

# Licht im Fokus

## Netzhautschäden bei Labornagern

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

Vorgelegt von: Anja Lohberger  
Matrikelnummer: 01345019

Wien, im August 2020

Betreuer:

Dr. rer. nat. Martin Glösmann

Gutachter:

Prof. Dr. Thomas Rüllicke

## Danksagung

An dieser Stelle darf ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. Martin Glösmann für die gute Betreuung dieser Arbeit, die konstruktive Kritik und vor allem die hilfreichen Ratschläge bedanken.

Mein Dank gilt auch den Professoren und Lehrenden der Veterinärmedizinischen Universität Wien für das vermittelte Fachwissen und die praktischen Anleitungen für die tägliche Praxis.

Herzlichen Dank an meine Familie, insbesondere an meine Eltern für die finanzielle Unterstützung, den motivierenden Beistand während meines Studiums und die Geduld beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Freunden und Bekannten bedanken, die mir während des Studiums hilfsbereit zur Seite gestanden haben und stets für mich da waren.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	I
1. Einleitung.....	1
2. Material und Methoden .....	3
3. Ergebnisse.....	5
3.1 Lichtbedingungen .....	8
Beleuchtungsschema und Beleuchtungsdauer .....	8
Lichtintensität.....	9
Lichtquellen .....	12
Spektrale Eigenschaften der Lichtquelle .....	13
Einfluss der Lichtbedingungen .....	15
3.2 Labortiere .....	20
Labortiere und Pigmentierung.....	20
Alter und Geschlecht .....	20
Lichtempfindlichkeit der Rattenstämme .....	23
3.3 Netzhautevaluierung .....	26
Evaluierung der Netzhautstruktur.....	26
Evaluierung der Netzhautfunktion .....	27
Evaluierung weiterer Parameter.....	28
Arten der Netzhautschädigung.....	29
4. Diskussion .....	37
4.1 Auswertung der Studien .....	37
4.2 Versuchsgruppen .....	40
4.3 Schädigungsgrade .....	42
4.4 Zusammenhang Beleuchtung und Schädigung .....	44
4.5 Ergebnisse der Studien .....	49
5. Ausblick .....	51
6. Zusammenfassung .....	52
7. Abstract .....	53
Abkürzungen .....	54
Literatur .....	56
Rechtsgrundlage.....	59
Abbildungsverzeichnis .....	60
Tabellenverzeichnis .....	61

## 1. Einleitung

Die Relevanz der Netzhautschädigung in der Labortierhaltung wurde schon früh erkannt. So befassen sich seit Mitte der 80er Jahre Studien mit dem Thema der lichtinduzierten Netzhautschädigung bei Labortieren. In der 8. Auflage des „*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*“ des National Research Council der National Academies in den USA (der *Guide*; ILAR 2011) werden umfangreiche Standards zur Haltung von Labortieren definiert. Es wird empfohlen photosensible Labornager bei 130-325 Lux zu halten (ILAR 2011). Diesen Empfehlungen für Belichtungsbedingungen in Tierhaltungsanlagen angeschlossen ist die Erwähnung wissenschaftlicher Arbeiten, die eine Netzhautschädigung, bereits bei den zur Haltung empfohlenen Lichtintensitäten belegen. Die Netzhautschäden treten dabei vor allem bei albinotischen Labornagern auf.

Labornager, wie beispielsweise Ratten, Mäuse und Hamster, sind dämmerungs- oder nachtaktiv. Ihre Netzhaut ist dementsprechend an geringe Lichtintensitäten angepasst. Vor allem Albinos sind im Gegensatz zu ihren pigmentierten Artgenossen noch lichtempfindlicher (Beaumont 2002 in ILAR 2011). Albino-Ratten bevorzugen zum Wohlfühlen beispielsweise eine Lichtintensität von weniger als 25 Lux (Schlingmann et al. 1993b in ILAR 2011) und junge Mäuse bevorzugen eine viel geringere Beleuchtung als adulte Tiere (Wax 1977 in ILAR 2011).

Für die Tierpflege scheinen ca. 400 Lux ausreichend zu sein und verursachen keine klinischen Anzeichen einer phototoxischen Retinopathie bei Albino-Ratten (Clough 1982 in ILAR 2011). Anhand von histologischen, morphometrischen und elektrophysiologischen Befunden liegt bereits eine Lichtintensität von 130-270 Lux in der Nähe des Schwellwerts der Netzhautschädigungen einzelner Albino-Ratten (Semple-Rowland und Dawson 1987 in ILAR 2011). Einige Richtlinien empfehlen zur Haltung von Labortieren eine Lichtintensität von nur 40 Lux in der Mitte des Käfigs (ILAR 2011). Außerdem ist zu beachten, dass die Lichtintensität in transparenten Käfigen innerhalb eines Käfigregals stark variieren kann und auch innerhalb des Käfigs Unterschiede vorliegen (Schlingmann et al. 1993a, Schlingmann et al. 1993b in ILAR 2011).

Obwohl die Auswirkungen von Licht auf die Netzhaut vorwiegend an Labortieren getestet werden, ist das Thema auch für die Netzhautgesundheit des Menschen von Bedeutung. Durch die zunehmende Digitalisierung und Nutzung von zum Beispiel mobilen Endgeräten

und durch langes Arbeiten am Computer verbringen die Menschen immer mehr Zeit vor dem Bildschirm. Im Hinblick darauf stellt sich die Frage, ob und inwiefern diese Art der Beleuchtung der Netzhaut schadet. Dies wird mithilfe von Labortiermodellen untersucht. So befassen sich manche Studien, wie beispielsweise Lin et al. 2017 mit der Phototoxizität der Smartphone-Beleuchtung für die Netzhaut.

Aus der sinnesphysiologischen Forschung ist bekannt, dass Lichtintensitäten über 200 Lux den Labornagern schaden. Auch aus Sicht des Tierschutzes und des Tierwohls sollte eine Vermeidung von unnötigem Stress, Angst, Schmerzen und Schäden für die Tiere angestrebt werden (§ 6 Tierversuchsgesetz 2012 (TVG 2012), BGBl. I Nr. 114/2012 idgF BGBl. I Nr. BGBl. I Nr. 76/2020 v. 09.08.2020). Aus diesem Grund sollte man Haltungsbedingungen im Tierraum anstreben, bei denen Netzhautschäden am Versuchstier vermieden werden.

Im Tierschutz- beziehungsweise Tierversuchsgesetz und auch im *Guide* wird eine tiergerechte Haltung von Labortieren angestrebt. Davon profitieren nicht nur die Tiere, sondern auch die Qualität der Forschungsergebnisse und die Reproduzierbarkeit. Denn „Happy animals make good science“ (Poole 1997).

Vor diesem Hintergrund wird in dieser Arbeit die Literatur zum Thema Retinaschädigung bei niedrigen Lichtintensitäten im Zeitraum 2011 bis 2019 untersucht und unter Berücksichtigung der vom National Research Council referierten Publikationen hinsichtlich folgender Aspekte analysiert:

- Welche **Lichtbedingungen** hinsichtlich Intensität, Dauer und Zyklus verwendeten die Studien?
- Welche **Labortierstämme** wurden für die Untersuchungen verwendet?
- Wie wurde die **Schädigung** der Netzhaut geprüft?
  - Wurde die **Struktur** der Netzhaut evaluiert?
  - Wurde die **Funktion** der Netzhaut untersucht?
  - Wurden **weitere Parameter**, wie biochemische oder molekulare Merkmale evaluiert?

Ziel dieser Arbeit war es, den derzeitigen Wissenstand zu lichtinduzierter Netzhautschädigung bei Labornagern unter üblichen Lichthaltungsbedingungen zu erheben, auszuwerten und zusammenzufassen.

## 2. Material und Methoden

In dieser Arbeit sollten ursprünglich publizierte Forschungsarbeiten berücksichtigt werden, die folgende Kriterien erfüllten:

- die Arbeiten untersuchten explizit durch Licht induzierte Netzhautschäden bei Labornagern (Ratten, Mäuse, Hamster)
- die Tiere wurden einem zyklischen Beleuchtungsschema mit wechselnden Hell- und Dunkelphasen ausgesetzt
- die in den Studien verwendeten Lichtintensitäten waren geringer als 1.000 Lux
- die Arbeiten erschienen im Zeitraum 2011-2019
- die Studien hatten die Untersuchung der Lichtwirkung auf die Netzhaut zum Inhalt.
- die untersuchten Tiere wurden nicht medikamentös oder nur mit Mydriatika, Anästhetika und Analgetika behandelt

Unter den oben angegebenen Kriterien ergab die Literatursuche fünf Studien (in Tabelle 1 dunkelblau hinterlegt). Daher wurden die Kriterien ausgeweitet, sodass auch Studien, die vor 2011 erschienen sind und Studien, die in thematischem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen, berücksichtigt wurden. Die im *Guide* referierten Publikationen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da diese bereits durch die Berücksichtigung des *Guides* in diese Arbeit mit eingeflossen sind. Somit ergab die Literatursuche insgesamt 24 Studien, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Die Literatursuche wurde mithilfe folgender Datenbanken durchgeführt:

- PubMed
- Web of Science
- Scopus
- CAB Abstracts
- Google Scholar

Es wurde nach den oben genannten Kriterien gesucht, jedoch hauptsächlich in englischer Sprache, unter Verwendung englischer Suchbegriffe. Die Suchbegriffe wurden einzeln verwendet oder wie in Abbildung 1 beispielhaft dargestellt mit den Boole'schen Operatoren ‚AND‘ oder ‚OR‘ miteinander verbunden.

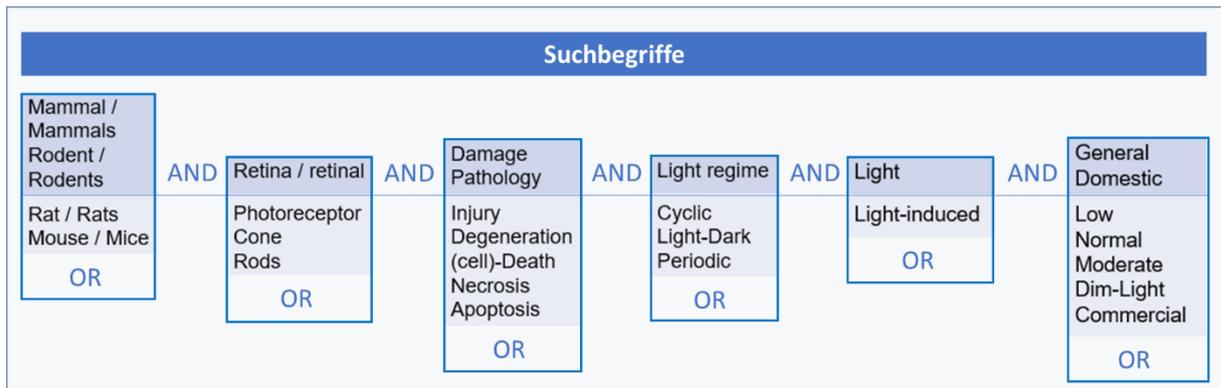


Abbildung 1 – Suchbegriffe und Suchstrategie (Beispiel)

Für die Literatursuche wurden die Suchbegriffe in Abbildung 1 innerhalb der Kästen mit ‚OR‘ und die Kästen untereinander mit ‚AND‘ verbunden.

Der Vergleich der Studien erfolgte tabellarisch mithilfe von Microsoft Excel. Hierfür wurden die Studien nach Autorennamen alphabetisch geordnet und für die Kriterien

- Tierart
- Belichtungsbedingungen
- Untersuchungsmethoden zur Bewertung der Netzhautschäden und
- Ergebnisse der Studien

die in den Studien angeführten Informationen eingepflegt.

So konnten die Gemeinsamkeiten und Unterschiede übersichtlich dargestellt werden und ermöglichten eine detaillierte Auswertung. Die wesentlichen Vergleichspunkte im Rahmen dieser Arbeit sind in Tabelle 1 dargestellt.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt ergab die Literaturrecherche 24 Studien im Zeitraum von 1998 bis 2019 (Abbildung 2).

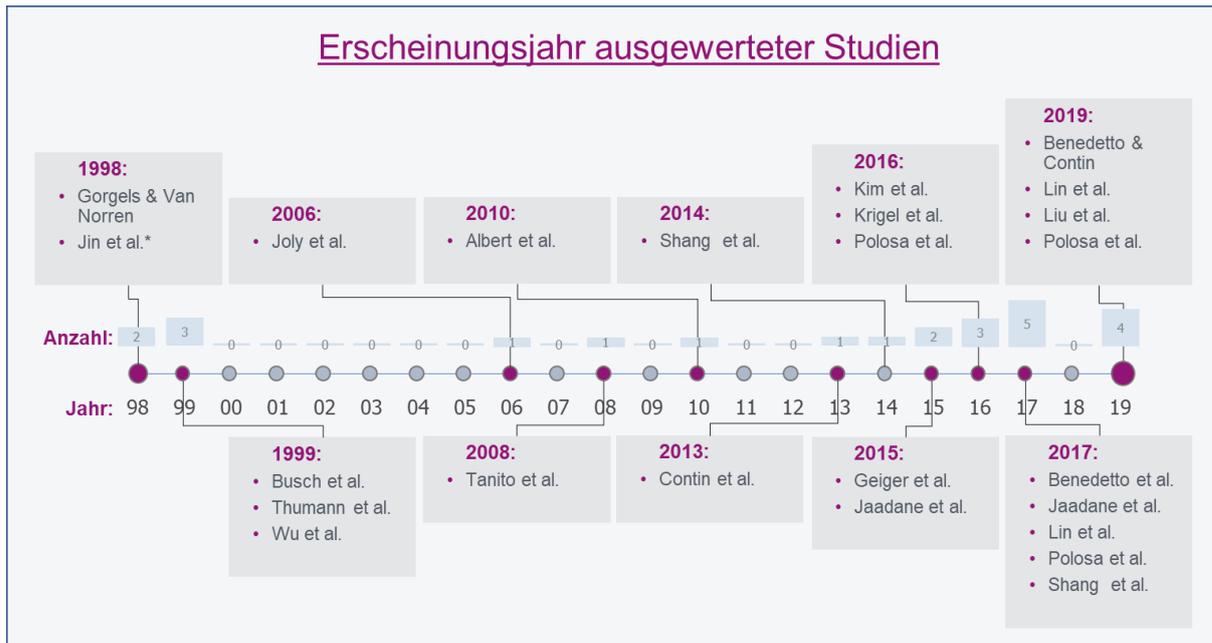


Abbildung 2 – Anzahl ausgewerteter Studien pro Erscheinungsjahr

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

Der Zeitstrahl in Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Studien über die Jahre. Um 1998 wurden einige Studien zum Thema lichtinduzierte Netzhautschädigung veröffentlicht. In den Jahren 2000 bis 2005 gab es keine für diese Arbeit relevanten Studien zu verzeichnen. Von 2006 bis 2014 wurden vereinzelt Studien veröffentlicht (Abbildung 2). Im Jahr 2011 wurde der „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ (2011) herausgegeben. Der Guide schließt insgesamt 22 Studien im Zeitraum von 1977 bis 2007 zum Thema lichtinduzierte Netzhautschädigung ein. Die darin enthaltenen Studien wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen, da diese bereits durch die Berücksichtigung des Guides mit in diese Arbeit eingeflossen sind. Ab 2015 war das Thema der lichtinduzierten Netzhautschädigung in der Literatur gegenwärtiger und die Anzahl der Studien umfasste bis 2019 insgesamt 14 Arbeiten (Abbildung 2).

Die Studien wurden hinsichtlich der verwendeten Lichtbedingungen (Beleuchtungsschema, Lichtintensität, Beleuchtungsdauer), Tierart (Stamm, Pigmentierung, Alter), Methoden zur Untersuchung der Netzhaut (z. B. Histologie, ERG) sowie der beschriebenen Schädigungsart (z. B. Nekrose, Apoptose) und Lokalisation der Schädigung in der Retina verglichen (Tabelle 1).

Nr.	Autor	Jahr	Tierart	Farbgenetik	Beleuchtungsschema	Lichtintensität [Lux] [J/cm <sup>2</sup> ]		Beleuchtungsdauer [d]	Untersuchungsmethoden	Art der Schädigung	Lokalisation der Schädigung
1	Albert et al.	2010	Ratte	a	LD	3.000	k. A.	30-180	AG, F, H, IF, OCT	Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	INL, ONL, IS, OS, RPE, BM
2	<b>Benedetto, Contini</b>	<b>2019</b>	<b>Ratte</b>	<b>a</b>	<b>LD, LL</b>	<b>200</b>	<b>k. A.</b>	<b>1-8</b>	<b>DZ, ERG, KM, SPM</b>	<b>Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress</b>	<b>ONL, OS</b>
3	Benedetto et al.	2017	Ratte	a	LL	200	k. A.	1-8	H, IF, IHC, TA, WB	Apoptose	GCL, INL, ONL, PR
4	Busch et al.	1999	Ratte	p	LD	k. A.	0,61-2565	0,07-63	EM, F, H	Netzhautdegeneration	PR, RPE
5	Contini et al.	2013	Ratte	a	LL	200	k. A.	0,5-10	DZ, H, TA, WB	Apoptose	ONL, OS
6	Geiger et al.	2015	Maus	p	LD	k. A.	7,2-108	0,007-10	ELISA, F, IF, OCT, PCR, TA	Apoptose	INL, ONL, IS, OS, RPE
7	Gorgels, Van Norren	1998	Ratte	a, p	LD	k. A.	0,8-1300	3	F, H	Netzhautdegeneration	ONL, IS, OS, RPE
8	Jaadane et al.	2017	Ratte	a	LL	2.000	4,14-20,9	0,02-1	EM, IHC, TA, WB	Nekrose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	PR, RPE
9	Jaadane et al.	2015	Ratte	a	LL	k. A.	34,2-453	0,25-3	EM, F, IHC, IP, TA, WB	Apoptose, Nekroptose, Nekrose, Oxidativer Stress	GCL, INL, ONL, IS, OS
10	Jin et al.*	1998	Ratte	a	LD	100-1.500	k. A.	3-28	EM, H	Netzhautdegeneration	PR, RPE
11	Joly et al.	2006	Ratte	a	LD	10.000	k. A.	1-60	ERG, H	Netzhautdegeneration	GCL, INL, OPL, ONL, IS, OS,
12	Kim et al.	2016	Maus	a	LD	1.000-6.000	k. A.	0,08-5	EM, ERG, H, IHC, TA	Apoptose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	ONL, IS, OS, RPE, BM
13	Krigel et al.	2016	Ratte	a, p	LD, LL	250-6.000	k. A.	8-30	ERG, H, IF, IHC, TA	Netzhautdegeneration	ONL, PR, RPE
14	<b>Lin et al.</b>	<b>2019</b>	<b>Ratte</b>	<b>p</b>	<b>LD</b>	<b>150</b>	<b>k. A.</b>	<b>7-21</b>	<b>AG, ERG, F, OCT</b>	<b>Apoptose, Netzhautdegeneration</b>	<b>IS, OS, RPE</b>
15	Lin et al.	2017	Ratte	p	LD	150	k. A.	14-28	AG, ERG, F, H, IHC, OCT, TA	Apoptose, Netzhautdegeneration	IS, OS, RPE
16	Liu et al.	2019	Ratte	a	LD	200	k. A.	14	EM, ERG, H, IHC	Apoptose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	ONL, IS, OS
17	Polosa et al.	2019	Ratte	a	LD	10.000	k. A.	1-14	ERG, H, IHC	Netzhautdegeneration	ONL, PR
18	Polosa et al.	2017	Ratte	p	LD	10.000	k. A.	6-14	ERG, H	Netzhautdegeneration	ONL, PR, RPE
19	Polosa et al.	2016	Ratte	a, p	LD	10.000	k. A.	6-14	ERG, H	Netzhautdegeneration	ONL, PR
20	Shang et al.	2017	Ratte	a	LD	k. A.	0,67-4,44	3-28	EM, ERG, H, IHC, ROS, TA, WB	Apoptose, Nekrose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	INL, ONL, IS, OS, RPE
21	<b>Shang et al.</b>	<b>2014</b>	<b>Ratte</b>	<b>a</b>	<b>LD</b>	<b>750</b>	<b>k. A.</b>	<b>3-28</b>	<b>EM, ERG, H, IHC, ROS, TA</b>	<b>Apoptose, Nekrose, Oxidativer Stress</b>	<b>INL, ONL, IS, OS</b>
22	Tanito et al.	2008	Ratte	a	LD	5.000	k. A.	8	H	Netzhautdegeneration	ONL
23	<b>Thumann et al.</b>	<b>1999</b>	<b>Hamster</b>	<b>p</b>	<b>LD</b>	<b>1.000</b>	<b>k. A.</b>	<b>0,5-30</b>	<b>EM</b>	<b>Netzhautdegeneration</b>	<b>OS, RPE, BM</b>
24	Wu et al.	1999	Ratte	a	LL	k. A.	0,69-1,38	0,125-0,25	EM, EP, TA	Apoptose	ONL, IS, OS

Tabelle 1 – Vergleich der Studien

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

In sechs dieser Studien (in Tabelle 1 fettgedruckt) wurde eine Lichtintensität von 150-1.000 Lux bei zyklischer Beleuchtung (LD) verwendet. Diese kommen den für die Labortierhaltung empfohlenen Lichtbedingungen von 130-325 Lux (ILAR 2011) am nächsten. Wie bereits erwähnt wurden auch Studien miteinbezogen, die nicht alle Kriterien berücksichtigen, jedoch in thematischem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen und sich aufgrund der Betrachtung bestimmter Einflüsse wie zum Beispiel Unterschiede in der Netzhautschädigung bei verschiedenen Rattenstämmen (Joly et al. 2006, Polosa et al. 2016), dem Einfluss der Wellenlänge in Bezug auf die Netzhautschädigung (Busch et al. 1999, Shang et al. 2017) oder der Art der Lichtquelle (Shang et al. 2014) als sinnvoll erweisen und weitere relevante Hinweise in Bezug auf die Netzhautschädigung liefern.

## 3.1 Lichtbedingungen

Unter Lichtbedingungen wurden in dieser Arbeit folgende Begriffe zusammengefasst:

- Beleuchtungsschema (Wechsel von Licht- und Dunkelphasen im Tagesablauf),
- Beleuchtungsdauer,
- Lichtintensität,
- Lichtquelle und
- Spektrale Eigenschaften der Lichtquelle.

### Beleuchtungsschema und Beleuchtungsdauer

In den einzelnen Studien kamen verschiedene Beleuchtungsschemata zur Anwendung, denen die Tiere über einen bestimmten Zeitraum ausgesetzt wurden. Dieser Zeitraum wurde als Beleuchtungsdauer bezeichnet.

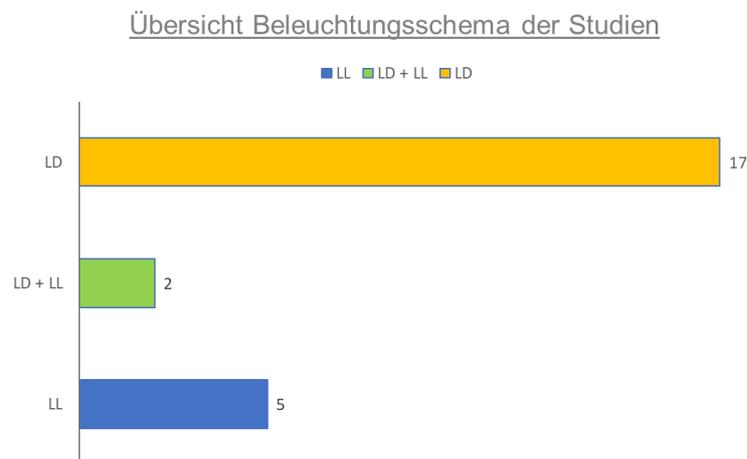


Abbildung 3 – Verwendete Beleuchtungsschemata

*LD – Licht-Dunkelphasen - zyklisch*  
*LL – Licht-Lichtphasen – konstant hell*

Während in 17 Studien eine zyklische Beleuchtung verwendet wurde, bei der sich Licht- und Dunkelphasen (LD) regelmäßig abwechselten, wurden die Tiere in fünf Studien konstant, das heißt dauerhaft durchgehend mit Licht (LL) beleuchtet (Abbildung 3). In zwei Studien wurden

eine Gruppe der Versuchstiere zyklisch (LD) und eine weitere Versuchstiergruppe konstant (LL) beleuchtet. Tabelle 2 gibt einen Überblick der Beleuchtungsschemata, die in den jeweiligen Studien verwendet wurden.

Beleuchtungsschemata			
Licht-Dunkel		Licht-Licht	Licht-Dunkel und Licht-Licht
Albert et al. 2010	Liu et al. 2019	Benedetto et al. 2017	Benedetto und Contin et al. 2019
Busch et al. 1999	Polosa et al. 2019	Contin et al. 2013	Krigel et al. 2016
Geiger et al. 2015	Polosa et al. 2017	Jadane et al. 2017	-
Gorgels, Van Norren 1998	Polosa et al. 2016	Jadane et al. 2015	-
Jin et al.* 1998	Shang et al. 2017	Wu et al. 1999	-
Joly et al. 2006	Shang et al. 2014	-	-
Kim et al. 2016	Tanito et al. 2008	-	-
Lin et al. 2019	Thumann et al. 1999	-	-
Lin et al. 2017	-	-	-

Tabelle 2 – Beleuchtungsschemata der Studien

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

### Lichtintensität

In acht von 24 Studien wurden Lichtintensitäten von bis zu 1.000 Lux verwendet (Tabelle 1). Um eine genauere Vorstellung der Helligkeit der Lichtintensitäten zu bekommen, wurden in Tabelle 3 einige alltägliche Beispiele aufgelistet. Diese Lichtintensität von 1.000 Lux entspricht bereits der doppelten Lichtintensität von 500 Lux, die in der ÖNORM EN 12464-1 von 2011 für Lesen und Schreiben am Arbeitsplatz empfohlen wird (Tabelle 3).

Lux	Beispiel
0,001	Sterne ohne Mond <sup>(1)</sup>
0,2	Vollmond <sup>(1)</sup>
1	Kerze ca. 1 Meter entfernt <sup>(2)</sup>
1-16	Straßenbeleuchtung <sup>(1)</sup>
3	Farbensehen <sup>(1)</sup>
500	Lesen & Schreiben <sup>(3)</sup>
1.000	Bedecker Himmel <sup>(1)</sup>
5.500	Wintersonne <sup>(1)</sup>
100.000	Sommersonne <sup>(1)</sup>

*Tabelle 3 – Lichtintensitäten in verschiedenen Alltagssituationen*

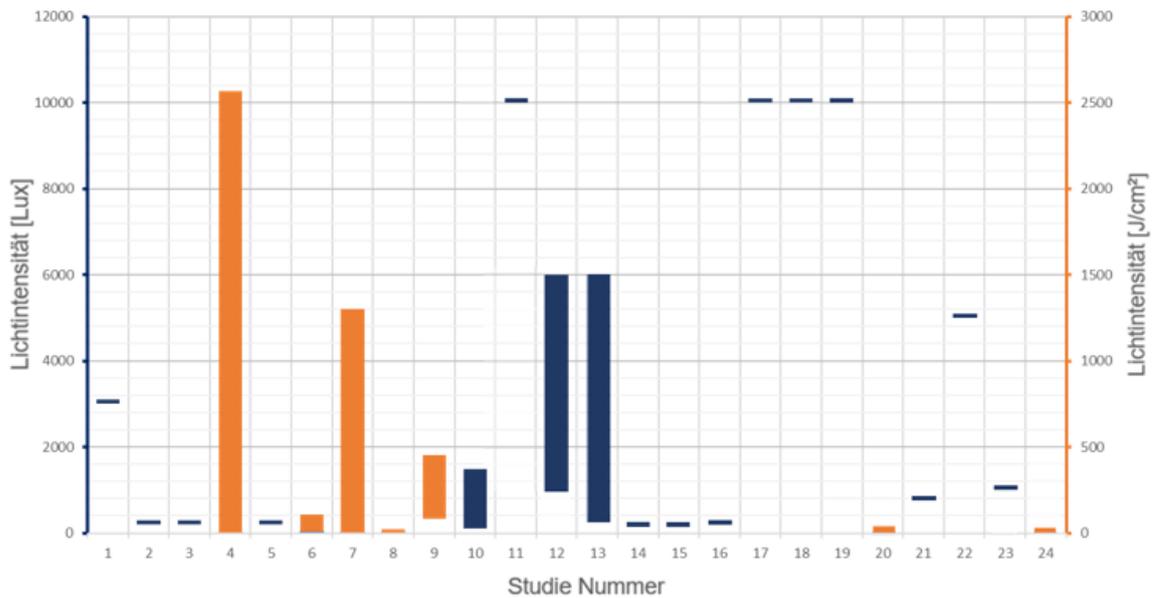
<sup>(1)</sup> Eichler 2007

<sup>(2)</sup> ISOLED [http://neu.isoled.at/fileadmin/files/pdf/isoled\\_wissen\\_photometrische\\_groessen.pdf](http://neu.isoled.at/fileadmin/files/pdf/isoled_wissen_photometrische_groessen.pdf)  
(Zugriff 15.08.2020)

<sup>(3)</sup> ÖNORM EN 12464-1: 2011-07

In sechs dieser neun Studien wurde eine Lichtintensität von maximal 200 Lux verwendet. Diese Lichtintensität von 200 Lux entspricht etwa der 67-fachen Lichtintensität, die das menschliche Auge für das Erkennen von Farben benötigt (Eichler 2007) und liegt im Rahmen der zur Haltung von Laborratten empfohlenen Lichtintensität von 130-325 Lux (ILAR 2011). Jedoch konnten bereits bei 200 Lux die ersten Veränderungen in der Netzhaut festgestellt werden (Benedetto und Contin 2019, Liu et al. 2019). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die verwendeten Lichtintensitäten in den jeweiligen Studien.

### Verwendete Lichtintensitäten



Nr.	Studie	Nr.	Studie	Nr.	Studie	Nr.	Studie	Nr.	Studie	Nr.	Studie
1	Albert et al. 2010	5	Contin et al. 2013	9	Jaadane et al. 2015	13	Krigel et al. 2016	17	Polosa et al. 2019	21	Shang et al. 2014
2	Benedetto, Contin 2019	6	Geiger et al. 2015	10	Jin et al.* 1998	14	Lin et al. 2019	18	Polosa et al. 2017	22	Tanito et al. 2008
3	Benedetto et al. 2017	7	Gorgels, Van Norren 1998	11	Joly et al. 2006	15	Lin et al. 2017	19	Polosa et al. 2016	23	Thumann et al. 1999
4	Busch et al. 1999	8	Jaadane et al. 2017	12	Kim et al. 2016	16	Liu et al. 2019	20	Shang et al. 2017	24	Wu et al. 1999

Abbildung 4 – Verwendete Lichtintensitäten

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

In manchen Studien wurde die verwendete Lichtintensität in  $J/cm^2$  angegeben. Aufgrund nicht angegebener Parameter, wie beispielsweise dem exakten Lichtspektrum der Lichtquelle mit der Energie der jeweiligen Spektralfarbe oder den Abständen von Lichtquelle zur Netzhaut der Labortiere, wurde auf eine Umrechnung von  $J/cm^2$  in Lux verzichtet. In Abbildung 4 wurden daher die in  $J/cm^2$  angegebenen Lichtintensitäten orange und die Lichtintensitäten in Lux blau dargestellt. Die verwendeten Lichtintensitäten sind in der Abbildung mit Strichen oder wenn es sich um Bereiche handelt mit Balken angegeben.

## Lichtquellen

In den einzelnen Studien wurden unterschiedliche Lichtquellen verwendet. Am häufigsten wurden Leuchtdioden (LED) mit 34 % und Kompaktleuchtstoffröhren (CFL) mit 4 % eingesetzt. Bei 25 % der Studien wurden keine Angaben zu den Lichtquellen gemacht (Abbildung 5).

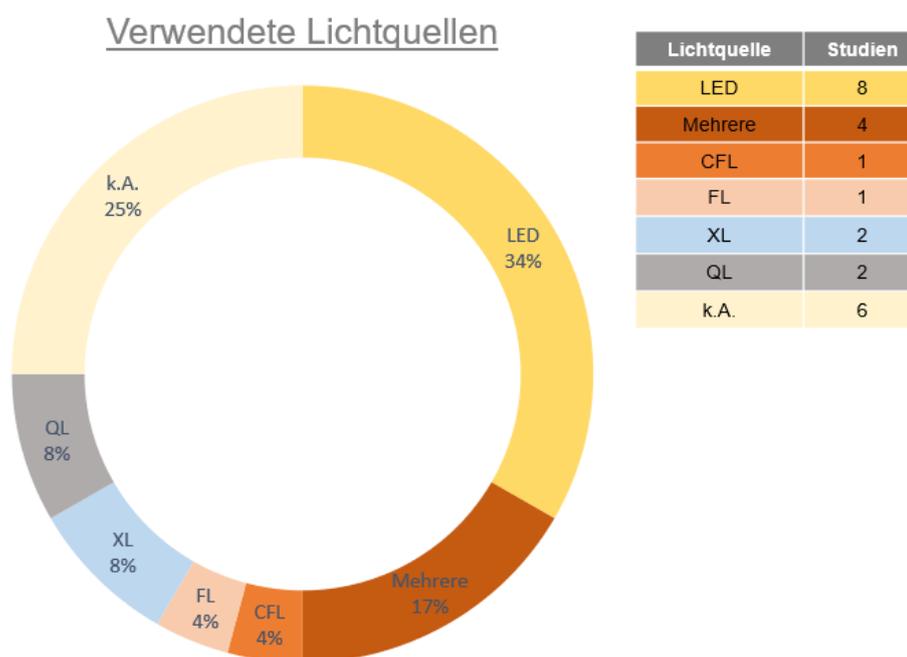


Abbildung 5 – Verwendete Lichtquellen

Quecksilberlampen (QL) und Xenon-Leuchtmittel (XL) wurden in jeweils zwei Studien verwendet. Dies entspricht jeweils 8 % der Studien. Fluoreszierende Leuchtstofflampen (FL) wurden in einer Studie (4 %) verwendet. In vier Studien wurden mehrere verschiedene Lichtquellen eingesetzt. Als einzige Studie verwendete Krigel et al. 2016 neben LED und CFL auch CCFL Leuchtmittel (Abbildung 6).

## Studien mit mehreren Lichtquellen

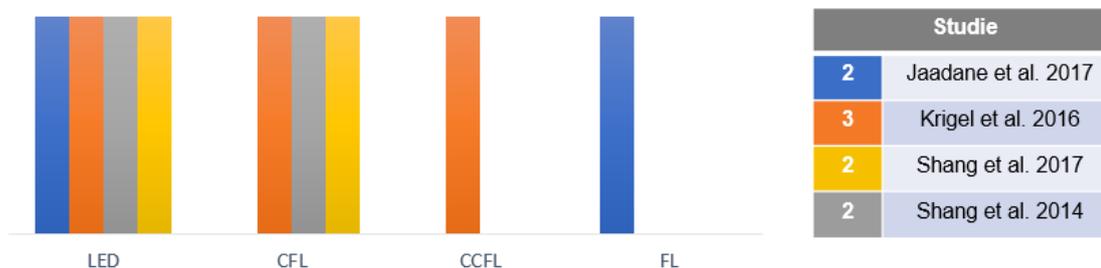


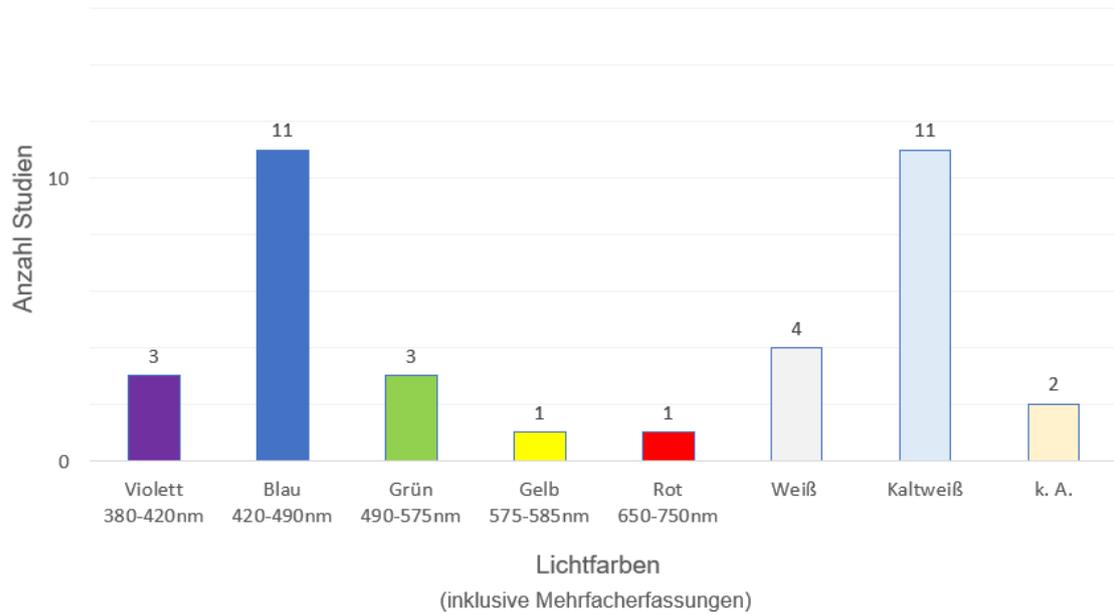
Abbildung 6 – Studien mit mehreren verschiedenen Lichtquellen

Die Studien von Jaadane et al. 2017, Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017 verwendeten jeweils zwei Lichtquellen. Bei Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017 wurden LED und CFL Lichtquellen verwendet, bei Jaadane et al. 2017 kamen neben LED auch FL zum Einsatz (Abbildung 6).

### Spektrale Eigenschaften der Lichtquelle

In einigen Studien wurden die Versuchstiere mit verschiedenen Lichtfarben, das heißt bestimmten Wellenlängen oder Wellenlängenbereichen des gesamten sichtbaren Lichtspektrums, beleuchtet. Andere, wie zum Beispiel Liu et al. 2019 veränderten die Intensität einzelner Wellenlängen des Lichtspektrums und reduzierten so den Blau-Anteil des gesamten Spektrums. In diesem Fall wurde die Auswirkung von Lichtspektrums mit hohem und geringem Blau-Anteil verglichen. Am häufigsten wurde die Auswirkung von blauem Licht und kaltweißem Licht untersucht (Abbildung 7 oben). Es wurden auch die Lichtfarben Grün, Violett, Gelb und Rot eingesetzt. In den beiden Studien Tanito et al. 2008 und Thumann et al. 1999 wurden nur Angaben zur Lichtintensität, aber keine zur Wellenlänge des verwendeten Lichtes gemacht (Abbildung 7 unten).

## Verschiedene Lichtfarben



Studie	Farbe	Studie	Farbe	Studie	Farbe
Albert et al. 2010	Kaltweiß	Jaadane et al. 2015	Kaltweiß, Grün, Blau	Polosa et al. 2019	Weiß
Benedetto, Contin 2019	Kaltweiß	Jin et al.* 1998	Weiß	Polosa et al. 2017	Weiß
Benedetto et al. 2017	Kaltweiß	Joly et al. 2006	Kaltweiß	Polosa et al. 2016	Weiß
Busch et al. 1999	Blau, Violett	Kim et al. 2016	Blau	Shang et al. 2017	Kaltweiß, Blau, Grün, Rot
Contin et al. 2013	Kaltweiß	Krigel et al. 2016	Kaltweiß, Grün, Blau	Shang et al. 2014	Kaltweiß, Gelb, Blau
Geiger et al. 2015	Violett	Lin et al. 2019	Blau	Tanito et al. 2008	k. A.
Gorgels, Van Norren 1998	Blau, Violett	Lin et al. 2017	Blau	Thumann et al. 1999	k. A.
Jaadane et al. 2017	Kaltweiß	Liu et al. 2019	Kaltweiß, Blau	Wu et al. 1999	Blau

Abbildung 7 – Lichtfarben der verwendeten Lichtquellen

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

In Abbildung 7 sind die in der jeweiligen Studie verwendeten Lichtfarben dargestellt. In dieser Abbildung wurden Studien, bei denen mehrere Lichtfarben verwendet wurden, mehrfach berücksichtigt. Sieben Studien geben die im Experiment verwendete Wellenlänge an, während andere Studien Wellenlängenbereiche für die Beleuchtung der Versuchstiere angeben. Tabelle 4 zeigt die zwölf Studien bei denen verschiedene Wellenlängen beziehungsweise Wellenlängenbereiche verwendet wurden.

Autor	Jahr	Wellenlänge in nm	Lichtfarbe
Busch et al.	1999	380, 470	Violett, Blau
Geiger et al.	2015	410	Violett
Gorgels, Van Norren	1998	380, 470	Violett, Blau
Jaadane et al.	2015	460-600, 449, 467, 473, 507	Weiß, Grün, Blau
Kim et al.	2016	460	Blau
Krigel et al.	2016	455-465, 520-535	Blau, Grün, Weiß
Lin et al.	2017	460	Blau
Lin et al.	2019	460	Blau
Liu et al.	2019	440 (Peak)	Weiß mit Peak bei 440nm
Shang et al.	2014	460, 350-730, 350-750, 400-750	Blau, Gelb, Weiß
Shang et al.	2017	460, 530, 620	Blau, Grün, Rot
Wu et al.	1999	400-480	Blau

*Tabelle 4 – Wellenlänge und Wellenlängenbereiche [nm]*

### Einfluss der Lichtbedingungen

Alle ausgewerteten Studien belegen einen Zusammenhang von Lichtintensität, Beleuchtungsdauer und Netzhautschädigung. So war in der Studie Benedetto et al. 2017 eine kurze konstante Beleuchtungsdauer von einem Tag (24LL) bei geringer Lichtintensität von 200 Lux weniger schädlich als eine lange Beleuchtungsdauer von vier oder sechs Tagen bei derselben Lichtintensität (Benedetto et al. 2017).

In der Studie Benedetto et al. 2017 zeigten albinotische Wistar Ratten die ersten Netzhautschäden nach vier Tagen bei konstanter Beleuchtung (200 Lux) mit weißen LEDs (400-750 nm). Konstantes Licht mit einer Lichtintensität von 200 Lux verursachte über mehrere Tage einen Umbau der Netzhaut und Apoptose (Benedetto et al. 2017).

Bei zyklischer Beleuchtung in einem Tag-Nacht-Rhythmus, von 12 h Licht und 12 h Dunkel (12L12D) bei geringer Lichtintensität von 200 Lux über einen Zeitraum von acht Tagen traten bei den Wistar Ratten in der Studie Benedetto und Contin et al. 2019 keine Netzhautschäden auf. Allerdings waren bereits nach acht Tagen bei zyklischer Beleuchtung und geringer Verlängerung der Lichtphase auf 14 h pro Tag (14L10D) Schäden zu verzeichnen (Benedetto und Contin 2019). Bei konstanter Beleuchtung (LL) mit 200 Lux wurden die ersten Schäden schon nach vier Tagen sichtbar (Benedetto und Contin 2019). Oxidativer Stress wurde in der Netzhaut der Wistar Ratten nach fünf Tagen bei einer konstanten LED-Beleuchtung mit einer Lichtintensität von 200 Lux in der ONL und dementsprechend in den Photorezeptoren nachgewiesen. Dies deutet auf eine Beteiligung oxidativer Reaktionen an Prozessen der lichtinduzierten Netzhautschädigung unter geringen Lichtintensitäten (200 Lux) hin (Benedetto und Contin 2019).

Bei Verwendung einer blauen (460 nm) Lichtquelle (LED) können wie bei Lin et al. 2017 bereits bei einer Lichtintensität von 150 Lux und 0,5 h täglicher zyklischer Beleuchtung mit blauem Licht nach 28 Tagen leichte Netzhautschäden entstehen. Bei einer täglichen Blaulichtexposition von 1 h und 3 h zeigte die Angiographie der Netzhaut der Brown Norway Ratten nach 14 und 28 Tagen Läsionen der Gefäße (Lin et al. 2017). Die tägliche Exposition von 3 h blauem LED-Licht führte bei Lin et al. 2017 nach 14 und 28 Tagen zu schweren Netzhautschäden, einer Schädigung der Netzhautneuronen, RPE-Zelldeformation, allgemeiner Netzhautdegeneration und Netzhautatrophie. Das ERG zeigte einen signifikanten Abfall der Amplituden der a- und b-Wellen der Gruppen bei 0,5 h, 1 h und 3 h täglicher Blaulichtexposition über einen Zeitraum von 28 Tagen (Lin et al. 2017).

In der Studie von Lin et al. 2019 wurden die Brown Norway Ratten über einen Zeitraum von sieben, 14 oder 21 Tagen einer zyklischen Beleuchtung (3L21D) von täglich 3 h blauem (460 nm) LED-Licht ausgesetzt. In der Funduskopie zeigte sich nach sieben Tagen bei täglich dreistündiger Blaulichtexposition ein kleiner weißer Fleck, der sich nach 14 Tagen deutlich abgrenzte und nach 21 Tagen vergrößerte (Lin et al. 2019). Die Ergebnisse der Angiographie zeigten an Tag 21 eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäße. Die gesamte

Netzhautdicke, die Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren und das RPE waren nach 21 Tagen signifikant verringert. Im ERG zeigte sich wie bei Lin et al. 2017 eine Abnahme der Amplitude der a- und b- Wellen, was auf eine verringerte Transduktionsfähigkeit der Neuronen schließen lässt (Lin et al. 2019).

Auch bei albinotischen Sprague Dawley Ratten führte die konstante Beleuchtung von blauem Licht (400-480 nm) über 3 h oder 6 h bei einer Lichtintensität von 0,64 W/m<sup>2</sup> zu einer Netzhautschädigung und Apoptose (Wu et al. 1999). Bei Tieren, die 24 h nach der Blaulichtexposition untersucht wurden, wurden stärkere Netzhautschäden festgestellt als bei denen, die direkt oder kurz nach der Beleuchtung untersucht wurden (Wu et al. 1999). Demnach ist nicht nur die Beleuchtungsdauer, Lichtintensität und Lichtfarbe entscheidend, sondern auch der Zeitpunkt der Untersuchung nach der Lichtexposition.

Die Auswirkung von blauem Licht und die Verwendung verschiedener Lichtquellen wurde an Albino-Ratten in der Studie Krigel et al. 2016 untersucht. Albinotische Wistar Ratten zeigten sowohl nach 24 h konstanter Beleuchtung als auch nach achttägiger zyklischer Beleuchtung mit blauem (455-465 nm) LED-Licht und einer Lichtintensität von 500 Lux Netzhautschäden. Nach der bei Krigel et al. 2016 beschriebenen Netzhautschädigung, verursachte die konstante Beleuchtung 24LL einen massiveren Netzhautschaden als die zyklische Beleuchtung nach acht Tagen bei Wistar Ratten. Kaltweißes LED-Licht (6300 K) mit einem höheren Blaulichtanteil führte sowohl bei konstanter (24LL) als auch bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) über 28 Tage zu Netzhautschäden bei Wistar Ratten. Im Gegensatz dazu verursachte das weiße Licht der CFL (500 Lux) weder bei zyklischer Beleuchtung (12L12D, 28 Tage) noch bei konstanter Beleuchtung (24LL) eine Netzhautschädigung bei Long Evans und Wistar Ratten. Erst bei einer Lichtintensität von 6.000 Lux und 24LL wiesen die beiden Rattenstämme bei der Beleuchtung mit einer weißen CFL eine Netzhautschädigung auf. Wie bei Krigel et al. 2016 wurden auch in der Studie Shang et al. 2014 verschiedene Lichtquellen und Lichtfarben in Bezug auf die Netzhautschädigung bei Albino-Ratten untersucht. Albinotische Sprague Dawley Ratten wurden bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit einer blauen (460 nm), weißen (400-750 nm) LED oder einer gelben (350-730 nm) oder weißen (350-750 nm) CFL über drei, neun und 28 Tage einer Lichtintensität von 750 Lux ausgesetzt (Shang et al. 2014). Nach drei Tagen wiesen Ratten, die blauem oder weißem LED-Licht ausgesetzt waren Netzhautschäden auf, während die Tiere unter CFL-Beleuchtung noch keine Netzhautschäden zeigten (Shang et al. 2014).

Nach neun Tagen bei 750 Lux wurden bei der Beleuchtung mit weißem CFL-Licht und nach 28 Tagen bei der Beleuchtung mit gelben CFL-Licht Netzhautschäden beobachtet (Shang et al. 2014).

Die Studien Krigel et al. 2016 und Shang et al. 2014 zeigen, dass auch die Art der Lichtquelle von Bedeutung ist. So verursachten LEDs einen größeren Schaden in der Netzhaut von Albino-Ratten als beispielsweise CFL Lichtquellen (Krigel et al. 2016, Shang et al. 2014).

In der Studie von Liu et al. 2019 wurde die Auswirkung des Blau-Lichtanteils in weißem Licht auf die Netzhaut an Sprague Dawley Ratten bei einer zyklischen Beleuchtung von 12L12D und einer Lichtintensität von 200 Lux untersucht. Mithilfe eines Blaulicht-Filters wurde die Wellenlänge 440 nm (blau, Bandbreite 20 nm) aus dem Spektrum der weißen LED zu 40 %, 60 % und 80 % abgeschirmt. Nach 14 Tagen bei 200 Lux (12L12D) und ungefiltertem weißen LED-Licht wurden oxidativer Stress und Apoptose in der Netzhaut der Sprague Dawley Ratten nachgewiesen. Das ERG zeigte einen Funktionsverlust der Netzhaut bei der Gruppe ohne Blaulicht-Filter und derjenigen mit 40%iger Abschirmung nach LED-Belichtung (Liu et al. 2019). Die Zellfunktion konnte jedoch teilweise nach zwei Wochen Dunkeladaption wiederhergestellt werden. Das bedeutet, dass eine Regeneration der Zellen möglich war. Bei den Gruppen mit einer 60%igen und 80%igen Abschirmung der Wellenlänge von 440 nm (Bandbreite 20 nm) und einer zyklischen Beleuchtung von 200 Lux wurden in der Studie Liu et al. 2019 keine Netzhautschäden festgestellt. Das heißt, die Abschirmung von 60 % des blauen Lichts kann die Netzhaut vor lichtinduzierten Schäden durch LED-Beleuchtung schützen (Liu et al. 2019).

Der blaue Bestandteil des weißen Lichts bei LED-Leuchtmitteln kann demnach, wie Krigel et al. 2016 und Liu et al. 2019 zeigten, phototoxische Netzhautschäden zur Folge haben.

Auch bei Albino-Mäusen führte eine tägliche zwei-stündige Beleuchtung (1.000 Lux) mit blauem Licht (460 nm) bei ansonsten zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit einer LED-Lichtquelle zu Netzhautschäden (Kim et al. 2016). Zudem schadet nicht nur blaues, sondern auch violettes Licht der Netzhaut (Gorgels und van Norren 1998).

In der Studie Gorgels und van Norren 1998 wiesen albinotische Wistar und pigmentierte Long Evans Ratten eine ähnlich starke Netzhautschädigung bei konstanter Beleuchtung über 4-7 min mit violetterem (380 nm) und 50-60 min mit blauem (470 nm) Licht auf. Die ERG-Ergebnisse der Sprague Dawley Ratten in der Studie Shang et al. 2017 zeigten weniger funktionelle Netzhautschäden bei Tiergruppen, die mit rotem (620 nm, 102,7  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) oder grünem (530 nm, 102,8  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) LED-Licht beleuchtet wurden als die Ratten der blauen (460 nm, 102,3  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) LED-Gruppe (Shang et al. 2017).

## 3.2 Labortiere

### Labortiere und Pigmentierung

In 21 von 24 Studien wurden Ratten verwendet. Zwei Studien, Geiger et al. 2015 und Kim et al. 2016, verwendeten Mäuse und eine Studie, Thumann et al. 1999, syrische Goldhamster (Tabelle 5). Bei den Studien mit Ratten kamen vorwiegend (81 %) Albinos zum Einsatz. Bei den Studien mit Mäusen waren 50 % der Tiere Albinos.

In den Studien mit Laborratten wurden hauptsächlich Albino-Ratten, wie Sprague Dawley (zehn Studien) und Wistar (acht Studien), aber auch Lewis Ratten (eine Studie) untersucht (Tabelle 5). Bei den pigmentierten Ratten kamen in fünf Studien Long Evans und in drei Studien Brown Norway Ratten zum Einsatz. Bei drei Studien, Albert et al. 2010, Gorgels und Van Norren 1998 und Krigel et al. 2016, wurden jeweils zwei Rattenstämme und bei der Studie Polosa et al. 2016 vier Rattenstämme miteinander verglichen (Tabelle 5).

Autor	Jahr	Tierart	Farbgenetik	Stamm	Autor	Jahr	Tierart	Farbgenetik	Stamm
Albert et al.	2010	Ratte	a	SD, W	Krigel et al.	2016	Ratte	a, p	W, LE
Benedetto, Contin	2019	Ratte	a	W	Lin et al.	2019	Ratte	p	BN
Benedetto et al.	2017	Ratte	a	W	Lin et al.	2017	Ratte	p	BN
Busch et al.	1999	Ratte	p	LE	Liu et al.	2019	Ratte	a	SD
Contin et al.	2013	Ratte	a	W	Polosa et al.	2019	Ratte	a	SD
Geiger et al.	2015	Maus	p	129S6, C57BL6, (R91W;NRL-/-)	Polosa et al.	2017	Ratte	p	LE
Gorgels, Van Norren	1998	Ratte	a, p	W, LE	Polosa et al.	2016	Ratte	a, p	LW, SD, BN, LE
Jaadane et al.	2017	Ratte	a	W	Shang et al.	2017	Ratte	a	SD
Jaadane et al.	2015	Ratte	a	W	Shang et al.	2014	Ratte	a	SD
Jin et al.*	1998	Ratte	a	SD	Tanito et al.	2008	Ratte	a	SD
Joly et al.	2006	Ratte	a	SD	Thumann et al.	1999	Hamster	p	Syrische Goldhamster
Kim et al.	2016	Maus	a	BALB/c	Wu et al.	1999	Ratte	a	SD

Tabelle 5 – Labortierstämme der Studien

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

### Alter und Geschlecht

In den Studien wurden Versuchstiere unterschiedlichen Alters und Geschlechts verwendet. Es wurden sowohl juvenile als auch adulte Labortiere eingesetzt. Bei den Ratten waren die jüngsten Tiere zwei Wochen und die ältesten Tiere 19 Wochen alt (Tabelle 6).

Studie	Alter in Wochen	Geschlecht
Albert et al. 2010	12	weiblich
Benedetto, Contin 2019	12-15	k.A.
Benedetto et al. 2017	12-15	männlich
Busch et al. 1999	9-19	männlich
Contin et al. 2013	12-15	männlich
Geiger et al. 2015	6-8	k.A.
Gorgels, Van Norren 1998	9-13	männlich
Jaadane et al. 2017	6	männlich
Jaadane et al. 2015	6	männlich
Jin et al.* 1998	8-10	weiblich
Joly et al. 2006	2-5	weiblich, Würfe
Kim et al. 2016	7	männlich
Krigel et al. 2016	8	k.A.
Lin et al. 2019	250-300g, (12-15)* <sup>2</sup>	k.A.
Lin et al. 2017	300-350g, (>15)* <sup>2</sup>	männlich
Liu et al. 2019	6	männlich
Polosa et al. 2019	2-4, 9-11	weiblich, Würfe
Polosa et al. 2017	2-17	weiblich, Würfe
Polosa et al. 2016	2-4, 9-10	weiblich, Würfe
Shang et al. 2014	8	männlich
Shang et al. 2017	8	männlich
Tanito et al. 2008	adult	k.A.
Thumann et al. 1999	9	k.A.
Wu et al. 1999	170-180g, (7-9)* <sup>3</sup>	weiblich

Tabelle 6 – Alter und Geschlecht der Labortiere

(..) Angabe nach Studie; \* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden;  
<sup>\*2</sup> Alter nach Growth Chart BN von Charles River, (Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/brown-norway-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020));  
<sup>\*3</sup> Alter nach Growth Chart SD von Charles River, (Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/sas-sprague-dawley-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020);  
 „weiblich, Würfe“ – Verwendung weiblicher Muttertiere und deren Würfe, ohne Nennung der Geschlechter

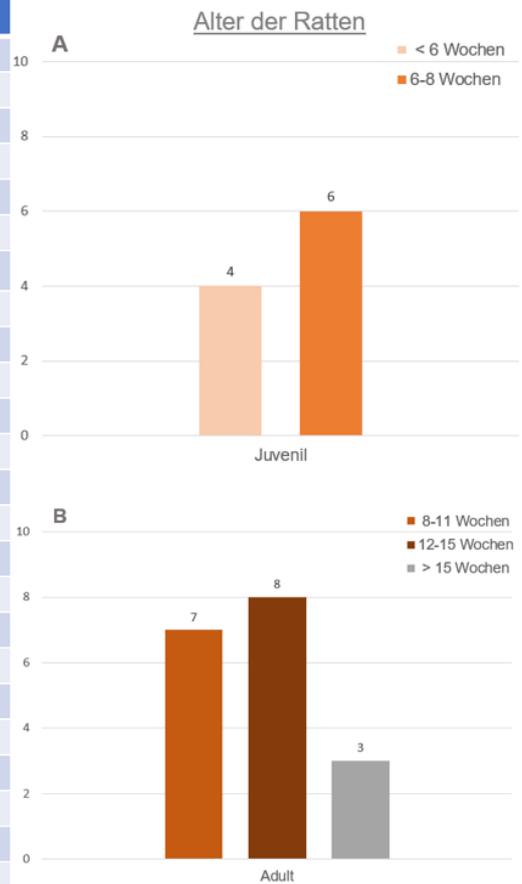


Abbildung 8 – Alter der Ratten  
 A – Juvenile Ratten; B – Adulte Ratten

In den beiden Studien mit Mäusen von Geiger et al. 2015 und Kim et al. 2016, waren die Versuchstiere zwischen sechs und acht Wochen alt. Bei der Studie Thumann et al. 1999 waren die syrischen Goldhamster neun Wochen alt (Tabelle 6). Bei drei Studien wurde nur das Gewicht der Ratten, aber kein Alter angegeben. Das Alter wurde hier anhand der Growth Chart von Charles River (Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/brown-norway-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020), Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/sas-sprague-dawley-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020))

für den jeweiligen Rattenstamm bestimmt und zum Vergleich mit den anderen Studien in die Tabelle 6 eingefügt. Bei Tanito et al. 2008 wurden adulte Ratten verwendet, ein genaues Alter wurde nicht angegeben.

Bei den juvenilen Ratten wurden in vier Studien Tiere im Alter von weniger als sechs Wochen verwendet (Abbildung 8A). In der Studie Polosa et al. 2017 wurden Ratten ab einem Alter von 14 Tagen, dem Zeitpunkt, an dem die Tiere die Augen öffnen, verwendet. In den Studien mit juvenilen Ratten waren die meisten Tiere sechs bis acht Wochen alt (Abbildung 8A). Die erwachsenen Ratten waren vorwiegend 8-11 und 12-15 Wochen alt. Tiere, die älter als 15 Wochen waren wurden deutlich seltener verwendet (Abbildung 8B). Insgesamt wurden häufiger adulte als juvenile Tiere verwendet (Abbildung 8).

Die Geschlechterverteilung der ausgewerteten Studien, zeigt mit 46 % männlichen und 12 % weiblichen Tieren eine Tendenz zum männlichen Geschlecht (Abbildung 9, Tabelle 6). Bei 25 % der Studien wurden keine näheren Angaben zum Geschlecht der Tiere gemacht.

#### Geschlechterverteilung der Tiere

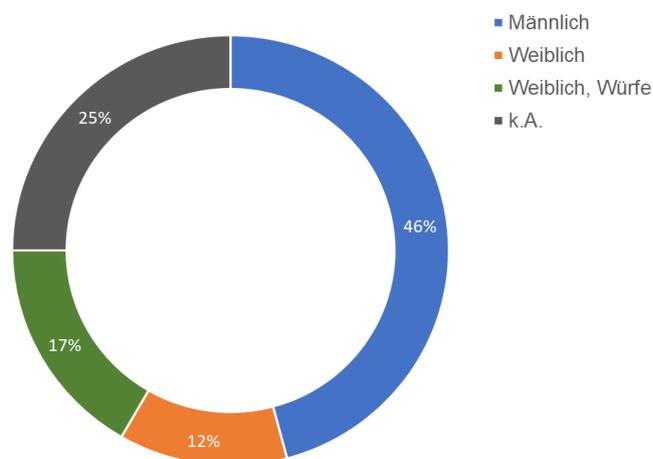


Abbildung 9 – Geschlechterverteilung der Labortiere

Es wurden auch trächtige Weibchen, bzw. Weibchen und ihre Würfe (17 %) eingesetzt (Abbildung 9, Tabelle 6). Bei den Würfen wurden die Geschlechter nicht explizit erwähnt. Da die Tiere im Alter von 14 Tagen bei Polosa et al. 2016, Polosa et al. 2017 und Polosa et al. 2019 noch nicht nach Geschlechtern getrennt wurden, ist davon auszugehen,

dass sowohl männliche als auch weibliche Nachkommen in einem Wurf vorkamen und gleichermaßen für den Versuch verwendet wurden. Die Geschlechterverteilung in Kombination mit der jeweiligen Studie ist in Tabelle 6 dargestellt.

#### Lichtempfindlichkeit der Rattenstämme

Die albinotischen Rattenstämme Wistar und Sprague Dawley unterscheiden sich hinsichtlich der lichtinduzierten Netzhautschäden bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit 3.000 Lux kaum voneinander (Albert et al. 2010).

In der Studie Gorgels und van Norren 1998 wiesen albinotische Wistar und pigmentierte Long Evans Ratten bei konstanter Beleuchtung über 4-7 min mit violettem (380 nm) und 50-60 min mit blauem (470 nm) Licht eine ähnliche Netzhautschädigung für blaues und violettes Licht auf. In der pigmentierten Netzhaut wurde eine Entfärbung des Fundus nach Bestrahlung mit Netzhautdosen von  $0,6 \pm 0,1 \text{ J/cm}^2$  bei 380 nm und von  $489 \pm 71 \text{ J/cm}^2$  bei 470 nm festgestellt. Die Exposition bei 380 nm mit einer Intensität von  $0,5\text{-}0,9 \text{ J/cm}^2$  schädigte einige wenige Photorezeptoren. Bei  $1,2\text{-}1,6 \text{ J/cm}^2$  waren alle Stäbchen geschädigt, während die inneren Netzhautschichten keine Veränderungen zeigten. Bei 470 nm wurde die stärkste Schädigung im retinalen Pigmentepithel beobachtet (Gorgels und van Norren 1998). Diese Zellen zeigten Schwellung und erhöhte Anzahl dunkler Einschlüsse. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in Art und Ausmaß der Netzhautschädigung zwischen Long Evans und Wistar Ratten zu verzeichnen (Gorgels und van Norren 1998).

Im Gegensatz dazu zeigten die pigmentierten Long Evans in der Studie Krigel et al. 2016 bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) über 28 Tage und einer Lichtintensität von 500 Lux keine Netzhautschäden, während die albinotischen Wistar Ratten unter denselben Bedingungen moderate bis starke Netzhautschäden aufwiesen. Bei konstanter LED-Beleuchtung über 24 h (24LL) mit 500 Lux wiesen beide Stämme, Wistar und Long Evans, ähnlich starke Netzhautschäden und Netzdegeneration auf (Krigel et al. 2016). Zudem waren nach 24LL 500 Lux keine wesentlichen Unterschiede in der Empfindlichkeit der Netzhaut auf die Lichtfarben Blau (455-465 nm), Grün (520-535 nm) und Weiß (6300 K) der LEDs bei Wistar und Long Evans Ratten zu verzeichnen. Bei 24LL mit weißem CFL-Licht und ebenfalls 500 Lux wurden bei keinem der beiden Rattenstämme Netzhautschäden beobachtet (Krigel et al. 2016).

Bei den adulten Ratten waren die Long Evans in der Studie von Polosa et al. 2016 bezüglich der Lichtempfindlichkeit bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit 10.000 Lux über sechs Tage am widerstandsfähigsten und wiesen im Vergleich zu anderen pigmentierten Rattenstämmen die geringsten Netzhautschäden auf. Die Netzhaut der pigmentierten Brown Norway Ratten war am stärksten geschädigt und ähnlich empfindlich wie die der albinotischen Sprague Dawley und Lewis Ratten (Polosa et al. 2016). Bei allen Stämmen zeigte sich eine sehr geringe Erholungsfähigkeit der Netzhautfunktion, die mittels ERG erhoben wurde. Diese war bei albinotischen Lewis und pigmentierten Long Evans an Tag 30 nach Beleuchtung im ERG (b-Welle) am höchsten. Juvenile Brown Norway Ratten zeigen eine ähnliche Widerstandsfähigkeit gegenüber einer zyklischen Beleuchtung (12L12D) bei 10.000 Lux über einen Zeitraum von 14 Tagen wie juvenile Long Evans Ratten (Polosa et al. 2016).

Nach Joly et al. 2006 ist die Schwere der lichtinduzierten Retinopathie (10.000 Lux, 12L12D) nicht nur von der Dauer (drei, sechs oder 14 Tage) der Exposition, sondern noch entscheidender vom Alter der Tiere zu Beginn der Belichtung abhängig. Eine sechstägige Lichtexposition bei 10.000 Lux und 12L12D verringerte die Dicke der äußeren Körnerzellschicht adulter Sprague Dawley Ratten auf weniger als 18 % der normalen ONL-Dicke. Dieselbe Exposition führte bei juvenilen Ratten zwischen dem postnatalen Tag 14 und 20 zu einer Verringerung der ONL-Dicke auf 50 % gegenüber 27 % der juvenilen Ratten im Alter von 28-34 Tagen (Joly et al. 2006). Auch im ERG war dieser altersabhängige Effekt sichtbar. Demnach zeigen juvenile Ratten bis zum ersten Lebensmonat eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber der Beleuchtung mit hellem Licht (10.000 Lux). Diese Widerstandsfähigkeit nimmt ab dem ersten Monat ab und das Ausmaß der Netzhautschädigung wird dem der adulten Ratten immer ähnlicher.

In der Studie Polosa et al. 2017 erholte sich die Netzhaut juveniler Long Evans Ratten nach 14-tägiger zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit 10.000 Lux über 14 Tage vollständig, während sich im Vergleich dazu die Netzhaut der adulten Long Evans Ratten nur zu 54 % regenerierte. In der Netzhaut adulter Long Evans wurde eine für Lichtschäden sehr anfällige Region im supero-temporalen Quadranten festgestellt. Diese Melanin-freie Region nahm in den auf die Lichtexposition folgenden Tagen an Größe zu (Polosa et al. 2017). Dieser Prozess wurde von einer allmählichen Degeneration der unbedeckten Photorezeptoren begleitet. Bei juvenilen Long Evans waren die Melanin- und Photorezeptorverluste im Gegensatz zu den Adulten minimal (Polosa et al. 2017).

Die Studie von Polosa et al. 2019 zeigte, dass juvenile Sprague Dawley Ratten in Bezug auf eine zyklische Lichteinwirkung (12L12D) von 10.000 Lux über einen Zeitraum von 14 Tagen widerstandsfähiger waren als die adulten Tiere und damit weniger anfällig für lichtinduzierte Netzhautschäden sind. Der Grad der Netzhautschädigung war bei juvenilen Ratten dosisunabhängig, das heißt er war nicht proportional zur Beleuchtungsdauer. Im Gegensatz dazu handelte es sich bei adulten Ratten um eine dosisabhängige Retinopathie, bei der der Grad der Netzhautschädigung proportional zur Beleuchtungsdauer war (Polosa et al. 2019).

In keiner Studie wurde herausgearbeitet, ob die männlichen oder die weiblichen Tiere empfindlicher auf Lichteinwirkung reagieren.

### 3.3 Netzhautevaluierung

Die in den Studien beschriebenen Netzhautschäden wurden in der vorliegenden Arbeit in Strukturschäden und Funktionsschäden unterteilt (Abbildung 10). Als Strukturschäden wurden histologisch zelluläre Veränderungen, feine Läsionen der Gefäße und klinisch sichtbare Veränderungen des Augenhintergrunds bei der Funduskopie bezeichnet.

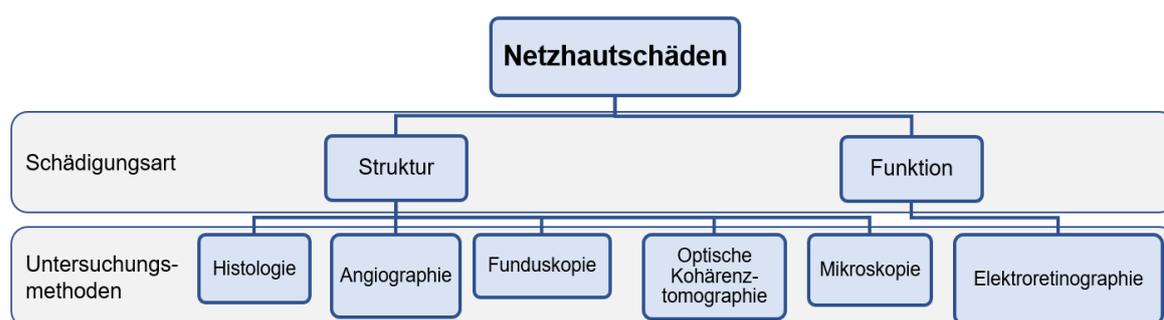


Abbildung 10 – Netzhautschäden und Untersuchungsmethoden

Als Funktionsschäden wurde in dieser Arbeit die Abweichung der elektrischen Netzhautantwort auf Lichtreizung bezeichnet. Diese wurde in den Studien mittels Elektroretinographie aufgezeichnet und ausgewertet. Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Untersuchungsmethoden mit denen die jeweiligen Netzhautschäden, Struktur- und Funktionsschäden, in den erfassten Studien nachgewiesen wurden.

#### Evaluierung der Netzhautstruktur

Zur Evaluierung der Netzhautstruktur wurde in 17 Studien die Histologie verwendet. Auch Elektronenmikroskopie (zehn Studien) und Funduskopie (sieben Studien) kamen bei der Untersuchung der Netzhautstruktur zum Einsatz (Abbildung 11). Seltener wurden auch die Optische Kohärenztomographie (vier Studien) und die Angiographie (drei Studien) verwendet. Die Konfokalmikroskopie wurde in einer Studie eingesetzt (Abbildung 11). Die in den Studien eingesetzten Methoden zur Untersuchung der Netzhautstruktur sind in Abbildung 11 dargestellt.

### Untersuchungsmethoden der Netzhautstruktur

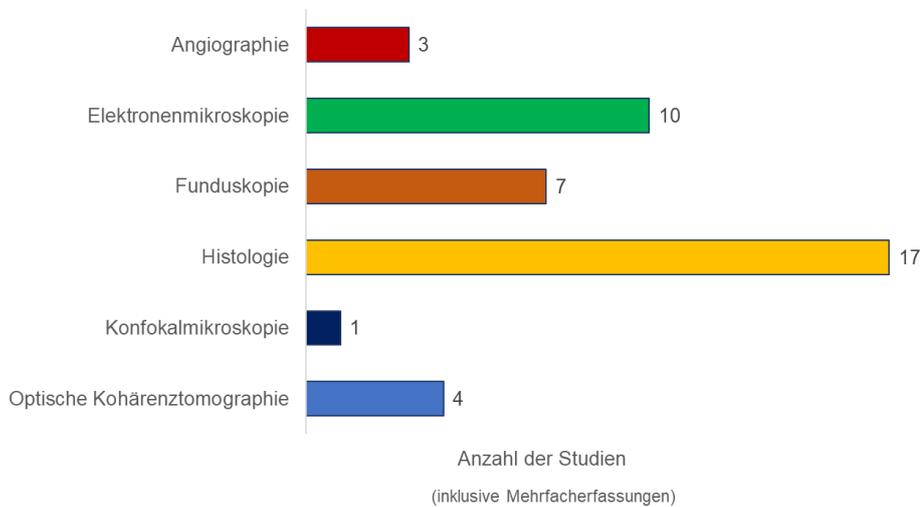


Abbildung 11 – Untersuchungsmethoden der Netzhautstruktur

### Evaluierung der Netzhautfunktion

In zwölf von 24 Studien wurde die morphologische Beeinträchtigung der Netzhaut mittels ERG geprüft. Diese zwölf Studien sind in Tabelle 7 aufgeführt. Bei der anderen Hälfte der Studien wurde das elektrische Potential der Netzhaut nicht weiter evaluiert.

Studien mit ERG Anwendung			
Autor	Jahr	Autor	Jahr
Benedetto, Contin	2019	Liu et al.	2019
Joly et al.	2006	Polosa et al.	2019
Kim et al.	2016	Polosa et al.	2017
Krigel et al.	2016	Polosa et al.	2016
Lin et al.	2019	Shang et al.	2017
Lin et al.	2017	Shang et al.	2014

Tabelle 7 – Studien mit ERG-Anwendung

### Evaluierung weiterer Parameter

Die Funktion der Netzhaut setzt eine intakte Netzhautstruktur und physiologisch ablaufende molekulare und biochemische Vorgänge während des Sehvorgangs voraus.

Zur Untersuchung dieser Vorgänge wurden molekularbiologische und biochemische Methoden, wie PCR oder ELISA herangezogen. Zudem kamen auch Immunfluoreszenz und Immunhistochemie zum Einsatz, da diese Methoden es ermöglichen neben Strukturveränderung auch bestimmte Stoffwechselprodukte nachzuweisen. In Abbildung 12 sind diese Untersuchungsmethoden dargestellt.

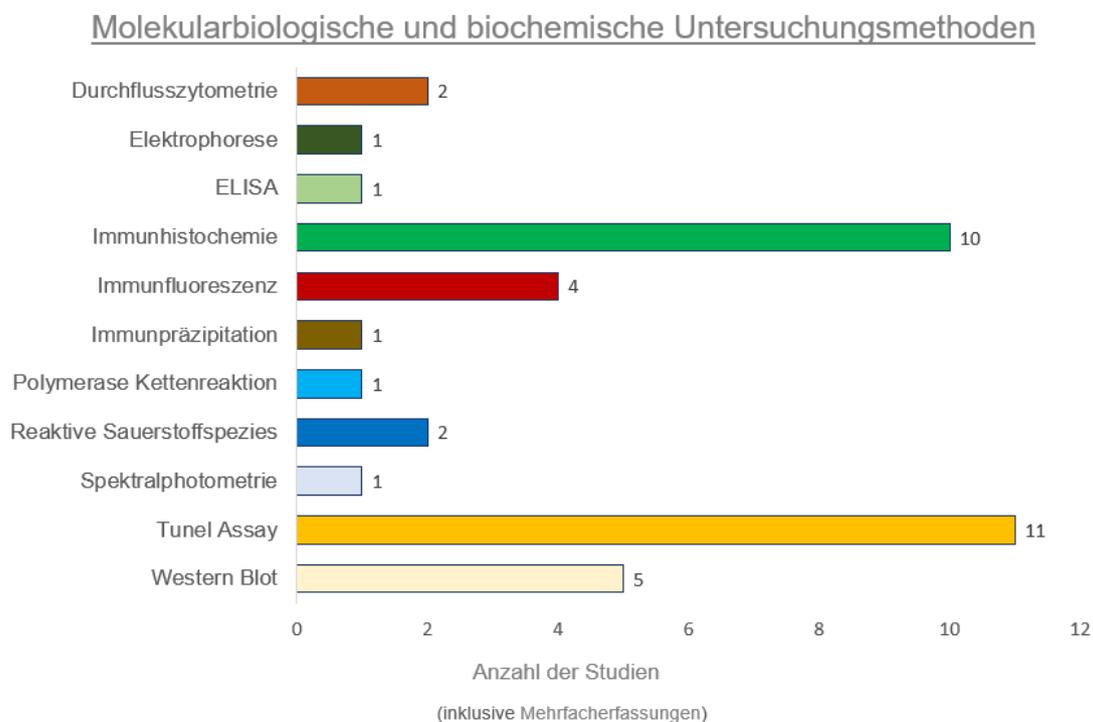
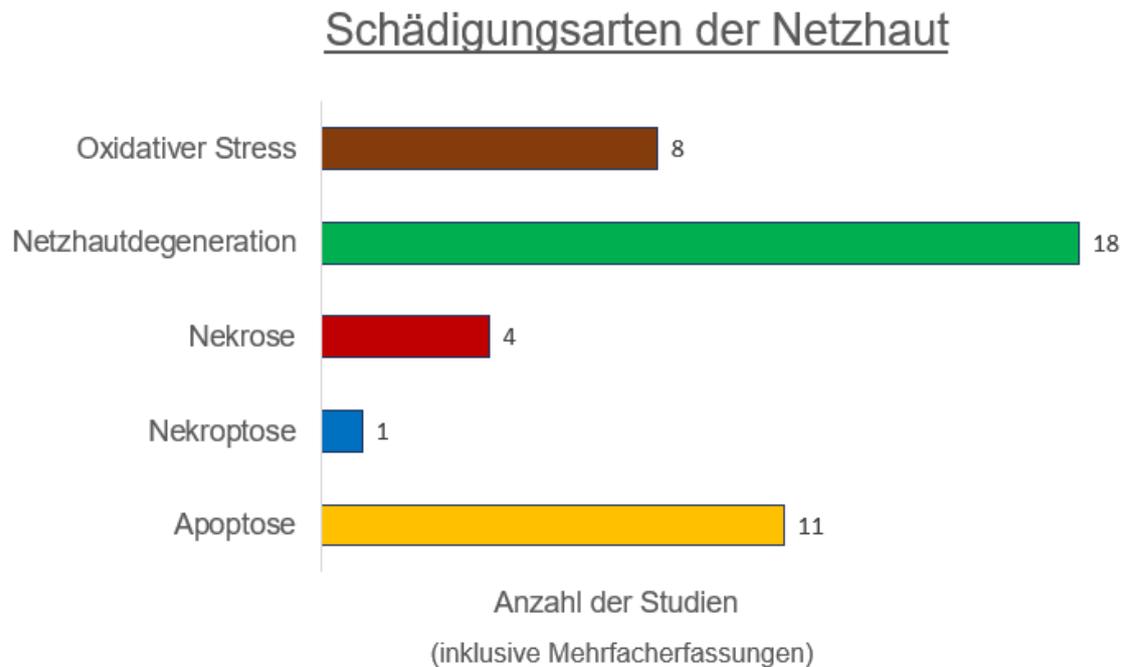


Abbildung 12 – Molekularbiologische und biochemische Untersuchungsmethoden

Am häufigsten wurden TUNEL Assay in elf Studien und Immunhistochemie in zehn Studien eingesetzt. Auch Immunfluoreszenz (vier Studien) und Western Blot (fünf Studien) kamen zur Anwendung. Jeweils zwei Studien verwendeten Durchflusszytometrie und die Bestimmung reaktiver Sauerstoffspezies, während PCR, ELISA, Elektrophorese, Immunpräzipitation und Spektralphotometrie von jeweils einer Studie verwendet wurden (Abbildung 12).

## Arten der Netzhautschädigung

Bei einer Netzhautschädigung durch Licht kann es, wie die 24 ausgewerteten Studien zeigten, zum Absterben der Zellen kommen. In einigen Studien wurde auch die Art des Zelltods untersucht (Abbildung 13).



Studie	Schädigungsart	Studie	Schädigungsart	Studie	Schädigungsart
Albert et al. 2010	Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	Jaadane et al. 2015	Apoptose, Nekroptose, Nekrose, Oxidativer Stress	Polosa et al. 2019	Netzhautdegeneration
Benedetto, Contin 2019	Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	Jin et al.* 1998	Netzhautdegeneration	Polosa et al. 2017	Netzhautdegeneration
Benedetto et al. 2017	Apoptose	Joly et al. 2006	Netzhautdegeneration	Polosa et al. 2016	Netzhautdegeneration
Busch et al. 1999	Netzhautdegeneration	Kim et al. 2016	Apoptose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	Shang et al. 2017	Apoptose, Nekrose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress
Contin et al. 2013	Apoptose	Krigel et al. 2016	Netzhautdegeneration	Shang et al. 2014	Apoptose, Nekrose, Oxidativer Stress
Geiger et al. 2015	Apoptose	Lin et al. 2019	Apoptose, Netzhautdegeneration	Tanito et al. 2008	Netzhautdegeneration
Gorgels, Van Norren 1998	Netzhautdegeneration	Lin et al. 2017	Apoptose, Netzhautdegeneration	Thumann et al. 1999	Netzhautdegeneration
Jaadane et al. 2017	Nekrose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	Liu et al. 2019	Apoptose, Netzhautdegeneration, Oxidativer Stress	Wu et al. 1999	Apoptose

Abbildung 13 – Schädigungsarten der Netzhaut

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

In Abbildung 13 sind die Ergebnisse der durch Lichtexposition verursachten Netzhautschädigung der jeweiligen Studien dargestellt. Die Netzhautdegeneration wurde in 18 von 24 Studien als lichtinduzierte Schädigung der Netzhaut genannt. Jedoch wurde in allen Studien eine Art der Netzhautdegeneration beschrieben, auch wenn diese nicht explizit als solche benannt wurde. In 14 Studien wurde die Netzhautdegeneration genauer differenziert und weitere Angaben über die Art des Zelltods gemacht (Abbildung 13). Die Apoptose (11/24 Studien) war in den ausgewerteten Studien die häufigste Form des Zelltods. In acht Studien war oxidativer Stress und in vier Studien die Nekrose für den Zelltod verantwortlich (Abbildung 13 unten). Eine Schädigung der Netzhaut durch Nekroptose wurde in der Studie Jaadane et al. 2015 beschrieben. Sechs Studien stellten mehrere Arten des Zelltods fest (Abbildung 13 unten). So wurden neben der Netzhautdegeneration in den Studien Jaadane et al. 2017 und Liu et al. 2019 jeweils zwei Schädigungsarten, in Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017 jeweils drei und in der Studie Jaadane et al. 2015 vier Schädigungsarten beobachtet (Abbildung 13 unten).

In der Studie Jaadane et al. 2015 wurden die albinotischen Wistar Ratten zwischen sechs Stunden und drei Tagen konstant mit weißem, grünem oder blauem LED-Licht beleuchtet. Dies führte zu oxidativen Schäden und zur Aktivierung Caspase-unabhängiger Apoptose, Nekrose und Nekroptose (Abbildung 13). Die Phototoxizität von LEDs zeigte sich durch eine starke Schädigung der Photorezeptoren und durch die Induktion von Nekrose (Jaadane et al. 2015). Zudem wurde die Abhängigkeit von Wellenlänge und Ausmaß der Schädigung beobachtet. Die Beleuchtung mit blauem (449 nm, 467 nm, 473 nm) LED-Licht resultierte in einer stärkeren Netzhautschädigung als die Beleuchtung mit grünem (507 nm) oder weißem (460-600 nm) LED-Licht (Jaadane et al. 2015). Netzhautschäden wurden in der Studie von Jaadane et al. 2015 nach zwölf Stunden konstanter Beleuchtung mit einer kaltweißen LED (460-600 nm) und einer Lichtintensität von 81 J/cm<sup>2</sup> beschrieben.

In den Studien Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017 wurden die drei Arten der Netzhautschädigung, oxidativer Stress, Apoptose und Nekrose beobachtet (Abbildung 13). Albinotische Sprague Dawley Ratten wurden bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit einer blauen (460 nm) oder weißen (400-750 nm) LED oder einer gelben (350-730 nm) oder weißen (350-750 nm) CFL über drei, neun und 28 Tage einer Lichtintensität von 750 Lux ausgesetzt (Shang et al. 2014). Nach drei Tagen wiesen Ratten, die blauem oder weißem LED-Licht ausgesetzt waren Netzhautschäden auf, während die Tiere unter CFL-Beleuchtung noch keine Netzhautschäden zeigten (Shang et al. 2014). Nach neun

Tagen wurden bei der Beleuchtung mit weißem CFL-Licht und nach 28 Tagen bei der Beleuchtung mit gelben CFL-Licht Netzhautschäden beobachtet (Shang et al. 2014). In der Studie Shang et al. 2017 wurden die Sprague Dawley Ratten neben blauem (460 nm, 102,3  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) und grünem (530 nm, 102,8  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) auch rotem (620 nm, 102,7  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ) LED-Licht ausgesetzt. Die ERG-Ergebnisse zeigten bei den Ratten der blauen LED-Gruppe stärkere Funktionsschäden als bei denen der grünen oder roten LED-Gruppe (Shang et al. 2017). Die Produktion freier Sauerstoffradikale zeigte, dass Netzhautschäden in Verbindung mit oxidativem Stress auftraten. Wie bei Shang et al. 2014 wurden auch bei Shang et al. 2017 Apoptose und Nekrose von Photorezeptoren und RPE-Zellen nachgewiesen.

In den Studien Jaadane et al. 2017 und Liu et al. 2019 wurden zwei verschiedene Arten des Zelltods bei Albino-Ratten festgestellt (Abbildung 13 unten). In beiden Studien wurde oxidativer Stress nachgewiesen und mit der Netzhautschädigung durch Lichteinwirkung in Verbindung gebracht (Liu et al. 2019). In der Studie von Jaadane et al. 2017 wurden Wistar Ratten einer konstanten kaltweißen (460-600 nm) LED-Beleuchtung über einen Zeitraum von 4,75-24 h mit einer Lichtintensität von 2.000 Lux ausgesetzt. Nach 4,75 h konstanter LED-Beleuchtung zeigten die Ratten beginnende Netzhautschäden. Nach 6 h bei gleicher Beleuchtung traten moderate Netzhautschäden und nach 12-24 h hochgradige Netzhautschäden auf. Die Studie Jaadane et al. 2017 zeigte, dass weißes LED-Licht strukturelle Veränderungen der Netzhaut verursachte, die zur Störung der äußeren Blut-Netzhaut-Schranke führten. Zudem wurde eine Störung der basalen Autophagie, der Zelltod durch Nekrose und oxidativer Stress beobachtet (Jaadane et al. 2017).

In der Studie von Liu et al. 2019 wurden oxidativer Stress und Apoptose bei Sprague Dawley Ratten nach 14 Tagen bei einer zyklischen weißen LED-Beleuchtung (12L12D) bei 200 Lux nachgewiesen (Abbildung 13). Mithilfe eines Blaulicht-Filters wurde das Licht der Wellenlänge 440 nm (Bandbreite 20 nm) aus dem Spektrum der weißen LED zu 40 %, 60 % und 80 % abgeschirmt. Das ERG zeigte einen Funktionsverlust der Netzhaut bei der Gruppe ohne Blaulicht-Filter und derjenigen mit 40%iger Abschirmung nach LED-Belichtung (Liu et al. 2019). Die Zellfunktion konnte jedoch teilweise nach zwei Wochen Dunkeladaption wiederhergestellt werden. Das bedeutet, dass eine Regeneration der Zellen möglich war. Bei den Gruppen mit einer 60%igen und 80%igen Abschirmung der Wellenlänge von 440 nm (Bandbreite 20 nm) und einer zyklischen Beleuchtung von 200 Lux wurden in der Studie Liu et al. 2019 keine Netzhautschäden festgestellt. Das heißt, die Abschirmung von 60 %

des blauen Lichts kann die Netzhaut vor lichtinduzierten Schäden durch LED-Beleuchtung schützen (Liu et al. 2019).

Neben den oben genannten Studien, Jaadane et al. 2015, Jaadane et al. 2017, Liu et al. 2019, Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017, wurde oxidativer Stress auch in den Studien von Albert et al. 2010, Benedetto und Contin 2019 und Kim et al. 2016 nachgewiesen (Abbildung 13).

Eine zyklische Beleuchtung von 12L12D mit einer Lichtintensität von 3.000 Lux führte über einen Zeitraum von einem Monat bei Albino-Ratten in der Studie Albert et al. 2010 zu einer Netzhautdegeneration mit Verlusten der äußeren Segmente der Photorezeptoren und etwa zwei Drittel der äußeren Körnerschicht (ONL) und einer Neovaskularisation (NV) des Pigmentepithels der Retina (RPE). Zudem wurde auch oxidativer Stress nach drei Monaten bei einer Lichtintensität von 3.000 Lux und 12L12D nachgewiesen. Fast das gesamte ONL war nach drei Monaten zerstört (Albert et al. 2010). Die NV durchdrang die Bruch'sche Membran und dehnte sich in die äußere Netzhaut aus. Nach sechs Monaten unter denselben Beleuchtungsbedingungen fehlte das gesamte ONL in der Netzhaut der Albino-Ratten. OCT- und angiographische Studien bestätigten die Netzhautdegeneration und Undichtigkeit der neu gebildeten Blutgefäße in der Netzhaut bei allen lichtexponierten Ratten (Albert et al. 2010). Oxidativer Stress wurde bei Wistar Ratten in der Studie Benedetto und Contin 2019 nach fünf Tagen bei einer konstanten LED-Beleuchtung mit einer Lichtintensität von 200 Lux im ONL und dementsprechend in den Photorezeptoren nachgewiesen. Dies deutet auf eine Beteiligung oxidativer Reaktionen an Prozessen der lichtinduzierten Netzhautschädigung unter geringen Lichtintensitäten (200 Lux) hin (Benedetto und Contin 2019). Bei albinotischen Wistar Ratten traten in der Studie Benedetto und Contin 2019 unter zyklischer Beleuchtung und einer Lichtintensität von 200 Lux bei einer Verlängerung der Hellphase auf 14 h täglich (14L10D) über einen Zeitraum von acht Tagen bereits die ersten Netzhautschäden auf.

Apoptose stellt eine weitere Art des Zelltods dar und wurde in den oben angeführten Studien, Jaadane et al. 2015, Liu et al. 2019, Shang et al. 2014 und Shang et al. 2017 nachgewiesen. Auch in der Studie von Benedetto et al. 2017 wurde Apoptose bei albinotischen Wistar Ratten unter konstanter LED-Beleuchtung (400-750 nm) mit 200 Lux über einen Zeitraum von ein bis acht Tagen beobachtet. Die ersten Netzhautschäden zeigten sich nach vier Tagen bei konstanter Beleuchtung mit weißen LEDs (Benedetto et al. 2017). Konstantes

Licht mit einer Lichtintensität von 200 Lux verursachte in der Studie Benedetto et al. 2017 über mehrere Tage einen Umbau der Netzhaut, Zelltod im ONL und signifikante Veränderungen der Opsinexpression in der inneren Körnerschicht (INL).

Während Apoptose in der Netzhaut der Wistar Ratten in der Studie Benedetto et al. 2017 nach vier Tagen konstanter Beleuchtung mit weißen LEDs bei 200 Lux auftrat, wurde diese Art des Zelltods bei den Wistar Ratten von Contin et al. 2013 bereits nach drei Tagen unter konstanter Beleuchtung mit weißen LEDs bei gleicher Lichtintensität (200 Lux) festgestellt. Eine konstante Beleuchtung von sieben Tagen führte zu einer Reduktion der ONL-Dicke durch Photorezeptorzelltod durch einen Caspase-3-unabhängigen Mechanismus und zu Änderungen in der Regulation der Phototransduktionskaskade (Contin et al. 2013).

Apoptose wurde nicht nur bei Ratten, sondern auch in der Netzhaut von lichtexponierten Mäusen beobachtet. In der Studie Geiger et al. 2015 wurden pigmentierte Mäuse in einem zyklischen Beleuchtungsschema (12L12D) einmalig in der Hellphase für zwei, zehn, 20 oder 30 Minuten mit blauem Licht der Wellenlänge 410 nm und einer Lichtintensität von 60 mW/cm<sup>2</sup> beleuchtet. Die Lichtexposition der Mäuse führte nach 20 Minuten blauem Licht zu einer massiven Pyknose, das heißt zum Absterben der Zellkerne, im ONL und zur Infiltration von Makrophagen an der Stelle der Netzhautverletzung. Zudem wurden milde Gefäßläsionen im subretinalen Raum und eine Schwellung der Netzhaut bei den Mäusen beobachtet (Geiger et al. 2015).

Auch die Albino-Mäuse der Studie Kim et al. 2016 zeigten nach zyklischer Beleuchtung (12L12D) und einmaliger Blaulichtexposition (460 nm) von zwei Stunden bei 1.000, 2.000, 3.000 oder 6.000 Lux eine Netzhautdegeneration und Apoptose. Wurde die Netzhaut der Tiere direkt nach der Beleuchtung mit blauem Licht und einer Lichtintensität von 2.000 Lux beurteilt, so fanden sich geringere Netzhautschäden, als bei Tieren deren Netzhaut ein, drei oder fünf Tage nach der Beleuchtung beurteilt wurden (Kim et al. 2016). Fünf Tage nach der Blaulichtexposition waren die Netzhautschäden am intensivsten. Das ERG zeigte in Abhängigkeit mit der Beleuchtung von blauem Licht sowohl eine Abnahme der a-Wellen als auch der b-Wellen in der Netzhaut der Mäuse. Dieser Funktionsverlust zeigte sich vor allem bei den Gruppen, die mit einer Lichtintensität von 3.000 und 6.000 Lux beleuchtet wurden. Im zentralen Bereich der Netzhaut wurde ein massives Absterben von Photorezeptoren durch Apoptose und oxidativer Stress festgestellt (Kim et al. 2016).

Die Einwirkung von blauem Licht auf die Netzhaut resultierte auch bei den pigmentierten Brown Norway Ratten der Studien Lin et al. 2017 und Lin et al. 2019 in einer Netzhautdegeneration und Apoptose der Zellen. Die Ratten wurden bei Lin et al. 2017 bei einer Lichtintensität von 150 Lux und 0,5 h oder 1 h oder 3 h täglicher zyklischer Beleuchtung mit einer blauen LED (460 nm) über einen Zeitraum von 14 oder 28 Tagen beleuchtet. Bei einer täglichen Blaulichtexposition von 1 h und 3 h zeigten sich bei der Angiographie in der Studie Lin et al. 2017 nach 14 und 28 Tagen Läsionen der Gefäße (Lin et al. 2017). Die tägliche Exposition von 3 h blauem LED-Licht führte bei Lin et al. 2017 nach 14 und 28 Tagen zu schweren Netzhautschäden, einer Schädigung der Netzhautneuronen, RPE-Zelldeformation, allgemeine Netzhautdegeneration und Netzhautatrophie. Das ERG zeigte einen signifikanten Abfall der Amplituden der a- und b-Wellen der Gruppen bei 0,5 h, 1 h und 3 h täglicher Blaulichtexposition über einen Zeitraum von 28 Tagen (Lin et al. 2017). In der Studie von Lin et al. 2019 wurden die Brown Norway Ratten über einen Zeitraum von sieben, 14 oder 21 Tagen einer zyklischen Beleuchtung (3L21D) von täglich 3 h blauem (460 nm) LED-Licht ausgesetzt. In der Funduskopie zeigte sich nach sieben Tagen bei täglich dreistündiger Blaulichtexposition ein kleiner weißer Fleck, der sich nach 14 Tagen deutlich abgrenzte und nach 21 Tagen vergrößerte (Lin et al. 2019). In der Angiographie zeigte sich an Tag 21 eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefäße. Die gesamte Netzhautdicke, das innere und äußere Segment und das RPE waren nach 21 Tagen signifikant verringert. Im ERG zeigte sich wie bei Lin et al. 2017 eine Abnahme der Amplitude der a- und b-Wellen, was auf eine verringerte Transduktionsfähigkeit der Neuronen schließen lässt (Lin et al. 2019).

In der Studie von Wu et al. 1999 führte die konstante Beleuchtung von albinotischen Sprague Dawley Ratten mit blauem Licht (400-480 nm) über 3 h oder 6 h bei einer Lichtintensität von 0,64 W/m<sup>2</sup> zu einer Netzhautschädigung und Apoptose. Die Apoptose war in der Studie Wu et al. 1999 durch fortschreitende Kondensation und Margination des Chromatins, Schrumpfung oder Faltung und Fragmentierung des Zellkerns und die Bildung von apoptotischen Körperchen mit schneller Entfernung von sterbenden Zellen und fehlender Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Bei Tieren, die 24 h nach der Blaulichtexposition untersucht wurden, wurden stärkere Netzhautschäden festgestellt als bei denen, die direkt oder kurz nach der Beleuchtung untersucht wurden (Wu et al. 1999).

Die Netzhautdegeneration (18/24 Studien) war das häufigste Ergebnis der lichtinduzierten Schädigung der Netzhaut und wurde von zehn Studien als einzige Art der Netzhautschädigung beschrieben.

In der Studie Jin et al. 1998 zeigten alle Sprague Dawley Ratten nach zyklischer Beleuchtung (12L12D) mit Lichtintensitäten von 500 Lux, 1.000 Lux und 1.500 Lux über 28 Tage eine Netzhautdegeneration. Die Photorezeptoren waren am frühesten betroffen, danach folgten auch Schäden im RPE. Je höher die Lichtintensität und je länger die Belichtungsdauer, desto schwerer ist der Verlust der Photorezeptoren (Jin et al. 1999). Lediglich die Ratten der Gruppe bei 90-115 Lux wiesen keine Netzhautschäden auf.

Auch in der Studie von Tanito et al. 2008 wurde eine lichtinduzierte Netzhautdegeneration bei Sprague Dawley Ratten beobachtet. Im Gegensatz zu Jin et al. 1998 wurden die Albino-Ratten bei Tanito et al. 2008 konstant für 6 h mit einer Lichtintensität von 5.000 Lux beleuchtet. Die superiotemporalen Anteile der Netzhaut wurden stärker geschädigt als andere Regionen der Netzhaut. Die Degeneration des ONL war in der superioren und superiotemporalen Retina im Bereich des Sehnervenkopfes am stärksten.

In der Studie von Busch et al. 1999 wurden pigmentierte Long Evans Ratten unter zyklischer Beleuchtung bei 50 Lux einmalig in der Hellphase des Lichtzyklus für 6-8 min oder 60-90 min mit blauem (470 nm) oder violetterem (380 nm) Licht beleuchtet. Die Histologie zeigte, dass bei 380 nm vor allem die Photorezeptoren, insbesondere die Stäbchen beschädigt wurden und bereits nach 3 h alle Zellkompartimente der Stäbchen betroffen waren. Die beschädigten Stäbchen degenerierten und verschwanden schließlich. Bei einer Wellenlänge von 470 nm traten die Schäden sowohl in den Photorezeptoren als auch im RPE auf. Akute Veränderungen zeigten sich eine Stunde nach Bestrahlung in den Mitochondrien von PR und RPE-Zellen. Drei Tage nach Beleuchtung wurden fokale Bereiche mit massiver Degeneration beobachtet.

In der Studie von Gorgels und van Norren 1998 wurden ebenfalls die Effekte der Wellenlängen von 380 nm und 470 nm auf die Netzhaut bei pigmentierten Long Evans und albinotischen Wistar Ratten untersucht. In der pigmentierten Netzhaut wurde eine Entfärbung des Fundus nach der Bestrahlung festgestellt. Die Netzhautschädigung wurde vor allem im Bereich der Photorezeptorzellen und des RPE beobachtet.

Neben der Studie Gorgels und van Norren 1998, stellten auch die Studien von Joly et al. 2006, Krigel et al. 2016, Polosa et al. 2019, Polosa et al. 2017, und Polosa et al. 2016 eine Netzhautdegeneration als Reaktion auf die Lichteinwirkung fest (Abbildung 13 unten). Diese Studien befassten sich auch mit der Abhängigkeit der Netzhautschädigung von Pigmentierung, Rattenstamm und Alter der Labornager und wurden bereits in *Kapitel 3.2 in Lichtempfindlichkeit der Rattenstämme* näher beschrieben.

Die Studie von Thumann et al. 1999 befasste sich als einzige Studie mit der lichtinduzierten Netzhautschädigung bei syrischen Goldhamstern. Hierfür wurden die Tiere für 12 h konstant mit einer Lichtintensität von 1.000 Lux beleuchtet und nach drei (12L3D) oder fünf Stunden (12L5D) im Dunkeln histologisch untersucht. Die histologische Untersuchung zeigte eine Degeneration der Netzhaut mit fokaler Schädigung der RPE-Zellen bei größtenteils intakten Photorezeptoren und Strukturveränderungen in der Bruch'schen Membran.

## 4. Diskussion

### 4.1 Auswertung der Studien

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse von 24 Studien zum Thema lichtinduzierte Netzhautschädigung bei geringen Lichtintensitäten miteinander verglichen und ausgewertet. Aufgrund nicht eindeutiger, ungenauer oder fehlender Angaben in Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung war die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich. In den meisten Studien wurde beispielsweise nur die Lichtintensität angegeben, ohne genaue Angaben zur Ausstattung der Käfige mit Enrichment und der Abstände von der Lichtquelle zum Käfig oder Labortier. Außerdem wurde meist nicht genau beschrieben an welcher Stelle diese Lichtintensität im Tierraum, also am Tier, im Käfig oder direkt an der Lichtquelle, gemessen wurde. Zudem wurden oftmals keine einheitlichen Angaben gemacht, wie es beispielsweise bei der Lichtintensität der Fall ist. Sechs Studien verwendeten die Einheit  $J/cm^2$  bei der Angabe der Beleuchtungsstärke, während die anderen Studien die Lichtintensität in Lux angaben (Tabelle 1). Diese Einheiten lassen sich ohne weitere Angaben zu Versuchsaufbau und Lichtspektrum der Lichtquelle nicht ineinander umrechnen.

Auch Unterschiede in der Versuchsdurchführung erschwerten die Ableitung allgemeingültiger Schlussfolgerungen. Einige Studien setzten die Versuchstiere einem gleichbleibenden Tag-Nacht-Rhythmus aus (z. B. Albert et al. 2010), während in anderen Studien die Versuchstiere einer Dunkeladaption vor (z. B. Lin et al. 2017) oder einer Regenerationsphase nach (z. B. Polosa et al. 2017, Polosa et al. 2016) dem jeweiligen Versuch ausgesetzt wurden. In den Untersuchungen von Busch et al. 1999, Geiger et al. 2015 sowie Gorgels und van Norren 1998 wurden die Tiere neben dem zyklischen Lichtprogramm von 12L12D zusätzlich einmalig in der Hellphase mehrere Minuten einem Licht bestimmter Wellenlänge ausgesetzt, um die Auswirkungen von blauem und violetterem Licht im Gegensatz zu weißem Licht zu untersuchen.

Nicht nur bei den Beleuchtungsbedingungen, sondern auch bei der Vorbereitung der Tiere gab es Unterschiede. Beispielsweise wurden die Tiere bei Polosa et al. 2016 und Polosa et al. 2017 zur Weitstellung der Pupillen mit Mydriatikum behandelt, um die Beleuchtung der Netzhaut zu gewährleisten. Andere Studien, wie zum Beispiel Albert et al. 2010, verzichteten auf diese Weitstellung. Hier könnten neben der

Kontrollgruppe zwei Versuchsgruppen untersucht werden, bei der die eine mit Mydriatikum behandelt und die andere nicht behandelt wird. So könnte der Einfluss des Lichts bei weitgestellten Pupillen auf die Schädigung der Netzhaut genauer untersucht werden.

Die Labortierstämme in den Studien wurden meist nicht näher beschrieben. Die Ratten wurden teilweise selbstgezüchtet oder von verschiedenen Züchtern zugekauft. Daher ist davon auszugehen, dass die Tiere eines Rattenstamms, der in mehreren Studien verwendet wird, zwar demselben Stamm angehören, genetisch aber nicht identisch sind. Es wäre interessant, ob die genetische Grundlage für Albinismus bei allen Labortieren gleich ist und ob sich pigmentierte oder albinotische Inzucht- und Auszuchtstämme in ihrer Anfälligkeit für lichtinduzierte Netzhautschädigung unterscheiden. Dazu lässt sich aus den vorliegenden Studien keine allgemeingültige Aussage treffen, da hierfür sowohl pigmentierte als auch albinotische Inzucht- und Auszuchtstämme unter gleichen Bedingungen untersucht werden müssten. Die Ergebnisse der Studie Polosa et al. 2016 weisen darauf hin, dass der pigmentierte Inzuchtstamm Brown Norway eine ähnliche Anfälligkeit für lichtinduzierte Netzhautschäden aufweist, wie die albinotischen Inzucht- und Auszuchtstämme Lewis und Sprague Dawley. Die Netzhautschäden der albinotischen Inzucht- und Auszuchtstämme unterschieden sich in dieser Studie nicht voneinander. Darüberhinaus wäre auch interessant in wie weit der Genotyp für die Tyrosinase, der bei den allermeisten Albinostämmen mutiert ist, die Anfälligkeit der Tiere für lichtinduzierte Netzhautschäden beeinflusst.

Zur Untersuchung der Netzhautschäden wurden verschiedene Untersuchungsmethoden angewendet. Während die meisten Studien eine Form der Histologie (17/24 Studien) als Untersuchungsmethode gewählt haben, fanden sich nur wenige Studien, die eine optische Kohärenztomographie (4/24 Studien) verwendeten (Tabelle 1, Abbildung 11). Die Netzhautfunktion wurde nur von zwölf Studien mittels ERG untersucht (Tabelle 7).

Um einen Gesamteindruck über die Netzhautschädigung bei Labortieren zu erhalten, könnte es sinnvoll sein, eine Art Empfehlung oder Leitfaden zu erstellen, in dem Vorschläge zu einheitlichen Angaben (z. B. Einheiten der Beleuchtungsparameter, Abstand der Lichtquelle zum Labortier), Versuchsabläufen und Untersuchungsmethoden (z. B. Histologie und ERG) enthalten sind. Dies könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf das Themengebiet der lichtinduzierten Netzhautschädigung bei geringen Beleuchtungsbedingungen erleichtern und verbessern. Außerdem bestünde die Möglichkeit die jeweiligen Versuchsgruppen studienübergreifend zu vergleichen und somit zu einem allgemein gültigen reproduzierbaren Ergebnis zu gelangen.

## 4.2 Versuchsgruppen

Die Studien wurden in ihre Kontrollgruppe (Versuchsgruppe A) und die jeweiligen Versuchsgruppen (Versuchsgruppen B-Z) unterteilt und das Versuchsergebnis einem Schädigungsgrad zugeordnet. Jeder Versuchsgruppe wurden alle aus der jeweiligen Studie bekannten Parameter zugeordnet, sodass die Durchführung möglichst genau verfolgt werden konnte. Tabelle 8 veranschaulicht einen Ausschnitt der gesamten Datentabelle mit rund 380 Versuchsgruppen.

Grundprogramm													Zusatzprogramm							
Autor	Jahr	Nr. Studie	Versuchsgruppe	Tierart, Farbe	Stamm	Lichtintensität	Licht	Beleuchtung in h/Tag	Beleuchtungsdauer gesamt	Versuchsdauer	Wellenlänge	Lichtfarbe	Zusatzbeleuchtung	Zeit in min	Intensität	Zeit + Intensität in J/cm <sup>2</sup>	errechnete Angabe	Wellenlänge	Schädigungsgrad	
Albert et al.	2010	1	A	Ratten, a	SD	70 lux	LD	12	30 Tage	1 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	B	Ratten, a	SD	70 lux	LD	12	90 Tage	3 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	C	Ratten, a	SD	70 lux	LD	12	180 Tage	6 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	D	Ratten, a	W	70 lux	LD	12	30 Tage	6 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	E	Ratten, a	W	70 lux	LD	12	90 Tage	6 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	F	Ratten, a	W	70 lux	LD	12	180 Tage	6 Monate	k.A.	normal	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	0	
Albert et al.	2010	1	G	Ratten, a	SD	3000 lux	LD	12	30 Tage	1 Monate	k.A.	weiß	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	3	
Albert et al.	2010	1	H	Ratten, a	SD	3000 lux	LD	12	90 Tage	3 Monate	k.A.	weiß	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	3	
Albert et al.	2010	1	I	Ratten, a	SD	3000 lux	LD	12	180 Tage	3 Monate	k.A.	weiß	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	3	
Albert et al.	2010	1	J	Ratten, a	W	3000 lux	LD	12	30 Tage	3 Monate	k.A.	weiß	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	3	
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	

Tabelle 8 – Ausschnitt Datentabelle mit Versuchsbedingungen und Schädigungsgraden

Sobald sich einer der Parameter änderte, wie zum Beispiel die Versuchsdauer, ergab sich eine weitere Versuchsgruppe. Das heißt: wurde die Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht, so konnte diese Kontrollgruppe wie in Tabelle 8 dargestellt, auch drei Versuchsgruppen für Sprague Dawley Ratten ergeben.

Bei Albert et al. 2010 (Tabelle 8) wurden neben Sprague Dawley Ratten (SD) auch Wistar Ratten (W) verwendet, die wiederum drei weitere Versuchsgruppen lieferten. Im oben genannten Beispiel ergaben sich für die Studie Albert et al. 2010 insgesamt zwölf Versuchsgruppen. So konnte eine Versuchsgruppe nicht nur mit den Versuchsgruppen innerhalb der jeweiligen Studie, sondern auch mit Versuchsgruppen anderer Studien verglichen werden. Dies ermöglichte es vor allem allgemeinere Aussagen zu treffen, diese zu überprüfen und anschließend Gemeinsamkeiten und Unterschiede herauszuarbeiten und zu begründen.

Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit einzelne Versuchsgruppen von der Auswertung auszuschließen, ohne die ganze Studie von der Auswertung ausschließen zu müssen. Dies ist zum Beispiel bei Lin et al. 2019 der Fall, da hier einigen Versuchsgruppen protektive Substanzen verabreicht wurden, welche für diese Arbeit nicht von Bedeutung sind. Die relevanten Informationen der anderen Versuchsgruppen von Lin et al. 2019 wurden jedoch in der Auswertung berücksichtigt.

Weitere Versuchsgruppen wurden aufgrund von Genmutationen, die wie bei Geiger et al. 2015 direkt die Netzhaut betrafen oder wegen unzureichender Angaben (vgl. Jaadane et al. 2015, Jin et al. 1998) ausgeschlossen. Somit konnten 322 von insgesamt 379 Versuchsgruppen in dieser Arbeit ausgewertet werden (Tabelle 9).

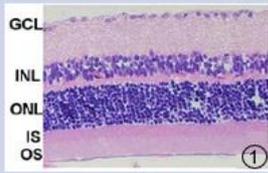
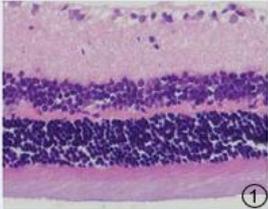
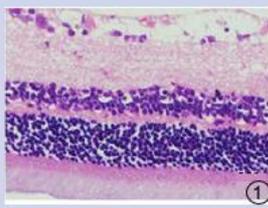
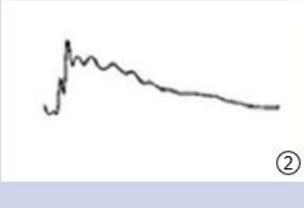
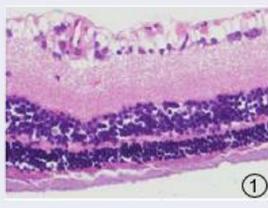
Studie	Jahr	Versuchsgruppen	auswertbare Versuchsgruppen
Albert et al.	2010	12	12
Benedetto, Contin	2019	17	17
Benedetto et al.	2017	10	10
Busch et al.	1999	45	45
Contin et al.	2013	13	13
Geiger et al.	2015	34	8
Gorgels, Van Norren	1998	16	16
Jaadane et al.	2017	7	7
Jaadane et al.	2015	25	7
Jin et al.*	1998	5	2
Joly et al.	2006	17	17
Kim et al.	2016	9	9
Krigel et al.	2016	35	35
Lin et al.	2019	16	6
Lin et al.	2017	12	12
Liu et al.	2019	12	12
Polosa et al.	2019	14	14
Polosa et al.	2017	9	9
Polosa et al.	2016	28	28
Shang et al.	2014	17	17
Shang et al.	2017	12	12
Tanito et al.	2008	2	2
Thumann et al.	1999	3	3
Wu et al.	1999	9	9
Summe		379	322

Tabelle 9 – Versuchsgruppen und Auswertbarkeit

\* Jin et al. 1998 Originalsprache der Studie chinesisch, nur englisches Abstract vorhanden

### 4.3 Schädigungsgrade

Die Unterteilung der Studien in die jeweiligen Versuchsgruppen ermöglichte die Zuordnung jeder Versuchsgruppe zu den verschiedenen Schädigungsgraden, sofern der Schädigung eine Beschreibung durch die jeweilige Studie zugeordnet wurde. In Abbildung 14 sind die Schädigungsgrade aufgelistet und den jeweiligen histologisch sichtbaren sowie den ERG Befunden zugeordnet.

Grad	Beschreibung	Beispielbilder Histologie	Beispielbilder ERG
0	<b>Keine Schädigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• physiologische Netzhaut</li> </ul>		
1	<b>Geringgradige Schädigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginnende Veränderungen der Netzhautschichten</li> <li>• intakte Funktion (ERG)</li> <li>• reversibel</li> </ul>		
2	<b>Mittelgradige Schädigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Degeneration/Atrophie der Netzhaut bzw. einzelner Schichten</li> <li>• Zell- &amp; Zellkernveränderungen, wie pyknotische Zellkerne</li> <li>• Geringer Verlust einzelner Photorezeptoren,</li> <li>• Veränderungen im ERG</li> <li>• Teilweise mit Funktionsverlust der Netzhaut</li> <li>• Teilweise noch reversibel</li> </ul>		
3	<b>Hochgradige Schädigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochgradiger Verlust von Photorezeptoren (&gt; 50%)</li> <li>• Verlust der Zellverbände und der einzelnen Schichten</li> <li>• Fehlen einzelner Schichten oder Löcher in der Netzhaut</li> <li>• Neovaskularisation</li> <li>• Vollständiger Funktionsverlust der Netzhaut</li> <li>• nicht reversibel</li> </ul>		

(Bildquellen: ① Histologie- und ② ERG-Bilder aus Liu et al. 2019)

Abbildung 14 – Definition Schädigungsgrade der Netzhaut

Die Schädigungsgrade wurden wie folgt festgelegt: Der Schädigungsgrad 0 entspricht der gesunden physiologischen Netzhaut der Tierart, dem Alter und Stamm entsprechend. Schädigungsgrad 1 zeigt bereits geringe reversible Netzhautveränderungen mit weitestgehend intakter Netzhautfunktion (Abbildung 14). Eine mittelgradige Schädigung wurde dem Schädigungsgrad 2 zugeordnet, bei der bereits eine Degeneration einzelner Netzhautschichten beziehungsweise der Netzhaut zu beobachten war. Auch Zell- und Zellkernveränderungen (z. B. pyknotische Zellkerne) bis hin zu einem geringen Verlust einzelner Photorezeptoren waren zu beobachten. Teilweise ging dies mit einem Funktionsverlust der Netzhaut einher und bedingte dadurch Veränderungen im ERG. Die Netzhautschäden waren bei Schädigungsgrad 2 im Vergleich zu Schädigungsgrad 1 nur teilweise reversibel. Bei einer hochgradigen Netzhautschädigung, dem Schädigungsgrad 3, waren bereits hochgradige Verluste von Photorezeptoren (> 50%), einzelner Schichten oder Zellverbände zu verzeichnen. Somit entstanden Löcher in der Netzhaut, die irreversible Folgen hatten und zum vollständigen Funktionsverlust der Netzhaut führten. Auch Neovaskularisation konnte in diesem Stadium der Schädigung beobachtet werden. Die Einteilung in Schädigungsgrade im Rahmen dieser Arbeit erfolgte allein auf Grundlage der Beschreibung der Versuchsergebnisse der jeweiligen Studien und den in Abbildung 14 dargestellten Kriterien. So konnten Details zu den jeweiligen Versuchsgruppen und deren Schädigung dargestellt und auf einen Blick erfasst werden.

## 4.4 Zusammenhang Beleuchtung und Schädigung

Die ausgewerteten Studien zeigten, dass die Faktoren Beleuchtungsschema, Lichtintensität, Beleuchtungsdauer, Wellenlänge und Lichtquelle eine Auswirkung auf den Zustand der Netzhaut haben können. Die Studien ließen jedoch keine Schlüsse darüber zu, ob einzelne Faktoren eine stärkere Auswirkung auf die Netzhaut haben als andere. Dies wurde in keiner der Studien explizit untersucht. Es könnte aber für die Reduzierung von lichtinduzierten Schäden der Netzhaut bei Labornagern von Bedeutung sein.

Das Zusammenspiel der Faktoren beeinflusst das Ausmaß der Netzhautschädigung. Im Folgenden wird näher auf den Zusammenhang der drei Faktoren Beleuchtungsschema, Lichtintensität und Beleuchtungsdauer in Bezug auf den Schädigungsgrad eingegangen.

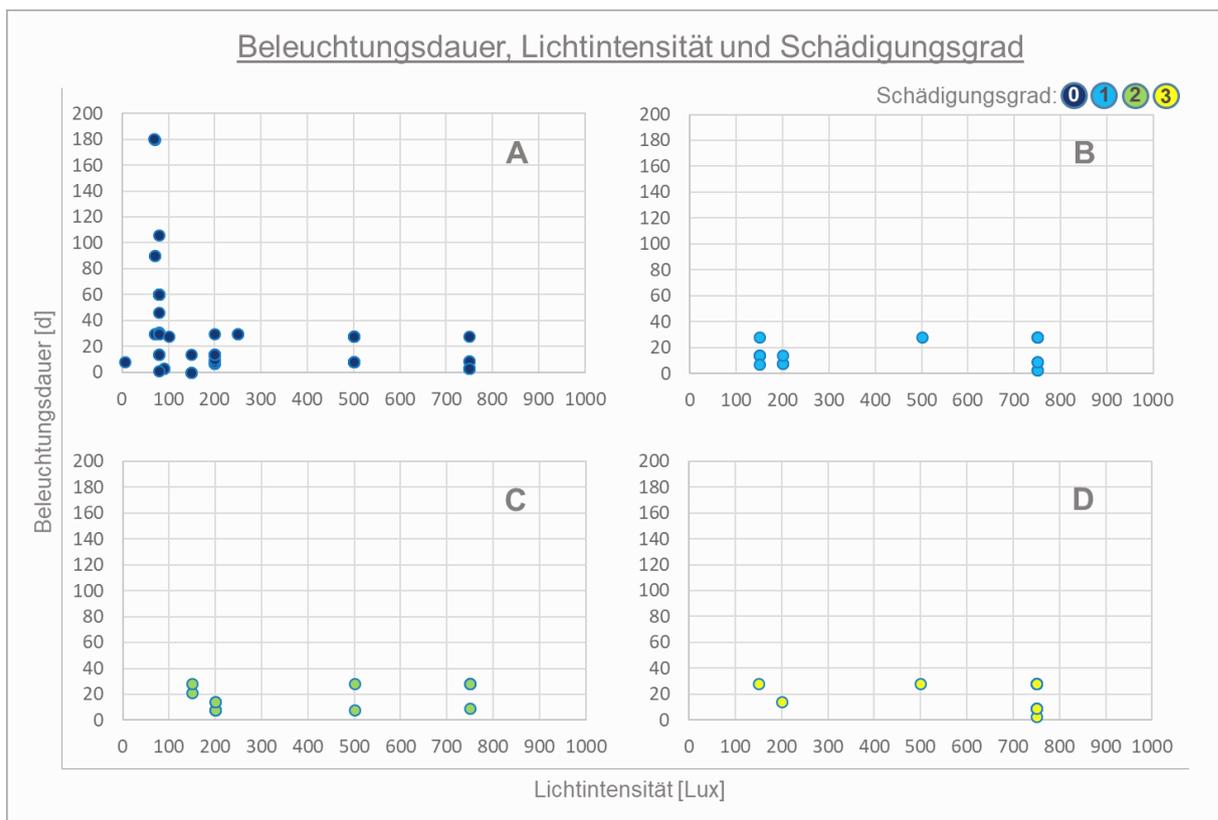


Abbildung 15 – Netzhautschädigung bei zyklischer Beleuchtung < 1.000 Lux

A – Versuchsgruppen mit dem Schädigungsgrad 0; B – Versuchsgruppen mit dem Schädigungsgrad 1;  
C – Versuchsgruppen mit dem Schädigungsgrad 2; D – Versuchsgruppen mit dem Schädigungsgrad 3

In Abbildung 15 sind Lichtintensität und Beleuchtungsdauer bei einer zyklischen Beleuchtung (LD) und einer Lichtintensität von unter 1.000 Lux den Schädigungsgraden gegenübergestellt. Die in Abbildung 15 dargestellten Lichtintensitäten von unter 1.000 Lux kommt den für Tierräume empfohlenen Beleuchtungsintensitäten von 130-325 Lux (ILAR 2011) am nächsten. Anhand der in den Studien angegebenen Daten lässt sich die Aussage treffen, dass eine Schädigung bei Beleuchtung mit einer Lichtintensität von weniger als 200 Lux zwar weniger häufig war, aber durchaus vorkam. Bei einer Lichtintensität von 100 Lux und zyklischer Beleuchtung zeigte sich bei keiner der Studien eine Schädigung der Netzhaut (Abbildung 15).

Die Beleuchtungsdauer scheint im Gegensatz zum Beleuchtungsschema bei zyklischer Beleuchtung eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die Studie von Benedetto und Contin 2019 zeigte beispielsweise, dass nach Möglichkeit ein 12L12D-Rhythmus vorliegen sollte, da bereits bei 14L10D und einer Lichtintensität von 200 Lux der Schädigungsgrad 1 zu verzeichnen war.

Die Beleuchtungsdauer dürfte bei konstanter Beleuchtung einen größeren Einfluss auf die Schädigung der Netzhaut haben als bei zyklischer Beleuchtung, da es hier keine für die Regeneration der Netzhaut notwendige Dunkelphase gibt.

Bei einer Lichtintensität von 750 Lux und zyklischer Beleuchtung traten, wie in Abbildung 15A-D dargestellt, alle Schädigungsgrade von 0-3 auf. Ein möglicher Grund für das unterschiedliche Schadenausmaß in den einzelnen Studien ist die Verwendung verschiedener Lichtquellen und Lichtfarben, wie es bei Shang et al. 2017 und Shang et al. 2014 der Fall war. Ein weiterer Grund könnte in der Verwendung verschiedener Rattenstämme liegen. Bei Krigel et al. 2016 wurden neben pigmentierten auch albinotische Tiere verwendet. Hier zeigten die pigmentierten Long Evans in der Studie Krigel et al. 2016 bei zyklischer Beleuchtung (12L12D) über 28 Tage und einer Lichtintensität von 500 Lux keine Netzhautschäden, während die albinotischen Wistar Ratten unter denselben Bedingungen moderate bis starke Netzhautschäden aufwiesen. Zudem kamen unterschiedliche Lichtquellen, wie LED und CFL, zum Einsatz. Die Ergebnisse der Studie Krigel et al. 2016 zeigten, dass LED-Licht die Netzhaut stärker schädigt als CFL-Licht. Das erklärt auch warum bei 500 Lux und zyklischer Beleuchtung alle vier Schädigungsgrade zu verzeichnen waren (Abbildung 15A-D).

In Versuchsgruppen, bei denen Lichtintensitäten von bis zu 200 Lux eingesetzt wurden, wiesen einige Tiere bereits bei ein Lichtintensität von 150 und 200 Lux einen hochgradigen Netzhautschaden auf (Abbildung 16A-D). Hierbei handelte es sich um Versuchsgruppen der Studien Lin et al. 2017 (150 Lux) und Liu et al. 2019 (200 Lux), bei denen Netzhautschäden dritten Grades auftraten (Abbildung 16D).

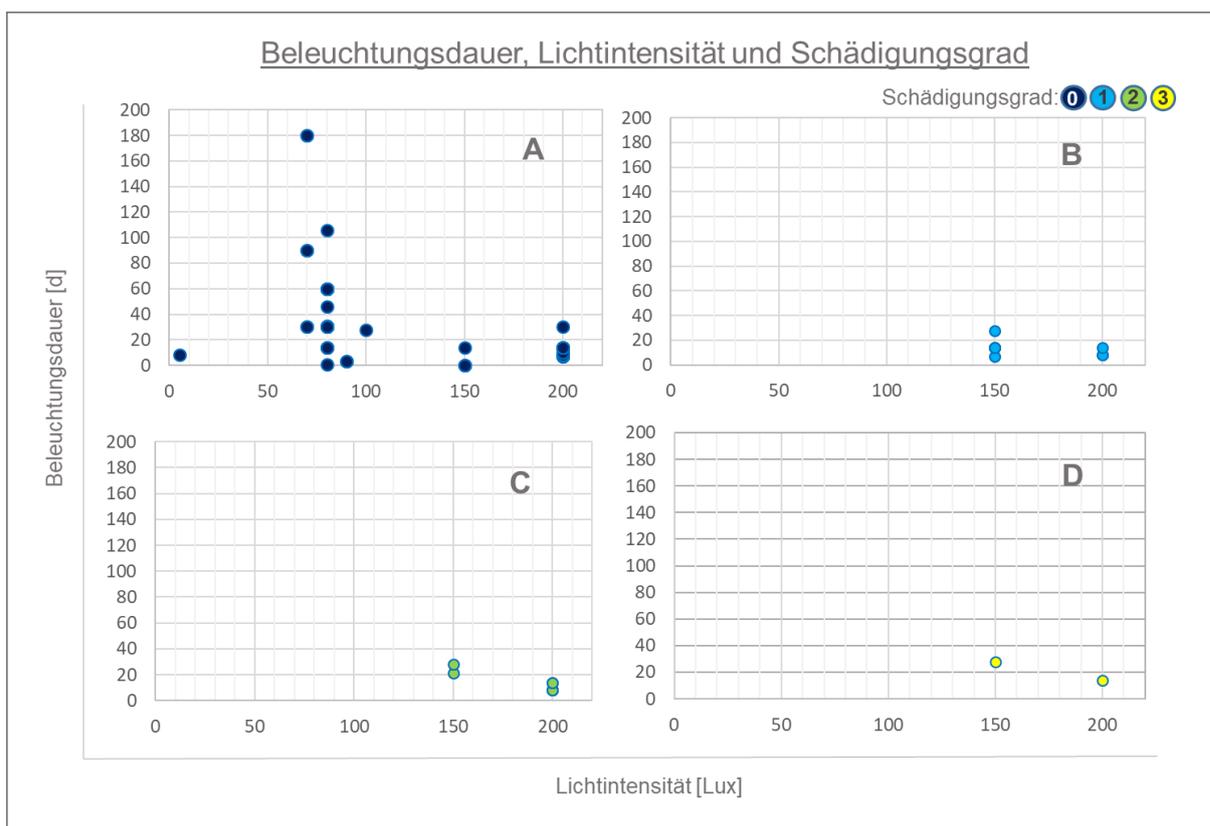


Abbildung 16 – Netzhautschädigung bei zyklischer Beleuchtung und < 200 Lux

A – Versuchsgruppen mit Schädigungsgrad 0; B – Versuchsgruppen mit Schädigungsgrad 1;  
C – Versuchsgruppen mit Schädigungsgrad 2; D – Versuchsgruppen mit Schädigungsgrad 3

Das Ziel der Studie von Liu et al. 2019 war es die Auswirkungen des Blauanteils von weißen LED Leuchten auf die Netzhaut zu erforschen. Bei 200 Lux und zyklischer Beleuchtung ohne Blaulicht-Filter trat eine Netzhautschädigung dritten Grades auf (Abbildung 16D).

Wohingegen bei 200 Lux und 40%iger Abschirmung des blauen Lichts ein Netzhautschaden zweiten Grades (Abbildung 16C) und bei 60%iger Abschirmung kein Netzhautschaden vorlag (Abbildung 16A). In diesem Fall ist die Intensität im Blaubereich des Lichtspektrums der entscheidende Faktor, der im Vergleich zu anderen Versuchsgruppen, in einer stärkeren Netzhautschädigung resultiert.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die in Abbildung 16A-D dargestellten Versuchsgruppen und Schädigungsgrade bei 200 Lux unter zyklischer Beleuchtung.

Versuchsgruppen bei 200 Lux und zyklischer Beleuchtung							
Studie	Versuchsgruppe	Lichtintensität [Lux]	Beleuchtungsdauer täglich [h]	Beleuchtungsdauer [d]	Versuchsdauer gesamt [d]	Lichtquelle, Lichtfarbe	Schädigungsgrad
Benedetto und Contin 2019	B	200	12	7	7	LED, Weiß	0
	C	200	12	7	7	LED, Weiß	0
	L	200	22	8	8	LED, Weiß	2
	M	200	20	8	8	LED, Weiß	2
	N	200	18	8	8	LED, Weiß	2
	O	200	16	8	8	LED, Weiß	1
	P	200	14	8	8	LED, Weiß	1
	Q	200	12	8	8	LED, Weiß	0
Benedetto et al. 2017	C	200	12	8	8	LED, Kalt-weiß	0
Contin et al. 2013	A	200	12	10	10	LED, Kalt-weiß	0
Liu et al. 2019	D	200	12	14	14	LED, Weiß	0
	E	200	12	14	28	LED, Weiß	3
	F	200	12	14	42	LED, Weiß	2
	H	200	12	14	28	LED, Weiß, 40 % BL-Filter	2
	I	200	12	14	42	LED, Weiß, 40 % BL-Filter	1
	K	200	12	14	28	LED, Weiß, 60 % BL-Filter	0
	L	200	12	14	42	LED, Weiß, 60 % BL-Filter	0
	N	200	12	14	28	LED, Weiß, 80 % BL-Filter	0
	O	200	12	14	42	LED, Weiß, 80 % BL-Filter	0
Thumann et al. 1999	A	200	12	30	30	HQL, Weiß	0

Tabelle 10 – Versuchsgruppen und Schädigungsgrade bei 200 Lux

HQL – Hochdruck Quecksilberlampe

BL-Filter – Blaulicht-Filter, absorbiert Licht der Wellenlänge 440 nm zu 40 %, 60 % und 80 %

In der Studie von Benedetto und Contin 2019 wurden die Versuchstiere einer Lichtintensität von 200 Lux ausgesetzt und die Beleuchtungsdauer in der Hellphase des Tag-Nacht-Zyklus zwischen 12 h und 22 h variiert (Tabelle 10). Bei 200 Lux und 12L12D zeigte sich bei den albinotischen Wistar Ratten noch keine Schädigung der Netzhaut. Während bereits bei 14-16 h Licht pro Tag eine geringe Schädigung der Netzhaut auftrat, entstand bei 18-22 h Licht pro Tag bereits eine mittelgradige Schädigung (Tabelle 10). Die Daten der Studien in Tabelle 10 weisen darauf hin, dass die optimalen Lichtbedingungen bei 200 Lux, bei denen auch albinotische Tiere keine Netzhautschäden aufweisen, einen Tag-Nacht-Rhythmus von 12L12D erfordern.

In der Studie Lin et al. 2017 wurde nach 28 Tagen bei zyklischer Beleuchtung (0,5L23,5D) und einer Lichtintensität von 150 Lux eine Netzhautschädigung dritten Grades bei Brown Norway Ratten festgestellt (Abbildung 16D, Tabelle 11). Im Vergleich zu anderen Studien wurde hier eine blaue Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 460 nm verwendet. Die Tiere wurden über einen Zeitraum von 14 oder 28 Tagen täglich zwischen 30 min und 3 h mit blauem Licht und einer Lichtintensität von 150 Lux beleuchtet. Nach 14 Tagen 0,5L23,5D zeigten sich die ersten Netzhautschäden und nach 28 Tagen 3L21D wiesen die pigmentierten Brown Norways bereits eine Netzhautschädigung dritten Grades auf (Tabelle 11, Abbildung 16D).

Versuchsgruppen bei 150 Lux und zyklischer Beleuchtung							
Studie	Versuchsgruppe	Lichtintensität [Lux]	Beleuchtungsdauer täglich [h]	Beleuchtungsdauer [d]	Wellenlänge [nm]	Lichtquelle	Schädigungsgrad
Lin et al. 2019	D	150	3	7	460	LED	1
	E	150	3	14	460	LED	1
	F	150	3	21	460	LED	2
Lin et al. 2017	D	150	0,5	0	460	LED	0
	E	150	0,5	14	460	LED	0
	F	150	0,5	28	460	LED	1
	G	150	1	0	460	LED	0
	H	150	1	14	460	LED	1
	I	150	1	28	460	LED	2
	J	150	3	0	460	LED	0
	K	150	3	14	460	LED	1
	L	150	3	28	460	LED	3

Tabelle 11 – Versuchsgruppen und Schädigungsgrade bei 150 Lux

Aus den Schädigungsgraden der Versuchsgruppen der Studien Liu et al. 2019 (Tabelle 10), Lin et al. 2019 und Lin et al. 2017 (Tabelle 11) lässt sich folgendes schließen: Je höher der Blaulichtanteil der Lichtquelle, desto wahrscheinlicher ist eine Netzhautschädigung auch bei geringeren Lichtintensitäten und desto schneller kommt es zu einer Schädigung der Netzhaut.

## 4.5 Ergebnisse der Studien

Der „*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*“ empfiehlt eine Lichtintensität von 130-325 Lux für die Haltung photosensibler Tiere (ILAR 2011). Die Ergebnisse neuerer Studien zeigen bereits eine Netzhautschädigung der Tiere bei 150 Lux (Lin et al. 2017, Lin et al. 2019) und 200 Lux (Benedetto et al. 2017, Benedetto und Contin 2019, Liu et al. 2019) bei zyklischer Beleuchtung, das heißt einer Beleuchtung mit abwechselnden Licht-Dunkel-Phasen zum Beispiel 12L12D.

Während blaues Licht bei 150 Lux Schäden an der Netzhaut hervorrief (Lin et al. 2017, Lin et al. 2019) zeigten sich auch bei einigen Studien mit weißem Licht und einer Lichtintensität von 200 Lux eine Netzhautschädigung (Benedetto und Contin 2019, Liu et al. 2019) obwohl bei anderen Studien mit weißem Licht und derselben Lichtintensität keine Netzhautschäden (Benedetto et al. 2017, Contin et al. 2013, Liu et al. 2019) auftraten.

Dies kann zum einen an der Beleuchtungsdauer pro Tag (Benedetto und Contin 2019) und zum anderen an den Eigenschaften der verwendeten Lichtquelle (Krigel et al. 2016) liegen. Den Ergebnissen der Studien zufolge ist zur Vermeidung von Netzhautschäden ein Zyklus von 12 h Hellphase und 12 h Dunkelphase anzustreben, da bereits ab einer Beleuchtungsdauer von 14 h pro Tag bei 200 Lux die ersten Netzhautschäden auftraten (Benedetto und Contin 2019). Im Hinblick auf die Lichtquelle ist zu beachten, dass Lichtquellen mit einem höheren Blauanteil (Lin et al. 2017, Lin et al. 2019, Liu et al. 2019) und LEDs (Krigel et al. 2016, Shang et al. 2014) die Netzhaut stärker schädigen als andere Lichtquellen. CFL Lichtquellen erweisen sich im Vergleich zu LEDs als weniger netzhautschädlich (Krigel et al. 2016).

Neben der Kontrollgruppe bei 200 Lux kann auch eine Kontrollgruppe bei vollständiger Dunkelheit gehalten werden, so wie es beispielsweise bei Benedetto et al. 2017, Benedetto und Contin 2019 oder Contin et al. 2013 der Fall ist. In diesen Studien sind im Hinblick auf die Netzhaut der beiden Kontrollgruppen keine Unterschiede erwähnt worden. Andere Studien wie Albert et al. 2010, Busch et al. 1999, Gorgels und van Norren 1998, Joly et al. 2006, Polosa et al. 2016 oder Polosa et al. 2017 wählten Lichtintensitäten unter dem Schwellenwert von 130 Lux (Semple-Rowland und Dawson 1987 in ILAR 2011) für ihre Kontrollgruppen.

Nach derzeitigem Wissensstand kann somit gemäß den oben genannten Studien eine leichte Netzhautschädigung der Tiere, die bei 200 Lux und zyklischer Beleuchtung gehalten werden, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Obwohl Albino-Ratten eine Lichtintensität von weniger als 25 Lux bevorzugen (ILAR 2011), wiesen die pigmentierten Long Evans und albinotischen Wistar Ratten von Gorgels und van Norren 1998 keine wesentlichen Unterschiede zueinander bei der Netzhautschädigung auf. Junge Mäuse bevorzugen eine viel geringere Beleuchtung als adulte Tiere (Wax 1977 in ILAR 2011), jedoch zeigten sich juvenile Ratten in Bezug auf die Lichteinwirkung widerstandsfähiger als adulte Ratten (Joly et al. 2006, Polosa et al. 2019). Die Netzhautschädigung war bei juvenilen Ratten dosisunabhängig, das heißt, sie war nicht proportional zur Beleuchtungsdauer. Im Gegensatz dazu hatten adulte Ratten eine dosisabhängige Retinopathie, bei der die Netzhaut proportional zur Beleuchtungsdauer Schaden nahm (Polosa et al. 2019).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass Beleuchtungsschema, Lichtintensität, Lichtfarbe und die Art der Lichtquelle das Ausmaß der Netzhautschädigung bei Labortieren unter geringen Lichthaltungsbedingungen beeinflussten. Auch der Labortierstamm, das Alter und die Pigmentierung der Tiere hatten einen Einfluss auf die Gesundheit Netzhaut.

Neueren Forschungsergebnissen zur Folge, traten Netzhautschäden bei Laborratten unter zyklischen Beleuchtungsbedingungen bereits bei einer Lichtintensität

- von 200 Lux bei verkürzter Dunkelphase von 14L10D (Benedetto und Contin 2019)
- von 200 Lux und Beleuchtung mit kaltweißer LED mit erhöhtem Blaulichtanteil (Liu et al. 2019)
- von 150 Lux und Beleuchtung mit blauer LED ( Lin et al. 2017, Lin et al. 2019) auf.

Bei konstanter Beleuchtung mit einer Lichtintensität von 200 Lux traten Netzhautschäden bei Laborratten nach einer Beleuchtungsdauer von drei (Contín et al. 2013) bis vier Tagen (Benedetto et al. 2017) auf.

Aus den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen lassen sich für die Netzhautgesundheit der Labornager folgende Änderungswünsche ableiten. Studien haben gezeigt, dass neben den albinotischen Ratten auch pigmentierte Ratten bereits bei 200 Lux eine Netzhautschädigung aufweisen können. Diese Empfehlung sollte demnach auch für pigmentierte Tiere gelten und von 325 Lux (ILAR 2011) auf eine Lichtintensität von maximal 200 Lux angeglichen werden.

## 5. Ausblick

Aufgrund der zunehmenden Verwendung von LEDs bei der Beleuchtung von Räumen oder Bildschirmen und der steigenden Nutzung von mobilen Endgeräten, ist die weitere Forschung im Bereich der Netzhautschädigung durch Licht unabdingbar.

Auch die Grundlagenforschung ist essenziell und von großer Bedeutung, um pathophysiologische Vorgänge der Netzhautdegeneration und Netzhauterkrankungen zu verstehen und gegensteuern zu können. Die Studien mit Labortieren geben klare Hinweise, welche Faktoren bei der Netzhautschädigung eine Rolle spielen. Um weitere offene Fragen beantworten zu können bedarf es daher weiterer Forschung.

Vor diesem Hintergrund ist es daher als kritisch anzusehen, dass es derzeit nur wenige Studien zum Thema lichtinduzierte Netzhautschädigung bei Labornagern unter geringen Lichthaltungsbedingungen gibt. Sechs dieser Studien verwenden eine Lichtintensität von bis zu 200 Lux. Nur vier dieser sechs Studien verwenden dabei ein zyklisches Beleuchtungsschema. Da bereits bei niedrigen Lichtintensitäten Netzhautschäden auftreten können, sollte eine stärker auf dieses Risiko gerichtete Haltung von Labortieren angestrebt werden. Dies dient nicht nur dem Tierwohl, sondern auch der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse; denn wie bereits seit 1997 bekannt: „Happy animals make good science“ (Poole 1997).

So kann sowohl den Labortieren durch eine tiergerechtere Haltung als auch den Menschen durch Prävention vor Netzhauterkrankungen oder durch die Entwicklung von Medikamenten geholfen werden.

## 6. Zusammenfassung

Viele Labornager sind dämmerungs- oder nachtaktiv. Ihre Netzhaut ist an geringe Lichtintensitäten angepasst und dementsprechend lichtempfindlich. Jedoch erfordern Pflege und Überwachung der Tiere meist eine hellere Umgebung als die natürliche. Zur Haltung photosensibler Labortiere wird im „*Guide of the care and use of laboratory animals*“ im Kapitel „Illumination“ der 8. Auflage (2011) eine Lichtintensität von 130-325 Lux empfohlen. Einigen Studien zufolge treten bereits bei diesen empfohlenen Lichtintensitäten lichtbedingte Netzhautschäden auf.

Ziel dieser Arbeit war es, den derzeitigen Wissensstand zu lichtinduzierter Netzhautschädigung bei Labornagern unter üblichen Lichthaltungsbedingungen zu erheben, auszuwerten und zusammenzufassen.

Für die Suche nach Primärliteratur wurden vorwiegend die Datenbanken PubMed und Web of Science verwendet. Insgesamt ergab die Literaturrecherche fünf Studien im Zeitraum von 2011 bis 2019 zu lichtinduzierter Netzhautschädigung bei Labornagern. Die ursprünglichen Kriterien, explizit durch geringe Lichtintensitäten ( $< 1.000$  Lux) induzierte Netzhautschäden bei Labornagern unter zyklischer Beleuchtung mit wechselnden Hell-Dunkelphasen im Zeitraum von 2011-2019, wurden ausgeweitet und auch Studien ab 1998 berücksichtigt. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 24 Studien ausgewertet.

Alle ausgewerteten Studien belegen einen Zusammenhang von Lichtintensität, Beleuchtungsdauer und Ausmaß der Netzhautschädigung. In einigen Studien traten lichtinduzierte Netzhautschäden auch bei geringen Lichtintensitäten ( $\leq 200$  Lux) bei zyklischer Beleuchtung auf. Neben Beleuchtungsschema, -dauer und Lichtintensität tragen auch die Art der Lichtquelle, das Lichtspektrum, der Labortierstamm, Pigmentierung und Alter der Tiere und sogar der Untersuchungszeitpunkt nach Lichtexposition zum Ausmaß der Netzhautschädigung bei. Am häufigsten wurde eine lichtinduzierte Degeneration der Netzhaut, das Absterben von Photorezeptoren und der Funktionsverlust der Neuronen festgestellt. Teilweise wurde eine Regeneration der Netzhautfunktion berichtet. Oxidativer Stress wurde als Ursache für Zelltod durch Apoptose oder Nekrose nachgewiesen.

Aufgrund der verfügbaren Daten ist eine Anpassung des für die Haltung photosensibler Labornager empfohlenen Richtwerts von 325 Lux auf eine Lichtintensität von maximal 200 Lux zu empfehlen.

## 7. Abstract

Many laboratory rodents are crepuscular or nocturnal. Their retina is adapted to low light intensities and is accordingly sensitive to light. However, the care and supervision of the animals usually require a brighter environment than the natural one. A light intensity of 130-325 lux is recommended for keeping photosensitive laboratory animals in the "*Guide of the care and use of laboratory animals*" in the "Illumination" chapter of the 8th edition (2011). According to some studies, light-induced retinal damage occurs even at these recommended light intensities.

The aim of this work was to collect, evaluate and summarize the current state of knowledge on light-induced retinal damage in laboratory rodents under normal lighting conditions.

The databases PubMed and Web of Science were mainly used to search for primary literature. The literature search revealed five studies between 2011 and 2019 on light-induced retinal damage in laboratory rodents. The primary criteria, i) reports on retinal damage in laboratory rodents, ii) explicitly induced by low light intensities (<1,000 lux), under cyclic lighting with alternating light-dark phases, iii) published between 2011 and 2019, were expanded and studies published after 1998 were considered. A total of 24 studies were evaluated in this work.

All studies confirmed a link between light intensity, duration of illumination and retinal damage. In some studies, light-induced retinal damage also occurred at low light intensities ( $\leq 200$  lux) with cyclic lighting. In addition to lighting scheme, duration of light exposure, and light intensity, the type of light source, the light spectrum, the laboratory animal strain, pigmentation and age of the animals and even the time of examination after exposure to light also contributed to the extent of retinal damage. Light-induced retinal degeneration, the death of photoreceptors and the loss of neuronal function were most frequently observed. Some studies reported that a regeneration of retinal function is possible. Oxidative stress has been shown to cause cell death by apoptosis and necrosis.

Based on the currently available data, maximum lighting levels for laboratory rodent housing should be reduced from 325 lux to 200 lux.

## Abkürzungen

<b><u>Abkürzung</u></b>	<b><u>Englisch</u></b>	<b><u>Deutsch</u></b>
a	albinotic	albinotisch
AG	angiography	Angiographie
BM	Bruch's membrane	Bruch'sche Membran
BN	Brown Norway	Brown Norway
CCFL	cold cathode fluorescent lamp	Kalkathoden Leuchtstoffröhre
CFL	compact fluorescent light	Kompaktleuchtstoffröhre
DZ	flow cytometrie	Durchflusszytometrie
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	enzyme-linked immunosorbent assay
EM	electron microscopy	Elektronenmikroskopie
EP	electrophoresis	Elektrophorese
ERG	electroretinogram	Elektroretinogramm
F	fundoscopy	Funduskopie
FL	fluorescent lamp	Leuchtstofflampe
GCL	ganglion cell layer	Ganglienzellschicht
ggr.	slight	geringgradig
H	histology	Histologie
hgr.	highly	hochgradig
HQL	high-pressure mercury lamp	Hochdruck Quecksilberlampe
idgF	in the current version	in der geltenden Fassung
IF	immunofluorescence	Immunfluoreszenz
IHC	immunohistochemistry	Immunhistochemie
INL	inner nuclear layer	Innere Körnerschicht
IP	immunoprecipitation	Immunpräzipitation
IS	inner segment	Innensegment
k. A.	not specified	keine Angabe
KM	confocal microscopy	Konfokalmikroskopie
LD	light-dark	Licht-Dunkel
LE	Long Evans	Long Evans
LED	light-emitting diode	Leuchtdiode
LL	light-light	Licht-Licht
LM	light microscopy	Lichtmikroskopie
LW	Lewis	Lewis
mgr.	moderate	mittelgradig
NV	neovascularization	Neovaskularisation
OCT	optical coherence tomography	optische Kohärenztomografie

ONL	outer nuclear layer	äußere Körnerschicht
OS	outer segment	Außensegment
p	pigmented	pigmentiert
PCR	polymerase chain reaction	Polymerase-Kettenreaktion
PR	photoreceptor	Photorezeptor
QL	mercury lamp	Quecksilberlampe
ROS	reactive oxygen species	Sauerstoffradikale
RPE	retinal pigment epithelium	Pigmentepithel der Retina
SD	Sprague Dawley	Sprague Dawley
SPM	spectrophotometry	Spektralphotometrie
TA	TUNEL Assay	TUNEL Assay
TVG	animal testing law	Tierversuchsgesetz
W	Wistar	Wistar
WB	western blot	Western Blot

## Literatur

Albert DM, Neekhra A, Wang S, Darjatmoko SR, Sorenson CM, Dubielzig RR, Sheibani N. 2010. Development of choroidal neovascularization in rats with advanced intense cyclic light-induced retinal degeneration. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 128 (2): 212–222. DOI 10.1001/archophthalmol.2009.395.

Austrian Standards International (A.S.I.), (ÖNORM EN 12464-1: 2011-07, 2011): ÖNORM EN 12464-1: 2011-07, Licht und Beleuchtung - Beleuchtung von Arbeitsstätten - Teil 1: Arbeitsstätten in Innenräumen, Austrian Standards, Wien, 2011

Beaumont SL. 2002. Ocular disorders of pet mice and rats. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 5 (2): 311–324.

Benedetto MM, Contin MA. 2019. Oxidative stress in retinal degeneration promoted by constant LED light. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13: 139. DOI 10.3389/fncel.2019.00139.

Benedetto MM, Guido ME, Contin MA. 2017. Non-visual photopigments effects of constant light-emitting diode light exposure on the inner retina of Wistar rats. *Frontiers in Neurology*, 8: 417. DOI 10.3389/fneur.2017.00417.

Busch EM, Gorgels TG, van Norren D. 1999. Temporal sequence of changes in rat retina after UV-A and blue light exposure. *Vision Research*, 39 (7): 1233–1247. DOI 10.1016/s0042-6989(98)00233-8.

Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/brown-norway-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020)

Charles River <https://www.criver.com/products-services/find-model/sas-sprague-dawley-rat?region=3616> (Zugriff 15.08.2020)

Clough G. 1982. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 57 (Pt 3): 487–523. DOI 10.1111/j.1469-185x.1982.tb00705.x.

Contín MA, Arietti MM, Benedetto MM, Bussi C, Guido ME. 2013. Photoreceptor damage induced by low-intensity light: model of retinal degeneration in mammals. *Molecular Vision*, 19: 1614–1625.

Eichler J. 2007. Physik. Grundlagen für das Ingenieurstudium - kurz und prägnant. Dritte., überarbeitete und ergänzte Auflage. Wiesbaden: Friedr. Vieweg & Sohn Verlag | GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden. S. 236.

Geiger P, Barben M, Grimm C, Samardzija M. 2015. Blue light-induced retinal lesions, intraretinal vascular leakage and edema formation in the all-cone mouse retina. *Cell Death & Disease*, 6: e1985. DOI 10.1038/cddis.2015.333.

Gorgels TG, van Norren D. 1998. Two spectral types of retinal light damage occur in albino as well as in pigmented rat: no essential role for melanin. *Experimental Eye Research*, 66 (2): 155–162. DOI 10.1006/exer.1997.0416.

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR). 2011. Guide for the care and use of laboratory animals. 8<sup>th</sup> ed. ILAR, National Research Council. Washington, DC: National Academic Press. 47–49.

ISOLED [http://neu.isoled.at/fileadmin/files/pdf/isoled\\_wissen\\_photometrische\\_groessen.pdf](http://neu.isoled.at/fileadmin/files/pdf/isoled_wissen_photometrische_groessen.pdf) (Zugriff 15.08.2020)

Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, Carré S, Savoldelli M, Jonet L, Behar-Cohen F, Martinsons C, Torriglia A. 2015. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radical Biology & Medicine*, 84: 373–384. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.034.

Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P, Chahory S, Carré S, Savoldelli M, Jonet L, Behar-Cohen F, Martinsons C, Torriglia A. 2017. Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium in vivo. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21 (12): 3453–3466. DOI 10.1111/jcmm.13255.

Jin X, Wu L, Zheng H, Mishima S. 1998. Retinal light damage: I. The influences of light intensity and exposure duration at moderate and low intensities of cyclic light. *Yan ke xue bao = Eye Science*, 14 (4): 215–219.

Joly S, Pernet V, Dorfman AL, Chemtob S, Lachapelle P. 2006. Light-induced retinopathy: comparing adult and juvenile rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47 (7): 3202–3212. DOI 10.1167/iovs.05-1515.

Kim GH, Kim HI, Paik S-S, Jung SW, Kang S, Kim I-B. 2016. Functional and morphological evaluation of blue light-emitting diode-induced retinal degeneration in mice. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 254 (4): 705–716. DOI 10.1007/s00417-015-3258-x.

Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, Dernigoghossian M, Andrieu-Soler C, Torriglia A, Behar-Cohen F. 2016. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience*, 339: 296–307. DOI 10.1016/j.neuroscience.2016.10.015.

Lin C-H, Wu M-R, Huang W-J, Chow DS-L, Hsiao G, Cheng Y-W. 2019. Low-luminance blue light-enhanced phototoxicity in A2E-Laden RPE cell cultures and rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (7). DOI 10.3390/ijms20071799.

Lin C-H, Wu M-R, Li C-H, Cheng H-W, Huang S-H, Tsai C-H, Lin F-L, Ho J-D, Kang J-J, Hsiao G, Cheng Y-W. 2017. Editor's Highlight: Periodic exposure to smartphone-mimic low-luminance blue light induces retina damage through Bcl-2/BAX-dependent apoptosis. *Toxicological Sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 157 (1): 196–210. DOI 10.1093/toxsci/kfx030.

Liu X, Zhou Q, Lin H, Wu J, Wu Z, Qu S, Bi Y. 2019. The protective effects of blue light-blocking films with different shielding rates: a rat model study. *Translational Vision Science & Technology*, 8 (3): 19. DOI 10.1167/tvst.8.3.19.

Polosa A, Bessaklia H, Lachapelle P. 2016. Strain differences in light-induced retinopathy. *PLOS ONE*, 11 (6): e0158082. DOI 10.1371/journal.pone.0158082.

Polosa A, Bessaklia H, Lachapelle P. 2017. light-induced retinopathy: Young age protects more than ocular pigmentation. *Current Eye Research*, 42 (6): 924–935. DOI 10.1080/02713683.2016.1255336.

Polosa A, Lv S, Ait Igrine W, Chevrolat L-A, Bessaklia H, Lachapelle P. 2019. Evidences suggesting that distinct immunological and cellular responses to light damage distinguishes juvenile and adult rat retinas. *International journal of Molecular Sciences*, 20 (11). DOI 10.3390/ijms20112744.

Poole T. 1997. Happy animals make good science. *Laboratory Animals*, 31 (2): 116–124. DOI 10.1258/002367797780600198.

Schlingmann F, Pereboom WJ, Remie R. 1993a. The sensitivity of albino and pigmented rats to light: A mini review. *Anim. Technol*, 44: 71–85.

Schlingmann F, Rijk SHLM, Pereboom WJ, Remie R. 1993b. 'Avoidance' as a behavioural parameter in the determination of distress amongst albino and pigmented rats at various light intensities. *Anim. Technol*, 44: 87–96.

Semple-Rowland SL, Dawson WW. 1987. Retinal cyclic light damage threshold for albino rats. *Laboratory Animal Science*, 37 (3): 289–298.

Shang Y-M, Wang G-S, Sliney D, Yang C-H, Lee L-L. 2014. White light-emitting diodes (LEDs) at domestic lighting levels and retinal injury in a rat model. *Environmental Health Perspectives*, 122 (3): 269–276. DOI 10.1289/ehp.1307294.

Shang Y-M, Wang G-S, Sliney DH, Yang C-H, Lee L-L. 2017. Light-emitting-diode induced retinal damage and its wavelength dependency in vivo. *International journal of Ophthalmology*, 10 (2): 191–202. DOI 10.18240/ijo.2017.02.03.

Tanito M, Kaidzu S, Ohira A, Anderson RE. 2008. Topography of retinal damage in light-exposed albino rats. *Experimental Eye Research*, 87 (3): 292–295. DOI 10.1016/j.exer.2008.06.002.

Thumann G, Bartz-Schmidt KU, Kociok N, Kayatz P, Heimann K, Schraermeyer U. 1999. Retinal damage by light in the golden hamster: an ultrastructural study in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 49 (2-3): 104–111.

Wax TM. 1977. Effects of age, strain, and illumination intensity on activity and self-selection of light-dark schedules in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91 (1): 51–62. DOI 10.1037/h0078071.

Wu J, Seregard S, Spångberg B, Oskarsson M, Chen E. 1999. Blue light induced apoptosis in rat retina. *Eye (London, England)*, 13 (Pt 4): 577–583. DOI 10.1038/eye.1999.142.

## Rechtsgrundlage

Bundesgesetz über Versuche an lebenden Tieren (Tierversuchsgesetz 2012 – TVG 2012), BGBl. I Nr. 114/2012 v. 28.12.2012, Art. 1. idF BGBl. I Nr. BGBl. I Nr. 76/2020 v. 09.08.2020.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Suchbegriffe und Suchstrategie (Beispiel) .....	4
Abbildung 2 – Anzahl ausgewerteter Studien pro Erscheinungsjahr .....	5
Abbildung 3 – Verwendete Beleuchtungsschemata .....	8
Abbildung 4 – Verwendete Lichtintensitäten .....	11
Abbildung 5 – Verwendete Lichtquellen .....	12
Abbildung 6 – Studien mit mehreren verschiedenen Lichtquellen .....	13
Abbildung 7 – Lichtfarben der verwendeten Lichtquellen .....	14
Abbildung 8 – Alter der Ratten .....	21
Abbildung 9 – Geschlechterverteilung der Labortiere .....	22
Abbildung 10 – Netzhautschäden und Untersuchungsmethoden .....	26
Abbildung 11 – Untersuchungsmethoden der Netzhautstruktur .....	27
Abbildung 12 – Molekularbiologische und biochemische Untersuchungsmethoden .....	28
Abbildung 13 – Schädigungsarten der Netzhaut .....	29
Abbildung 14 – Definition Schädigungsgrade der Netzhaut .....	42
Abbildung 15 – Netzhautschädigung bei zyklischer Beleuchtung < 1.000 Lux .....	44
Abbildung 16 – Netzhautschädigung bei zyklischer Beleuchtung und < 200 Lux .....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Vergleich der Studien .....	6
Tabelle 2 – Beleuchtungsschemata der Studien .....	9
Tabelle 3 – Lichtintensitäten in verschiedenen Alltagssituationen .....	10
Tabelle 4 – Wellenlänge und Wellenlängenbereiche [nm] .....	15
Tabelle 5 – Labortierstämme der Studien .....	20
Tabelle 6 – Alter und Geschlecht der Labortiere .....	21
Tabelle 7 – Studien mit ERG-Anwendung .....	27
Tabelle 8 – Ausschnitt Datentabelle mit Versuchsbedingungen und Schädigungsgraden ..	40
Tabelle 9 – Versuchsgruppen und Auswertbarkeit .....	41
Tabelle 10 – Versuchsgruppen und Schädigungsgrade bei 200 Lux .....	47
Tabelle 11 – Versuchsgruppen und Schädigungsgrade bei 150 Lux .....	48