzip circadianer Natur ist. Die Beobachtungen, dass die Rhythmik unter LL nicht mehr nachweisbar ist (Melamed et al., 1984; Adachi et al., 1999; Zawilska et al., 2003a) und die Amplituden

des Rhythmus unter DD kleiner als unter LD sind (Zawilska et al., 2003a), zeigen, dass der Hell-Dunkel-Wechsel für die Dopamin-Rhythmik wichtig ist und sie akzentuiert.

Es gibt klare Hinweise, dass MEL und Dopamin sich gegenseitig hemmen. MEL erniedrigt die Dopaminkonzentration, die Licht-induzierte Dopaminfreisetzung oder dem Dopamin nachgeschaltete Parameter (Dubocovich, 1983, 1984, 1985; Boatright et al., 1994; Iuvone und Gan, 1995; Adachi et al., 1998). Bestimmungen des Dopamin-abbauprodukts DOPAC (= 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure) bei Hühnchen zeigen, dass die Licht-induzierte Dopaminfreisetzung durch MEL nur teilweise gehemmt wird (Megaw et al., 2006). Offenbar vermindert MEL den Dopaminspiegel über GABAerge Mechanismen: MEL verstärkt nämlich die GABAerge Hemmung der Licht-induzierten Dopaminfreisetzung (Boatright et al., 1994).

Die retinale MEL-Bildung oder an der MEL-Bildung beteiligte Enzyme werden von Dopamin über D2/D4-Dopaminrezeptoren gehemmt (Iuvone, 1986; Zawilska, 1994a,b; Nguyen Legros et al., 1996; Zawilska und Nowak, 1997; Adachi et al., 1999; Alonso-Gomez et al., 2000; Jaliffa et al., 2000; Tosini und Dirden, 2000; Zawilska et al., 2003d). Hierzu passt, dass die MEL-produzierenden Photorezeptoren D4-Rezeptoren besitzen (Nir et al., 2002).

Es erhebt sich die Frage, ob der MEL-Rhythmus die Dopaminrhythmik erzeugt. Bei C57BL/6J Mäusen, die aufgrund von Gendefekten kein MEL synthetisieren können, weist der Dopamingehalt unter DD keinen Rhythmus auf, jedoch kann dieser durch MEL-Injektionen erzeugt werden (Doyle et al., 2002a). Die Bedeutung des MELs für die Dopaminrhythmik wird auch durch *in vitro*-Untersuchungen an der Goldfisch-Retina unterstrichen: Bei ständiger Präsenz von MEL (1 nM) im Kulturmedium weist der Dopamingehalt keinen Rhythmus auf und ist auf Nachtwerte erniedrigt. Der selektive MEL-Antagonist Luzindol (1 µM) bringt den Dopaminrhythmus ebenfalls zum Verschwinden, jedoch bleiben die Dopaminwerte hoch (Ribelayga et al., 2004). Für die richtige Einordnung dieser Befunde ist zu betonen, dass bei unter LD gehaltenen MEL-defizienten C57BL/6J Mäusen die Dopaminrhythmik vorhanden ist, also nicht vom MEL-Rhythmus abhängen kann (Doyle et al., 2002a). In dieselbe Richtung deutet, dass bei RCS (Royal College of Surgeons)-Ratten, denen die MEL-produzierenden Photorezeptoren fehlen, die Dopaminrhythmik sowohl unter LD als auch unter DD nachweisbar ist (Doyle et al., 2002b). Denkbar ist, dass unter physiologischen Bedingungen der MEL-Rhythmus den Dopaminrhythmus antreibt, aber bei abnormen, MEL-defizienten Mäusen und RCS-Ratten kompensatorische Mechanismen zum Tragen kommen.

Welches ist nun die Rolle des Dopamins in der Retina? Dopamin ist dafür verantwortlich, dass die Funktion der Retina tagsüber von Zapfenzellen und nachts von Stäb-

chenzellen dominiert wird (Manglapus et al., 1999; Ribelayga et al., 2002; Witkovsky, 2004). Aufgrund des Antagonismus von MEL und Dopamin könnte MEL hieran beteiligt sein. Cholinerge amakrine Zellen (sog. *starburst* amakrine Zellen) sind ebenfalls potenzielle Kandidaten für eine Beeinflussung durch MEL, da MEL die Azetylcholinfreisetzung aus der Retina hemmt (Mitchell und Redburn, 1991).

#### *Einfluss von MEL auf retinale Ganglienzellen*

Die Wirkung von MEL auf retinale Ganglienzellen ist nur wenig untersucht worden. Bei Meerschweinchen stimulierte MEL deren elektrische Aktivität (Semm und Vollrath, 1982). Bei *Xenopus laevis* erniedrigte MEL den Calciumspiegel von in retinalen Ganglienzellen entspringenden retinotectalen Axonen (Prada und Udin, 2005). Für eine indirekte Beeinflussung von Melanopsin-haltigen Ganglienzellen durch MEL spricht, dass die Bildung von Melanopsin-mRNA von Dopamin reguliert wird (Sakamoto et al., 2005), dessen Bildung, wie oben dargelegt, durch MEL gehemmt wird.

#### *Protektive Rolle von MEL*

Unabhängig von MEL-Rezeptoren schützt MEL retinale Neurone gegen die neurotoxische Wirkung von  $\beta$ -Amyloidpeptid (Morbus Alzheimer) und Glutamat (Lima et al., 2003). In Retinahomogenaten vermindert MEL die Lipidoxidation, indem es freie Radikale abfängt. Allerdings soll die Wirkung des MELs geringer als die von Vitamin E sein (Siu et al., 1998). Eine neuroprotektive Rolle wurde experimentell nach Durchtrennung des *N. opticus* und dem dabei auftretenden Absterben retinaler Ganglienzellen nachgewiesen (Kilic et al., 2002). MEL wirkt auch Schädigungen durch Mangel durchblutung und Kainatverabreichung entgegen (Cazeville und Osborne, 1997) und vermindert die Bildung von Thiobarbiturat-reaktivem Material (TBARS) und konjugierten Dienen (Agostinho et al., 1997). Bei experimenteller Uveitis, die sich auch auf die Retina auswirken kann, mildert MEL die Entzündungsreaktion (Kukner et al., 2006). MEL hemmt die retinale Porphyrinsynthese (Durko et al., 1992).

#### *Die Rolle von MEL in extraretinalen Strukturen des Auges*

Die Retina ist im Auge nicht die einzige Struktur, die MEL synthetisiert oder für die MEL von Bedeutung ist. Auch die anderen Augenhäute sowie Strahlenkörper und Linse sind mit MEL in Verbindung gebracht worden.

### Hornhaut und Lederhaut

Da die MEL-Bildung in Zirbeldrüse und Retina tagesrhythmisch schwankt und einige Parameter in Hornhaut und Lederhaut eine ähnliche Rhythmik aufweisen, wurden auch diese Gewebe einschlägig untersucht. Eine MEL-Bildung findet dort offenbar nicht statt. Jedoch sind bei verschiedenen Spezies MEL-Rezeptoren gefunden worden. Bei *Xenopus laevis* ließen sich alle 3 Subtypen von MEL-Rezeptoren in Hornhautepithel, Stromazellen, Hornhautendothel und der Faserschicht der Lederhaut nachweisen (Wiechmann und Rada, 2003; Wiechmann et al., 2004). Bei Hühnchen wiesen alle MEL-Rezeptor-subtypen eine T/N-Rhythmik auf, wobei MT1 und MT2 die höchsten Werte nachts und Mel1c am Tage ergaben (Rada und Wiechmann, 2006). Immunhistochemische Untersuchungen an menschlichem Material zeigten in den meisten Fällen eine schwache Anfärbung für MT1-Rezeptoren in Hornhautendothel und -bindegewebszellen (Meyer et al., 2002). Die Vermutung, dass der circadiane Rhythmus der Mitosehäufigkeit in Hornhautzellen vom MEL-Rhythmus abhängt (Lauber et al., 1986), konnte nicht bestätigt werden (Oishi et al., 1996). Diskutiert wird, dass MEL Wachstumsvorgänge in Hornhaut und Lederhaut beeinflusst. So verstärkte MEL bei Hühnchen eine experimentell erzeugte, Dopamin-unabhängige Deprivationsmyopie (Schaeffel et al., 1995). MEL verminderte die Bildung von Superoxiden und damit das Auftreten von oxidativen Effekten an Hornhautzellen *in vitro* (Ciuffi et al., 2003).

### Regenbogenhaut, Strahlenkörper und Augendruck

Im Gegensatz zu den eben erwähnten Anteilen des Auges, die MEL-Rezeptoren aufweisen, aber kein MEL bilden, sind Regenbogenhaut und Strahlenkörper nachgewiesenermaßen Orte von beidem. MEL-Bildung ist bei Mensch, Kaninchen und Hühnchen in beiden oder einer dieser Strukturen beschrieben worden. Untersuchungen an Menschen ergaben, dass das vom Strahlenkörper produzierte Kammerwasser MEL enthält (Martin et al., 1992; Rohrbach et al., 1993) und die Strahlenkörper frisch entfernter Augen die für die MEL-Bildung notwendigen Enzyme aufweisen (Martin et al., 1992). In Kammerwasser und Serum korreliert der MEL-Gehalt nicht (Rohrbach et al., 1993). Studien an Kaninchen (Chiou und McLaughlin, 1984; Chiou et al., 1985) und Hühnern (Rohde et al., 1985) haben gezeigt, dass nachts mehr MEL als am Tage gebildet wird. Bei Hühnern hatte die Entfernung der Zirbeldrüse keinen Einfluss auf die T/N-Rhythmik der MEL-Bildung (Rohde et al., 1985). Offenbar wird die Rhythmik weder bei Hühnern noch bei Kaninchen über noradrenerge Mechanismen gesteuert (Rohde und Chiou, 1987). MEL-Bindungsstudien (Osborne, 1994; Osborne und Chidlow, 1994) und Bestimmun-

gen von Mel1c-Rezeptor-mRNA (Wiechmann und Wirsig-Wiechmann, 2001) haben das Vorhandensein von MEL-Rezeptoren in diesen Strukturen wahrscheinlich gemacht.

Da verminderter Abfluss und vermehrte Kammerwasserbildung Gründe für erhöhten Augendruck sind und die *Papilla nervi optici* schädigen (Glaukom), haben sich zahlreiche Studien mit der Frage befasst, welche Rolle MEL in dieser Beziehung spielt, zumal der Augendruck tagesrhythmisch schwankt (Frampton et al., 1987; Brown et al., 1988; Liu und Dacus, 1991; Nickla et al., 1998, 2002). Die bisher erhobenen Daten sind teilweise widersprüchlich, möglicherweise aufgrund von Spezies- und Methoden-Unterschieden (Osborne, 1994). Einerseits gibt es deutliche experimentelle Hinweise bei Goldhamster, Kaninchen, Hühnchen und Japanischer Wachtel, dass MEL den Augendruck steigert oder dass erhöhter Augendruck mit erhöhtem MEL-Spiegel einhergeht (Chiou und McLaughlin, 1984; Quay, 1984; Chiou et al., 1985; Rohde et al., 1985, 1993a; Lauber und Vriend, 1989) und damit die Glaukomentstehung begünstigt (Aimoto et al., 1985). Im Gegensatz zu MEL beeinflussten die MEL-Vorläufer Serotonin und N-Azetylserotonin den Augendruck nicht (Chiou et al., 1985). Möglicherweise kommt die MEL-Wirkung über endogene Opiate zustande, da Met-Enkephalin und  $\alpha$ -Endorphin sowie Opiat-Agonisten Augendruck und MEL-Spiegel erniedrigten (Rohde et al., 1993a,b). Aber auch der Sympathikus scheint eine Rolle zu spielen, da es nach einseitiger Sympathektomie in dem betroffenen Auge nachts nicht zu einem Anstieg von Augendruck, MEL und Noradrenalin kommt (Liu und Dacus, 1991). In die circadiane Regulation des Augendrucks sind offenbar die *Nuclei suprachiasmatici* involviert (Liu und Shieh, 1995).

Andererseits zeigten Untersuchungen an Ratten, dass es bei experimentell erhöhtem Augendruck tags und nachts zur Verringerung des retinalen MEL-Gehalts kam (Moreno et al., 2004). Bei den oft einschlägig untersuchten Kaninchen (s. o.) gab es Hinweise, dass topische, intravenöse, intraarterielle oder intravitreale Verabreichung von MEL den Augendruck nicht erhöhten (Kiuchi et al., 1993). Neuerdings wird beschrieben, dass MEL den Augendruck bei Kaninchen erniedrigt (Pintor et al., 2003).

Bei Menschen erniedrigte MEL den Augendruck (Samples et al., 1988), ließ aber die Kammerwasserproduktion unbeeinflusst (Viggiano et al., 1994). Augendruck und Plasma-MEL-Gehalt waren nach dem Schlaf zwar generell erhöht, aber im Einzelfall bestand zwischen den beiden Merkmalen keine Korrelation (Wildsoet et al., 1993). Interessante neue Aspekte ergeben sich durch die Verabreichung des Mel1c-Rezeptoragonisten 5-Methoxycarbonylamino-N-azetyltryptamin (5-MCA-NAT). Dieser reduzierte den Augendruck bei Kaninchen (Pintor et al., 2001, 2003) und *Cynomolgus*-Affe signifikant (Serle et al., 2004).

### Linse

MEL-Synthese in der Linse ist zweifelsfrei bei Kaninchen (Abe et al., 1999) und Ratte (Abe et al., 2000) nachgewiesen worden. Bei beiden Spezies weist sie, wie in der Retina, nachts höhere Werte als am Tage auf. Interessanterweise ist die T/N-Rhythmik bei Ratten auch *in vitro* und unter DD nachweisbar, was dafür spricht, dass auch hier ein circadianer Oszillator lokalisiert sein könnte, der allerdings nicht durch Licht synchronisiert wird (Abe et al., 2000). Die Synthese von MEL in der Linse bzw. der Einfluss von MEL auf die Linse verdienen Interesse, da MEL die Eintrübung der Linse verhindern oder mildern kann (Abe et al., 1994; Li et al., 1997; Stohs et al., 2002; Karlioglu et al., 2005). Beim Goldhamster erhöhte MEL-Verabreichung das Feucht- und Trockengewicht der Linse (Quay 1984).

### Aderhaut

MEL-Bildung (Rohde et al., 1985, 1993b; Nowak et al., 1993) und das Vorkommen von allen MEL-Rezeptorsubtypen (Wiechmann et al., 2004; Rada und Wiechmann, 2006) sind auch für die Aderhaut beschrieben, im Hinblick auf ihre funktionelle Bedeutung aber offenbar nicht untersucht worden.

### Somatostatin

Neben MEL ist Somatostatin (SRIF, *Somatotropin-Release-Inhibitory Factor*) das in der Retina am meisten untersuchte Hormon. SRIF ist ein hypothalamisches Neurohormon, das vom Gehirn über venöse Blutgefäße in den Hypophysenvorderlappen transportiert wird und die Bildung und Abgabe von Wachstumshormon (Somatotropin) hemmt. SRIF wird auch in den Inseln der Bauchspeicheldrüse produziert und hemmt dort die Bildung von Insulin und Glukagon. In der Retina ist das Vorkommen von SRIF seit mehr als 25 Jahren bekannt (Tab. 7). Aber erst in den letzten Jahren ist seine Bedeutung in diesem Organ etwas transparenter geworden.

### Bildung und Lokalisation von SRIF

Das Vorkommen von SRIF in der Retina wurde Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre immunzytochemisch (Krisch und Leonhardt, 1979; Shapiro et al., 1979) und mittels Bioassay und RIA nachgewiesen (Rorstad et al., 1979; Brecha et al., 1981; Sagar et al., 1982). Es ist bei Vertebraten weit verbreitet und kommt auch beim Menschen vor (Rorstad et al., 1980; Sagar und Marshall, 1988; Tornqvist und Ehinger, 1988; Li und Lam, 1990) (Tab. 7). Bei höheren Vertebraten sollen SRIF-immunre-

aktive (ir) Zellen häufiger anzutreffen sein als bei niederen (Ishimoto et al., 1982). SRIF wird in retinalen Nervenzellen synthetisiert, auch *in vitro* (Yamada und Basinger, 1982). Für eine Synthese spricht z. B. das Vorkommen von Prosomatostatin-mRNA (Gaur et al., 1990; Larsen et al., 1990; Yamaguchi et al., 1990). Zunächst wird Prosomatostatin 1-64 gebildet, das posttranslationale Veränderungen zu SRIF 1-14 und/oder SRIF 1-28 erfährt (Larsen et al., 1990). Speziesabhängig kommen in der Retina entweder beide SRIF-Formen vor oder eine von beiden (Tab. 7). Während der Entwicklung können sich die relativen Anteile der verschiedenen SRIF-Formen ändern (Dowton et al., 1994).

Die SRIF bildenden Nervenzellen in der Retina sind bestimmte amakrine und Ganglienzellen. SRIF bildende amakrine Zellen liegen mit ihren Zellleibern in den äußeren und inneren Schichten der INL oder als deplazierte amakrine Zellen in der Ganglienzellschicht (Rorstad et al., 1980; Yamada et al., 1980; Sagar et al., 1982, 1985, 1986; Ellis et al., 1983; Spira et al., 1984; Kiyama et al., 1985; Negishi et al., 1986; Yang und Yazulla, 1986; Sagar, 1987; Sagar und Marshall, 1988; Tornqvist und Ehinger, 1988; Gaur et al., 1990; Larsen et al., 1990; Li und Lam, 1990; White et al., 1990; White und Chalupa, 1991, 1992; Chun et al., 1992; Rickman et al., 1996; Lugo und Blanco, 1997; Cristiani et al., 2002). Auch interplexiforme amakrine Zellen sind SRIF-ir (Tornqvist et al., 1982; Sagar et al., 1985; Marshak, 1989; Larsen et al., 1990; Johnson et al., 1999).

Die häufig Varikositäten aufweisenden Fortsätze der amakrinen Zellen breiten sich in der Regel in der IPL, teilweise auch in der OPL und der Ganglienzellschicht aus. SRIF-haltige Ganglienzellen schicken ihre ir-Fortsätze in der Regel nicht in den *N. opticus*, sondern in weit entfernte Gebiete der Retina, weshalb sie als Assoziationsganglienzellen bezeichnet werden (Sagar, 1987). Bei wenigen Spezies war SRIF im *N. opticus* nachweisbar (Yamada et al., 1980; Spira et al., 1984). Vereinzelt ist SRIF-Immunreaktivität (IR) in Horizontalzellen beschrieben worden (Krisch und Leonhardt, 1979; Ellis et al., 1983; Lugo und Blanco, 1997). SRIF ist häufig mit anderen Peptiden ko-lokalisiert, z. B. mit Neurotensin und Enkephalin (Brecha et al., 1981; Hamano et al., 1989; Li et al., 1990; Watt et al., 1991; Watt und Florack, 1994).

Auffallend sind regionale Unterschiede in der Verteilung der SRIF-haltigen Neurone. In der unteren Retinahälfte sind sie zahlreicher als in der oberen (Sagar, 1987; White et al., 1990) und peripher reichlicher als zentral (Spira et al., 1984; Sagar, 1987; White et al., 1990). Ausnahmen sind Hühnchen (Kiyama et al., 1985) und Tauben (Brecha et al., 1981), bei denen die Zellen zentral überwiegen. Bei *Tupaia* sind ir-Perikarya von deplazierten amakrinen Zellen in allen Bereichen der Retina und viel zahlreicher als bei anderen Spezies anzutreffen, vor allem in der temporalen Retina (Engelmann und Peichl, 1996).

Tabelle 7: Vorkommen von SRIF und seiner Untertypen in der Retina  
 „Unbekannt“ bedeutet, dass SRIF zwar nachweisbar war, aber nicht typisiert wurde

| Spezies   | SRIF-Typ  | Literatur   |
|---|---|---|
| <b>Mensch</b>   | unbekannt<br>SRIF-14                                  | (Rorstad et al., 1980; Tornqvist und Ehinger, 1988)<br>(Sagar und Marshall, 1988)   |
| <b>Affe</b> <i>Macaca fascicularis</i> ,<br><i>Papio papio</i> , <i>Saguineus oedipus</i><br><i>Macaca fascicularis</i>             | unbekannt<br>SRIF-14                                  | (Tornqvist et al., 1982)<br>(Larsen, 1995)  |
| <b>Meerschweinchen</b>  | SRIF-28<br>unbekannt                                  | (Spira et al., 1984)<br>(Tornqvist et al., 1982)  |
| <b>Ratte</b>  | unbekannt<br>SRIF-14                                  | (Krisch und Leonhardt, 1979; Shapiro et al.,<br>1979; Tornqvist et al., 1982)<br>(Elbadri et al., 1991)<br>(Marshak und Yamada, 1984; Sagar et al., 1985;<br>Larsen et al., 1990; Larsen, 1995) |
| <b>Maus</b>   | unbekannt   | (Tornqvist et al., 1982)  |
| <b>Kaninchen</b>  | unbekannt<br>SRIF-14, SRIF-28 <sup>1</sup><br>SRIF-14 | (Tornqvist et al., 1982; Elbadri et al., 1991;<br>Rickman et al., 1996)<br>(Sagar et al., 1982)<br>(Sagar et al., 1986; Sagar, 1987)  |
| <b>Schwein</b>  | unbekannt<br>SRIF-14, SRIF-28                         | (Tornqvist et al., 1982)<br>(Marshak und Yamada, 1984)  |
| <b>Rind</b>   | unbekannt<br>SRIF-28                                  | (Yamada et al., 1980; Tornqvist et al., 1982;<br>Elbadri et al., 1991)<br>(Marshak et al., 1983; Marshak und Yamada, 1984)  |
| <b>Schaf</b>  | unbekannt   | (Elbadri et al., 1991)  |
| <b>Katze</b>  | unbekannt<br>SRIF-14                                  | (Tornqvist et al., 1982; White et al., 1990;<br>White und Chalupa, 1991, 1992)<br>(Chun et al., 1992)   |
| <b>Gerbil</b> , <i>Meriones unguiculatus</i>  | SRIF-14, SRIF-28                                      | (Larsen, 1995)  |
| <b>Dreizehnstreifenziesel</b> , <i>Spermophilus<br/>tridecemlineatus</i>  | unbekannt   | (Lugo und Blanco, 1997)   |
| <b>Nerz</b> , <i>Mustela vison</i>  | SRIF-14, -28  | (Larsen, 1995)  |
| <b>Spitzhörnchen</b> , <i>Tupaia belangeri</i>  | SRIF-14   | (Engelmann und Peichl, 1996)  |
| <b>Huhn</b>   | unbekannt<br>SRIF-14, SRIF-28                         | (Buckerfield et al., 1981; Tornqvist et al., 1981;<br>Ellis et al., 1983; Watt et al., 1991; Watt und Florack, 1994)<br>(Marshak und Yamada, 1984)  |
| <b>Taube</b>  | unbekannt   | (Brecha et al., 1981)   |
| <b>Frosch</b><br><i>Rana pipiens</i><br><i>Rana temporaria</i><br><i>Rana catesbeiana</i>   | unbekannt<br>unbekannt<br>SRIF-14, SRIF-28            | (Yamada et al., 1980)<br>(Tornqvist et al., 1982)<br>(Larsen, 1995)   |
| <b>Salamander</b> ,<br><i>Ambystoma tigrinum</i>  | unbekannt   | (Yang und Yazulla, 1986; Akopian et al., 2000)  |
| <b>Fisch</b><br><i>Carassius auratus</i><br><br><i>Kryptopterus bicirrhis</i><br><i>Aequidens pulcher</i><br><i>Rutilus rutilus</i> | unbekannt<br>unbekannt<br>unbekannt                   | (Yamada et al., 1980; Tornqvist et al., 1982;<br>Marshak et al., 1984; Yazulla et al., 1984)<br>(Wagner und Zeutzius, 1987)   |

<sup>1</sup> Nur geringe Menge



Amakrine Zellen und retinale Ganglienzellen können während der Entwicklung vorübergehend SRIF synthetisieren (Mitrofanis et al., 1989; White und Chalupa, 1992; Prada Oliveira et al., 2003). Generell scheint die SRIF-Bildung in der Retina zentral zu beginnen und nach peripher fortzuschreiten (White und Chalupa, 1992). Beim Menschen treten SRIF-haltige Zellen gleichfalls zuerst zentral auf, und zwar in der 14. Woche *post conceptionem* (p. c.) in der Ganglienzellschicht (Jen et al., 1994), in der 18. Woche sind sie in der ganzen Retina nachweisbar, gefolgt von einer zahlenmäßigen Reduktion in der oberen Retinahälfte (Mitrofanis et al., 1989).

Relativ wenig ist über Veränderungen des SRIF-Gehalts unter verschiedenen physiologischen und experimentellen Bedingungen bekannt. Bei Hühnern ist der Gehalt an SRIF-14 und SRIF-18 tagsüber höher als nachts (Dowton et al., 1994). Bei Ratten waren in einem Novemberexperiment weder bei Männchen noch bei Weibchen diurnale Unterschiede nachzuweisen, jedoch war die SRIF-IR bei Weibchen stärker ausgeprägt als bei Männchen; Unterschiede im Hinblick auf den Sexualzyklus bestanden nicht (Peinado et al., 1990).

Auf jahreszeitliche Unterschiede deutet hin, dass der SRIF-Gehalt bei weiblichen Ratten im November höher als im Mai ist und nur im Mai ein signifikanter diurnaler SRIF-Rhythmus mit zwei Spitzenwerten um 12:00 und zwischen 00:00 und 04:00 Uhr vorhanden ist (Peinado et al., 1990). Bei Fröschen ist die SRIF-Konzentration im Winter doppelt so hoch wie im Sommer (Larsen, 1995) und bei Insulin-defizienten Ratten ist sie im Vergleich zu Kontrolltieren erniedrigt (Patel et al., 1983). Bevor auf die Rolle von SRIF in der Retina eingegangen wird, sollen zunächst die SRIF-Rezeptoren in diesem Organ beleuchtet werden.

#### SRIF-Rezeptoren in der Retina

Zu dieser Thematik existiert eine Reihe von Übersichtsartikeln (Johnson et al., 2000; Moller et al., 2003; Thermos, 2003; Casini et al., 2005). Bindungsstellen für SRIF sind in der Retina zuerst für Schwein (Colas et al., 1986), Schaf (Colas et al., 1992), Ratte (Bodenant et al., 1991) und Kaninchen (Liapakis und Thermos, 1992) nachgewiesen worden. Bevorzugte Orte der SRIF-Bindung waren bei Mäusen die IPL, das Pigmentepithel und die Aderhaut, wobei die Spezifität in der IPL für SRIF 1-28 höher als für SRIF 1-14 war (Kossut et al., 1989, 1990). Bei Ratten wies die IPL ebenfalls die meisten Bindungsstellen auf, gefolgt von GCL und Photorezeptorschicht (Bodenant et al., 1991). Hinter den Bindungsstellen verbergen sich 5 Subtypen von SRIF-Rezeptoren, sst(1-5) (Cristiani et al., 2000, 2002). Am besten ausgeprägt und am stärksten verbreitet sind sst(1) und sst(2A), auch beim Menschen (Klisovic et al., 2001). Bei Mäusen ist ferner sst(4) prominent (Cristiani et al., 2002).

Im Prinzip sind sst-Rezeptoren in allen Retinazellarten und -schichten vorhanden (Tab. 8). Beim Kaninchen sind sst(1) besonders vertreten in amakrinen Zellen der INL, in deplazierten amakrinen Zellen und in 4–6 % der Ganglienzellen (Cristiani et al., 2000). In Ganglienzellen von Mäusen finden sich dagegen sst(4)-Rezeptoren (Cristiani et al., 2002). Rezeptorhaltige Ganglienzellen verschwinden nach Durchtrennung des *N. opticus* (Cristiani et al., 2000, 2002).

SRIF-Rezeptoren kommen auch in der hinteren Retina vor, wo die SRIF-Synthese weniger stark ausgeprägt ist als in der vorderen (s. o.). So finden sich bei der Maus sst(2A)-Rezeptoren in Stäbchenbipolarzellen, Horizontalzellen sowie in TH-exprimierenden und glyzinerger amakrinen Zellen (Cristiani et al., 2002) und bei Ratten in Zapfenzellen, Zapfen- und Stäbchenbipolarzellen sowie in Horizontalzellen und TH-exprimierenden amakrinen Zellen (Johnson et al., 1999). Bei Kaninchen sind vor allem die Ausläufer von Stäbchenbipolarzellen in der Sublamina 5 der IPL sst(2A)-positiv (Johnson et al., 1998). Bei *knockout*-Mäusen führt das Fehlen von sst(1)-Rezeptoren zu einer Überexpression von sst(2) und umgekehrt (Dal Monte et al. 2003; Bigiani et al. 2004; Casini et al. 2004). SRIF-Rezeptoren kommen außer in der neuronalen Retina auch in vielen anderen Augenstrukturen vor (Klisovic et al., 2001).

#### Funktion des retinalen SRIFs

Im Hinblick darauf, dass SRIF und dessen Rezeptoren in denselben Zellen vorkommen können, überrascht nicht, dass SRIF seine eigene Freisetzung beeinflussen kann und damit autokrine Bedeutung hat (Thermos et al., 2006). Sst(1)-Agonisten reduzieren den SRIF-Gehalt, während Antagonisten diesen Effekt umkehren (Mastrodinou und Thermos, 2004). Aber auch die sst(2) scheinen den SRIF-Gehalt zu beeinflussen. In sst(2)-*knockout*-Tieren ist nämlich der SRIF-Gehalt 35 % niedriger als bei Kontrolltieren (Casini et al., 2004). Andererseits nimmt der SRIF-Gehalt bei sst(1)-*knockout*-Mäusen stark zu, aber nicht die entsprechende mRNA, was auf posttranslationale Veränderungen hinweist (Dal Monte et al., 2003). SRIF scheint die Freisetzung von TRH in der Retina zu hemmen (Mitsuma et al., 1998). SRIF wirkt über sst(2), die an G<sub>0</sub>-Protein gekoppelt sind und die GTPase-Aktivität stimulieren (Vasilaki et al., 2003), was zu einer Erhöhung des cGMP-Spiegels führt (Mastrodinou et al., 2006). Untersuchungen zur Beeinflussung der Adenylatzyklase haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Bei Hühnern stimuliert SRIF die Adenylatzyklaseaktivität (Firth und Morgan, 1996), aber nicht bei intakten oder sst(2)-*knockout*-Mäusen (Pavan et al., 2004). Zu einer Hemmung kommt es dagegen bei sst(1)-*knockout*-Mäusen, was zu der Vermutung führte, dass bei intakten Mäusen Interaktionen zwischen sst(1)- und sst(2)-Rezeptoren

Tabelle 8: Lokalisation von SRIF-Rezeptortypen in der Retina

| Zellart/<br>Schicht                                 | Mensch<br>(Klisovic et al.,<br>2001) | Ratte  | Maus   | Kaninchen  | Salamander<br>(Akopian et al.,<br>2000) |
|---|--------------------------------------|--|--|--|---|
| <b>Pigment-<br/>epithel</b>                         | Sst(1), Sst(2)                       | Sst(1)<br>(Vasilaki et al., 2002)  |  |  |   |
| <b>Stäbchen-<br/>zellen</b>                         | Sst(1), Sst(2)                       | Sst(2B)<br>(Vasilaki et al., 2001)   |  | Sst(2B)<br>(Vasilaki et al., 2001)   | Sst(2A)                                 |
| <b>Zapfenzellen</b>                                 | Sst(1), Sst(2)                       | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)<br>Sst(2)<br>(Helboe und Moller, 1999)         |  |  | Sst(2A)                                 |
| <b>Horizontal-<br/>zellen</b>                       |                                      | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)  | Sst(2A)<br>(Cristiani et al., 2002)  | Sst(2A)<br>(Fontanesi et al., 2000)  |   |
| <b>Stäbchen-<br/>bipolarzellen</b>                  |                                      | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)<br>Sst(2A)<br>(Vasilaki et al., 2001)          | Sst(2A)<br>(Cristiani et al., 2002)  | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1998;<br>Fontanesi et al., 2000;<br>Vasilaki et al., 2001)             | Sst(2A)                                 |
| <b>Zapfen-<br/>bipolarzellen</b>                    |                                      | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)  | Sst(2)<br>(Bigiani et al., 2004)   |  |   |
| <b>Nicht<br/>definierte<br/>amakrine<br/>Zellen</b> |                                      | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)<br>Sst(1), Sst(2)<br>(Helboe und Moller, 1999) | Sst(2A)<br>(Cristiani et al., 2002)<br>Sst(1)<br>(Dal Monte et al., 2003;<br>Bigiani et al., 2004) | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1998;<br>Fontanesi et al., 2000)<br>Sst(1)<br>(Cristiani et al., 2000) | Sst(2A)                                 |
| <b>Deplazierte<br/>amakrine<br/>Zellen</b>          |                                      | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)<br>Sst(1)<br>(Helboe und Moller, 1999)         |  | Sst(1)<br>(Cristiani et al., 2000)   |   |
| <b>Ganglien-<br/>zellen</b>                         |                                      | Sst(1)<br>(Helboe und Moller, 1999)<br>Sst(4)<br>(Vasilaki et al., 2002)         | Sst(4)<br>(Cristiani et al., 2002)   | Sst(2A)<br>(Johnson et al., 1999)<br>Sst(1)<br>(Cristiani et al., 2000)                            |   |

den Einfluss auf die Adenylatzyklase verhindern (Pavan et al. 2004). Glutamatgabe reduziert den retinalen SRIF-Gehalt (Eskay et al., 1980).

Es gibt Hinweise, dass SRIF den Dopaminspiegel beeinflusst: SRIF selbst sowie sst(1)- und sst(2)-Agonisten erhöhen ihn, während sst(2)-Antagonisten ihn erniedrigen. Aktivierung der sst(3)-Rezeptoren verändert den Dopaminspiegel dagegen nicht (Kouvidi et al., 2006). SRIF steigerte die Serotoninfreisetzung (Bauer et al., 1985).

Aufmerksamkeit hat auch das Stickoxid (NO) in der Retina gefunden. Die als NO-Synthase fungierende NADPH-Diaphorase ko-lokalisiert mit den SRIF-Rezeptoren sst(2A) und sst(2B) (Vasilaki et al., 2001), und SRIF steigert die NO-Synthese über sst(2) (Vasilaki et al., 2002).

Besonderes Interesse haben die bei manchen Spezies reichlich mit SRIF-Rezeptoren ausgestatteten Stäbchenbipolarzellen geweckt. SRIF hemmt den Calciumeinstrom in die Axonterminalen dieser Zellen (Johnson et al., 2001), die bei sst(1)-knockout-Mäusen 25 % größer und

beim Fehlen von sst(2) 14 % kleiner als bei Kontrolltieren sind (Casini et al., 2004). Elektrophysiologische Untersuchungen an isolierten Stäbchenbipolarzellen zeigen, dass SRIF über sst(2) den Kaliumionenstrom (I(K)) und den Ca<sup>2+</sup>-Einstrom hemmt (Petrucci et al., 2001) und dass die sst(2)-abhängige Hemmung von I(K) und die Glutamatfreisetzung bei sst(1)-knockout-Tieren viel stärker als bei Kontrolltieren sind (Bigiani et al., 2004). Dass der Genotyp eine besondere Rolle bei der Wirksamkeit von SRIF spielt, zeigt sich auch daran, dass die Substanz bei Pearl-Mutanten mit Nachtblindheit und abnormem optokinetischen Nystagmus viel stärker bindet als bei Wildtypen (Kossut et al., 1990).

Auf eine modulierende Rolle des SRIFs weisen elektrophysiologische Untersuchungen an Ganglienzellen von Kaninchen hin. Hier führte SRIF u. a. zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, indem die spontane elektrische Aktivität herabgesetzt, aber die Licht-induzierten Aktionspotentiale verstärkt wurden; außerdem wurde die *center-surround*-Balance zum Zentrum hin verschoben (Zalutsky und Miller, 1990). Zur Wirkung

von SRIF in der Salamander-Retina siehe Akopian et al. (2000).

Ferner wird diskutiert, dass SRIF eine neuroprotektive Rolle in der Retina spielt, vor allem bei Mangeldurchblutung (Mastrodimou et al., 2005), und die Reifung des optischen Systems fördert (Ferriero und Sagar, 1987; Bodenant et al., 1991), da SRIF (Ferriero et al., 1990; Fontanesi et al., 1997; Xiang et al., 2001) und dessen Rezeptoren (Bodenant et al., 1991; Ferriero, 1992; Fontanesi et al., 2000) pränatal kurzfristig stark zunehmen. Schließlich sei betont, dass SRIF im retinalen Pigmentepithel des Menschen die Bildung von IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*) und VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) hemmt und damit die Neubildung von Blutgefäßen hemmen könnte (Sall et al., 2004).

### Glukagon

Glukagon ist ein weiteres in der Retina vorkommendes Hormon. Sein Hauptbildungsort sind die  $\alpha$ -Zellen der Inseln der Bauchspeicheldrüse. Das aus 29 Aminosäuren bestehende Peptidhormon fungiert als Gegenspieler des Insulins. In der Retina verdient Glukagon vor allem Beachtung im Hinblick auf Entstehung und Vermeidung von Kurzsichtigkeit.

#### Vorkommen und Lokalisation von Glukagon in der Retina

In der Retina beträgt die Glukagonkonzentration 10 bis 35 pg/mg bei Goldfisch, Huhn, Taube und Frosch; bei Rind, Schwein, Kaninchen und Ratte ist sie sehr gering (Ekman und Tornqvist, 1985), was in Übereinstimmung mit immunhistochemischen Befunden steht, dass Glukagon bei Goldfisch, Frosch und Taube nachweisbar war, nicht jedoch bei Ratte, Kaninchen, Katze, Schwein und Rind (Tornqvist und Ehinger, 1983). Später konnte eine Glukagon-ähnliche Substanz aber auch bei Maus und Ratte nachgewiesen werden (Das et al., 1985). Bei Elasmobranchiern (Brunken et al., 1986) und neotropischen Fledermäusen (Studholme et al., 1987) gelang der Nachweis von Glukagon immunzytochemisch nicht. Keine Hinweise scheint es für das Vorkommen von Glukagon in der menschlichen Retina zu geben. Für eine Synthese von Glukagon in der Retina sprechen die Nachweise von Glukagon-mRNA (Feldkaemper et al., 2000) und Präproglukagon (Feldkaemper et al., 2004).

Die Hauptorte des Glukagonvorkommens in der Retina sind bestimmte amakrine Zellen, die zumeist nicht näher spezifiziert wurden (Kuwayama et al., 1982; Tornqvist und Ehinger, 1983; Bruun et al., 1985; Katayama-Kumoi et al., 1985; Negishi et al., 1986; Yang und Yazulla, 1986; Glasener et al., 1988; Yang et al., 1991; Zhang und Eldred, 1992; Wetzel und Eldred, 1997; Prada Oliveira et al., 2003). Beim Truthahn enthalten weniger als 1 %

der amakrinen Zellen Glukagon, das sind etwa 2500 Zellen pro Retina (Eldred und Karten, 1983; Eldred et al., 1996).

Glukagonhaltige Zellen wurden als *bistratified amacrine cells* (Glasener et al., 1988), teilweise als interplexiforme amakrine Zellen (Negishi et al., 1992) oder *narrow-field transient ON-OFF* amakrine Zellen mit Ausläufern in Sublaminae a und b der IPL (Yang et al., 1991) typisiert.

Neuerdings werden große unipolare amakrine Zellen unterschieden, die Glukagon und eine Glukagon-ähnliche Substanz (GLP 1) bilden. Diese Zellen kommen beim Hühnchen nur in der vorderen Retina vor und entsenden ihr langes Axon in die Randzone der Retina (*circumferential marginal zone*, CMZ). In der hinteren Retina finden sich als Pendant etwas kleinere Zellen mit starker Verzweigung in der Randzone (Bitzer und Schaeffel, 2006). Diese Zellen scheinen von besonderer Bedeutung zu sein, da sie in die Gegend projizieren, in der Zellproliferation und Wachstumsvorgänge des Auges reguliert werden.

Ko-lokalisationsstudien haben ergeben, dass Glukagonhaltige amakrine Zellen bei Hühnchen Substanz P enthalten (Katayama-Kumoi et al., 1985) und beim Truthahn 41 % der Zellen GABA (Zhang und Eldred, 1992).

Glukagonhaltige amakrine Zellen sind nicht gleichmäßig über die Retina verteilt. Sie kommen vor allem in dem, dem gelben Fleck entsprechenden, visuellen Streifen (Eldred und Karten, 1983; Eldred et al., 1996) und in der CMZ vor (Fischer et al., 2005). Gelegentlich ist Glukagon-IR in retinalen Ganglienzellen (Tornqvist und Ehinger, 1983; Das et al., 1985; Yang und Yazulla, 1986) und den Gliazellen der Retina, den Müller-Zellen, beschrieben worden (Das et al., 1985).

Einen T/N-Rhythmus weist der Glukagongehalt der Hühnchenretina nicht auf (Feldkaemper und Schaeffel, 2002).

#### Funktion des retinalen Glukagons

Bindungsstellen für Glukagon sind in der Retina von Ratten beschrieben worden (Fernandez-Durango et al., 1990). In neueren Untersuchungen wurde beim Hühnchen die mRNA für den Glukagonrezeptor nachgewiesen (Buck et al., 2004; Feldkaemper et al., 2004). *In situ*-Hybridisierungsstudien haben gezeigt, dass Glukagonrezeptor-mRNA in vielen Zellen der Ganglienzellschicht und der INL und in einigen Zellen der ONL vorkommt (Feldkaemper et al., 2004). Glukagonrezeptor-mRNA konnte durch Verabreichung des Glukagonagonisten Lys17, 18, Glu21-Glukagon herabreguliert werden (Feldkaemper et al., 2004). Glukagon stimuliert die Adenylatzyklase und erhöht cAMP (Longshore und Makman, 1981; Schorderet et al., 1981; Kuwayama et al., 1982; Fernandez-Durango et al., 1990). Keinen Einfluss hatte Glukagon auf die Freisetzung von Glyzin, GABA, Dopamin und Serotonin (Bauer et al., 1985).

In neuesten, sehr vielversprechenden Studien ist gezeigt worden, dass Glukagon-haltige amakrine Zellen bei Hühnchen eine wichtige Rolle beim postnatalen Wachstum des Augapfels und der Brechkraft des Auges spielen (Morgan, 2003). Wie seit längerem bekannt, analysiert der wachsende Organismus das auf die Retina projizierte Bild, um Augapfällänge und Brennweite aufeinander abzustimmen und Normalsichtigkeit (Emmetropie) zu erzeugen. Unscharfe Bilder führen zu einem verstärkten Augenlängenwachstum, dessen Folge extreme Kurzsichtigkeit ist (Wallman et al., 1978; Schaeffel, 1999). Experimentell wird so vorgegangen, dass Versuchstieren, vor allem jungen Hühnern, Linsen oder Mattgläser (Diffusoren, Erzeugung von Formdeprivation) vor das Auge gesetzt werden und die Reaktion der Retina untersucht wird. Die Glukagon-haltigen amakrinen Zellen traten in den Mittelpunkt des Interesses, als nachgewiesen wurde, dass sie bevorzugt in der Retina das *immediate-early-gene*-Produkt ZENK exprimieren. ZENK-Synthese war gesteigert unter Bedingungen, die das Längenwachstum des Auges hemmen, nämlich Plusfokus und Wegfall von Formdeprivation, und gehemmt durch Minusfokus und Formdeprivation, die das Längenwachstum des Auges fördern (Fischer et al., 1999a), und zwar nach 40 min (Bitzer und Schaeffel, 2002). Die Synthese von ZENK-mRNA war bereits nach 15 min verändert. Während zu diesem Zeitpunkt Plus- und Minus-Linsen denselben Effekt zeitigten, nämlich eine Abnahme der mRNA, war die mRNA-Expression nach 30 min Pluslinsenbehandlung gesteigert und bei Minuslinsen erniedrigt (Simon et al., 2004). Während viele retinale Vorgänge *in vitro* weiterlaufen, ist dies bei der Linsen- und Formdeprivation-induzierten ZENK-Expression nicht der Fall. Sie findet nur *in vivo* statt, und zwar nur, wenn die Tiere nicht narkotisiert waren (Bitzer und Schaeffel, 2006).

Wie verhält sich nun der retinale Glukagon-Gehalt unter den genannten experimentellen Bedingungen? Applikation von Sammellinsen führt zu einem Anstieg von Glukagon-mRNA (Feldkaemper et al., 2000) und die von Zerstreuungslinsen zu einer Abnahme (Feldkaemper und Schaeffel, 2002). In späteren Studien zeigte sich, dass die Situation komplizierter ist. Unter Zerstreuungslinsenapplikation kommt es nämlich vor dem Abfall der Glukagon-mRNA zunächst zu einem Anstieg und bei Sammellinsen zunächst zu einem Abfall der Glukagon-mRNA (Buck et al., 2004). Außerdem treten die Effekte in verminderter Form auch in unbehandelten Augen auf. Unabhängig davon, ob den Augen Sammel- oder Zerstreuungslinsen vorgesetzt werden, kommt es zu einer initialen Hochregulierung der Glukagonrezeptor-mRNA (Buck et al., 2004). Dass Glukagon das Augenwachstum beeinflusst, konnte sowohl durch die Verabreichung von Glukagon selbst (Vessey et al., 2005a,b) als auch von dessen Antagonisten und Agonisten nachgewiesen werden (Feldkaemper und Schaeffel, 2002). Die Situation ist folgende: Glukagon und das in Glukagon-haltigen amakrinen Zel-

len ebenfalls vorkommende Oxyntomodulin vermindern das Augenwachstum und verhindern das Auftreten von Kurzsichtigkeit (Vessey et al., 2005a,b). Dabei hemmt Glukagon die Proliferation von neuronalen Stammzellen in der CMZ (Fischer et al., 2005). Gehen amakrine und andere neuronale Zellen der Retina durch intravitreale Verabreichung von Colchicin bei frisch geschlüpften Hühnern zugrunde, so nimmt das Augapfelwachstum zu (Fischer et al., 1999b). Weiterhin vermindert Glukagon die Kontrastempfindlichkeit der Retina (Feldkaemper und Schaeffel, 2002).

### Insulin

Das in erster Linie in Inseln der Bauchspeicheldrüse synthetisierte und antagonistisch zum Glukagon wirkende Insulin wird auch in der Retina gebildet. Allerdings ist unser Wissen diesbezüglich sehr beschränkt. Viele Untersuchungen befassen sich jedoch mit der Expression von Insulinrezeptoren und der Wirkung von Insulin auf die Retina (Reiter und Gardner, 2003; Reiter et al., 2003, 2006), da es bei der Zuckerkrankheit in der Netzhaut u. a. zu Angiogenese und als Folge davon zu einem Absterben von Netzhautzellen und Erblindung kommt. Da allein in Deutschland jedes Jahr etwa 6000 Diabetiker erblinden, ist nachvollziehbar, dass viele Anstrengungen unternommen werden, den diabetischen Gefäßveränderungen in der Netzhaut entgegen zu wirken.

Histochemische Untersuchungen an der Retina von Mensch und Maus zeigen, dass Insulin-ähnliche Immunreaktivität in OPL, INL, IPL und GCL nachweisbar ist, die interessanterweise nicht Nervenzellen, sondern aufgrund der Ko-lokalisierung mit S-100 Protein den Müllerschen Gliazellen zugeordnet wird (Das et al., 1984). Das Vorkommen von Insulin in Gliazellen von Ratten wurde durch *in vitro*-Untersuchungen bestätigt, indem Insulin-spezifische mRNA nachgewiesen werden konnte (Das et al., 1987). Für eine Bildung von Insulin in der Rattenretina spricht das Vorkommen von Präproinsulin1-mRNA (Budd et al., 1993). Nachgewiesen worden ist auch die Insulinbildung während der Retinaentwicklung von Huhn (Tesoriere et al., 1992, 1994) und Maus (Valenciano et al., 2006). Bei embryonalen Hühnchen fehlt in der Retina, nicht jedoch in der Bauchspeicheldrüse, die Konvertase, die Proinsulin in Insulin umwandelt (Alarcon et al., 1998). Insulin ist typisch für humane Retinoblastomzellen (Pansky et al., 1986; Calvaruso et al., 1994; Vento et al., 1994, 1997; Giuliano et al., 1996, 1998).

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass in der Retina Insulinrezeptoren nachweisbar sind, unter anderem an Blutgefäßen (Thomopoulos und Pessac, 1979; Cotlier und Davidson, 1983) (Haskell et al., 1984, 1985; Im et al., 1986; Peterson et al., 1986; Kyriakis et al., 1987; Rodrigues et al., 1988; Rosenzweig et al., 1990; Naeser, 1997; Garcia-de Lacoba et al., 1999; Hitchcock et al.,

2001; Reiter und Gardner, 2003). Da in Retina und Bauchspeicheldrüse gebildetes Insulin um die Rezeptoren in der Retina konkurriert, ist nicht leicht festzustellen, welche Rolle dem in der Retina gebildeten Insulin zukommt.

Im Hinblick auf die erwähnte diabetische Retinopathie verdient Beachtung, dass Insulin die Bildung von VEGF in retinalen Blutgefäßen induziert (Lu et al., 1999) und damit zur schädlichen Neubildung von Blutgefäßen in der Retina führt. In diesem Zusammenhang spielen auch der IGF-1 und seine Rezeptoren in der Retina eine Rolle (Sall et al., 2004; Seigel et al., 2006), auf die hier aber nicht näher eingegangen werden kann. Bei diabetischen Ratten führte Insulin, abhängig vom Glukosespiegel, zu einer Zunahme des Fibroblastenwachstumsfaktors FGF2 im retinalen Pigmentepithel und zu einer Abnahme des GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) in den Müllerschen Gliazellen (Layton et al., 2006). Die Beeinflussung der Müller-Zellen verdient Beachtung, da sie eine Quelle des VEGF sind (Amin et al., 1997).

Elektrophysiologische *in vitro*-Untersuchungen am Rind zeigten, dass Insulin im ERG die Amplituden der a- und b-Wellen erniedrigte und hyperpolarisierend wirkte (Gosbell et al., 1996). Bei perfundierten Katzenaugen hatte Insulin bei normalem Glukosespiegel keinen Effekt auf die b-Welle, jedoch erhöhte Insulin die durch einen niedrigen Glukosespiegel reduzierte b-Wellen-Amplitude (Lansel und Niemeyer, 1997). Neuere elektrophysiologische Untersuchungen an Stäbchenzellen weisen darauf hin, dass Insulin den spannungsabhängigen Calcium-Einstrom hemmt (Stella et al., 2001). Weiterhin erhöhte Insulin den retinalen GABA-Gehalt (Shah und Hausman, 1993), beeinflusste die Expression von Glutamtransportern jedoch nicht (Maenpaa et al., 2004).

Insulin soll auch eine Rolle während der Entwicklung und dem dabei physiologischerweise auftretenden Zelltod spielen. Bei embryonalen Hühnchen resultierte nach Insulinverabreichung eine Verbreiterung von OPL und IPL, verbunden mit einer Zunahme des Protein- und Tubulingehalts der Retina (Tesoriere et al., 1995). Der physiologische Zelltod wurde gehemmt (Diaz et al., 1999, 2000; Barber et al., 2001; Duenker et al., 2005; Valenciano et al., 2006), bei Glutaminmangel jedoch gesteigert (Calvaruso et al., 1997). Bei jungen Ratten erhöhte Insulin die Überlebensrate retinaler Ganglienzellen (Ito 2003; Wu et al. 2004) und *in vitro* förderte es die Differenzierung von Nervenzellfortsätzen (Cubillos und Lima, 2006). In der sich entwickelnden Hühnchenretina kam es unter dem Einfluss von Insulin zu einer Zellzunahme am Rand der Retina, wo neuronale Vorläuferzellen entstehen; die Differenzierung von retinalen Ganglienzellen erforderte jedoch neben Insulin auch den Fibroblastenwachstumsfaktor FGF2 (Fischer et al., 2002a). Die Kombination von Insulin und FGF2 führte in den Müllerschen Gliazellen der Retina zu Dedifferenzierung, Zellvermehrung, Expression von für Nervenzellen typischen Transkrip-

tionsfaktoren und zur Entstehung von Nervenzellen (Fischer et al., 2002b).

Neuroprotektiv könnte Insulin indirekt über die Aminosäure Taurin wirken, da Insulin die Taurinaufnahme stimuliert (Salceda, 1999) und Taurin z. B. Photorezeptoren vor Lichtschäden schützt (Rascher et al., 2004; Hillenkamp et al., 2006; Tomi et al., 2006).

### ***CRH, Proopiomelanocortin, $\alpha$ -MSH und Melanocortinrezeptoren***

Bei CRH, dem *Corticotropin-Releasing-Hormon*, handelt es sich um eine ursprünglich aus dem Hypothalamus des Gehirns isolierte Substanz, die die Freisetzung des Corticotropins (auch adrenocorticotropes Hormon, ACTH, genannt) aus dem Vorderlappen der Hypophyse anregt. Proopiomelanocortin ist eine Vorläufersubstanz u. a. von Corticotropin und  $\alpha$ -MSH. Unter dem Begriff Melanocortinrezeptoren werden Rezeptoren einer Familie zusammengefasst, die u. a. auf Corticotropin und MSH ansprechen.

### **CRH**

CRH oder CRH-ähnliche Substanzen sind immunhistochemisch am häufigsten in bestimmten, zumeist nicht näher charakterisierten amakrinen Zellen von *Lampetra japonica* (Negishi et al., 1986), Schildkröte (Williamson und Eldred, 1989, 1991; Zhang und Eldred, 1992), Hühnchen (Kiyama et al., 1984, 1985) und Ratte (Skofitsch und Jacobowitz, 1984; Yeh und Olschowka, 1989; Zhang et al., 1990; Zhang und Yeh, 1990) nachgewiesen worden. CRH-haltige Neurone entstehen bei der Ratte vom 16. bis 20. Embryonaltag mit einem Maximum am 18. ET (Zhang und Yeh, 1990). Postnatal nimmt die Immunreaktivität zu und erreicht am 15. Postnataltag ein Maximum; danach nimmt die Anzahl der ir-amakrinen Zellen ab und die Anzahl der ir-Zellen in der Ganglienzellschicht zu (Zhang et al., 1990). Wahrscheinlich handelt es sich bei letzteren Zellen um deplazierte amakrine Zellen (Yeh und Olschowka, 1989). CHR-haltige Neurone scheinen bei der Ratte im temporo-superioren Quadranten (Yeh und Olschowka, 1989) und beim Hühnchen in der unteren Retinahälfte (Kiyama et al., 1984, 1985) häufiger als in den anderen Regionen der Retina vorzukommen. Die CRH-ir-Zellen gehören bei der Schildkröte offenbar zur Gruppe der GABA-haltigen amakrinen Zellen (Zhang und Eldred, 1992).

Das transiente Vorkommen von CRH ist in unreifen Horizontalzellen der Rattenretina beschrieben worden. CRH war erstmalig 3 Tage nach der Geburt nachweisbar und nahm zum Zeitpunkt der Augenöffnung (15. Tag) ab. Wurden die Tiere von Geburt an unter DD gehalten, so war CRH in diesen Zellen bis zum Ende der 3. Lebenswoche nachweisbar (Zhang und Yeh, 1991).

Über die Bedeutung von CRH in der Retina ist wenig bekannt. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren für CRH sind in der Retina von Ratten nachgewiesen worden (Olianas und Onali, 1995). CRH stimuliert die retinale Adenylatzyklase bei Rind, Schwein, Kaninchen und Meerschweinchen, nicht aber bei Hühnchen und Taube (Olianas und Onali, 1990; Olianas et al., 1993).

#### Proopiomelanocortin

Proopiomelanocortin(POMC)-mRNA ist in der Rattenretina mit unbekannter Lokalisation (Lindqvist et al., 2003) und bei 3-Tage-alten Hühnchen in der Schicht der Photorezeptorzellen (Teshigawara et al., 2001) nachgewiesen worden. Hinweise für eine Bildung von Corticotropin in der Retina gibt es im Gegensatz zu  $\alpha$ -MSH nicht.

#### $\alpha$ -MSH

$\alpha$ -MSH ist bei adulten Ratten in retinalen Ganglienzellen (Lindqvist et al., 2003) und sich entwickelnden *Xenopus laevis* in einer Subpopulation von retinalen Ganglienzellen nachgewiesen worden (Kramer et al., 2003). Abweichend hiervon waren bei Hühnchen vor allem retinale Pigmentepithel- und in geringerem Maß Zapfenzellen Orte von  $\alpha$ -MSH (Teshigawara et al., 2001). Nicht vereinbaren mit dem Vorkommen von  $\alpha$ -MSH in den Pigmentepithelzellen lässt sich der Befund, dass POMC, die Vorläufersubstanz, sich nur in der Photorezeptorschicht nachweisen ließ und dass die das POMC umwandelnden Konvertasen nicht nachweisbar waren (Teshigawara et al., 2001).

Die potenzielle Bedeutung von  $\alpha$ -MSH erhellt daraus, dass die intravitreale Verabreichung von  $\alpha$ -MSH-ähnlichen Substanzen bei Ratten mit retinaler Dystrophie das Absterben von Photorezeptoren vermindert und so eine neuroprotektive Rolle spielen könnte (Naveh, 2003).  $\alpha$ -MSH fördert das Fortsatzwachstum von retinalen Nervenzellen embryonaler Hühnchen (Lindqvist et al., 2003).

#### Melanocortinrezeptoren

Spärlich sind unsere Kenntnisse auch über das Vorkommen von den inzwischen gefundenen sechs Melanocortinrezeptoren (MC1-6R). In der Retina von Ratten sind bisher die mRNAs für MC3-5 und mittels Immunzytochemie auch die Rezeptorproteine selbst nachgewiesen worden, wobei MC4 am stärksten ausgeprägt ist (Lindqvist et al., 2003). Die MC3-5R kommen hier in INL und Ganglienzellschicht vor. In der Retina des Goldfisches wurde lediglich die mRNA für MC5R gefunden (Cerdeira-Reverter et al., 2003). In der sich entwickelnden Hühnchenretina

fanden sich MC1R, MC4R und MC5R in Aderhaut und neuraler Retina, nicht jedoch in den Pigmentepithelzellen (Teshigawara et al., 2001).

#### Wachstumshormon

Hauptquelle des Wachstumshormons (GH, *growth hormone*) ist der Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse. Hinweise für das Vorkommen von GH in der Retina gibt es erst seit relativ kurzer Zeit (Harvey et al., 2001). Untersuchungen an Hühnchen, dem bevorzugten Untersuchungsobjekt, haben gezeigt, dass GH vor allem in der Embryonalphase nachweisbar ist (Takeuchi et al., 2001; Harvey et al., 2003). Neben der klassischen GH-Form kommen auch verwandte Substanzen vor, die entweder Isoformen (Takeuchi et al., 2001) oder proteolytische Bruchstücke sind (Harvey et al., 2003). Für eine Synthese dieser Substanzen in der Retina spricht, dass entsprechende cDNAs und mRNAs aus dem Gewebe extrahiert werden konnten (Takeuchi et al., 2001; Baudet et al., 2003; Harvey et al., 2003). Ko-lokalisiert mit GH-Immunreaktivität ist die mRNA des GH-Rezeptors (Takeuchi et al., 2001; Harvey et al., 2003), weshalb für die Embryonalzeit eine autokrine oder parakrine Rolle von GH diskutiert wird (Harvey et al., 2003).

In der Retina lässt sich GH vor allem in Ganglienzellen (Baudet et al., 2003; Harvey et al., 2004) und Pigmentepithelzellen (Takeuchi et al., 2001; Harvey et al., 2004) nachweisen. Es kommt aber auch in Ader-, Leder- und Hornhaut des Auges (Harvey et al., 2003) sowie der Linse vor (Harvey et al., 2001).

Welche Rolle könnte GH im Auge spielen? Für die Embryonalzeit gibt es Hinweise, dass das Hormon retinale Ganglienzellen vor einer besonderen Form des Zelltods (Apoptose) schützt und damit die Zellanzahl erhöht (Sanders et al., 2005). Andere Autoren nehmen an, dass GH über das Melanocortinsystem des Auges wirkt, da die GH-Immunreaktivität dem Vorkommen des zu diesem System gehörenden  $\alpha$ -MSH parallel läuft (Takeuchi et al., 2001).

Für den Menschen wird diskutiert, dass GH eine Rolle bei der diabetischen Retinopathie und der dabei ablaufenden Neubildung von Blutgefäßen spielt (Hellstrom et al., 1999, 2002; Blank et al., 2000). Dabei soll GH die Neovaskularisation fördern. Für diese Annahme könnte sprechen, dass Kinder mit angeborenem GH-Mangel (Hellstrom et al., 1999) und Erwachsene mit GH-Rezeptordefekten (Laron Syndrom) (Hellstrom et al., 2002) in der Retina deutlich weniger Blutgefäße und Verzweigungen aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Bei über mehrere Jahre mit GH behandelten Patienten mit GH-Mangel ließen sich jedoch keine retinalen Veränderungen nachweisen (Blank et al., 2000).

### **Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)**

Für das Vorkommen des die Geschlechtshormonfreisetzung in der Hypophyse regulierenden GnRHs in der Retina gibt es nur wenige Hinweise. Beim Vogel *Padda oryzivora* fand sich Immunreaktivität in amakrinen und deplazierten amakrinen Zellen (Fukuda et al., 1982). Beim Frosch *Rana catesbeiana* wurden mittels Bioassay, Chromatographie und Immunologie zwei LHRH(Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon)-Typen nachgewiesen, die dem von Säugern und Fischen entsprechen (Eiden et al., 1982). Bei bestimmten Spezies können im Gehirn entspringende LHRH-haltige Nervenfasern die Netzhaut des Auges erreichen (Munz et al., 1982; Wirsig-Wiechmann und Wiechmann, 2002) und z. B. die *spinule*-Bildung der Horizontalzellen steigern (Behrens et al., 1993). Eine Wirkung von endogenem oder exogenem GnRH in der Retina ist durchaus denkbar, da die entsprechenden Rezeptoren prinzipiell nachgewiesen worden sind (Wirsig-Wiechmann und Wiechmann, 2002; Grens et al., 2005). GnRH wurde in der Retina mit der Deiodinierung von Schilddrüsenhormon in Verbindung gebracht (Plate et al., 2002).

### **Prolaktin**

Das die Milchsekretion fördernde Hormon Prolaktin (PRL) ist für die Retina interessant geworden, da ein durch Proteolyse entstehendes Fragment des PRLs, 16K-PRL, starke antiangiogene und vasokonstriktive Eigenschaften hat und eine Rolle bei den nicht selten vorkommenden Blutgefäßerkrankungen spielen könnte, z. B. der Frühgeborenenretinopathie. PRL-mRNA ist in der Rattenretina in ONL, OPL, INL und GCL (Aranda et al., 2005) sowie in Endothelzellen von Blutkapillaren (Ochoa et al., 2001) nachgewiesen worden. In Retinahomogenaten wurde auch 16k-PRL gefunden (Aranda et al., 2005). Bei *Homo* sind sowohl PRL-mRNA als auch 16K-PRL im Auge nachgewiesen worden, wobei 16K-PRL entweder der Zirkulation entstammt oder im subretinalen Spalt durch dort vorhandene Proteasen entsteht (Duenas et al., 2004).

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Injektion von Antikörpern gegen PRL (Duenas et al., 2004) oder 16K-PRL (Aranda et al., 2005) in den Glaskörper des Auges die Blutgefäßbildung steigert, während Applikation von 16K-PRL, nicht aber PRL selbst, die Endothelzellproliferation hemmt (Ochoa et al., 2001). Es wird angenommen, dass 16K-PRL die Frühgeborenen-Retinopathie fördert (Duenas et al., 2004).

Bei Ratten, denen in der Pubertät die Hirnanhangsdrüse entfernt worden war und die im Erwachsenenalter Dauerlicht ausgesetzt wurden, verstärkte PRL den schädigenden Einfluss des Lichtes auf die Retina (O'Steen und Kraeer, 1977).

### **TRH und TSH**

TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormon) wird im Hypothalamus gebildet und stimuliert die TSH-Bildung (Thyrotropin, Thyroidea-Stimulierendes-Hormon) im Hypophysenvorderlappen, wodurch die Hormonbildung in der Schilddrüse (*Glandula thyreoidea*) angeregt wird.

Zum Vorkommen dieser Hormone in der Retina liegen so spärliche Daten vor, dass die bisher erhobenen Befunde schwierig zu bewerten sind. TRH-ir amakrine Zellen sind bei *Lampetra* (Del Carmen De Andres et al., 2002), Knochenfischen (Anadon et al., 2001; Diaz et al., 2002) sowie bei Anuren und Urodelen (Anadon et al., 2002) beschrieben worden. TSH-IR wurde in der sich entwickelnden Hühnchenretina gefunden (Prada et al., 2000). In der menschlichen Retina wurde TSH-IR in Ganglienzellen und in Nervenfasern um Blutgefäße herum beschrieben (Fernandez-Trujillo et al., 1996). Für eine Synthese von TRH in der Retina finden sich Hinweise bei *Oryzias latipes* (Aoki et al., 2007).

Erwartungsgemäß sind auch Daten für das retinale Vorkommen von Rezeptoren für TRH (Sato et al., 1993) und TSH (Grommen et al., 2006) spärlich. Obwohl es keine Hinweise für die Synthese von Schilddrüsenhormon in der Retina zu geben scheint, sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass ein entsprechender Rezeptor in der ONL für die Entwicklung von Grün-Zapfenzellen wichtig zu sein scheint (Ng et al., 2001).

Unter experimentellen Bedingungen reagiert der TRH-Gehalt der Retina unterschiedlich. Vermindert wird er durch Glutamat (Eskay et al., 1980), GABA (Mitsuma et al., 1997), SRIF (Mitsuma et al., 1998) und Serotonin (Mitsuma et al., 1996). Die TRH-Freisetzung wird durch Azetylcholin stimuliert (Mitsuma et al., 1992b), aber durch Dopamin gehemmt (Mitsuma et al., 1992a). Andererseits blockiert TRH die durch Lichtgabe induzierte Dopaminfreisetzung (Reading, 1983). Unbeeinflusst bleibt der TRH-Gehalt durch Gaben von Dexamethason (Mitsuma et al., 1993) und durch Hypophysektomie (Mitsuma et al., 1994). Schließlich sei erwähnt, dass die retinalen TRH-Rezeptoren bei Proestrus-, nicht aber bei Diestrus-Ratten, durch Prolaktin-Gabe vermindert werden (Sharif, 1988).

### **Oxytocin und Vasopressin**

Die Nonapeptid-Hormone Oxytocin und Vasopressin werden in erster Linie von Nervenzellen im Hypothalamus synthetisiert, von deren Zellfortsätzen in den Hinterlappen der Hypophyse (Neurohypophyse) transportiert und gespeichert, wo sie bei Bedarf an das Blutgefäßsystem abgegeben werden. Oxytocin wirkt vor allem auf die Gebärmuttermuskulatur und ist ein Wehen anregendes Hormon, während Vasopressin, auch als Adiuretin bezeichnet, in der Niere angreift und die Harnausscheidung reguliert.



Beide Hormone sind in Netzhäuten von Mensch, Rind und Ratte mittels RIA und HPLC nachgewiesen worden (Gauquelin et al., 1983). Bei Ratten war Vasopressin auch in durchströmten, blutleeren Retinae in derselben Konzentration zu erfassen wie bei durchbluteten Retinae (Palm et al., 1994). Bei dieser Tierart waren die Hormonkonzentrationen tags signifikant höher als nachts (Gauquelin et al., 1983, 1988) und nach 7-tägiger DD-Exposition erhöht (Gauquelin et al., 1983). Erniedrigt wurde der Vasopressin-Gehalt in der ipsilateralen Netzhaut durch einseitige Durchtrennung des *N. opticus* (Gauquelin et al., 1983). Dieser Befund findet seine Erklärung darin, dass Vasopressin vor allem in der Ganglienzellschicht der Retina vorkommt (Djeridane, 1994) und Ganglienzellen nach Nervendurchtrennung retrograd degenerieren. Die funktionelle Bedeutung von Oxytocin und Vasopressin für die Netzhaut ist unklar.

### Kritische Rückschau und Zusammenfassung

Überblickt man die geschilderten Befunde insgesamt, so kann kein Zweifel bestehen, dass die Retina Hormone bildet und diese im Organ selbst wirken können. Zellen, die allein im Dienst der Hormonbildung stehen, sind in der Retina bisher nicht gefunden worden. Die Hormonbildung ist vielmehr in Zellen integriert, die primär andere Aufgaben haben. Die Hormon bildenden Zellen der Retina sind zumeist Sinnes- und Nervenzellen. Glukagon und Insulin sind auch in Gliazellen gefunden worden. Überraschend sind die Vielzahl der in der Retina gebildeten Hormone und das breite Spektrum ihrer Angriffspunkte. Ernüchternd ist, dass es trotz der vielen existierenden Einzelergebnisse bisher nicht möglich ist, zu entscheiden, welcher Effekt eines Hormons für die normalen Abläufe in der Retina am wichtigsten ist. Warum ist das so? Für etliche Hormone sind die bisherigen Daten sehr spärlich. Es wurden (zu?) viele verschiedene Spezies untersucht, die uns zwar ein gutes Bild von der Breite der Verteilung der Hormonbildung im Tierreich vermitteln, aber zumeist nicht ausreichend in die Tiefe gehen, um die funktionelle Bedeutung der Hormone zu präzisieren. Aber auch bei dem am gründlichsten untersuchten Hormon MEL sind die funktionellen Geheimnisse längst nicht gelüftet. Dies hat verschiedene Gründe. Bei klassischen Hormon bildenden Drüsen führen Über- oder Unterfunktion zu typischen Krankheitsbildern und durch chirurgisches Entfernen der Drüsen lässt sich die Hormonwirkung experimentell leicht demonstrieren. Diese Möglichkeit des Vorgehens entfällt in der Retina, da die Hormonbildung hier, wie erwähnt, in Zellen mit anderen Hauptfunktionen integriert ist. Erschwerend bei der Funktionsaufklärung wirkt, dass nicht nur die in der Retina synthetisierten Hormone an die retinalen Hormonrezeptoren binden, sondern auch die im Blut zirkulierenden. Während im endokrinen System die Hormone über das Blutgefäßsystem zu den in

der Regel weit entfernten Erfolgsorganen gelangen, wirken die in der Retina gebildeten Hormone lokal, entweder auf die Ursprungszellen selbst (Autokrinie) oder auf benachbarte Zellen (Parakrinie). Dies schließt natürlich nicht aus, dass in der Retina gebildete Hormone ins Blut gelangen. Wegen der bei Säugern geringen Menge an retinalen Hormonen dürften die ins Blut gelangten Hormone aber keine größere Bedeutung haben. Da die dem Sehvorgang zugrunde liegenden anatomischen Strukturen und biochemischen Vorgänge primär nicht von Hormonen abhängen, ist davon auszugehen, dass die retinalen Hormone keine Haupt-, sondern eher eine Nebenrolle spielen. Sie dürften das tun, was aufgrund von Erkenntnismangel oft als „modulierende Rolle“ bezeichnet. Diese Rolle für ein einzelnes Hormon zu präzisieren, ist keine leichte Aufgabe, da die Retinazellen einem „Cocktail“ von Hormonen, freigesetzten Neurotransmittern (Glutamat, GABA, Dopamin etc.) und einer Vielzahl von in der Retina vorkommenden Neuropeptiden mit hormonähnlicher Wirkung ausgesetzt sind, wie Substanz P (SP), Neuropeptid Y (NPY), Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), Calcitonin- verwandtes Polypeptid (*Calcitonin gene related polypeptide*, CGRP) und Cholecystokinin (CCK). Zusammen mit anderen retinalen Wirkstoffen könnten die Hormone an experimentell schwer erfassbaren „konzertierten Aktionen“ beteiligt sein. Die Funktionsaufklärung einzelner retinaler Hormone wird erst dann entscheidend vorankommen, wenn, ausgehend von speziellen klinischen Sachverhalten oder interessanten biologischen Phänomenen, ihre Rolle gezielt untersucht wird. Für einige der hier behandelten Hormone zeichnen sich bereits funktionelle Aspekte ab.

Unsere Kenntnisse über die MEL-Bildung in der Retina verdanken wir der Grundlagenforschung, basierend auf vergleichend-anatomischen und -physiologischen Studien. Ausgangspunkt war, dass gewisse strukturelle Ähnlichkeiten zwischen der MEL produzierenden Zirbeldrüse und der Retina bestehen und beide Organe lichtempfindlich sind. Die MEL-Bildung weist in Zirbeldrüse und Netzhaut viele Gemeinsamkeiten auf. In beiden Organen ist es ein „Dunkelheitshormon“. In der Netzhaut hat die MEL Forschung zu dem wichtigen Ergebnis geführt, dass es hier zusätzlich zum circadianen Hauptschrittmacher im Gehirn funktionierende circadiane Schrittmacher gibt, die unabhängig von dem im Gehirn sind. Während der Hauptschrittmacher für die circadiane Rhythmik des Gesamtorganismus verantwortlich ist, haben die retinalen Schrittmacher lokale Bedeutung. Sie regulieren nicht nur die MEL-Synthese, sondern auch die circadianen Rhythmen von Dopamin, Außengliedabstoßung der Photorezeptoren und bei niederen Vertebraten die Retinomotorik. Nicht ausreichend untersucht worden ist, welche Hormone in der Retina außer MEL eine klare circadiane Rhythmik aufweisen.

Worin besteht die modulierende Wirkung des retinalen MELs? Auffallend ist der gegenläufige Rhythmus von

MEL und Dopamin. Während die MEL-Bildung nachts gesteigert ist, ist der Dopaminspiegel tags erhöht. Es ist klar erwiesen, dass MEL die Dopaminbildung der dopaminergen amakrinen Zellen hemmt und die MEL-Bildung durch Dopamin gebremst wird. Da Dopamin für die Umschaltung vom Nacht- auf Tagsehen wichtig ist und der beschriebene Antagonismus zwischen Dopamin und MEL besteht, ist anzunehmen, dass MEL die Umschaltvorgänge in der Retina unterstützt. Im retinalen Pigmentepithel könnte MEL den Tag/Nacht-Rhythmus der Pigmentausbreitung und der Phagozytose von abgestoßenen Außengliedanteilen begünstigen. MEL beeinflusst die Empfindlichkeit und verstärkt die durch Lichtexposition hervorgerufene Schädigung der Lichtsinneszellen. MEL vermindert die elektrische Aktivität der den Lichtsinneszellen nachgeschalteten Neurone und schützt die Netzhaut, möglicherweise zusammen mit SRIF, gegen bestimmte Noxen und die Folgen von retinaler Mangel durchblutung. Es bestehen jahreszeitliche Unterschiede der retinalen MEL-Bildung, deren Bedeutung für die in den Sommermonaten gehäuft auftretende Netzhautablösung unklar ist (Gärtner et al., 1977; Ghisolfi et al., 1986; Thelen et al., 1997). Gleiches gilt für jahreszeitliche Unterschiede elektroretinographischer Daten (Hebert et al., 2002), des NPY-Gehalts (Bruun et al., 1991), der Zusammensetzung des Sehpurpurs (Ueno et al., 2005) und der Entwicklung der Kurzsichtigkeit (Fulk et al., 2002). Jahreszeitliche Unterschiede finden sich auch beim retinalen SRIF.

Das in bestimmten amakrinen und Ganglienzellen synthetisierte SRIF wirkt u. a. autokrin und hemmt seine eigene Bildung. Ein wichtiger SRIF-Angriffsort sind Stäbchenbipolarzellen. Hier hemmt SRIF den Calciumeinstrom. Während der Entwicklung scheint SRIF zur Reifung des optischen Systems beizutragen.

Das von bestimmten amakrinen Zellen synthetisierte Glukagon ist klinisch besonders interessant, da es beim Hühnchen an der Entstehung von Kurzsichtigkeit beteiligt ist. Zahlreiche experimentelle Studien haben gezeigt, dass Glukagon das zu Kurzsichtigkeit führende zu starke Wachstum des Augapfels hemmt.

Insulinbildung in der Retina ist gleichfalls von klinischem Interesse. Das bei der diabetischen Neuropathie zu findende zu starke Wachstum von Blutgefäßen wird durch Insulin begünstigt, da es die Synthese eines Wachstumsfaktors für Blutgefäße stimuliert. Die Gefäßneubildung wird auch durch Wachstumshormon gefördert. Von Prolaktin abgeleitete Substanzen haben dagegen antiangiogene und vasokonstriktive Eigenschaften.

Für CRH, Proopiomelanocortin, Gonadotropin-Releasing-Hormon, TRH, TSH, Oxytocin und Vasopressin liegen in der Retina zu wenige Daten vor, um sinnvoll über deren funktionelle Bedeutung zu spekulieren.

## Danksagung

Für Unterstützung beim Erstellen dieses Manuskriptes danke ich den Herren Professoren H.-W. Korf und J. H. Stehle, Dr. Senckenbergische Anatomie, Universität Frankfurt, Frankfurt, Herrn PD Dr. B. Jurklics, Universitätsaugenklinik, Essen, sowie Herrn Professor R. Spesert, Frau Dr. I. Spiwoks-Becker und Herrn B. Beile, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

## Literatur

- Abe M, Reiter RJ, Orhii PB, Hara M, Poeggeler B. 1994. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res* 17:94–100.
- Abe M, Itoh MT, Miyata M, Ishikawa S, Sumi Y. 1999. Detection of melatonin, its precursors and related enzyme activities in rabbit lens. *Exp Eye Res* 68:255–262.
- Abe M, Itoh MT, Miyata M, Shimizu K, Sumi Y. 2000. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens. *Exp Eye Res* 70:805–808.
- Adachi A, Hasegawa M, Ebihara S. 1995. Measurement of circadian rhythms of ocular melatonin in the pigeon by in vivo microdialysis. *Neuroreport* 7:286–288.
- Adachi A, Nogi T, Ebihara S. 1998. Phase-relationship and mutual effects between circadian rhythms of ocular melatonin and dopamine in the pigeon. *Brain Res* 792:361–369.
- Adachi A, Suzuki Y, Nogi T, Ebihara S. 1999. The relationship between ocular melatonin and dopamine rhythms in the pigeon: effects of melatonin inhibition on dopamine release. *Brain Res* 815:435–440.
- Agostinho P, Duarte CB, Oliveira CR. 1997. Impairment of excitatory amino acid transporter activity by oxidative stress conditions in retinal cells: effect of antioxidants. *FASEB J* 11:154–163.
- Ahmed J, Engbretson GA. 1993. Disk shedding in the absence of a pigment epithelium in the lizard parietal eye. *Vision Res* 33:2637–2643.
- Aimoto T, Rohde BH, Chiou GC, Lauber JK. 1985. N-acetyltransferase activity and melatonin level in the eyes of glaucomatous chickens. *J Ocul Pharmacol* 1:149–160.
- Akopian A, Johnson J, Gabriel R, Brecha N, Witkovsky P. 2000. Somatostatin modulates voltage-gated  $K^+$  and  $Ca^{2+}$  currents in rod and cone photoreceptors of the salamander retina. *J Neurosci* 20:929–936.
- Alarcon C, Serna J, Perez-Villamil B, de Pablo F. 1998. Synthesis and differentially regulated processing of proinsulin in developing chick pancreas, liver and neuroretina. *FEBS Lett* 436:361–366.
- Alonso-Gomez AL, Valenciano AI, Alonso-Bedate M, Delgado MJ. 2000. Melatonin synthesis in the greenfrog retina in culture: II. Dopaminergic and adrenergic control. *Life Sci* 66:687–695.
- Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. 1997. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:36–47.

- Anadon R, Becerra M, Diaz ML, Manso MJ. 2001. Presence and development of thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive amacrine cells in the retina of a teleost, the brown trout (*Salmo trutta fario*). *Neurosci Lett* 299:225–228.
- Anadon R, Luz Diaz M, Becerra M, Jesus Manso M. 2002. Presence of thyrotropin-releasing-hormone-immunoreactive (TRHir) amacrine cells in the retina of anuran and urodele amphibians. *Brain Res* 926:86–93.
- Aoki Y, Masuda T, Iigo M, Yanagisawa T. 2007. Molecular cloning of prepro-thyrotropin-releasing hormone cDNA from medaka (*Oryzias latipes*). *Gen Comp Endocrinol* 150:364–370.
- Aranda J, Rivera JC, Jeziorski MC, Riesgo-Escovar J, Nava G, Lopez-Barrera F, Quiroz-Mercado H, Berger P, Martinez de la Escalera G, Clapp C. 2005. Prolactins are natural inhibitors of angiogenesis in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:2947–2953.
- Avivi A, Oster H, Joel A, Beiles A, Albrecht U, Nevo E. 2002. Circadian genes in a blind subterranean mammal II: conservation and uniqueness of the three Period homologs in the blind subterranean mole rat, *Spalax ehrenbergi* superspecies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11718–11723.
- Bailey MJ, Beremand PD, Hammer R, Reidel E, Thomas TL, Cassone VM. 2004. Transcriptional profiling of circadian patterns of mRNA expression in the chick retina. *J Biol Chem* 279:52247–52254.
- Bailey MJ, Chong NW, Xiong J, Cassone VM. 2002. Chickens' Cry2: molecular analysis of an avian cryptochrome in retinal and pineal photoreceptors. *FEBS Lett* 513:169–174.
- Baker PC. 1969. Melatonin in developing *Xenopus laevis*. *Comp. Bioch. Physiol.* 28:1387–1394.
- Baker PC, Hoff KM. 1971a. Melatonin localization in the eyes of larval *Xenopus*. *Comp Biochem Physiol A* 39:879–881.
- Baker PC, Hoff KM. 1971b. Melatonin localization in the eyes of larval *Xenopus*. *Comp. Bioch. Physiol.* 39A:879–881.
- Baker PC, Quay WB, Axelrod J. 1965. Development of hydroxyindole-O-methyl transferase activity in eye and brain of the amphibian, *Xenopus laevis*. *Life Sci* 4:1981–1987.
- Balemans MG, Pevet P, Legerstee WC, Nevo E. 1980. Preliminary investigations of melatonin and 5-methoxy-tryptophol synthesis in the pineal, retina, and harderian gland of the mole rat and in the pineal of the mouse "eyeless". *J Neural Transm* 49:247–255.
- Balemans MG, Pevet P, van Benthem J, Haldar Misra C, Smith I, Hendriks H. 1983. Day/night rhythmicity in the methylating capacities for different 5-hydroxyindoles in the pineal, the retina and the Harderian gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) during the annual seasons. *J Neural Transm* 56:53–72.
- Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, Reiter CE, Seigel GM, Antonetti DA, Gardner TW. 2001. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 276:32814–32821.
- Basinger S, Hoffman R, Matthes M. 1976. Photoreceptor shedding is initiated by light in the frog retina. *Science* 194:1074–1076.
- Baudet ML, Sanders EJ, Harvey S. 2003. Retinal growth hormone in the chick embryo. *Endocrinology* 144:5459–5468.
- Bauer B, Ehinger B, Tornqvist K, Waga J. 1985. Neurotransmitter release by certain neuropeptides in the chicken retina. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 63:581–587.
- Bayarri MJ, Garcia-Allegue R, Munoz-Cueto JA, Madrid JA, Tabata M, Sanchez-Vazquez FJ, Iigo M. 2004a. Melatonin binding sites in the brain of European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Zool Sci* 21:427–434.
- Bayarri MJ, Iigo M, Munoz-Cueto JA, Isorna E, Delgado MJ, Madrid JA, Sanchez-Vazquez FJ, Alonso-Gomez AL. 2004b. Binding characteristics and daily rhythms of melatonin receptors are distinct in the retina and the brain areas of the European sea bass retina (*Dicentrarchus labrax*). *Brain Res* 1029:241–250.
- Beck O, Pevet P. 1984. Analysis of melatonin, 5-methoxytryptophol and 5-methoxyindoleacetic acid in the pineal gland and retina of hamster by capillary column gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 311:1–8.
- Behrens UD, Douglas RH, Sugden D, Davies DJ, Wagner HJ. 2000. Effect of melatonin agonists and antagonists on horizontal cell spinule formation and dopamine release in a fish retina. *Cell Tissue Res* 299:299–306.
- Behrens UD, Douglas RH, Wagner HJ. 1993. Gonadotropin-releasing hormone, a neuropeptide of efferent projections to the teleost retina induces light-adaptive spinule formation on horizontal cell dendrites in dark-adapted preparations kept in vitro. *Neurosci Lett* 164:59–62.
- Bernard M, Donohue SJ, Klein DC. 1995. Human hydroxyindole-O-methyltransferase in pineal gland, retina and Y79 retinoblastoma cells. *Brain Res* 696:37–48.
- Bernard M, Guerlotte J, Greve P, Grechez Cassiau A, Iuvone MP, Zatz M, Chong NW, Klein DC, Voisin P. 1999. Melatonin synthesis pathway: circadian regulation of the genes encoding the key enzymes in the chicken pineal gland and retina. *Reprod Nutr Dev* 39:325–334.
- Bernard M, Iuvone PM, Cassone VM, Roseboom PH, Coon SL, Klein DC. 1997. Avian melatonin synthesis: photic and circadian regulation of serotonin N-acetyltransferase mRNA in the chicken pineal gland and retina. *J Neurochem* 68:213–224.
- Bernstein SA, Breeding DJ, Fisher SK. 1984. The influence of light on cone disk shedding in the lizard, *Sceloporus occidentalis*. *J Cell Biol* 99:379–389.
- Besharse JC, Dunis DA. 1983. Methoxyindoles and photoreceptor metabolism: activation of rod shedding. *Science* 219:1341–1343.
- Besharse JC, Dunis DA, Iuvone PM. 1984. Regulation and possible role of serotonin N-acetyltransferase in the retina. *Fed Proc* 43:2704–2708.
- Besharse JC, Iuvone PM. 1983. Circadian clock in *Xenopus* eye controlling retinal serotonin N-acetyltransferase. *Nature* 305:133–135.
- Besharse JC, Zhuang M, Freeman K, Fogerty J. 2004. Regulation of photoreceptor Per1 and Per2 by light, dopamine and a circadian clock. *Eur J Neurosci* 20:167–174.
- Besseau L, Benyassi A, Moller M, Coon SL, Weller JL, Boeuf G, Klein DC, Falcon J. 2006. Melatonin pathway: breaking the 'high-at-night' rule in trout retina. *Exp Eye Res* 82:620–627.
- Bigiani A, Petrucci C, Ghiaroni V, Dal Monte M, Cozzi A, Kreienkamp HJ, Richter D, Bagnoli P. 2004. Functional correlates of somatostatin receptor 2 overexpression in the retina of mice with genetic deletion of somatostatin receptor 1. *Brain Res* 1025:177–185.
- Binkley S. 1983. Rhythms in ocular and pineal N-acetyltransferase: a portrait of an enzyme clock. *Comp Biochem Physiol A* 75:123–129.

- Binkley S, Hryshchyshyn M, Reilly K. 1979. N-acetyltransferase activity responds to environmental lighting in the eye as well as in the pineal gland. *Nature* 281:479–481.
- Binkley S, Reilly KB, Hernandez T. 1980a. N-Acetyltransferase in the chick retina. II. Interactions of the eyes and the pineal gland in response to light. *J Comp Physiol* 140:181–183.
- Binkley S, Reilly KB, Hryshchyshyn M. 1980b. N-Acetyltransferase in the chick retina. I. Circadian rhythms controlled by environmental lighting are similar to those in the pineal gland. *J Comp Physiol A* 139:103–108.
- Bitzer M, Schaeffel F. 2002. Defocus-induced changes in ZENK expression in the chicken retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:246–252.
- Bitzer M, Schaeffel F. 2006. ZENK expression of retinal glucagon amacrine cells in chicks: The effect of defocus presented in vivo, in vitro and under anesthesia. *Vision Res* 46:848–859.
- Blank D, Riedl M, Reitner A, Schnack C, Scherthaner G, Clodi M, Frisch H, Luger A. 2000. Growth hormone replacement therapy is not associated with retinal changes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:634–636.
- Blazynski C, Dubocovich ML. 1991. Localization of 2-[125I]iodomelatonin binding sites in mammalian retina. *J Neurochem* 56:1873–1880.
- Boatright JH, Rubim NM, Iuvone PM. 1994. Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin: the role of GABA. *Vis Neurosci* 11:1013–1018.
- Bodenant C, Leroux P, Gonzalez BJ, Vaudry H. 1991. Transient expression of somatostatin receptors in the rat visual system during development. *Neuroscience* 41:595–606.
- Bolliet V, Ali MA, Anctil M, Zachmann A. 1993. Melatonin secretion in vitro from the pineal complex of the lamprey *Petromyzon marinus*. *Gen Comp Endocrinol* 89:101–106.
- Brecha N, Karten HJ, Schenker C. 1981. Neurotensin-like and somatostatin-like immunoreactivity within amacrine cells of the retina. *Neuroscience* 6:1329–1340.
- Brown B, Burton P, Mann S, Parisi A. 1988. Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: II. Time course of IOP decrease after waking from sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 8:249–252.
- Brunken WJ, Witkovsky P, Karten HJ. 1986. Retinal neurochemistry of three elasmobranch species: an immunohistochemical approach. *J Comp Neurol* 243:1–12.
- Bruun A, Ehinger B, Ekman R. 1991. Characterization of neuropeptide Y-like immunoreactivity in vertebrate retina. *Exp Eye Res* 53:539–543.
- Bruun A, Ehinger B, Sytsma V, Tornqvist K. 1985. Retinal neuropeptides in the skates, *Raja clavata*, *R. radiata*, *R. oscellata* (Elasmobranchii). *Cell Tissue Res* 241:17–24.
- Bubenik GA, Brown GM, Uhlir I, Grotta LJ. 1974. Immunohistological localization of N-acetylmethylalkylamines in pineal gland, retina and cerebellum. *Brain Res* 81:233–242.
- Bubenik GA, Purtill RA. 1980. The role of melatonin and dopamine in retinal physiology. *Can J Physiol Pharmacol* 58:1457–1462.
- Buck C, Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M. 2004. Effects of positive and negative lens treatment on retinal and choroidal glucagon and glucagon receptor mRNA levels in the chicken. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:402–409.
- Buckerfield M, Oliver J, Chubb IW, Morgan IG. 1981. Somatostatin-like immunoreactivity in amacrine cells of the chicken retina. *Neuroscience* 6:689–695.
- Budd GC, Pansky B, Glatzer L. 1993. Preproinsulin mRNA in the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:463–469.
- Burke Z, Wells T, Carter D, Klein D, Baler R. 1999. Genetic targeting: the serotonin N-acetyltransferase promoter imparts circadian expression selectively in the pineal gland and retina of transgenic rats. *J Neurochem* 73:1343–1349.
- Burnside B, Adler R, O'Connor P. 1983. Retinomotor pigment migration in the teleost retinal pigment epithelium. I. Roles for actin and microtubules in pigment granule transport and cone movement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:1–15.
- Burnside B, Basinger S. 1983. Retinomotor pigment migration in the teleost retinal pigment epithelium. II. Cyclic-3',5'-adenosine monophosphate induction of dark-adaptive movement in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:16–23.
- Burnside B, Evans M, Fletcher RT, Chader GJ. 1982. Induction of dark-adaptive retinomotor movement (cell elongation) in teleost retinal cones by cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. *J Gen Physiol* 79:759–774.
- Cahill GM. 1996. Circadian regulation of melatonin production in cultured zebrafish pineal and retina. *Brain Res* 708:177–181.
- Cahill GM, Besharse JC. 1992. Light-sensitive melatonin synthesis by *Xenopus* photoreceptors after destruction of the inner retina. *Vis Neurosci* 8:487–490.
- Cahill GM, Besharse JC. 1993. Circadian clock functions localized in *Xenopus* retinal photoreceptors. *Neuron* 10:573–577.
- Calderon C, Mohamed F, Munoz E, Fogal T, Pelzer L, Penissi A, Piezzi R. 2002. Daily morphological variations in the viscacha (*Lagostomus maximus maximus*) retina. Probable local modulatory action of melatonin. *Anat Rec* 266:198–206.
- Calvaruso G, Tesoriere G, Vento R, Giuliano M, Carabillo M. 1994. High-performance liquid chromatographic method for the determination of insulin synthesis in biological systems. *J Chromatogr B Biomed Appl* 660:259–264.
- Calvaruso G, Vento R, Gerbino E, Lauricella M, Carabillo M, Main H, Tesoriere G. 1997. Insulin and IGFs induce apoptosis in chick embryo retinas deprived of L-glutamine. *Cell Death Differ* 4:209–215.
- Cardinali DP, Larin F, Wurtman RJ. 1972. Action spectra for effects of light on hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and harderian gland. *Endocrinology* 91:877–886.
- Cardinali DP, Nagle CA, Rosner JM. 1974. Periodic changes in rat retinal and pineal melatonin synthesis. *Acta Physiol Lat Am* 24:97–98.
- Cardinali DP, Rosner JM. 1971. Retinal localization of the hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the rat. *Endocrinology* 89:301–303.
- Cardinali DP, Wurtman RJ. 1972. Hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and harderian gland. *Endocrinology* 91:247–252.
- Casini G, Catalani E, Dal Monte M, Bagnoli P. 2005. Functional aspects of the somatostatinergic system in the retina and the potential therapeutic role of somatostatin in retinal disease. *Histol Histopathol* 20:615–632.
- Casini G, Dal Monte M, Petrucci C, Gambellini G, Grouselle D, Allen JP, Kreienkamp HJ, Richter D, Epelbaum J, Bagnoli P. 2004. Altered morphology of rod bipolar cell axonal terminals in the retinas of mice carrying genetic deletion of somatostatin subtype receptor 1 or 2. *Eur J Neurosci* 19:43–54.
- Cazeville C, Osborne NN. 1997. Retinal neurones containing kainate receptors are influenced by exogenous kainate and ischaemia while neurones lacking these receptors are not – melatonin counteracts the effects of ischaemia and kainate. *Brain Res* 755:91–100.

- Cerda-Reverter JM, Ling MK, Schioth HB, Peter RE. 2003. Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in the goldfish. *J Neurochem* 87:1354–1367.
- Chanut E, Nguyen-Legros J, Labarthe B, Trouvin JH, Versaux-Botteri C. 2002. Serotonin synthesis and its light-dark variation in the rat retina. *J Neurochem* 83:863–869.
- Chanut E, Nguyen Legros J, Versaux Botteri C, Trouvin JH, Lounay JM. 1998. Determination of melatonin in rat pineal, plasma and retina by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 709:11–18.
- Chaurasia SS, Pozdeyev N, Haque R, Visser A, Ivanova TN, Iuvone PM. 2006. Circadian clockwork machinery in neural retina: evidence for the presence of functional clock components in photoreceptor-enriched chick retinal cell cultures. *Mol Vis* 12:215–223.
- Chen W, Baler R. 2000. The rat arylalkylamine N-acetyltransferase E-box: differential use in a master vs. a slave oscillator. *Brain Res Mol Brain Res* 81:43–50.
- Chèze G, Ali MA. 1976. Role de l'épiphyse dans la migration du pigment épithélial rétinien chez quelques téléostéens. *Can J Zool* 54:475–481.
- Chiou GC, Aimoto T, Chiou LY. 1985. Melatonergic involvement in diurnal changes of intraocular pressure in rabbit eyes. *Ophthalmic Res* 17:373–378.
- Chiou GC, McLaughlin MA. 1984. Studies on the involvement of melatonergic mechanism in intraocular pressure regulation. *Ophthalmic Res* 16:302–306.
- Chong NW, Cassone VM, Bernard M, Klein DC, Iuvone PM. 1998. Circadian expression of tryptophan hydroxylase mRNA in the chicken retina. *Mol Brain Res* 61:243–250.
- Chong NW, Chaurasia SS, Haque R, Klein DC, Iuvone PM. 2003. Temporal-spatial characterization of chicken clock genes: circadian expression in retina, pineal gland, and peripheral tissues. *J Neurochem* 85:851–860.
- Chong NW, Sugden D. 1991. Guanine nucleotides regulate 2-[125I]iodomelatonin binding sites in chick retinal pigment epithelium but not in neuronal retina. *J Neurochem* 57:685–689.
- Chun MH, Brecha N, Wässle H. 1992. Light- and electron-microscopic studies of the somatostatin-immunoreactive plexus in the cat retina. *Cell Tissue Res* 267:57–66.
- Ciuffi M, Pisanello M, Pagliai G, Raimondi L, Franchi-Micheleli S, Cantore M, Mazzetti L, Failli P. 2003. Antioxidant protection in cultured corneal cells and whole corneas submitted to UV-B exposure. *J Photochem Photobiol B* 71:59–68.
- Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. 2006. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H17–29.
- Cogburn LA, Wilson Placentra S, Letcher LR. 1987. Influence of pinealectomy on plasma and extrapineal melatonin rhythms in young chickens (*Gallus domesticus*). *Gen Comp Endocrinol* 68:343–356.
- Colas B, Arilla E, Prieto JC. 1986. Characterization of somatostatin binding sites in cytosolic fraction of pig retina. *Neurosci Lett* 65:193–198.
- Colas B, Valencia AM, Prieto JC, Arilla E. 1992. Somatostatin binding and modulation of adenylate cyclase in ovine retina membranes. *Mol Cell Endocrinol* 88:111–117.
- Coon SL, Begay V, Falcon J, Klein DC. 1998. Expression of melatonin synthesis genes is controlled by a circadian clock in the pike pineal organ but not in the trout. *Biol Cell* 90:399–405.
- Coon SL, Del Olmo E, Young WS, 3rd, Klein DC. 2002. Melatonin synthesis enzymes in *Macaca mulatta*: focus on arylalkylamine N-acetyltransferase (EC 2.3.1.87). *J Clin Endocrinol Metab* 87:4699–4706.
- Cotlier E, Davidson C. 1983. Insulin receptors in calf and human retinal blood vessels. *Ophthalmic Res* 15:29–37.
- Craft CM, Murage J, Brown B, Zhan-Poe X. 1999. Bovine arylalkylamine N-acetyltransferase activity correlated with mRNA expression in pineal and retina. *Brain Res Mol Brain Res* 65:44–51.
- Cremer Bartels G, Hollwich F, Kotulla W. 1975. Melatoninbiosynthese in der Säugetierretina in Abhängigkeit von der Adaptation an Belichtung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 167:88–93.
- Cristiani R, Fontanesi G, Casini G, Petrucci C, Viollet C, Bagnoli P. 2000. Expression of somatostatin subtype 1 receptor in the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3191–3199.
- Cristiani R, Petrucci C, Dal Monte M, Bagnoli P. 2002. Somatostatin (SRIF) and SRIF receptors in the mouse retina. *Brain Res* 936:1–14.
- Cubillos S, Lima L. 2006. Taurine trophic modulation of goldfish retinal outgrowth and its interaction with the optic tectum. *Amino Acids* 31:325–331.
- d'Istria M, Monteleone P, Serino I, Chieffi G. 1994. Seasonal variations in the daily rhythm of melatonin and NAT activity in the Harderian gland, retina, pineal gland, and serum of the green frog, *Rana esculenta*. *Gen Comp Endocrinol* 96:6–11.
- Dahl NA. 1992. Paracrine control of photomembrane removal. *Neurochem Res* 17:67–73.
- Dal Monte M, Petrucci C, Vasilaki A, Cervia D, Grouselle D, Epelbaum J, Kreienkamp HJ, Richter D, Hoyer D, Bagnoli P. 2003. Genetic deletion of somatostatin receptor 1 alters somatostatinergic transmission in the mouse retina. *Neuropharmacology* 45:1080–1092.
- Das A, Pansky B, Budd GC. 1985. Glucagon-like immunoreactivity in mouse and rat retina. *Neurosci Lett* 60:215–218.
- Das A, Pansky B, Budd GC. 1987. Demonstration of insulin-specific mRNA in cultured rat retinal glial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1800–1810.
- Das A, Pansky B, Budd GC, Kollarits CR. 1984. Immunocytochemistry of mouse and human retina with antisera to insulin and S-100 protein. *Curr Eye Res* 3:1397–1403.
- Debruyne JP, Noton E, Lambert CM, Maywood ES, Weaver DR, Reppert SM. 2006. A clock shock: mouse CLOCK is not required for circadian oscillator function. *Neuron* 50:465–477.
- Del Carmen De Andres M, Anadon R, Manso MJ, Gonzalez MJ. 2002. Distribution of thyrotropin-releasing hormone immunoreactivity in the brain of larval and adult sea lampreys, *Petromyzon marinus* L. *J Comp Neurol* 453:323–335.
- Delgado MJ, Alonso Gomez AL, Gancedo B, de Pedro N, Valenciano AI, Alonso Bedate M. 1993. Serotonin N-acetyltransferase (NAT) activity and melatonin levels in the frog retina are not correlated during the seasonal cycle. *Gen Comp Endocrinol* 92:143–150.
- Delgado MJ, Vivien Roels B. 1989. Effect of environmental temperature and photoperiod on the melatonin levels in the pineal, lateral eye, and plasma of the frog, *Rana perezi*: importance of ocular melatonin. *Gen Comp Endocrinol* 75:46–53.

- DelValle J, Yamada T. 1990. The gut as an endocrine organ. *Annu Rev Med* 41:447–455.
- Diaz ML, Becerra M, Manso MJ, Anadon R. 2002. Distribution of thyrotropin-releasing hormone (TRH) immunoreactivity in the brain of the zebrafish (*Danio rerio*). *J Comp Neurol* 450:45–60.
- Diaz B, Pimentel B, de Pablo F, de La Rosa EJ. 1999. Apoptotic cell death of proliferating neuroepithelial cells in the embryonic retina is prevented by insulin. *Eur J Neurosci* 11:1624–1632.
- Diaz B, Serna J, De Pablo F, de la Rosa EJ. 2000. In vivo regulation of cell death by embryonic (pro)insulin and the insulin receptor during early retinal neurogenesis. *Development* 127:1641–1649.
- Djeridane Y. 1994. Immunohistochemical evidence for the presence of vasopressin in the rat harderian gland, retina and lacrimal gland. *Exp Eye Res* 59:117–120.
- Dowton M, Boelen MK, Morgan IG. 1994. Somatostatin-14 and somatostatin-28 levels are light-driven and vary during development in the chicken retina. *Brain Res Dev Brain Res* 78:65–69.
- Doyle SE, Grace MS, McIvor W, Menaker M. 2002a. Circadian rhythms of dopamine in mouse retina: the role of melatonin. *Vis Neurosci* 19:593–601.
- Doyle SE, McIvor WE, Menaker M. 2002b. Circadian rhythmicity in dopamine content of mammalian retina: role of the photoreceptors. *J Neurochem* 83:211–219.
- Drew JE, Barrett P, Williams LM, Conway S, Morgan PJ. 1998. The ovine melatonin-related receptor: cloning and preliminary distribution and binding studies. *J Neuroendocrinol* 10:651–661.
- Dubocovich ML. 1983. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature* 306:782–784.
- Dubocovich ML. 1984. N-Acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of [3H]dopamine release from retina. *Eur J Pharmacol* 105:193–194.
- Dubocovich ML. 1985. Characterization of a retinal melatonin receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 234:395–401.
- Dubocovich ML. 1988. Pharmacology and function of melatonin receptors. *FASEB J* 2:2765–2773.
- Dubocovich ML. 1995. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 16:50–56.
- Dubocovich ML, Markowska M. 2005. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 27:101–110.
- Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. 2003. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci* 8:d1093–1108.
- Dubocovich ML, Shankar G, Mickel M. 1989. 2-[125I]iodomelatonin labels sites with identical pharmacological characteristics in chicken brain and chicken retina. *Eur J Pharmacol* 162:289–299.
- Duenas Z, Rivera JC, Quiroz-Mercado H, Aranda J, Macotela Y, Montes de Oca P, Lopez-Barrera F, Nava G, Guerrero JL, Suarez A, De Regil M, Martinez de la Escalera G, Clapp C. 2004. Prolactin in eyes of patients with retinopathy of prematurity: implications for vascular regression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2049–2055.
- Duenker N, Valenciano AI, Franke A, Hernandez-Sanchez C, Dressel R, Behrendt M, De Pablo F, Kriegstein K, de la Rosa EJ. 2005. Balance of pro-apoptotic transforming growth factor-beta and anti-apoptotic insulin effects in the control of cell death in the postnatal mouse retina. *Eur J Neurosci* 22:28–38.
- Durko I, Joo I, Juhasz A. 1992. Effects of melatonin and light on porphyrin synthesis in the bovine retina, pigment epithelium and choroid. *Biochim Biophys Acta* 1135:111–114.
- Ebihara S, Adachi A, Hasegawa M, Nogi T, Yoshimura T, Hirunagi K. 1997. In vivo microdialysis studies of pineal and ocular melatonin rhythms in birds. *Biol Signals* 6:233–240.
- Ebihara S, Marks T, Hudson DJ, Menaker M. 1986. Genetic control of melatonin synthesis in the pineal gland of the mouse. *Science* 231:491–493.
- Eichler VB, Moore RY. 1970. Regional distribution and diurnal variations in hydroxyindole-0-methyltransferase in frog brain and retina. *Amer. Zool.* 10:491.
- Eichler VB, Moore RY. 1975. Studies on hydroxyindole-0-methyltransferase in frog brain and retina: enzymology, regional distribution and environmental control of enzyme levels. *Comp Biochem Physiol* 50C:89–95.
- Eiden LE, Loumaye E, Sherwood N, Eskay RL. 1982. Two chemically and immunologically distinct forms of luteinizing hormone-releasing hormone are differentially expressed in frog neural tissues. *Peptides* 3:323–327.
- Ekman R, Tornqvist K. 1985. Glucagon and VIP in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:1405–1409.
- Elbadri AA, Shaw C, Johnston CF, Archer DB, Buchanan KD. 1991. The distribution of neuropeptides in the ocular tissues of several mammals: a comparative study. *Comp Biochem Physiol C* 100:625–627.
- Eldred WD, Ammermuller J, Schechner J, Behrens UD, Weiler R. 1996. Quantitative anatomy, synaptic connectivity and physiology of amacrine cells with glucagon-like immunoreactivity in the turtle retina. *J Neurocytol* 25:347–364.
- Eldred WD, Karten HJ. 1983. Characterization and quantification of peptidergic amacrine cells in the turtle retina: enkephalin, neurotensin, and glucagon. *J Comp Neurol* 221:371–381.
- Ellis JP, Sullivan JM, Rana MW. 1983. Somatostatin-like immunoreactivity in the retinae of adult and embryonic chickens. *Proc Soc Exp Biol Med* 172:463–471.
- Emser W, Dechoux R, Weiland M, Wirz Justice A. 1993. Melatonin decreases the amplitude of the b-wave of the human electroretinogram. *Experientia* 49:686–687.
- Engbretson GA, Battelle BA. 1987. Serotonin and dopamine in the retina of a lizard. *J Comp Neurol* 257:140–147.
- Engel L, Vollrath L, Spessert R. 2004. Arylalkylamine N-acetyltransferase gene expression in retina and pineal gland of rats under various photoperiods. *Biochem Biophys Res Commun* 318:983–986.
- Engelmann R, Peichl L. 1996. Unique distribution of somatostatin-immunoreactive cells in the retina of the tree shrew (*Tupaia belangeri*). *Eur J Neurosci* 8:220–228.
- Erslev AJ. 1975. Renal biogenesis of erythropoietin. *Am J Med* 58:25–30.
- Eskay RL, Long RT, Iuvone PM. 1980. Evidence that TRH, somatostatin and substance P are present in neuro-secretory elements of the vertebrate retina. *Brain Res* 196:554–559.
- Faillace MP, Cutrera R, Sarmiento MI, Rosenstein RE. 1995a. Evidence for local synthesis of melatonin in golden hamster retina. *Neuroreport* 6:2093–2095.
- Faillace MP, de las Heras MA, Sarmiento MI, Rosenstein RE. 1995b. Daily variations in 2-[125I]melatonin specific binding in the golden hamster retina. *Neuroreport* 7:141–144.

- Faillace MP, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. 1996a. Melatonin effect on the cyclic GMP system in the golden hamster retina. *Brain Res* 711:112–117.
- Faillace MP, Sarmiento MI, Rosenstein RE. 1996b. Melatonin effect on [3H] glutamate uptake and release in the golden hamster retina. *J Neurochem* 67:623–628.
- Faillace MP, Sarmiento MI, Siri LN, Rosenstein RE. 1994. Diurnal variations in cyclic AMP and melatonin content of golden hamster retina. *J Neurochem* 62:1995–2000.
- Falcón J, Collin J-P. 1991. Pineal-retinal relationships: rhythmic biosynthesis and immunocytochemical localization of melatonin in the retina of the pike (*Esox lucius*). *Cell Tissue Res* 265:601–609.
- Falcon J, Gaildrat P. 1997. Variations in cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate content and efflux from the photosensitive pineal organ of the pike in culture. *Pflugers Arch* 433:336–342.
- Feldkaemper MP, Burkhardt E, Schaeffel F. 2004. Localization and regulation of glucagon receptors in the chick eye and preproglucagon and glucagon receptor expression in the mouse eye. *Exp Eye Res* 79:321–329.
- Feldkaemper MP, Schaeffel F. 2002. Evidence for a potential role of glucagon during eye growth regulation in chicks. *Vis Neurosci* 19:755–766.
- Feldkaemper MP, Wang HY, Schaeffel F. 2000. Changes in retinal and choroidal gene expression during development of refractive errors in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1623–1628.
- Fernandez-Durango R, Sanchez D, Fernandez-Cruz A. 1990. Identification of glucagon receptors in rat retina. *J Neurochem* 54:1233–1237.
- Fernandez-Trujillo FJ, Prada A, Verastegui C. 1996. Thyrotropin-like immunoreactivity in human retina: immunoreactive co-localization in ganglion cells and perivascular fibers. *Neurochem Int* 28:381–384.
- Ferriero DM. 1992. Developmental expression of somatostatin receptors in the rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 67:309–315.
- Ferriero DM, Head VA, Edwards RH, Sagar SM. 1990. Somatostatin mRNA and molecular forms during development of the rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 57:15–19.
- Ferriero DM, Sagar SM. 1987. Development of somatostatin immunoreactive neurons in rat retina. *Brain Res* 431:207–214.
- Firth SI, Morgan IG. 1996. A circadian component of the retinal dark-light switch. *Aust N Z J Ophthalmol* 24:85–87.
- Fischer AJ, Dierks BD, Reh TA. 2002a. Exogenous growth factors induce the production of ganglion cells at the retinal margin. *Development* 129:2283–2291.
- Fischer AJ, McGuire CR, Dierks BD, Reh TA. 2002b. Insulin and fibroblast growth factor 2 activate a neurogenic program in Muller glia of the chicken retina. *J Neurosci* 22:9387–9398.
- Fischer AJ, McGuire JJ, Schaeffel F, Stell WK. 1999a. Light- and focus-dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nat Neurosci* 2:706–712.
- Fischer AJ, Morgan IG, Stell WK. 1999b. Colchicine causes excessive ocular growth and myopia in chicks. *Vision Res* 39:685–697.
- Fischer AJ, Omar G, Walton NA, Verrill TA, Unson CG. 2005. Glucagon-expressing neurons within the retina regulate the proliferation of neural progenitors in the circumferential marginal zone of the avian eye. *J Neurosci* 25:10157–10166.
- Fisher LA, Fernstrom JD. 1981. Measurement of nonapeptides in pineal and pituitary using reversed-phase, ion-pair liquid chromatography with post-column detection by radioimmunoassay. *Life Sci* 28:1471–1481.
- Flight WF. 1979. Morphological and functional comparison between the retina and the pineal organ of lower vertebrates. *Prog Brain Res* 52:131–139.
- Flight WF, Mans D, Balemans MG. 1983. Methoxyindole synthesis in the retina of the frog (*Rana esculenta*) during a diurnal period. *J Neural Transm* 58:223–230.
- Floren I, Hansson HC. 1980. Investigations into whether 5-hydroxytryptamine is a neurotransmitter in the retina of rabbit and chicken. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19:117–125.
- Fontanesi G, Casini G, Thanos S, Bagnoli P. 1997. Transient somatostatin-immunoreactive ganglion cells in the developing rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 103:119–125.
- Fontanesi G, Gargini C, Bagnoli P. 2000. Postnatal development of somatostatin 2A (sst2A) receptors expression in the rabbit retina. *Brain Res Dev Brain Res* 123:67–80.
- Forssmann WG, Nokihara K, Gagelmann M, Hock D, Feller S, Schulz-Knappe P, Herbst F. 1989. The heart is the center of a new endocrine, paracrine, and neuroendocrine system. *Arch Histol Cytol* 52 Suppl:293–315.
- Frampton P, Da Rin D, Brown B. 1987. Diurnal variation of intraocular pressure and the overriding effects of sleep. *Am J Optom Physiol Opt* 64:54–61.
- Fujieda H, Hamadanizadeh SA, Wankiewicz E, Pang SF, Brown GM. 1999. Expression of mt1 melatonin receptor in rat retina: evidence for multiple cell targets for melatonin. *Neuroscience* 93:793–799.
- Fujieda H, Scher J, Hamadanizadeh SA, Wankiewicz E, Pang SF, Brown GM. 2000. Dopaminergic and GABAergic amacrine cells are direct targets of melatonin: immunocytochemical study of mt1 melatonin receptor in guinea pig retina. *Vis Neurosci* 17:63–70.
- Fukuda M, Ishimoto I, Shiosaka S, Kuwayama Y, Shimizu Y, Inagaki S, Sakanaka M, Takagi H, Senba E, Takatsuki K, Umegaki K, Tohyama M. 1982. Localization of LH-RH immunoreactivity in the avian retina. *Curr Eye Res* 2:71–74.
- Fukuhara C, Dirden JC, Tosini G. 2001. Photic regulation of melatonin in rat retina and the role of proteasomal proteolysis. *Neuroreport* 12:3833–3837.
- Fukuhara C, Liu C, Ivanova TN, Chan GC, Storm DR, Iuvone PM, Tosini G. 2004. Gating of the cAMP signaling cascade and melatonin synthesis by the circadian clock in mammalian retina. *J Neurosci* 24:1803–1811.
- Fulk GW, Cyert LA, Parker DA. 2002. Seasonal variation in myopia progression and ocular elongation. *Optom Vis Sci* 79:46–51.
- Gaildrat P, Becq F, Falcon J. 2002. First cloning and functional characterization of a melatonin receptor in fish brain: a novel one? *J Pineal Res* 32:74–84.
- Garbarino-Pico E, Carpentieri AR, Castagnet PI, Pasquare SJ, Giusto NM, Caputto BL, Guido ME. 2004a. Synthesis of retinal ganglion cell phospholipids is under control of an endogenous circadian clock: daily variations in phospholipid-synthesizing enzyme activities. *J Neurosci Res* 76:642–652.
- Garbarino-Pico E, Carpentieri AR, Contin MA, Sarmiento MI, Brocco MA, Panzetta P, Rosenstein RE, Caputto BL, Guido ME. 2004b. Retinal ganglion cells are autonomous circadian oscillators synthesizing N-acetylserotonin during the day. *J Biol Chem* 279:51172–51181.



- Garcia-Allegue R, Madrid JA, Sanchez-Vazquez FJ. 2001. Melatonin rhythms in European sea bass plasma and eye: influence of seasonal photoperiod and water temperature. *J Pineal Res* 31:68–75.
- Garcia-de Lacoba M, Alarcon C, de la Rosa EJ, de Pablo F. 1999. Insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors with high affinity for insulin are developmentally regulated during neurogenesis. *Endocrinology* 140:233–243.
- Gärtner J, Schicketanz KH, Sinterhauf K, Bohm G. 1977. [Seasonal variations on the occurrence of idiopathic retinal detachment and on the cortisol concentration of subretinal fluid (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 171:506–519.
- Gauquelin G, Geelen G, Louis F, Allevard AM, Meunier C, Cuisinaud G, Benjanet S, Seidah NG, Chretien M, Legros JJ, et al. 1983. Presence of vasopressin, oxytocin and neurophysin in the retina of mammals, effect of light and darkness, comparison with the neuropeptide content of the neurohypophysis and the pineal gland. *Peptides* 4:509–515.
- Gauquelin G, Gharib C, Ghaemmaghami F, Allevard AM, Chébal F, Geelen G, Bouzeghrane F, Legros JJ. 1988. A day/night rhythm of vasopressin and oxytocin in rat retina, pineal and harderian gland. *Peptides* 9:289–293.
- Gaur VP, Yamaguchi K, Turner JE. 1990. Somatostatin in rat retina: localization by in situ hybridization histochemistry and immunocytochemistry. *Tohoku J Exp Med* 162:121–126.
- Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS, Weitz CJ. 1998. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 280:1564–1569.
- Gern WA, Norris DO. 1979. Plasma melatonin in the neotenic tiger salamander (*Ambystoma tigrinum*): effects of photoperiod and pinealectomy. *Gen Comp Endocrinol* 38:393–398.
- Gern WA, Owens DW, Ralph CL. 1978a. The synthesis of melatonin by the trout retina. *J Exptl Zool* 206:263–270.
- Gern WA, Owens DW, Ralph CL. 1978b. Persistence of the nycthemeral rhythm of melatonin secretion in pinealectomized or optic tract-sectioned trout (*Salmo gairdneri*). *J Exptl Zool* 205:371–376.
- Gern WA, Ralph CL. 1979. Melatonin synthesis by the retina. *Science* 204:183–184.
- Ghisolfi A, Vandelli G, Marcoli F. 1986. Seasonal variations in rhegmatogenous retinal detachment as related to meteorological factors. *Ophthalmologica* 192:97–102.
- Giuliano M, Lauricella M, Vassallo E, Carabillo M, Vento R, Tesoriere G. 1998. Induction of apoptosis in human retinoblastoma cells by topoisomerase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:1300–1311.
- Giuliano M, Vento R, Lauricella M, Calvaruso G, Carabillo M, Tesoriere G. 1996. Role of insulin-like growth factors in autocrine growth of human retinoblastoma Y79 cells. *Eur J Biochem* 236:523–532.
- Glasener G, Himstedt W, Weiler R, Matute C. 1988. Putative neurotransmitters in the retinae of three urodele species (*Triturus alpestris*, *Salamandra salamandra*, *Pleurodeles waltli*). *Cell Tissue Res* 252:317–328.
- Goldman AI. 1982. The pineal gland does not mediate phase shifts in the disc shedding rhythm of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:111–113.
- Gooley JJ, Lu J, Chou TC, Scammell TE, Saper CB. 2001. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat Neurosci* 4:1165.
- Gosbell A, Favilla I, Jablonski P. 1996. The effects of insulin on the electroretinogram of bovine retina in vitro. *Curr Eye Res* 15:1132–1137.
- Grace MS, Chiba A, Menaker M. 1999. Circadian control of photoreceptor outer segment membrane turnover in mice genetically incapable of melatonin synthesis. *Vis Neurosci* 16:909–918.
- Grace MS, Wang LM, Pickard GE, Besharse JC, Menaker M. 1996. The tau mutation shortens the period of rhythmic photoreceptor outer segment disk shedding in the hamster. *Brain Res* 735:93–100.
- Green CB, Besharse JC. 1994. Tryptophan hydroxylase expression is regulated by a circadian clock in *Xenopus laevis* retina. *J Neurochem* 62:2420–2428.
- Green CB, Cahill GM, Besharse JC. 1995a. Tryptophan hydroxylase is expressed by photoreceptors in *Xenopus laevis* retina. *Vis Neurosci* 12:663–670.
- Green CB, Cahill GM, Besharse JC. 1995b. Regulation of tryptophan hydroxylase expression by a retinal circadian oscillator in vitro. *Brain Res* 677:283–290.
- Grens KE, Greenwood AK, Fernald RD. 2005. Two visual processing pathways are targeted by gonadotropin-releasing hormone in the retina. *Brain Behav Evol* 66:1–9.
- Grève P, Alonso-Gomez A, Bernard M, Ma M, Haque R, Klein DC, Iuvone PM. 1999. Serotonin N-acetyltransferase mRNA levels in photoreceptor-enriched chicken retinal cell cultures: elevation by cyclic AMP. *J Neurochem* 73:1894–1900.
- Grommen SV, Taniuchi S, Janssen T, Schoofs L, Takahashi S, Takeuchi S, Darras VM, De Groef B. 2006. Molecular cloning, tissue distribution, and ontogenic thyroidal expression of the chicken thyrotropin receptor. *Endocrinology* 147:3943–3951.
- Gustincich S, Contini M, Gariboldi M, Puopolo M, Kadota K, Bono H, LeMieux J, Walsh P, Carninci P, Hayashizaki Y, Okazaki Y, Raviola E. 2004. Gene discovery in genetically labeled single dopaminergic neurons of the retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5069–5074.
- Hadjiconstantinou M, Rossetti Z, Silvia C, Krajnc D, Neff NH. 1988. Aromatic L-amino acid decarboxylase activity of the rat retina is modulated in vivo by environmental light. *J Neurochem* 51:1560–1564.
- Hadjiconstantinou M, Rossetti ZL, Sylvia CP, Krajnc D, Neff NH. 1992. Aromatic L-amino acid decarboxylase activity of retina is modulated via aminergic receptors. *Neurochem Int* 20 (Suppl):161S–163S.
- Hamano K, Katayama-Kumoi Y, Kiyama H, Ishimoto I, Manabe R, Tohyama M. 1989. Coexistence of enkephalin and somatostatin in the chicken retina. *Brain Res* 489:254–260.
- Hamm HE, Menaker M. 1980. Retinal rhythms in chicks: circadian variation in melatonin and serotonin N-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:4998–5002.
- Hamm HE, Takahashi JS, Menaker M. 1983. Light-induced decrease of serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin in the chicken pineal gland and retina. *Brain Res* 266:287–293.
- Hankins M, Ikeda H. 1994. Early abnormalities of retinal dopamine pathways in rats with hereditary retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol* 86:325–334.
- Hannibal J, Fahrenkrug J. 2004a. Target areas innervated by PACAP-immunoreactive retinal ganglion cells. *Cell Tissue Res* 316:99–113.

- Hannibal J, Fahrenkrug J. 2004b. Melanopsin containing retinal ganglion cells are light responsive from birth. *Neuroreport* 15:2317–2320.
- Hannibal J, Hinderesson P, Knudsen SM, Georg B, Fahrenkrug J. 2002. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci* 22:RC191.
- Haque R, Chaurasia SS, Wessel JH, 3rd, Iuvone PM. 2002. Dual regulation of cryptochrome 1 mRNA expression in chicken retina by light and circadian oscillators. *Neuroreport* 13:2247–2251.
- Hardeband R. 2005. Melatonin, eine ubiquitäre Substanz. Vorkommen, Wirkungen und Metabolismus außerhalb seiner klassischen Rolle. *Abh Sächs Akad Wiss Leipzig. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse* 63:75–106.
- Harvey S, Johnson CD, Sanders EJ. 2001. Growth hormone in neural tissues of the chick embryo. *J Endocrinol* 169:487–498.
- Harvey S, Kakebeeke M, Murphy AE, Sanders EJ. 2003. Growth hormone in the nervous system: autocrine or paracrine roles in retinal function? *Can J Physiol Pharmacol* 81:371–384.
- Harvey S, Kakebeeke M, Sanders EJ. 2004. Growth hormone localization in the neural retina and retinal pigmented epithelium of embryonic chicks. *J Mol Neurosci* 22:139–145.
- Hasegawa M, Cahill GM. 1999. Modulation of rhythmic melatonin synthesis in *Xenopus* retinal photoreceptors by cyclic AMP. *Brain Res* 824:161–167.
- Haskell JF, Meezan E, Pillion DJ. 1984. Identification and characterization of the insulin receptor of bovine retinal microvessels. *Endocrinology* 115:698–704.
- Haskell JF, Meezan E, Pillion DJ. 1985. Identification of the insulin receptor of cerebral microvessels. *Am J Physiol* 248:E115–125.
- Hawlina M, Jenkins HG, Ikeda H. 1992. Diurnal variations in the electroretinographic c-wave and retinal melatonin content in rats with inherited retinal dystrophy. *Doc Ophthalmol* 79:141–150.
- Hayasaka N, LaRue SI, Green CB. 2002. In vivo disruption of *Xenopus* CLOCK in the retinal photoreceptor cells abolishes circadian melatonin rhythmicity without affecting its production levels. *J Neurosci* 22:1600–1607.
- Hayasaka N, Larue SI, Green CB. 2005. Genetic manipulation of circadian rhythms in *Xenopus*. *Methods Enzymol* 393:205–219.
- Hebert M, Dumont M, Lachapelle P. 2002. Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *J Affect Disord* 68:191–202.
- Helboe L, Moller M. 1999. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor subtypes sst1 and sst2 in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2376–2382.
- Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, Savage M, Svensson E, Smith L, Weinberger D, Albertsson Wikland K, Laron Z. 2002. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3413–3416.
- Hellstrom A, Svensson E, Carlsson B, Niklasson A, Albertsson-Wikland K. 1999. Reduced retinal vascularization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:795–798.
- Herman KG, Steinberg RH. 1982. Phagosome movement and the diurnal pattern of phagocytosis in the tapetal retinal pigment epithelium of the opossum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23:277–290.
- Hillenkamp J, Hussain AA, Jackson TL, Cunningham JR, Marshall J. 2006. Effect of taurine and apical potassium concentration on electrophysiologic parameters of bovine retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 82:258–264.
- Hitchcock PF, Otteson DC, Cirenza PF. 2001. Expression of the insulin receptor in the retina of the goldfish. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2125–2129.
- Huang H, Lee SC, Yang XL. 2005. Modulation by melatonin of glutamatergic synaptic transmission in the carp retina. *J Physiol* 569:857–871.
- Huang PT, Spira AW, Wyse JP. 1982. Phagocytosis in the fetal pigment epithelium: evidence for cyclic activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:428–438.
- Iigo M, Aida K. 1995. Effects of season, temperature, and photoperiod on plasma melatonin rhythms in the goldfish, *Carassius auratus*. *J Pineal Res* 18:62–68.
- Iigo M, Furukawa K, Hattori A, Ohtani Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Tabata M, Aida K. 1997. Ocular melatonin rhythms in the goldfish, *Carassius auratus*. *J Biol Rhythms* 12:182–192.
- Im JH, Pillion DJ, Meezan E. 1986. Comparison of insulin receptors from bovine retinal blood vessels and nonvascular retinal tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:1681–1690.
- Ishimoto I, Fukuda M, Kuwayama Y, Shimizu Y, Shiosaka S, Takagi H, Senba E, Sakanaka M, Inagaki S, Takatsuki K, Minagawa H, Tohyama M. 1982. Phylogenetical development of somatostatin-containing cells in the retina from teleosts to mammals: immunohistochemical analysis. *J Hirnforsch* 23:127–132.
- Isorna E, Delgado MJ, Guijarro AI, Lopez-Patino MA, Alonso-Bedate M, Alonso-Gomez AL. 2004a. 2-[125I]-melatonin binding sites in the central nervous system and neural retina of the frog *Rana perezi*: regulation by light and temperature. *Gen Comp Endocrinol* 139:95–102.
- Isorna E, Guijarro A, Delgado MJ, Alonso-Bedate M, Alonso-Gomez AL. 2004b. Characterization of melatonin binding sites in the brain and retina of the frog *Rana perezi*. *Gen Comp Endocrinol* 135:259–267.
- Isorna E, Guijarro A, Lopez-Patino MA, Delgado MJ, Alonso-Bedate M, Alonso-Gomez AL. 2005. Effects of temperature on 2-[125I]-iodomelatonin binding to melatonin receptors in the neural retina of the frog *Rana perezi*. *J Pineal Res* 38:176–181.
- Ito M. 2003. Insulin or bFGF and C2 ceramide increase newborn rat retinal ganglion cell survival rate. *Biochem Biophys Res Commun* 301:564–571.
- Iuvone PM. 1986. Evidence for a D2 dopamine receptor in frog retina that decreases cyclic AMP accumulation and serotonin N-acetyltransferase activity. *Life Sci* 38:331–342.
- Iuvone PM, Galli CL, Garrison-Gund CK, Neff NH. 1978. Light stimulates tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in retinal amacrine neurons. *Science* 202:901–902.
- Iuvone PM, Gan J. 1994. Melatonin receptor-mediated inhibition of cyclic AMP accumulation in chick retinal cell cultures. *J Neurochem* 63:118–124.
- Iuvone PM, Gan J. 1995. Functional interaction of melatonin receptors and D1 dopamine receptors in cultured chick retinal neurons. *J Neurosci* 15:2179–2185.

- Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N, Haque R, Klein DC, Chaurasia SS. 2005. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Progress Ret Eye Res* 24:433–456.
- Ivanova TN, Iuvone PM. 2003. Circadian rhythm and photic control of cAMP level in chick retinal cell cultures: a mechanism for coupling the circadian oscillator to the melatonin-synthesizing enzyme, arylalkylamine N-acetyltransferase, in photoreceptor cells. *Brain Res* 991:96–103.
- Jaliffa CO, Faillace MP, Lacoste FF, Llomovatte DW, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. 1999. Effect of GABA on melatonin content in golden hamster retina. *J Neurochem* 72:1999–2005.
- Jaliffa CO, Lacoste FF, Llomovatte DW, Sarmiento MI, Rosenstein RE. 2000. Dopamine decreases melatonin content in golden hamster retina. *J Pharmacol Exp Ther* 293:91–95.
- James K, Skene DJ, Lucini V, Stankov B, Arendt J. 1995. Characterisation of melatonin binding sites in the eye of the Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Gen Comp Endocrinol* 100:188–196.
- Jen PY, Li WW, Yew DT. 1994. Immunohistochemical localization of neuropeptide Y and somatostatin in human fetal retina. *Neuroscience* 60:727–735.
- Jockers R, Petit L, Brydon L, de Coppet P, Strosberg AD. 1998. Structure et fonction des récepteurs de la melatonine. *C R Seances Soc Biol Fil* 192:659–667.
- Jockers R, Petit L, Lacroix I, de Coppet P, Barrett P, Morgan PJ, Guardiola B, Delagrangé P, Marullo S, Strosberg AD. 1997. Novel isoforms of Mel1c melatonin receptors modulating intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate levels. *Mol Endocrinol* 11:1070–1081.
- Johnson J, Caravelli ML, Brecha NC. 2001. Somatostatin inhibits calcium influx into rat rod bipolar cell axonal terminals. *Vis Neurosci* 18:101–108.
- Johnson J, Rickman DW, Brecha NC. 2000. Somatostatin and somatostatin subtype 2A expression in the mammalian retina. *Microsc Res Tech* 50:103–111.
- Johnson J, Wong H, Walsh JH, Brecha NC. 1998. Expression of the somatostatin subtype 2A receptor in the rabbit retina. *J Comp Neurol* 393:93–101.
- Johnson J, Wu V, Wong H, Walsh JH, Brecha NC. 1999. Somatostatin receptor subtype 2A expression in the rat retina. *Neuroscience* 94:675–683.
- Kamphuis W, Cailotto C, Dijk F, Bergen A, Buijs RM. 2005. Circadian expression of clock genes and clock-controlled genes in the rat retina. *Biochem Biophys Res Commun* 330:18–26.
- Karslioglu I, Ertekin MV, Taysi S, Kocer I, Sezen O, Gepdiremen A, Koc M, Bakan N. 2005. Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. *J Radiat Res (Tokyo)* 46:277–282.
- Katayama-Kumoi Y, Kiyama H, Manabe R, Shiotani Y, Tohyama M. 1985. Co-existence of glucagon- and substance P-like immunoreactivity in the chicken retina. *Neuroscience* 16:417–424.
- Kazula A, Nowak JZ. 1992. The role of GABA-ergic signal in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Pol J Pharmacol Pharm* 44:611–625.
- Kazula A, Nowak JZ, Iuvone PM. 1993. Regulation of melatonin and dopamine biosynthesis in chick retina: the role of GABA. *Vis Neurosci* 10:621–629.
- Kemali M, Milici N, Kemali D. 1986. Melatonin and LSD induce similar retinal changes in the frog. *Biol Psychiatry* 21:981–985.
- Kilic E, Hermann DM, Isenmann S, Bahr M. 2002. Effects of pinealectomy and melatonin on the retrograde degeneration of retinal ganglion cells in a novel model of intraorbital optic nerve transection in mice. *J Pineal Res* 32:106–111.
- Kiuchi Y, Mockovak ME, Gregory DS. 1993. Melatonin does not increase IOP significantly in rabbits. *Curr Eye Res* 12:181–190.
- Kiyama H, Katayama-Kumoi Y, Kimmel J, Steinbusch H, Powell JF, Smith AD, Tohyama M. 1985. Three dimensional analysis of retinal neuropeptides and amine in the chick. *Brain Res Bull* 15:155–165.
- Kiyama H, Shiosaka S, Kuwayama Y, Shibasaki T, Ling N, Tohyama M. 1984. Corticotropin-releasing factor in the amacrine cells of the chicken retina. *Brain Res* 298:197–200.
- Klein DC. 2007. Arylalkylamine N-Acetyltransferase: “the Timezyme”. *J Biol Chem* 282:4233–4237.
- Klisovic DD, O’Dorisio MS, Katz SE, Sall JW, Balster D, O’Dorisio TM, Craig E, Lubow M. 2001. Somatostatin receptor gene expression in human ocular tissues: RT-PCR and immunohistochemical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2193–2201.
- Kokkola T, Laitinen JT. 1998. Melatonin receptor genes. *Ann Med* 30:88–94.
- Kolbinger W, Kohler K, Oetting H, Weiler R. 1990. Endogenous dopamine and cyclic events in the fish retina, I: HPLC assay of total content, release, and metabolic turnover during different light/dark cycles. *Vis Neurosci* 5:143–149.
- Korf H-W, Stehle JH. 2005. Das circadiane System der Säugetiere – integraler Bestandteil des neuroendokrinen Systems. *Abh Sächs Akad Wiss Leipzig. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse* 63:9–31.
- Kossut M, Aldrich LB, Yamada T, Pinto LH. 1990. The binding of somatostatin to the mouse retina is altered by the pearl mutation. *Brain Res* 522:235–240.
- Kossut M, Yamada T, Aldrich LB, Pinto LH. 1989. Localization and characterization of somatostatin binding sites in the mouse retina. *Brain Res* 476:78–84.
- Kouvidi E, Papadopoulou-Daifoti Z, Themos K. 2006. Somatostatin modulates dopamine release in rat retina. *Neurosci Lett* 391:82–86.
- Kramer BM, Claassen IE, Westphal NJ, Jansen M, Tuinhof R, Jenks BG, Roubos EW. 2003. Alpha-melanophore-stimulating hormone in the brain, cranial placode derivatives, and retina of *Xenopus laevis* during development in relation to background adaptation. *J Comp Neurol* 456:73–83.
- Krasovich M, Benson B. 1983. Effects of melatonin on the retina of the golden Syrian hamster. *Anat Rec* 205:102A.
- Kraus-Ruppert R, Lembeck F. 1965. Die Wirkung von Melatonin auf die Pigmentepithelzellen von Fröschen. *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 284:160–168.
- Krisch B, Leonhardt H. 1979. Demonstration of a somatostatin-like activity in retinal cells of the rat. *Cell Tissue Res* 204:127–140.
- Kukner A, Colakoglu N, Serin D, Alagoz G, Celebi S, Kukner AS. 2006. Effects of intraperitoneal vitamin E, melatonin and aprotinin on leptin expression in the guinea pig eye during experimental uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 84:54–61.
- Kuwayama Y, Ishimoto I, Fukuda M, Shimiza Y, Shiosaka S, Inagaki S, Senba E, Sakanaka M, Takagi H, Takatsuki K, Hara Y, Kawai Y, Tohyama M. 1982. Overall distribution of glucagon-like immunoreactivity in the chicken retina: an immunohistochemical study with flat-mounts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:681–686.

- Kyriakis JM, Hausman RE, Peterson SW. 1987. Insulin stimulates choline acetyltransferase activity in cultured embryonic chicken retina neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7463–7467.
- Lansel N, Niemeier G. 1997. Effects of insulin under normal and low glucose on retinal electrophysiology in the perfused cat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:792–799.
- Larkin P, Baehr W, Semple-Rowland SL. 1999. Circadian regulation of iodopsin and clock is altered in the retinal degeneration chicken retina. *Brain Res Mol Brain Res* 70:253–263.
- Larsen JN. 1995. Somatostatin in the retina. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*:1–24.
- Larsen JN, Bersani M, Olcese J, Holst JJ, Moller M. 1990. Somatostatin and prosomatostatin in the retina of the rat: an immunohistochemical, in-situ hybridization, and chromatographic study. *Vis Neurosci* 5:441–452.
- Laubert JK, Oishi T, Vriend J. 1986. Plasma melatonin rhythm lost in preglaucomatous chicks. *J Ocul Pharmacol* 2:205–213.
- Laubert JK, Vriend J. 1989. Melatonin reduction by lithium and albinism in quail and hamsters. *Gen Comp Endocrinol* 76:414–420.
- LaVail MM. 1976. Rod outer segment disk shedding in rat retina: relationship to cyclic lighting. *Science* 194:1071–1074.
- LaVail MM. 1980. Circadian nature of rod outer segment disc shedding in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19:407–411.
- LaVail MM, Ward PA. 1978. Studies on the hormonal control of circadian outer segment disc shedding in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:1189–1183.
- Layton CJ, Becker S, Osborne NN. 2006. The effect of insulin and glucose levels on retinal glial cell activation and pigment epithelium-derived fibroblast growth factor-2. *Mol Vis* 12:43–54.
- Leino M. 1984. 6-Methoxy-tetrahydro-beta-carboline and melatonin in the human retina. *Exp Eye Res* 38:325–330.
- Leino M, Aho IM, Kari E, Gynther J, Markkanen S. 1984. Effects of melatonin and 6-methoxy-tetrahydro-beta-carboline in light induced retinal damage: a computerized morphometric method. *Life Sci* 35:1997–2001.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee Y, Mori W. 1958. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc.* 80:2587.
- Lewy AJ, Tetsuo M, Markey SP, Goodwin FK, Kopin IJ. 1980. Pinealectomy abolishes plasma melatonin in the rat. *J Clin Endocrinol Metab* 50:204–205.
- Li HB, Lam DM. 1990. Localization of neuropeptide-immunoreactive neurons in the human retina. *Brain Res* 522:30–36.
- Li HB, Watt CB, Lam DM. 1990. Double-label analyses of somatostatin's coexistence with enkephalin and gamma-aminobutyric acid in amacrine cells of the chicken retina. *Brain Res* 525:304–309.
- Li ZR, Reiter RJ, Fujimori O, Oh CS, Duan YP. 1997. Cataractogenesis and lipid peroxidation in newborn rats treated with buthionine sulfoximine: preventive actions of melatonin [published erratum appears in *J Pineal Res* 1997 Nov;23(4):230]. *J Pineal Res* 22:117–123.
- Liang FQ, Green L, Wang C, Alssadi R, Godley BF. 2004a. Melatonin protects human retinal pigment epithelial (RPE) cells against oxidative stress. *Exp Eye Res* 78:1069–1075.
- Liang J, Wessel JH, 3rd, Iuvone PM, Tosini G, Fukuhara C. 2004b. Diurnal rhythms of tryptophan hydroxylase 1 and 2 mRNA expression in the rat retina. *Neuroreport* 15:1497–1500.
- Liapakis G, Themos K. 1992. Characterization of [125I]-Tyr11-somatostatin binding sites in the rabbit retina. *Neuropeptides* 21:13–19.
- Lima AC, Louzada PR, De Mello FG, Ferreira ST. 2003. Neuroprotection against Aβ and glutamate toxicity by melatonin: are GABA receptors involved? *Neurotox Res* 5:323–327.
- Lindqvist N, Napankangas U, Lindblom J, Hallbook F. 2003. Proopiomelanocortin and melanocortin receptors in the adult rat retino-tectal system and their regulation after optic nerve transection. *Eur J Pharmacol* 482:85–94.
- Liu C, Fukuhara C, Wessel JH, 3rd, Iuvone PM, Tosini G. 2004. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell Tissue Res* 315:197–201.
- Liu JH, Dacus AC. 1991. Endogenous hormonal changes and circadian elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:496–500.
- Liu JH, Shieh BE. 1995. Suprachiasmatic nucleus in the neural circuitry for the circadian elevation of intraocular pressure in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 11:379–388.
- Long KO, Fisher SK, Fariss RN, Anderson DH. 1986. Disc shedding and autophagy in the cone-dominant ground squirrel retina. *Exp Eye Res* 43:193–205.
- Longshore MA, Makman MH. 1981. Stimulation of retinal adenylate cyclase by vasoactive intestinal peptide (VIP). *Eur J Pharmacol* 70:237–240.
- Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP, Yamazaki S, Zemenides PD, Ralph MR, Menaker M, Takahashi JS. 2000. Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science* 288:483–492.
- Lu J, Zoran MJ, Cassone VM. 1995. Daily and circadian variation in the electroretinogram of the domestic fowl: effects of melatonin. *J Comp Physiol A* 177:299–306.
- Lu M, Amano S, Miyamoto K, Garland R, Keough K, Qin W, Adamis AP. 1999. Insulin-induced vascular endothelial growth factor expression in retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:3281–3286.
- Lu Y, Yuan H, Pang SF. 1991. Retinal [125I]iodomelatonin binding sites in the tree shrew (Tupaiaidae). *Neurosci Lett* 130:149–152.
- Lugo N, Blanco RE. 1997. Somatostatin-like immunoreactive cells in the ground squirrel retina. *Cell Biol Int* 21:447–453.
- Maenpaa H, Gegelashvili G, Tahti H. 2004. Expression of glutamate transporter subtypes in cultured retinal pigment epithelial and retinoblastoma cells. *Curr Eye Res* 28:159–165.
- Manglapus MK, Iuvone PM, Underwood H, Pierce ME, Barlow RB. 1999. Dopamine mediates circadian rhythms of rod-cone dominance in the Japanese quail retina. *J Neurosci* 19:4132–4141.
- Markey SP, Buell PE. 1982. Pinealectomy abolishes 6-hydroxymelatonin excretion by male rats. *Endocrinology* 111:425–426.
- Marshak DW. 1989. Peptidergic neurons of the macaque monkey retina. *Neurosci Res Suppl* 10:S117–130.
- Marshak DW, Reeve JR, Shively JE, Hawke D, Takami MS, Yamada T. 1983. Structure of somatostatin isolated from bovine retina. *J Neurochem* 41:601–606.
- Marshak D, Yamada T. 1984. Characterization of somatostatin-like immunoreactivity in vertebrate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:112–115.
- Marshak DW, Yamada T, Stell WK. 1984. Synaptic contacts of somatostatin-immunoreactive amacrine cells in goldfish retina. *J Comp Neurol* 225:44–52.

- Martin XD, Malina HZ, Brennan MC, Hendrickson PH, Lichter PR. 1992. The ciliary body—the third organ found to synthesize indoleamines in humans. *Eur J Ophthalmol* 2:67–72.
- Mastrodimou N, Kiagiadaki F, Hodjarova M, Karagianni E, Thermos K. 2006. Somatostatin receptors (sst(2)) regulate cGMP production in rat retina. *Regul Pept* 133:41–46.
- Mastrodimou N, Lambrou GN, Thermos K. 2005. Effect of somatostatin analogues on chemically induced ischaemia in the rat retina. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 371:44–53.
- Mastrodimou N, Thermos K. 2004. The somatostatin receptor (sst1) modulates the release of somatostatin in rat retina. *Neurosci Lett* 356:13–16.
- Mazzucchelli C, Capsoni S, Angeloni D, Fraschini F, Stankov B. 1996. Expression of the melatonin receptor in *Xenopus laevis*: a comparative study between protein and mRNA distribution. *J Pineal Res* 20:57–64.
- McGoogan JM, Cassone VM. 1999. Circadian regulation of chick electroretinogram: effects of pinealectomy and exogenous melatonin. *Am J Physiol* 277:R1418–1427.
- Megaw PL, Boelen MG, Morgan IG, Boelen MK. 2006. Diurnal patterns of dopamine release in chicken retina. *Neurochem Int* 48:17–23.
- Melamed E, Frucht Y, Lemor M, Uzzan A, Rosenthal Y. 1984. Dopamine turnover in rat retina: a 24-hour light-dependent rhythm. *Brain Res* 305:148–151.
- Menger GJ, Koke JR, Cahill GM. 2005. Diurnal and circadian retinomotor movements in zebrafish. *Vis Neurosci* 22:203–209.
- Mennenga K, Ueck M, Reiter RJ. 1991. Immunohistological localization of melatonin in the pineal gland and retina of the rat. *J Pineal Res* 10:159–164.
- Meyer P, Pache M, Loeffler KU, Brydon L, Jockers R, Flammer J, Wirz-Justice A, Savaskan E. 2002. Melatonin MT-1-receptor immunoreactivity in the human eye. *Br J Ophthalmol* 86:1053–1057.
- Miranda-Anaya M, Bartell PA, Menaker M. 2002. Circadian rhythm of iguana electroretinogram: the role of dopamine and melatonin. *J Biol Rhythms* 17:526–538.
- Mitchell CK, Redburn DA. 1991. Melatonin inhibits ACh release from rabbit retina. *Vis Neurosci* 7:479–486.
- Mitrofanis J, Robinson SR, Provis JM. 1989. Somatostatinergic neurones of the developing human and cat retinae. *Neurosci Lett* 104:209–216.
- Mitsuma T, Hirooka Y, Izeki K, Sin K, Nogimori T. 1992a. Effects of dopamine on the release of thyrotropin-releasing hormone from the rat retina in vitro. *Horm Metab Res* 24:263–265.
- Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, Izeki K, Nogimori T. 1992b. Effects of acetylcholine on the release of thyrotropin-releasing hormone from the rat retina in vitro. *Exp Clin Endocrinol* 99:77–79.
- Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, Mori Y, Adachi K, Takagi J, Wago T, Ping J, Nogimori T. 1998. Thyrotropin-releasing hormone and somatostatin inhibit each others release in vitro in the rat retina. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106:140–142.
- Mitsuma T, Hirooka Y, Kayama M, Tomari Y, Nogimori T. 1994. Effects of hypophysectomy on TRH and its related peptides concentrations in various rat organs. *Endocr Regul* 28:125–131.
- Mitsuma T, Hirooka Y, Nogimori T. 1993. Effects of dexamethasone on TRH, TRH-glycine and pre-pro-TRH (178–199) levels in various rat organs. *Endocr Regul* 27:49–55.
- Mitsuma T, Kayama M, Yokoi Y, Rhue N, Izumi M, Takatsu S, Adachi K, Hirooka Y, Nogimori T. 1996. Effects of serotonin on the release of thyrotropin-releasing hormone from the rat retina in vitro. *Horm Metab Res* 28:220–222.
- Mitsuma T, Rhue N, Kayama M, Yokoi Y, Izumi M, Adachi K, Wago T, Hirooka Y, Nogimori T. 1997. Effects of gamma-butyric acid on the release of thyrotropin-releasing hormone from the rat retina in vitro. *Horm Metab Res* 29:427–429.
- Miyamoto Y, Sancar A. 1998. Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6097–6102.
- Molinari EJ, North PC, Dubocovich ML. 1996. 2-[125I]iodo-5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine: a selective radioligand for the characterization of melatonin ML2 binding sites. *Eur J Pharmacol* 301:159–168.
- Moller LN, Stidsen CE, Hartmann B, Holst JJ. 2003. Somatostatin receptors. *Biochim Biophys Acta* 1616:1–84.
- Moreno MC, Campanelli J, Sande P, Sanz DA, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. 2004. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic Biol Med* 37:803–812.
- Morgan IG. 2003. The biological basis of myopic refractive error. *Clin Exp Optom* 86:276–288.
- Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. 1994. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 24:101–146.
- Munz H, Claas B, Stumpf WE, Jennes L. 1982. Centrifugal innervation of the retina by luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-immunoreactive telencephalic neurons in teleostean fishes. *Cell Tissue Res* 222:313–323.
- Naeser P. 1997. Insulin receptors in human ocular tissues. Immunohistochemical demonstration in normal and diabetic eyes. *Ups J Med Sci* 102:35–40.
- Nagle CA, Cardinali DP, Rosner JM. 1972. Light regulation of rat retinal hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) activity. *Endocrinology* 91:423–426.
- Namihira M, Honma S, Abe H, Masubuchi S, Ikeda M, Honma K. 2001. Circadian pattern, light responsiveness and localization of rPer1 and rPer2 gene expression in the rat retina. *Neuroreport* 12:471–475.
- Namihira M, Honma S, Abe H, Tanahashi Y, Ikeda M, Honma K. 1999. Circadian rhythms and light responsiveness of mammalian clock gene, Clock and BMAL1, transcripts in the rat retina. *Neurosci Lett* 271:1–4.
- Nao-i N, Nilsson SE, Gallemore RP, Steinberg RH. 1989. Effects of melatonin on the chick retinal pigment epithelium: membrane potentials and light-evoked responses. *Exp Eye Res* 49:573–589.
- Nash MS, Osborne NN. 1995. Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:95–102.
- Natesan AK, Cassone VM. 2002. Melatonin receptor mRNA localization and rhythmicity in the retina of the domestic chick, *Gallus domesticus*. *Vis Neurosci* 19:265–274.
- Naveh N. 2003. Melanocortins applied intravitreally delay retinal dystrophy in Royal College of Surgeons rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241:1044–1050.
- Negishi K, Kiyama H, Kato S, Teranishi T, Hatakenaka S, Katayama Y, Miki N, Tohyama M. 1986. An immunohistochemical study on the river lamprey retina. *Brain Res* 362:389–393.

- Ngishi K, Shinagawa S, Ushijima M, Kaneko Y, Saito T. 1992. An immunohistochemical study of regenerating newt retinas. *Brain Res Dev Brain Res* 68:255–264.
- Ng L, Hurley JB, Dierks B, Srinivas M, Salto C, Vennstrom B, Reh TA, Forrest D. 2001. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. *Nat Genet* 27:94–98.
- Nguyen Legros J, Chanut E, Versaux Botteri C, Simon A, Trouvin JH. 1996. Dopamine inhibits melatonin synthesis in photoreceptor cells through a D2-like receptor subtype in the rat retina: biochemical and histochemical evidence. *J Neurochem* 67:2514–2520.
- Nguyen-Legros J, Hicks D. 2000. Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by the retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 196:245–313.
- Nguyen Legros J, Krieger M, Simon A. 1994. Immunohistochemical localization of L-dopa and aromatic L-amino acid-decarboxylase in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:2906–2915.
- Nickla DL, Wildsoet C, Wallman J. 1998. The circadian rhythm in intraocular pressure and its relation to diurnal ocular growth changes in chicks. *Exp Eye Res* 66:183–193.
- Nickla DL, Wildsoet CF, Troilo D. 2002. Diurnal rhythms in intraocular pressure, axial length, and choroidal thickness in a primate model of eye growth, the common marmoset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2519–2528.
- Niki T, Hamada T, Ohtomi M, Sakamoto K, Suzuki S, Kako K, Hosoya Y, Horikawa K, Ishida N. 1998. The localization of the site of arylalkylamine N-acetyltransferase circadian expression in the photoreceptor cells of mammalian retina. *Biochem Biophys Res Commun* 248:115–120.
- Nir I, Haque R, Iuvone PM. 2000. Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina. *Brain Res* 870:118–125.
- Nir I, Harrison JM, Haque R, Low MJ, Grandy DK, Rubinstein M, Iuvone PM. 2002. Dysfunctional light-evoked regulation of cAMP in photoreceptors and abnormal retinal adaptation in mice lacking dopamine D4 receptors. *J Neurosci* 22:2063–2073.
- Nowak JZ, Szymanska B, Zawilska JB, Bialek B. 1993. Hydroxyindole-O-methyltransferase activity in ocular and brain structures of rabbit and hen. *J Pineal Res* 15:35–42.
- Nowak JZ, Zawilska JB. 1989. Melatonin and its generating system in vertebrate retina: circadian rhythm, effect of environmental lighting and interaction with dopamine. *Neurochemistry International* 14:397–406.
- Nowak JZ, Zawilska JB, Woldan Tambor A. 1995. Arylamine and arylalkylamine N-acetyltransferases in retina, pineal gland, brain and liver of chicks: a comparative study. *Neurochem Int* 27:285–297.
- Nowak JZ, Zurawska E. 1989. Dopamine in the rabbit retina and striatum: diurnal rhythm and effect of light stimulation. *J Neural Transm* 75:201–212.
- O'Day WT, Young RW. 1978. Rhythmic daily shedding of outer-segment membranes by visual cells in the goldfish. *J Cell Biol* 76:593–604.
- O'Steen WK, Kraer SL. 1977. Effects of hypophysectomy, pituitary gland homogenates and transplants, and prolactin on photoreceptor destruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:940–946.
- Ochoa A, Montes de Oca P, Rivera JC, Duenas Z, Nava G, de La Escalera GM, Clapp C. 2001. Expression of prolactin gene and secretion of prolactin by rat retinal capillary endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1639–1645.
- Ogino N, Matsumura M, Shirakawa H, Tsukahara I. 1983. Phagocytic activity of cultured retinal pigment epithelial cells from chick embryo: inhibition by melatonin and cyclic AMP, and its reversal by taurine and cyclic GMP. *Ophthalmic Res* 15:72–89.
- Oishi T, Mohri Y, Kaneko T, Sasaki M, Hattori A, Obara Y, Masuda A. 1996. Retinal melatonin is not involved in corneal mitotic rhythms in the Japanese quail: effects of formoguanamine hydrochloride and eye-lid suture. *J Pineal Res* 21:149–154.
- Oishi K, Murai I, Sakamoto K, Otsuka H, Miyake Y, Nagase T, Ishida N. 2000. The pineal gland is not essential for circadian expression of rat period homologue (*rper2*) mRNA in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues. *Brain Res* 885:298–302.
- Oishi K, Sakamoto K, Ishida N. 2003. Bimodal circadian expression of serotonin N-acetyltransferase mRNA in the retina of rats under restricted feeding. *Neurosci Lett* 351:21–24.
- Oishi K, Sakamoto K, Okada T, Nagase T, Ishida N. 1998a. Antiphase circadian expression between *BMAL1* and period homologue mRNA in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues of rats. *Biochem Biophys Res Commun* 253:199–203.
- Oishi K, Sakamoto K, Okada T, Nagase T, Ishida N. 1998b. Humoral signals mediate the circadian expression of rat period homologue (*rPer2*) mRNA in peripheral tissues. *Neurosci Lett* 256:117–119.
- Oksche A. 1971. Sensory and glandular elements of the pineal organ. In: Wolstenholme GEW, Knight J, Editors. *The Pineal Gland*. Edinburgh London: Churchill Livingstone. p 127–146.
- Olcese J, Moller M. 1989. Characterization of serotonin N-acetyltransferase activity in the retina of the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Neurosci Lett* 102:235–240.
- Olianas MC, Loi V, Lai M, Mosca E, Onali P. 1993. Corticotropin-releasing hormone stimulates adenylyl cyclase activity in the retinas of different animal species. *Regul Pept* 47:127–132.
- Olianas MC, Onali P. 1990. Presence of corticotropin-releasing factor-stimulated adenylyl cyclase activity in rat retina. *J Neurochem* 54:1967–1971.
- Olianas MC, Onali P. 1995. G protein-coupled corticotropin-releasing hormone receptors in rat retina. *Regul Pept* 56:61–70.
- Osborne NN. 1980. In vitro experiments on the metabolism, uptake and release of 5-hydroxytryptamine in bovine retina. *Brain Res* 184:283–297.
- Osborne NN. 1994. Serotonin and melatonin in the iris/ciliary processes and their involvement in intraocular pressure. *Acta Neurobiol Exp Warsz* 54 Suppl:57–64.
- Osborne NN, Chidlow G. 1994. The presence of functional melatonin receptors in the iris-ciliary processes of the rabbit eye. *Exp Eye Res* 59:3–9.
- Osborne NN, Nash MS, Wood JP. 1998. Melatonin counteracts ischemia-induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2374–2383.
- Osol G, Schwartz B. 1984. Melatonin in the human retina. *Exp Eye Res* 38:213–215.
- Ozaki Y, Lynch HJ. 1976. Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats. *Endocrinology* 99:641–644.
- Palm DE, Keil LC, Severs WB. 1994. Angiotensin, vasopressin, and atrial natriuretic peptide in the rat eye. *Proc Soc Exp Biol Med* 206:392–395.
- Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, Pletcher MT, Sato TK, Wiltshire T, Andahazy M, Kay

- SA, Van Gelder RN, Hogenesch JB. 2003. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science* 301:525–527.
- Pang SF, Allen AE, Pang SF, Allen AE. 1986. Extra-pineal melatonin in the retina: its regulation and physiological function. New York: Alan R. Liss.
- Pang SF, Brown GM, Grotta LJ, Chambers JW, Rodman RL. 1977. Determination of N-acetylserotonin and melatonin activities in the pineal gland, retina, harderian gland, brain and serum of rats and chickens. *Neuroendocrinology* 23:1–13.
- Pang SF, Chow PH, Wong TM, Tso EC. 1983. Diurnal variations of melatonin and N-acetylserotonin in the tissues of quails (*Coturnix* sp.), pigeons (*Columba livia*), and chickens (*Gallus domesticus*). *Gen Comp Endocrinol* 51:1–7.
- Pang SF, Shiu SY, Tse SF. 1985. Effect of photic manipulation on the level of melatonin in the retinas of frogs (*Rana tigrina regulosa*). *Gen Comp Endocrinol* 58:464–470.
- Pang SF, Yew DT. 1979. Pigment aggregation by melatonin in the retinal pigment epithelium and choroid of guinea-pigs, *Cavia porcellus*. *Experientia* 35:231–233.
- Pang SF, Yip MK, Liu HW, Brown GM, Tsui HW. 1980a. Diurnal rhythms of immunoreactive N-acetylserotonin and melatonin in the serum of male rats. *Acta Endocrinol Copenh* 95:571–576.
- Pang SF, Yu HS, Suen HC, Brown GM. 1980b. Melatonin in the retina of rats: a diurnal rhythm. *J Endocrinol* 87:89–93.
- Pang SF, Yu HS, Tang PL. 1982. Regulation of melatonin in the retinae of guinea pigs: effect of environmental lighting. *J Exp Zool* 222:11–15.
- Pansky B, Das A, Budd GC, Reid TW. 1986. Insulin-like immunoreactivity in human retinoblastoma Y79 cell line. *Neurosci Lett* 68:187–191.
- Parkinson D, Rando RR. 1981. Evidence for a neurotransmitter role for 5-hydroxytryptamine in chick retina. *J Neurosci* 1:1211–1217.
- Patel YC, Ruggere D, Malaisse-Lagae F, Orci L. 1983. Alterations in somatostatin and other islet cell functions in the spontaneously diabetic BB Wistar rat: biochemical and morphological characterization. *Metabolism* 32:18–25.
- Pavan B, Fiorini S, Dal Monte M, Lunghi L, Biondi C, Bagnoli P, Cervia D. 2004. Somatostatin coupling to adenylyl cyclase activity in the mouse retina. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 370:91–98.
- Peart WS. 1977. The kidney as an endocrine organ. *Lancet* 2:543–548.
- Peinado MA, Fajardo N, Hernandez G, Puig Domingo M, Viader M, Reiter RJ, Webb SM. 1990. Immunoreactive somatostatin diurnal rhythms in rat pineal, retina and harderian gland: effects of sex, season, continuous darkness and estrous cycle. *J Neural Transm Gen Sect* 81:63–72.
- Peters JL, Cassone VM. 2005. Melatonin regulates circadian electroretinogram rhythms in a dose- and time-dependent fashion. *J Pineal Res* 38:209–215.
- Peterson SW, Kyriakis JM, Hausman RE. 1986. Changes in insulin binding to developing embryonic chick neural retina cells. *J Neurochem* 47:851–855.
- Petrucci C, Resta V, Fieni F, Bigiani A, Bagnoli P. 2001. Modulation of potassium current and calcium influx by somatostatin in rod bipolar cells isolated from the rabbit retina via sst2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 363:680–694.
- Pevet P, Balemans MG, de Reuver GF. 1981. The pineal gland of the mole (*Talpa europaea* L.). VII. Activity of hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) in the formation of 5-methoxytryptophan, 5-methoxytryptamine, 5-methoxyindole-3-acetic acid, 5-methoxytryptophol and melatonin in the eyes and the pineal gland. *J Neural Transm* 51:271–282.
- Pevet P, Balemans MG, Legerstee WC, Vivien Roels B. 1980. Circadian rhythmicity of the activity of hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the formation of melatonin and 5-methoxytryptophol in the pineal, retina, and harderian gland of the golden hamster. *J Neural Transm* 49:229–245.
- Pickering DS, Niles LP. 1989. 2-[125I]iodomelatonin binding sites in hamster and chick exhibit differential sensitivity to prazosin. *J Pharm Pharmacol* 41:356–357.
- Pickering H, Sword S, Vonhoff S, Jones R, Sugden D. 1996. Analogues of diverse structure are unable to differentiate native melatonin receptors in the chicken retina, sheep pars tuberalis and *Xenopus* melanophores. *Br J Pharmacol* 119:379–387.
- Pierce ME. 1999. Circadian organization in quail retina: differential regulation of melatonin synthesis and iodopsin gene expression in vitro. *Vis Neurosci* 16:843–848.
- Pierce ME, Besharse JC. 1985. Circadian regulation of retinomotor movements. I. Interaction of melatonin and dopamine in the control of cone length. *J Gen Physiol* 86:671–689.
- Pierce ME, Besharse JC. 1987. Melatonin and rhythmic photoreceptor metabolism: melatonin-induced cone elongation is blocked at high light intensity. *Brain Res* 405:400–404.
- Pintor J, Martin L, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A. 2001. Involvement of melatonin MT(3) receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol* 416:251–254.
- Pintor J, Pelaez T, Hoyle CH, Peral A. 2003. Ocular hypotensive effects of melatonin receptor agonists in the rabbit: further evidence for an MT3 receptor. *Br J Pharmacol* 138:831–836.
- Plate EM, Adams BA, Allison WT, Martens G, Hawryshyn CW, Eales JG. 2002. The effects of thyroxine or a GnRH analogue on thyroid hormone deiodination in the olfactory epithelium and retina of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, and sockeye salmon, *Oncorhynchus nerka*. *Gen Comp Endocrinol* 127:59–65.
- Pozdeyev N, Taylor C, Haque R, Chaurasia SS, Visser A, Thazyeen A, Du Y, Fu H, Weller J, Klein DC, Iuvone PM. 2006. Photic regulation of arylalkylamine N-acetyltransferase binding to 14–3-3 proteins in retinal photoreceptor cells. *J Neurosci* 26:9153–9161.
- Pozdeyev NV, Lavrikova EV. 2000. Diurnal changes of tyrosine, dopamine, and dopamine metabolites content in the retina of rats maintained at different lighting conditions. *J Mol Neurosci* 15:1–9.
- Prada Oliveira JA, Verastegui Escolano C, Gomez Luy C, Colantes Ruiz J. 2003. Ontogenic attendance of neuropeptides in the embryo chicken retina. *Histol Histopathol* 18:1013–1026.
- Prada C, Udin SB. 2005. Melatonin decreases calcium levels in retinotectal axons of *Xenopus laevis* by indirect activation of group III metabotropic glutamate receptors. *Brain Res* 1053:67–76.
- Prada JA, Verastegui C, Perez-Rios N, Gonzalez-Moreno M, Fernandez-Trujillo FJ. 2000. Thyrotropin-like immunoreactivity in the developing chicken retina. *Eur J Morphol* 38:34–40.
- Privat K, Ravault JP, Chesneau D, Fevre-Montange M. 1999. Day/night variation of tryptophan hydroxylase and serotonin

- N-acetyltransferase mRNA levels in the ovine pineal gland and retina. *J Pineal Res* 26:193–203.
- Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. 1998. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:340–345.
- Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. 2000. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 20:600–605.
- Provencio I, Rollag MD, Castrucci AM. 2002. Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature* 415:493.
- Puppala D, Maaswinkel H, Mason B, Legan SJ, Li L. 2004. An in vivo microdialysis study of light/dark-modulation of vitreal dopamine release in zebrafish. *J Neurocytol* 33:193–201.
- Quay WB. 1965. Retinal and pineal hydroxyindole-O-methyltransferase activity in vertebrates. *Life Sci* 4:983–991.
- Quay WB. 1984. Increases in volume, fluid content, and lens weight of eyes following systemic administration of melatonin. *J Pineal Res* 1:3–13.
- Quay WB, McLeod RW. 1968. Melatonin and photic stimulation of cone contraction in the retina of larval *Xenopus laevis*. *Anat Rec* 160:491.
- Rada JA, Wiechmann AF. 2006. Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:25–33.
- Ralph MR, Menaker M. 1988. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* 241:1225–1227.
- Rascher K, Servos G, Berthold G, Hartwig HG, Warskulat U, Heller-Stilb B, Haussinger D. 2004. Light deprivation slows but does not prevent the loss of photoreceptors in taurine transporter knockout mice. *Vision Res* 44:2091–2100.
- Reading HW. 1983. Dopaminergic receptors in bovine retina and their interaction with thyrotropin-releasing hormone. *J Neurochem* 41:1587–1595.
- Redburn DA. 1988. Neurotransmitter systems in the outer plexiform layer of mammalian retina. *Neurosci Res Suppl* 8:S127–136.
- Rehfeld JF. 2004. A centenary of gastrointestinal endocrinology. *Horm Metab Res* 36:735–741.
- Reiter CE, Gardner TW. 2003. Functions of insulin and insulin receptor signaling in retina: possible implications for diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 22:545–562.
- Reiter RJ, Richardson BA, Matthews SA, Lane SJ, Ferguson BN. 1983. Rhythms in immunoreactive melatonin in the retina and Harderian gland of rats: persistence after pinealectomy. *Life Sci* 32:1229–1236.
- Reiter CE, Sandirasegarane L, Wolpert EB, Klinger M, Simpson IA, Barber AJ, Antonetti DA, Kester M, Gardner TW. 2003. Characterization of insulin signaling in rat retina in vivo and ex vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E763–774.
- Reiter CE, Wu X, Sandirasegarane L, Nakamura M, Gilbert KA, Singh RS, Fort PE, Antonetti DA, Gardner TW. 2006. Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes* 55:1148–1156.
- Remé C. 1981. Autophagy in rods and cones of the vertebrate retina. *Dev Ophthalmol* 4:101–148.
- Remé C, Drinker CK, Aeberhard B. 1984a. Modification of autophagic degradation by medium- and illumination conditions in frog visual cells in vitro. *Doc Ophthalmol* 56:377–383.
- Remé CE, Sulser M. 1977. Diurnal variation of autophagy in rod visual cells in the rat. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 203:261–270.
- Remé C, Wirz Justice A, Aeberhard B, Rhyner A. 1984b. Chronic clorgyline dampens rat retinal rhythms. *Brain Res* 298:99–106.
- Remé CE, Wirz Justice A, Da Prada M. 1983. Retinal rhythms in photoreceptors and dopamine synthetic rate: and the effect of a monoamineoxidase inhibitor. *Trans Ophthalmol Soc U K* 103:405–410.
- Remé C, Wirz Justice A, Rhyner A, Hofmann S. 1986. Circadian rhythm in the light response of rat retinal disk-shedding and autophagy. *Brain Res* 369:356–360.
- Reppert SM. 1997. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 12:528–531.
- Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. 1995. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:8734–8738.
- Reppert SM, Sagar SM. 1983. Characterization of the day-night variation of retinal melatonin content in the chick. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:294–300.
- Reppert SM, Weaver DR. 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418:935–941.
- Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. 1994. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 13:1177–1185.
- Reppert SM, Weaver DR, Godson C. 1996. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 17:100–102.
- Ribelayga C, Wang Y, Mangel SC. 2002. Dopamine mediates circadian clock regulation of rod and cone input to fish retinal horizontal cells. *J Physiol* 544:801–816.
- Ribelayga C, Wang Y, Mangel SC. 2004. A circadian clock in the fish retina regulates dopamine release via activation of melatonin receptors. *J Physiol* 554:467–482.
- Rickman DW, Blanks JC, Brecha NC. 1996. Somatostatin-immunoreactive neurons in the adult rabbit retina. *J Comp Neurol* 365:491–503.
- Rodriguez IR, Mazuruk K, Schoen TJ, Chader GJ. 1994. Structural analysis of the human hydroxyindole-O-methyltransferase gene. Presence of two distinct promoters. *J Biol Chem* 269:31969–31977.
- Rodrigues M, Waldbillig RJ, Rajagopalan S, Hackett J, LeRoith D, Chader GJ. 1988. Retinal insulin receptors: localization using a polyclonal anti-insulin receptor antibody. *Brain Res* 443:389–394.
- Rohde BH, Chiou GC. 1987. Is ocular melatonin regulated by the adrenergic system? *Ophthalmic Res* 19:178–186.
- Rohde BH, Li BH, Chiou GC. 1993a. Effects of melatonin and haloperidol given via vortex vein on the intraocular pressure. *Ophthalmic Res* 25:10–15.
- Rohde BH, McLaughlin MA, Chiou LY. 1985. Existence and role of endogenous ocular melatonin. *J Ocul Pharmacol* 1:235–243.
- Rohde BH, Zhu M, el Messiry S, Chiou GC. 1993b. Effects of some opiates and opioid peptide eyedrops on ocular melatonin regulation in rabbits. *Ophthalmic Res* 25:378–385.
- Rohleder N, Langer C, Maus C, Spiwox-Becker I, Emser A, Engel L, Spessert R. 2006. Influence of photoperiodic history on clock genes and the circadian pacemaker in the rat retina. *Eur J Neurosci* 23:105–111.



- Rohrbach JM, Wollmann H, Heinze J, Gupta D, Thanos S. 1993. Die Bedeutung des Melatonins für das Wachstum des malignen Aderhautmelanoms. *Ophthalmologie* 90:289–293.
- Rorstad OP, Brownstein MJ, Martin JB. 1979. Immunoreactive and biologically active somatostatin-like material in rat retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:3019–3023.
- Rorstad OP, Senterman MK, Hoyte KM, Martin JB. 1980. Immunoreactive and biologically active somatostatin-like material in the human retina. *Brain Res* 199:488–492.
- Roseboom PH, Coon SL, Baler R, McCune SK, Weller JL, Klein DC. 1996. Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. *Endocrinology* 137:3033–3045.
- Rosenzweig SA, Zetterstrom C, Benjamin A. 1990. Identification of retinal insulin receptors using site-specific antibodies to a carboxyl-terminal peptide of the human insulin receptor alpha-subunit. Up-regulation of neuronal insulin receptors in diabetes. *J Biol Chem* 265:18030–18034.
- Rossetti Z, Krajnc D, Neff NH, Hadjiconstantinou M. 1989. Modulation of retinal aromatic L-amino acid decarboxylase via alpha 2 adrenoreceptors. *J Neurochem* 52:647–652.
- Ruan GX, Zhang DQ, Zhou T, Yamazaki S, McMahon DG. 2006. Circadian organization of the mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:9703–9708.
- Rudeen PK, O'Steen WK. 1979. The effects of the pineal gland on light-induced retinal photoreceptor damage. *Exp Eye Res* 28:37–44.
- Saenz DA, Goldin AP, Mincos L, Chianelli M, Sarmiento MI, Rosenstein RE. 2004. Effect of melatonin on the retinal glutamate/glutamine cycle in the golden hamster retina. *Faseb J* 18:1912–1913.
- Sagar SM. 1987. Somatostatin-like immunoreactive material in the rabbit retina: immunohistochemical staining using monoclonal antibodies. *J Comp Neurol* 266:291–299.
- Sagar SM, Marshall PE. 1988. Somatostatin-like immunoreactive material in associational ganglion cells of human retina. *Neuroscience* 27:507–516.
- Sagar SM, Marshall PE, Landis DM. 1985. Immunoreactive somatostatin in the rat retina: light microscopic immunocytochemistry and chromatographic characterization. *Brain Res* 336:235–242.
- Sagar SM, Marshall PE, Onesti ST, Landis DM. 1986. Somatostatin immunocytochemistry in the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:316–322.
- Sagar SM, Rorstad OP, Landis DM, Arnold MA, Martin JB. 1982. Somatostatin-like immunoreactive material in the rabbit retina. *Brain Res* 244:91–99.
- Sakamoto K, Ishida N. 1998a. Circadian expression of serotonin N-acetyltransferase mRNA in the rat retina. *Neurosci Lett* 245:113–116.
- Sakamoto K, Ishida N. 1998b. Molecular cloning of serotonin N-acetyltransferase gene from the mouse and its daily expression in the retina. *Neurosci Lett* 250:181–184.
- Sakamoto K, Liu C, Kasamatsu M, Iuvone PM, Tosini G. 2006. Intraocular injection of kainic acid does not abolish the circadian rhythm of arylalkylamine N-acetyltransferase mRNA in rat photoreceptors. *Mol Vis* 12:117–124.
- Sakamoto K, Liu C, Kasamatsu M, Pozdeyev NV, Iuvone PM, Tosini G. 2005. Dopamine regulates melanopsin mRNA expression in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Eur J Neurosci* 22:3129–3136.
- Sakamoto K, Liu C, Tosini G. 2004. Circadian rhythms in the retina of rats with photoreceptor degeneration. *J Neurochem* 90:1019–1024.
- Sakamoto K, Nagase T, Fukui H, Horikawa K, Okada T, Tanaka H, Sato K, Miyake Y, Ohara O, Kako K, Ishida N. 1998. Multitissue circadian expression of rat period homolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. *J Biol Chem* 273:27039–27042.
- Sakamoto K, Oishi K, Ishida N. 2002. Ontogeny of circadian expression of serotonin N-acetyltransferase mRNA in the rat retina. *Neurosci Lett* 317:53–55.
- Sakamoto K, Oishi K, Shiraishi M, Hamano S, Otsuka H, Miyake Y, Ishida N. 2000. Two circadian oscillatory mechanisms in the mammalian retina. *Neuroreport* 11:3995–3997.
- Salceda R. 1999. Insulin-stimulated taurine uptake in rat retina and retinal pigment epithelium. *Neurochem Int* 35:301–306.
- Sall JW, Klisovic DD, O'Dorisio MS, Katz SE. 2004. Somatostatin inhibits IGF-1 mediated induction of VEGF in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 79:465–476.
- Sallinen P, Saarela S, Ilves M, Vakkuri O, Leppaluoto J. 2005. The expression of MT1 and MT2 melatonin receptor mRNA in several rat tissues. *Life Sci* 76:1123–1134.
- Samples JR, Krause G, Lewy AJ. 1988. Effect of melatonin on intraocular pressure. *Curr Eye Res* 7:649–653.
- Sanders EJ, Parker E, Aramburo C, Harvey S. 2005. Retinal growth hormone is an anti-apoptotic factor in embryonic retinal ganglion cell differentiation. *Exp Eye Res* 81:551–560.
- Sasaki M, Masuda A, Oishi T. 1995. Circadian rhythms of corneal mitotic rate, retinal melatonin and immunoreactive visual pigments, and the effects of melatonin on the rhythms in the Japanese quail. *J Comp Physiol A* 176:465–471.
- Satoh T, Feng P, Kim UJ, Wilber JF. 1993. Identification of thyrotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in the rat central nervous system and eye. *Brain Res Mol Brain Res* 19:175–178.
- Savaskan E, Wirz-Justice A, Olivieri G, Pache M, Krauchi K, Brydon L, Jockers R, Muller-Spahn F, Meyer P. 2002. Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J Histochem Cytochem* 50:519–526.
- Schaeffel F. 1999. Das wachsende Auge – ein optisches System mit Autofokus. *Biologie in unserer Zeit* 29:238–246.
- Schaeffel F, Bartmann M, Hagel G, Zrenner E. 1995. Studies on the role of the retinal dopamine/melatonin system in experimental refractive errors in chickens. *Vision Res* 35:1247–1264.
- Scher J, Wankiewicz E, Brown GM, Fujieda H. 2002. MT(1) melatonin receptor in the human retina: expression and localization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:889–897.
- Scher J, Wankiewicz E, Brown GM, Fujieda H. 2003. All amacrine cells express the MT1 melatonin receptor in human and macaque retina. *Exp Eye Res* 77:375–382.
- Schorderet M, Sovilla JY, Magistretti PJ. 1981. VIP-and glucagon-induced formation of cyclic AMP in intact retinae in vitro. *Eur J Pharmacol* 71:131–133.
- Seigel GM, Lupien SB, Campbell LM, Ishii DN. 2006. Systemic IGF-I treatment inhibits cell death in diabetic rat retina. *J Diabetes Complications* 20:196–204.
- Sekaran S, Foster RG, Lucas RJ, Hankins MW. 2003. Calcium imaging reveals a network of intrinsically light-sensitive inner-retinal neurons. *Curr Biol* 13:1290–1298.
- Semm P, Vollrath L. 1982. Alterations in the spontaneous activity of cells in the guinea pig pineal gland and visual system produced by pineal indoles. *J Neural Transm* 53:265–275.

- Serino I, d'Istria M, Monteleone P. 1993. A comparative study of melatonin production in the retina, pineal gland and harderian gland of *Bufo viridis* and *Rana esculenta*. *Comp Biochem Physiol C* 106:189–193.
- Serle JB, Wang RF, Peterson WM, Plourde R, Yerxa BR. 2004. Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes. *J Glaucoma* 13:385–388.
- Shah BH, Hausman RE. 1993. Effect of insulin on GABAergic development in the embryonic chick retina. *Brain Res Dev Brain Res* 72:151–158.
- Shapiro B, Kronheim S, Pimstone B. 1979. The presence of immunoreactive somatostatin in rat retina. *Horm Metab Res* 11:79–80.
- Sharif NA. 1988. Chronic prolactin, gonadal and thyroid hormone treatments in vivo alter levels of TRH and muscarinic receptors in male and female rat tissues. *Brain Res* 449:364–368.
- Shaw AP, Collazo CR, Easterling K, Young CD, Karwoski CJ. 1993. Circadian rhythm in the visual system of the lizard *Anolis carolinensis*. *J Biol Rhythms* 8:107–124.
- Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF, Jr., Reppert SM. 1997. Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 19:1261–1269.
- Simon P, Feldkaemper M, Bitzer M, Ohngemach S, Schaeffel F. 2004. Early transcriptional changes of retinal and choroidal TGFbeta-2, RALDH-2, and ZENK following imposed positive and negative defocus in chickens. *Mol Vis* 10:588–597.
- Siu AW, Reiter RJ, To CH. 1998. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res* 24:239–244.
- Siuciak JA, Krause DN, Dubocovich ML. 1991. Quantitative pharmacological analysis of 2–125I-iodomelatonin binding sites in discrete areas of the chicken brain. *J Neurosci* 11:2855–2864.
- Skene DJ, Vivien Roels B, Pevet P. 1991. Day and nighttime concentrations of 5-methoxytryptophol and melatonin in the retina and pineal gland from different classes of vertebrates. *Gen Comp Endocrinol* 84:405–411.
- Skofitsch G, Jacobowitz DM. 1984. Corticotropin releasing factor-like immunoreactive neurons in the rat retina. *Brain Res Bull* 12:539–542.
- Spira AW, Shimizu Y, Rorstad OP. 1984. Localization, chromatographic characterization, and development of somatostatin-like immunoreactivity in the guinea pig retina. *J Neurosci* 4:3069–3079.
- Steele CT, Tosini G, Siopes T, Underwood H. 2006. Time keeping by the quail's eye: circadian regulation of melatonin production. *Gen Comp Endocrinol* 145:232–236.
- Steenhard BM, Besharse JC. 2000. Phase shifting the retinal circadian clock: xPer2 mRNA induction by light and dopamine. *J Neurosci* 20:8572–8577.
- Steinlechner S, Baumgartner I, Klante G, Reiter RJ. 1995. Melatonin synthesis in the retina and pineal gland of Djungarian hamsters at different times of the year. *Neurochem Int* 27:245–251.
- Stella SL, Jr., Bryson EJ, Thoreson WB. 2001. Insulin inhibits voltage-dependent calcium influx into rod photoreceptors. *Neuroreport* 12:947–951.
- Stohs SJ, Ohia S, Bagchi D. 2002. Naphthalene toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology* 180:97–105.
- Studholme KM, Yazulla S, Phillips CJ. 1987. Interspecific comparisons of immunohistochemical localization of retinal neurotransmitters in four species of bats. *Brain Behav Evol* 30:160–173.
- Sugawara T, Sieving PA, Iuvone PM, Bush RA. 1998. The melatonin antagonist luzindole protects retinal photoreceptors from light damage in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2458–2465.
- Sugden D. 1994. Melatonin: binding site characteristics and biochemical and cellular responses. *Neurochem Int* 24:147–157.
- Takeuchi S, Haneda M, Teshigawara K, Takahashi S. 2001. Identification of a novel GH isoform: a possible link between GH and melanocortin systems in the developing chicken eye. *Endocrinology* 142:5158–5166.
- Tamai M, Mizuno K, Chader GJ. 1982. In vitro studies on shedding and phagocytosis of rod outer segments in the rat retina: effect of oxygen concentration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:439–448.
- Terman JS, Remé CE, Terman M. 1993. Rod outer segment disk shedding in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 605:256–264.
- Teshigawara K, Takahashi S, Boswell T, Li Q, Tanaka S, Takeuchi S. 2001. Identification of avian alpha-melanocyte-stimulating hormone in the eye: temporal and spatial regulation of expression in the developing chicken. *J Endocrinol* 168:527–537.
- Tesoriere G, Calvaruso G, Vento R, Giuliano M, Lauricella M, Carabillo M. 1994. Insulin synthesis in chick embryo retinas during development. *Neurochem Res* 19:821–825.
- Tesoriere G, Vento R, Calvaruso G, Taibi G, Giuliano M. 1992. Identification of insulin in chick embryo retina during development and its inhibitory effect on DNA synthesis. *J Neurochem* 58:1353–1359.
- Tesoriere G, Vento R, Morello V, Tomasino RM, Carabillo M, Lauricella M. 1995. Chick embryo retina development in vitro: the effect of insulin. *Neurochem Res* 20:803–813.
- Tetsuo M, Perlow MJ, Mishkin M, Markey SP. 1982. Light exposure reduces and pinealectomy virtually stops urinary excretion of 6-hydroxymelatonin by rhesus monkeys. *Endocrinology* 110:997–1003.
- Textorius O, Nilsson SE. 1987. Effects of intraocular irrigation with melatonin on the c-wave of the direct current electroretinogram and on the standing potential of the eye in albino rabbits. *Doc Ophthalmol* 65:97–111.
- Thelen U, Gerding H, Clemens S. 1997. Rhegmatogene Netzhautablösungen – Saisonale Variation der Häufigkeit. *Ophthalmologie* 94:638–641.
- Thermos K. 2003. Functional mapping of somatostatin receptors in the retina: a review. *Vision Res* 43:1805–1815.
- Thermos K, Bagnoli P, Epelbaum J, Hoyer D. 2006. The somatostatin sst(1) receptor: an autoreceptor for somatostatin in brain and retina? *Pharmacol Ther* 110:455–464.
- Thomas KB, Iuvone PM. 1991. Circadian rhythm of tryptophan hydroxylase activity in chicken retina. *Cell Mol Neurobiol* 11:511–527.
- Thomas KB, Tigges M, Iuvone PM. 1993. Melatonin synthesis and circadian tryptophan hydroxylase activity in chicken retina following destruction of serotonin immunoreactive amacrine and bipolar cells by kainic acid. *Brain Res* 601:303–307.
- Thomopoulos P, Pessac B. 1979. Insulin receptors in cultured mouse retinal cells. *Diabetologia* 16:275–279.
- Thompson CL, Bowes Rickman C, Shaw SJ, Ebright JN, Kelly U, Sancar A, Rickman DW. 2003. Expression of the blue-

- light receptor cryptochrome in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4515–4521.
- Tomi M, Terayama T, Isobe T, Egami F, Morito A, Kurachi M, Ohtsuki S, Kang YS, Terasaki T, Hosoya KI. 2006. Function and regulation of taurine transport at the inner blood-retinal barrier. *Microvasc Res* 73:100–106.
- Tornqvist K, Ehinger B. 1983. Glucagon immunoreactive neurons in the retina of different species. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 220:1–5.
- Tornqvist K, Ehinger B. 1988. Peptide immunoreactive neurons in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:680–686.
- Tornqvist K, Loren I, Hakanson R, Sundler F. 1981. Peptide-containing neurons in the chicken retina. *Exp Eye Res* 33:55–64.
- Tornqvist K, Uddman R, Sundler F, Ehinger B. 1982. Somatostatin and VIP neurons in the retina of different species. *Histochemistry* 76:137–152.
- Tosini G, Dirden JC. 2000. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett* 286:119–122.
- Tosini G, Fukuhara C. 2002. The mammalian retina as a clock. *Cell Tissue Res* 309:119–126.
- Tosini G, Menaker M. 1996. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 272:419–421.
- Tosini G, Menaker M. 1998. The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res* 789:221–228.
- Traverso V, Bush RA, Sieving PA, Deretic D. 2002. Retinal cAMP levels during the progression of retinal degeneration in rhodopsin P23H and S334ter transgenic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:1655–1661.
- Ueno Y, Ohba H, Yamazaki Y, Tokunaga F, Narita K, Hariyama T. 2005. Seasonal variation of chromophore composition in the eye of the Japanese dace, *Tribolodon hakonensis*. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191:1137–1142.
- Underwood H, Binkley S, Siopes T, Mosher K. 1984. Melatonin rhythms in the eyes, pineal bodies, and blood of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Gen Comp Endocrinol* 56:70–81.
- Valenciano AI, Alonso Gomez AL, Alonso Bedate M, Delgado MJ. 1997. Effect of constant and fluctuating temperature on daily melatonin production by eyecups from *Rana perezi*. *J Comp Physiol B* 167:221–228.
- Valenciano AI, Alonso Gomez AL, De Pedro N, Alonso Bedate M, Delgado MJ. 1994. Serotonin N-acetyltransferase activity as a target for temperature in the regulation of melatonin production by frog retina. *Pflugers Arch* 429:153–159.
- Valenciano AI, Alonso-Gomez AL, Iuvone PM. 1999. Diurnal rhythms of tryptophan hydroxylase activity in *Xenopus laevis* retina: opposing phases in photoreceptors and inner retinal neurons. *Neuroreport* 10:2131–2135.
- Valenciano AI, Corrochano S, de Pablo F, de la Villa P, de la Rosa EJ. 2006. Proinsulin/insulin is synthesized locally and prevents caspase- and cathepsin-mediated cell death in the embryonic mouse retina. *J Neurochem* 99:524–536.
- Van de Veerdonk FCG. 1967. Demonstration of melatonin in amphibia. *Curr Med Biol* 1:175–177.
- Vanecek J. 1988. Melatonin binding sites. *J Neurochem* 51:1436–1440.
- Vasilaki A, Gardette R, Epelbaum J, Thermos K. 2001. NADPH-diaphorase colocalization with somatostatin receptor subtypes sst2A and sst2B in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1600–1609.
- Vasilaki A, Georgoussi Z, Thermos K. 2003. Somatostatin receptors (sst2) are coupled to Go and modulate GTPase activity in the rabbit retina. *J Neurochem* 84:625–632.
- Vasilaki A, Mouratidou M, Schulz S, Thermos K. 2002. Somatostatin mediates nitric oxide production by activating sst(2) receptors in the rat retina. *Neuropharmacology* 43:899–909.
- Vento R, Giuliano M, Lauricella M, Carabillo M, Main H, Gerbino E, Tesoriere G. 1997. Differentiation of Y79 cells induced by prolonged exposure to insulin. *Mol Cell Biochem* 170:163–170.
- Vento R, Tesoriere G, Giuliano M, Calvaruso G, Lauricella M, Carabillo M. 1994. Synthesis of insulin and its effects in Y79 human retinoblastoma cells. *Exp Eye Res* 59:221–229.
- Vessey KA, Lencses KA, Rushforth DA, Hrubby VJ, Stell WK. 2005a. Glucagon receptor agonists and antagonists affect the growth of the chick eye: a role for glucagonergic regulation of emmetropization? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3922–3931.
- Vessey KA, Rushforth DA, Stell WK. 2005b. Glucagon- and secretin-related peptides differentially alter ocular growth and the development of form-deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3932–3942.
- Viggiano SR, Koskela TK, Klee GG, Samples JR, Arnce R, Rubaker RF. 1994. The effect of melatonin on aqueous humor flow in humans during the day. *Ophthalmology* 101:326–331.
- Vivien-Roels B, Pevet P, Dubois MP, Arendt J, Brown GM. 1981. Immunohistochemical evidence for the presence of melatonin in the pineal gland, the retina and the Harderian gland. *Cell Tissue Res* 217:105–115.
- Voisin P, Geffard M, Delaage M, Collin JP. 1982. Melatonin dans l'organe pinéal, la rétine et le plasma: Etude immunologique chez le pigeon. *Reprod Nutr Dev* 22:959–971.
- Voisin P, Namboodiri MA, Klein DC. 1984. Arylamine N-acetyltransferase and arylalkylamine N-acetyltransferase in the mammalian pineal gland. *J Biol Chem* 259:10913–10918.
- Vollrath L. 1981. *The Pineal Organ*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Vollrath L. 2002. Chronoendokrinologia – quo vadis? *Ann Anat* 184:583–593.
- Wagner HJ, Zeutzius I. 1987. Amacrine cells with neurotensin- and somatostatin-like immunoreactivities in three species of teleosts with different color vision. *Cell Tissue Res* 248:663–673.
- Wallman J, Turkel J, Trachtman J. 1978. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. *Science* 201:1249–1251.
- Watt CB, Glazebrook PA, Li HB. 1991. Coexistence of somatostatin and neurotensin in amacrine cells of the chicken retina. *Brain Res* 546:166–170.
- Watt CB, Florack VJ. 1994. A triple-label analysis demonstrating that enkephalin-, somatostatin- and neurotensin-like immunoreactivities are expressed by a single population of amacrine cells in the chicken retina. *Brain Res* 634:310–316.
- Wetzel RK, Eldred WD. 1997. Specialized neuropeptide Y- and glucagon-like immunoreactive amacrine cells in the peripheral retina of the turtle. *Vis Neurosci* 14:867–877.
- White BH, Mosher K, Binkley S. 1984. Daily profiles of N-acetyltransferase measured at a single time in rat pineal glands, retinas, and Harderian glands. *J Pineal Res* 1:129–137.
- White CA, Chalupa LM. 1991. Subgroup of alpha ganglion cells in the adult cat retina is immunoreactive for somatostatin. *J Comp Neurol* 304:1–13.
- White CA, Chalupa LM. 1992. Ontogeny of somatostatin immunoreactivity in the cat retina. *J Comp Neurol* 317:129–144.

- White CA, Chalupa LM, Johnson D, Brecha NC. 1990. Somatostatin-immunoreactive cells in the adult cat retina. *J Comp Neurol* 293:134–150.
- White MP, Fisher LJ. 1989. Effects of exogenous melatonin on circadian disc shedding in the albino rat retina. *Vision Res* 29:167–179.
- Wiechmann AF. 1996. Hydroxyindole-O-methyltransferase mRNA expression in a subpopulation of photoreceptors in the chicken retina. *J Pineal Res* 20:217–225.
- Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J. 1985. Localization of hydroxyindole-O-methyltransferase in the mammalian pineal gland and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:253–265.
- Wiechmann AF, Bok D, Horwitz J. 1986. Melatonin-binding in the frog retina: autoradiographic and biochemical analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:153–163.
- Wiechmann AF, Campbell LD, Defoe DM. 1999. Melatonin receptor RNA expression in *Xenopus* retina. *Brain Res Mol Brain Res* 63:297–303.
- Wiechmann AF, Craft CM. 1993. Localization of mRNA encoding the indolamine synthesizing enzyme, hydroxyindole-O-methyltransferase, in chicken pineal gland and retina by *in situ* hybridization. *Neurosci Lett* 150:207–211.
- Wiechmann AF, Font RL, Hollyfield JG. 1991. Idiopathic retinal degeneration in the dog: differential patterns of [<sup>3</sup>H]uridine incorporation and HIOMT-like immunoreactivity in surviving photoreceptors. *Exp Eye Res* 52:311–320.
- Wiechmann AF, Hollyfield JG. 1987. Localization of hydroxyindole-O-methyltransferase-like immunoreactivity in photoreceptors and cone bipolar cells in the human retina: a light and electron microscope study. *J Comp Neurol* 258:253–266.
- Wiechmann AF, Hollyfield JG. 1989. HIOMT-like immunoreactivity in the vertebrate retina: a species comparison. *Exp Eye Res* 49:1079–1095.
- Wiechmann AF, O'Steen WK. 1992. Melatonin increases photoreceptor susceptibility to light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:1894–1902.
- Wiechmann AF, Rada JA. 2003. Melatonin receptor expression in the cornea and sclera. *Exp Eye Res* 77:219–225.
- Wiechmann AF, Smith AR. 2001. Melatonin receptor RNA is expressed in photoreceptors and displays a diurnal rhythm in *Xenopus* retina. *Brain Res Mol Brain Res* 91:104–111.
- Wiechmann AF, Udin SB, Summers Rada JA. 2004. Localization of Mel1b melatonin receptor-like immunoreactivity in ocular tissues of *Xenopus laevis*. *Exp Eye Res* 79:585–594.
- Wiechmann AF, Vrieze MJ, Dighe R, Hu Y. 2003. Direct modulation of rod photoreceptor responsiveness through a Mel(1c) melatonin receptor in transgenic *Xenopus laevis* retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4522–4531.
- Wiechmann AF, Wirsig-Wiechmann CR. 1991. Localization and quantification of high-affinity melatonin binding sites in *Rana pipiens* retina. *J Pineal Res* 10:174–179.
- Wiechmann AF, Wirsig-Wiechmann CR. 1994. Melatonin receptor distribution in the brain and retina of a lizard, *Anolis carolinensis*. *Brain Behav Evol* 43:26–33.
- Wiechmann AF, Wirsig-Wiechmann CR. 2001. Melatonin receptor mRNA and protein expression in *Xenopus laevis* nonpigmented ciliary epithelial cells. *Exp Eye Res* 73:617–623.
- Wiechmann AF, Yang XL, Wu SM, Hollyfield JG. 1988. Melatonin enhances horizontal cell sensitivity in salamander retina. *Brain Res* 453:377–380.
- Wildsoet C, Eysen-Annann M, Brown B, Swann PG, Fletcher T. 1993. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 13:357–365.
- Williams DS, Fisher SK. 1987. Prevention of rod disk shedding by detachment from the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:184–187.
- Williamson DE, Eldred WD. 1989. Amacrine and ganglion cells with corticotropin-releasing-factor-like immunoreactivity in the turtle retina. *J Comp Neurol* 280:424–435.
- Williamson DE, Eldred WD. 1991. Synaptic organization of two types of amacrine cells with CRF-like immunoreactivity in the turtle retina. *Vis Neurosci* 6:257–269.
- Wirsig-Wiechmann CR, Wiechmann AF. 2002. Vole retina is a target for gonadotropin-releasing hormone. *Brain Res* 950:210–217.
- Wirz-Justice A, Da Prada M, Reme C. 1984. Circadian rhythm in rat retinal dopamine. *Neurosci Lett* 45:21–25.
- Witkovsky P. 2004. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108:17–40.
- Witkovsky P, Weisenberger E, LeSauter J, Yan L, Johnson M, Zhang DQ, McMahon D, Silver R. 2003. Cellular location and circadian rhythm of expression of the biological clock gene *Period 1* in the mouse retina. *J Neurosci* 23:7670–7676.
- Wu X, Reiter CE, Antonetti DA, Kimball SR, Jefferson LS, Gardner TW. 2004. Insulin promotes rat retinal neuronal cell survival in a p70S6K-dependent manner. *J Biol Chem* 279:9167–9175.
- Wulle I, Kirsch M, Wagner HJ. 1990. Cyclic changes in dopamine and DOPAC content, and tyrosine hydroxylase activity in the retina of a cichlid fish. *Brain Res* 515:163–167.
- Xiang Z, Jiang L, Kang Z. 2001. Transient expression of somatostatin mRNA in developing ganglion cell layers of rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 128:25–33.
- Yamada T, Basinger S. 1982. Biosynthesis of somatostatin-like immunoreactivity by frog retinas *in vitro*. *J Neurochem* 39:1539–1546.
- Yamada T, Marshak D, Basinger S, Walsh J, Morley J, Stell W. 1980. Somatostatin-like immunoreactivity in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:1691–1695.
- Yamaguchi K, Gaur VP, Spira AW, Turner JE. 1990. Cellular localization of somatostatin mRNA in rat retina. *Neuropeptides* 17:13–16.
- Yang CY, Lukasiewicz P, Maguire G, Werblin FS, Yazulla S. 1991. Amacrine cells in the tiger salamander retina: morphology, physiology, and neurotransmitter identification. *J Comp Neurol* 312:19–32.
- Yang CY, Yazulla S. 1986. Neuropeptide-like immunoreactive cells in the retina of the larval tiger salamander: attention to the symmetry of dendritic projections. *J Comp Neurol* 248:105–118.
- Yazulla S, Mosinger J, Zucker C. 1984. Two types of pyriform Ab amacrine cells in the goldfish retina: an EM analysis of [<sup>3</sup>H]GABA uptake and somatostatin-like immunoreactivity. *Brain Res* 321:352–356.
- Yeh HH, Olschowka JA. 1989. A system of corticotropin releasing factor-containing amacrine cells in the rat retina. *Neuroscience* 33:229–240.
- Yoshimura T, Suzuki Y, Makino E, Suzuki T, Kuroiwa A, Matsuda Y, Namikawa T, Ebihara S. 2000. Molecular analysis of avian circadian clock genes. *Brain Res Mol Brain Res* 78:207–215.
- Young RW. 1977. The daily rhythm of shedding and degradation of cone outer segment membranes in the lizard retina. *J Ultrastruct Res* 61:172–185.

- Young RW. 1978. The daily rhythm of shedding and degradation of rod and cone outer segment membranes in the chick retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:105–116.
- Yu HS, Chow PH, Tang PL, Pang SF. 1982. Effect of light and darkness on the in vitro release of N-acetylserotonin and melatonin by the retina of guinea pigs. *Neuroendocrinology* 34:265–268.
- Yu HS, Pang SF, Tang PL. 1981a. Increase in the level of retinal melatonin and persistence of its diurnal rhythm in rats after pinealectomy. *J Endocrinol* 91:477–481.
- Yu HS, Pang SF, Tang PL, Brown GM. 1981b. Persistence of circadian rhythms of melatonin and N-acetylserotonin in the serum of rats after pinealectomy. *Neuroendocrinology* 32:262–265.
- Yujnovsky I, Hirayama J, Doi M, Borrelli E, Sassone-Corsi P. 2006. Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:6386–6391.
- Zalutsky RA, Miller RF. 1990. The physiology of somatostatin in the rabbit retina. *J Neurosci* 10:383–393.
- Zaunreiter M, Brandstätter R, Goldschmid A. 1998a. Evidence for an endogenous clock in the retina of rainbow trout: I. Retinomotor movements, dopamine and melatonin. *Neuroreport* 9:1205–1209.
- Zaunreiter M, Brandstätter R, Goldschmid A. 1998b. Evidence for an endogenous clock in the retina of rainbow trout: II. Circadian rhythmicity of serotonin metabolism. *Neuroreport* 9:1475–1479.
- Zawilska JB. 1992. Melatonin in vertebrate retina: biosynthesis, receptors and functions. *Pol J Pharmacol Pharm* 44:627–654.
- Zawilska JB. 1994a. Stimulation of D4-like dopamine receptor suppresses serotonin N-acetyltransferase activity but does not phase-shift the circadian oscillator in chick retina. *Neurosci Lett* 179:107–110.
- Zawilska JB. 1994b. The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp Warsz* 54 Suppl:47–56.
- Zawilska JB, Bednarek A, Berezinska M, Nowak JZ. 2003a. Rhythmic changes in metabolism of dopamine in the chick retina: the importance of light versus biological clock. *J Neurochem* 84:717–724.
- Zawilska JB, Berezinska M, Rosiak J, Vivien-Roels B, Nowak JZ. 2003b. The relationship between melatonin and dopamine rhythms in the duck retina. *Neurosci Lett* 347:37–40.
- Zawilska JB, Berezinska M, Rosiak J, Vivien-Roels B, Skene DJ, Pevet P, Nowak JZ. 2003c. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the goose pineal gland, retina, and plasma. *Gen Comp Endocrinol* 134:296–302.
- Zawilska JB, Iuvone PM. 1992. Melatonin synthesis in chicken retina: effect of kainic acid-induced lesions on the diurnal rhythm and D2-dopamine receptor-mediated regulation of serotonin N-acetyltransferase activity. *Neurosci Lett* 135:71–74.
- Zawilska JB, Jarmak A, Woldan Tambor A, Nowak JZ. 1995. Light-induced suppression of nocturnal serotonin N-acetyltransferase activity in chick pineal gland and retina: a wavelength comparison. *J Pineal Res* 19:87–92.
- Zawilska JB, Nowak JZ. 1997. Dopamine D4-like receptors in vertebrate retina: does the retina offer a model for the D4-receptor analysis? *Pol J Pharmacol* 49:201–211.
- Zawilska JB, Rosiak J, Berezinska M, Nowak JZ. 2003d. L-745,870 suppresses the nighttime serotonin N-acetyltransferase activity in chick retina: in vivo evidence for agonist activity at D4-dopamine receptors. *J Neural Transm* 110:219–227.
- Zawilska JB, Rosiak J, Nowak JZ. 2000. Near-ultraviolet radiation suppresses melatonin synthesis in the chicken retina: a role of dopamine. *Life Sci* 67:2233–2246.
- Zhang DR, Gallagher M, Sladek CD, Yeh HH. 1990. Postnatal development of corticotropin releasing factor-like immunoreactive amacrine cells in the rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 51:185–194.
- Zhang D, Eldred WD. 1992. Colocalization of enkephalin-, glucagon-, and corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in GABAergic amacrine cells in turtle retina. *Brain Res* 596:46–57.
- Zhang DR, Yeh HH. 1990. Histogenesis of corticotropin releasing factor-like immunoreactive amacrine cells in the rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 53:194–199.
- Zhang D, Yeh HH. 1991. Corticotropin releasing factor-like immunoreactivity (CRF-LI) in horizontal cells of the developing rat retina. *Vis Neurosci* 6:383–391.
- Zhang DQ, Zhou T, Ruan GX, McMahon DG. 2005. Circadian rhythm of Period1 clock gene expression in NOS amacrine cells of the mouse retina. *Brain Res* 1050:101–109.
- Zhu H, Green CB. 2001. Three cryptochromes are rhythmically expressed in *Xenopus laevis* retinal photoreceptors. *Mol Vis* 7:210–215.
- Zhu H, LaRue S, Whiteley A, Steeves TD, Takahashi JS, Green CB. 2000. The *Xenopus* clock gene is constitutively expressed in retinal photoreceptors. *Brain Res Mol Brain Res* 75:303–308.
- Zhuang M, Wang Y, Steenhard BM, Besharse JC. 2000. Differential regulation of two period genes in the *Xenopus* eye. *Mol Brain Res* 82:52–64.
- Zylka MJ, Shearman LP, Levine JD, Jin X, Weaver DR, Reppert SM. 1998. Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron* 21:1115–1122.