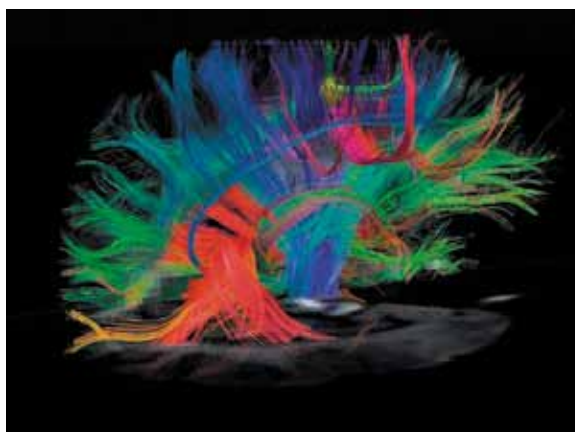
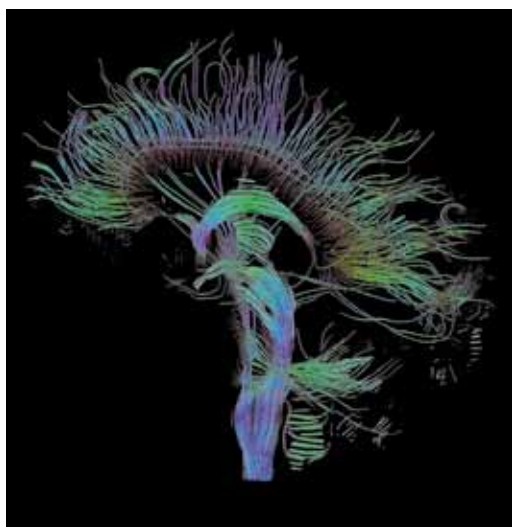




Af Per Nellesmann

Ubevidst syn og non-visuel fotoreception

Øjet og lyset 22



Ved en speciel form for MR scanning (DTI) kan nervebanerne fremstilles, fordi vand er polært, og vanddiffusion foregår lettest på langs af nervebaner.

En stor del af de meddelelser, som vore sanser i videste forstand får besked om, kommer slet ikke frem til vor bevidsthed. De utallige påvirkninger fra mave-tarmsystemet bliver lejlighedsvist registreret som sult og mæthed, men ellers mærker vi ikke meget til dem. Det er ikke tanken at komme ind på den uhyggelige mulighed for påvirkning gennem millisekunder varende billed- og lydpræsentationer, som akkurat ikke kan opfattes.

For flere år siden undersøgte Weisrantz nogle patienter med hemianopsi. Uanset patienterne ikke kunne se i den ene halvdel af synsfeltet, så kunne de med stor sandsynlighed gætte, hvilket bogstav eller tal, der blev præsenteret i den blinde del af synsfeltet. Det førte til begrebet 'Blindsight' eller 'Blind vision' et oxymoron, en ordsammensætning af uforenelige begreber. Blindsight opstod ud fra under-

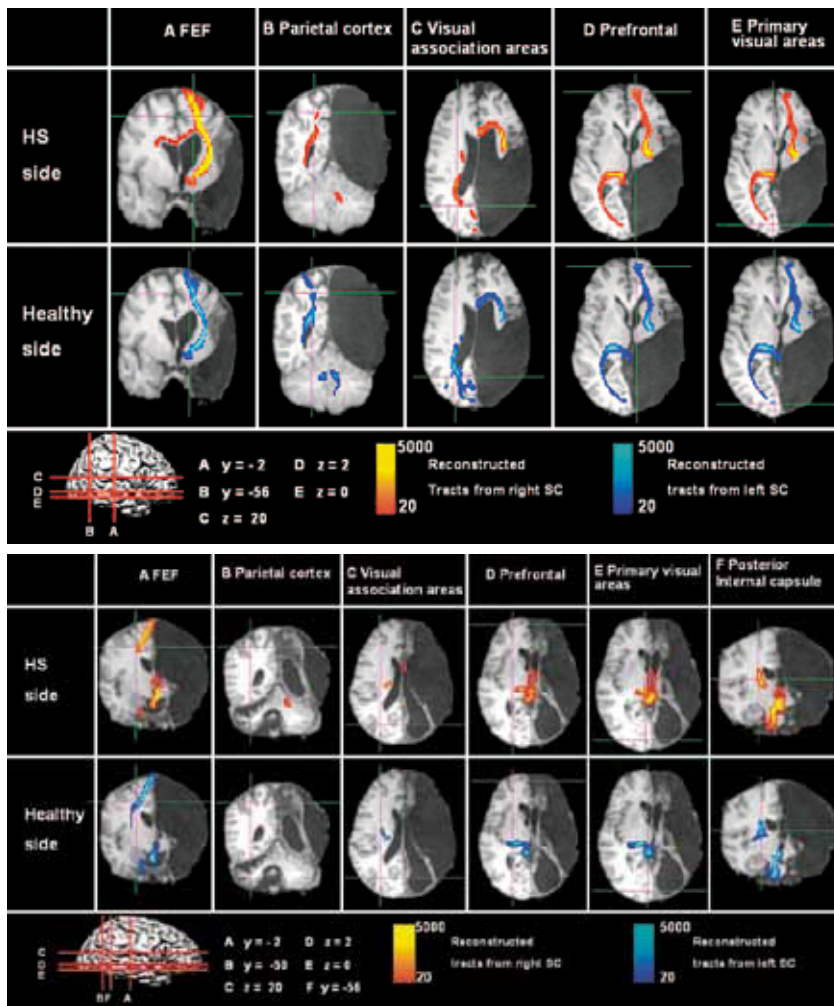
søgelser, der skulle finde forskelle eller forene menneskers og abers synsbark. Dyrns syn forekom at være mere resistent over for en fjernelse af synsbarken end menneskers. De seneste år er det blevet klart, at aber uden primær synsbark kan adskille former, farver og også have en målelig synsstyrke, dog en del reduceret i forhold til den normale. Derimod fremtræder mennesker som blinde. De første neurologer, Poppelreuter og Riddoch, som undersøgte ofre fra første verdenskrig, mente dog, der kunne være nogen restfunktion, og det samme fandt Teuber og andre efter undersøgelse af ofre for anden verdenskrig.

Ved ekstrem svær epilepsi kan det meget sjældent blive nødvendigt operativt at fjerne synscortex og gennemskære Corpus Callosum ved såkaldt hemispærectomi. Ikke alle får blindsight, men de få, der gør, har man undersøgt så godt, det har kunnet lade sig gøre. Langt fra alle

synes, det er spændende at besvare 'dumme' spørgsmål om bogstaver og tal, der tilsyneladende ikke kan ses. Man har derfor benyttet sig af teknikker, der kræver begge synsfeltshalvdele for at kunne erkendes. Her har man blandt andet noget udspekuleret benyttet sig af summations-effekten. Reaktionstiden nedsættes, når begge synsfeltshalvdele stimuleres. Altså både det 'blinde' og det raske.

Man har da fundet, at blindvision patienter kan beholde evnen til at se monokromatisk lys og at adskille spektralfarver med størst følsomhed for lange bølgelængder (gul, rød) og nedsat for de mellembølgede (grøn), selvom der ikke opleves en farveformelse. Purkinjeskiftet ved mørkeadaptation er også bevaret.

Forskellige former, men også personer genkendtes, og et objekts orientering og bevægelsesretning har kunnet bedømmes. Disse sidste præstationer kunne sammen med et



Synsbaner fra Colliculus Sup. hos to patienter med attention blindsight (type 1) efter hemisphærectomi. Røde nuancer angiver højre og blå venstre baner. Billederne er fremstillet ved DTI (Diffusion Tensor Imaging Tractography). Efter Leh et al: *Brain*: (2006).129, 1822-1832

farvesyn tyde på en medvirken af tilgrænsende områder til primær synsbark, parietalt og også V 4 og V 5.

Pupilreaktionen er bevaret ved blindsight, og pupillen reagerer ikke bare på lys ved konstriktion, men også på forskellige stimuli som sinus mønstre og bevægelse. Synsstyrken i det blinde synsfelt har derfor kunnet bestemmes nøjagtigt ved pupillometri, og man har da fundet omkring en synstyrke på cika 0,1.

Fænomenet er naurligvis ikke begrænset til synet, 'døv-hørelse' for hørelsen og tilsvarende i det somatosensoriske system er også beskrevet.

Ved TMS (Transitorisk Magnetisk Stimulation) er det muligt at simulere blindsight hos normale ved forbigående at afbryde den visuelle corticale visuelle elektriske aktivitet.

Det kan da ikke udelukkes, at der her ligger muligheder, men da også klare begrænsninger.

Hvor registreres denne ejendommelige form for syn?

Man har ikke kunnet fastslå med sikkerhed, hvor patienterne kunne registrere denne form for syn, ud over ovennævnte muligheder. Det er nærliggende at tænke på et udgangspunkt i Colliculus Superior, relæstationen, som indgår i pupilrefleksen, der heller ikke er bevidst. Som et kuriosum kom Weisrantz med et bud i titlen på et seminar for Oxford neurologer: 'Blindsigt and Hindsight', hindsight for at foreslå synsvejene i midthjernen som deltagere i formidlingen af blindsight.

Ved at sammenligne patienter med og uden blindsight ved hemis-



Videobillede af blind med 'blindsight', der passerer forhindringer. (BBC News)



anopsi efter fornævnte hemisphærectomi har man ved en speciel MR skanning (DTI, Diffusion Tensor Tractography Imaging) fundet, at Colliculus Superior deltager i blindsight. Herfra var der forbindelse hos blindsight patienterne og ikke hos dem uden, til sekundære synscentre præfrontalt (area 46), V 5 og parietalt. En manglende synkronisering af mere komplekse aktiveringsmønstre skulle være årsagen til, at stimuli ikke blev bevidst. Men det er vel blot en anden måde at beskrive, at primær cortex er helt nødvendig for at have bevidst syn og at omgå, at vi stadig ikke kender baggrunden for blindsight.

Jachim Fårdow har her i bladet gjort opmærksom på, at der er en vis antagonisme mellem blindsight og Anton syndromet, idet man ved denne læsion i occipitallappen ikke er bevidst om, at man er helt blind.



Shiva med tredje øje afbildet med sin hustru Parvati.

Melanopsin – det tredje øjes fotopigment

I flere menneskealdre har man været klar over, at mange af nervesystemets autonome funktioner blev styret fra hypothalamus, og de tilhørende funktioner, der vedrører døgnrytmen blev styret af epifysen og nucleus supraopticus med hormonet melatonin som formidler. Ved lyspåvirkning blev melatonin-produktionen sat ned, og produktionen steg i mørke.

Det var mere eller mindre underforstået, at tappenes forbindelser til det neurale netværk måtte være måden, hvorpå melatoninproduktionen kunne påvirkes.

Det kom derfor som en overraskelse, et gennembrud i forskningen, at et synspigment Melanopsin (Opn4), som findes i lysfølsomme hudceller på den afrikanske klofrø *Xenopus Laevis* (den med graviditetstest) også kunne genfindes i retinas ganglieceller og derfor viste sig at være lysfølsomme.

De lysfølsomme ganglieceller har forbindelse til hypothalamus ved Nucleus Supraopticus, hvor den kemiske neurotransmitter viste sig at være en gammel hormonal kending i form af ATP aktivator (PACAP), som også findes i hjernen og i mave-tarmkanalen under navnet VIP.

Den nye tredje fotoreceptor foruden stave og tappe kan nu med rette kaldes det såkaldte 'tredje øje', som er det parietale øje, som findes hos nogle krybdyr og fisk. Opdagelsen blev til ved en tværkontinental forskningsinspiration, hvorved flere brikker i puslespillet faldt på plads, hvoraf nogle var årtier gamle. Det nye udgangspunkt var primært, at undersøgelser af døgnrytmen hos blinde mus med en spontan genetisk

defekt, som ødelagde alle stave og de fleste tappe, havde en normal døgnrytme. Men de blinde mus havde også en normal pupilrefleks på trods af, at museøjnene manglede de 'normale' lysregistrerende celler. Der måtte altså findes en anden ukendt fotoreceptor.

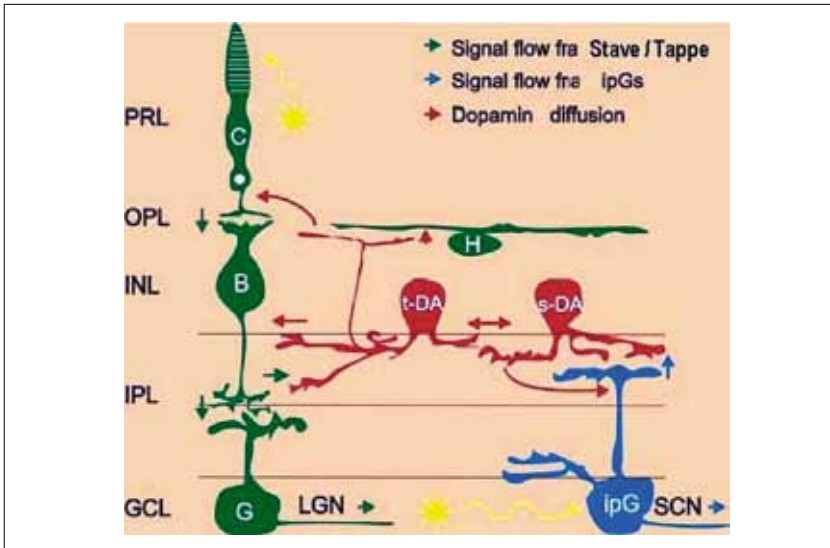
Den fandt Berson, Provincio, Foster og andre medarbejdere i nogle af retinas ganglieceller. Og de kunne vise, at ganske få af selve retinas ganglieceller er lysfølsomme, og at også axonerne er det. Disse ganglieceller er følsomme for blåt lys, som absorberes af det oldgamle synspigment, Melanopsin. Ja det er så gammelt, at moleculargenetiske studier kan vise, at synspigmentet både indeholder dele fra pattedyr, men i større omfang også fra artropoder, altså insekter.

Det har senere vist sig, at der faktisk er to adskilte versioner af Melanopsin. De to tilhørende gener og proteiner har eksisteret i hundreder af millioner år, og et af dem er tabt i linien, der fører til pattedyr.

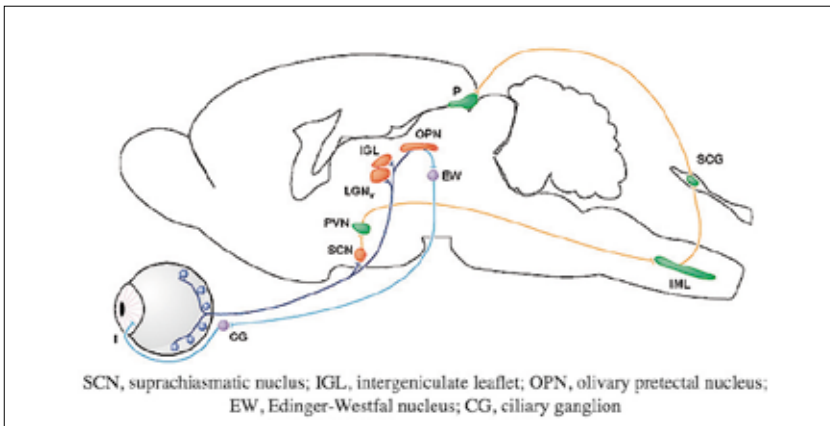
Ved at sammenligne genets aminosyresekvens i frøversionen med den for mennesker og mus finder man, at genet er dårligt bevaret under evolutionen. De centrale betydende regioner i *Xenopus* og menneskers melanopsin proteiner er kun 55% identiske, hvor tilsvarende sekvenser af stavopsin er 85% identiske.



Frøen *Xenopus Laevis* har givet navn til melanopsinet Opn4 x, som satte gang i melanopsin-forskningens gennembrud. Melanopsin blev fundet i frøhudens pigmentceller, chomoforerne.



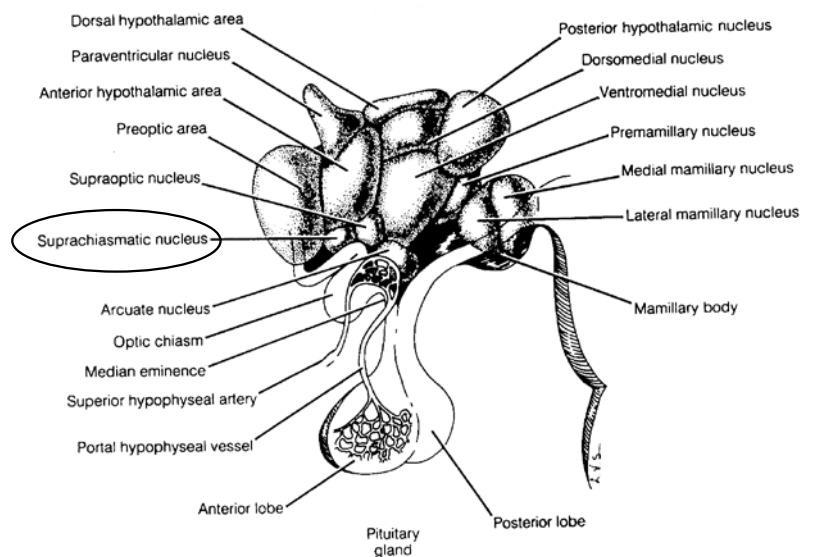
De retinale melanopsinholdige gangliocellers forbindelser i retina. Efter Berson 2003.



De lysfølsomme gangliocellers centrale forbindelser til Ganglion Cervicale Superior og videre til Nucleus geniculatum lateralis. Efter Berson 2003.



SON = Suprachiasmatic nucleus.



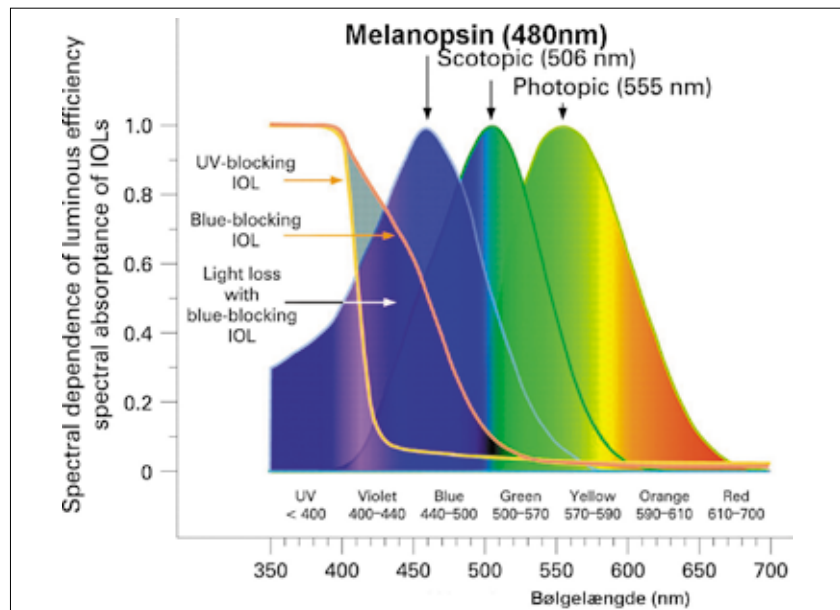
Traditionel anatomisk tegning af Hypothalamus's kærner.

Blandt mange forskellige dyr fra zebrafisk, xenopus til kyllinger bærer de fleste hvirveldyr de fleste versioner af melanopsin. En, der ligner det, der findes i Xenopus og en anden, der mere ligner det humane. Bellingham og kolleger kalder de to versioner Melanopsin Opn4x, Xenopus lignende og Opn4m for Mammal-like.

Da man har fundet to distinkte versioner af melanopsin i tre klasser af hvirveldyr, antydes det, at de to versioner blev adskilt tidligt i hvirveldyrenes evolution, før deres forfædre kom på land, for omkring 360 millioner år siden. Tabet af Opn4x i pattedyrlinien fandt også sted tidligt, måske før adskillelsen af placentadyr fra pungdyr pattedyr. Bellingham og kolleger har peget på, at Opn4m melanopsin hos kyllinger fungerer som et sensorisk pigment, som man i øvrigt har kendt til, inden man fandt det humane og muse-melanopsin.

Hvordan de to versioner af melanopsin afviger fra hinanden er ikke klart. Ved at bibeholde adskilte opsigener kan dyrene modtage spektralt forskelligt lys og danne basis for farvesyn. Det er nu spørgsmålet, om de to melanopsin proteiner hos andre hvirveldyr end pattedyr giver flere forskellige former for ikke-billedannende lysdetektion. Tænk blot på kamæleoners evne til at tilpasse sig omgivelsernes farve.

Melanopsins spektrale følsomhedsspektrum har maksimum ved 480 nm i det himmelblå område. Klart forskudt mod blåt i forhold til både den skotoptiske og fotoptiske følsomhed. En gul IOL blokerer blåt lys og giver derfor mindre melanopsin påvirkning.



I hvert fald har tabet af Opn4x på en eller anden måde gjort vores farvesyn dårligere og mindre varieret end fugles, reptilers, fisk og amfibiers.

Det lyder umiddelbart mærkeligt, at melanopsin skulle være så gammelt, men er det egentlig ikke, når man tænker på, hvor væsentlig døgnrytmen er for alle levende væsener, planter som dyr, ja også flagellater og bakterier. Vi skal, helt

banalt, være parate til at begynde på en frisk hver morgen, når solen står op. Det kræver flere timers forberedelse at få alle organer tidsindstillet. Blodsukker, blodtryk, kropstemperatur og meget andet kræver lang forberedelse.

Også solens variation over året skal kunne registreres, så fugle, pelsdyr og andre dyr kan udskifte deres beklædning til en vinter- eller som-

merdragt, som beskytter mod fjender, hvad enten det er temperaturen eller rovdyr. Og den ekstremt vigtige reproduktion skal kunne foregå på et tidspunkt, hvor der er størst mulighed for overlevelse.

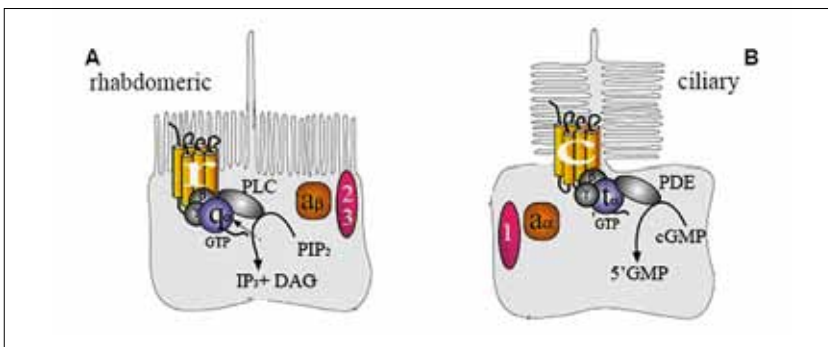
Melanopsin synspigmentet har som de fleste andre synspigmenter en lysabsorberende del, som er vitamin A baseret og membran bundet, hvor G-protein aktiveres. Imidlertid



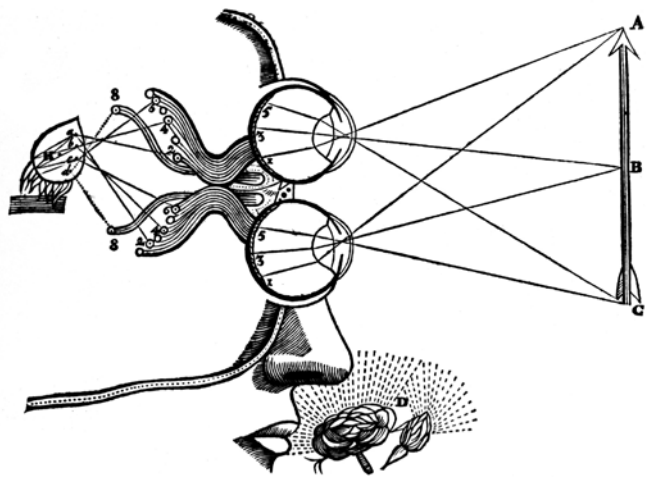
Parietal øje hos oksefrøen (*Rana Catejbeiana*)



Fugle og altså en hane har to synspigmenter, et som hos pattedyr *Opn4m* og et ældre *Opn4x*, som reptiler har. Fugle og krybdyr har derved et mere varieret farvesyn, i hvert fald på receptorniveau.



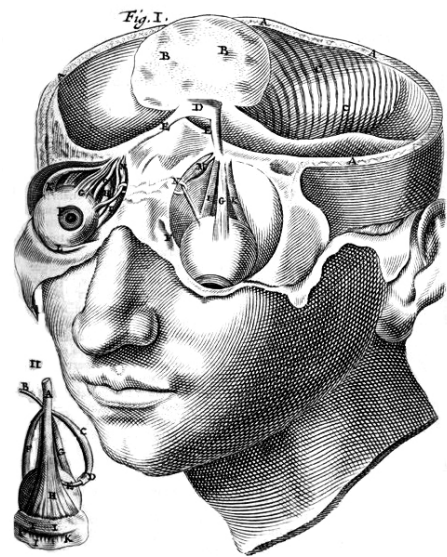
Forskelle mellem pattedyrs ciliære phototransduction med enzym kaskade og insekters rhabdomere phototransduction med enzym kaskade.



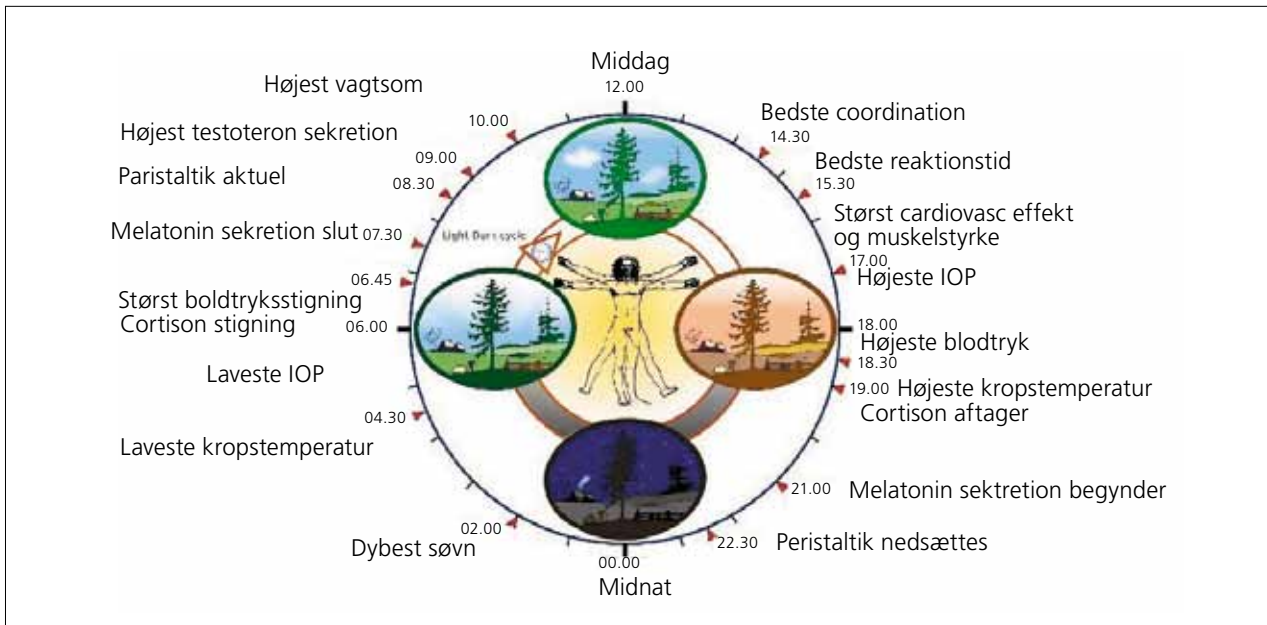
I 'Homme' gør Descartes 1729 rede for sin mekanistiske legemsopfattelse. Billedet af pilen passerer øjet, nervus opticus og forarbejdes i epifysen, koglekirtlen.

er der kun en enkelt membran og ikke en stak, som vi kender fra tappe og stave. Melanopsin, der er bundet til retinen, absorberer blåt lys ved 424 nm, men dets aktivitetsspektrum er nær 484 nm, det vil sige lidt rødforskudt, muligvis på grund af en yderligere proteinbinding.

Vi har påvirket døgnrytmen med lysterapi i behandlingen af vinterdepression og bipolar sygdom ud fra ren emperi, men det åbner for nye muligheder, hvis vi nu kan tilpasse vores belysning med større eller mindre mængde blåt lys i det kunstige lys om dagen og intet blåt resten af



Hos Anatomen Thomas Bartholin (1674) ender synsindtrykket i midten af hjernen omkring epifysen. I *Anatome ex omnium veterum et propriis recentiorumque observationibus*.



I synkroniseringen af døgnrytmen (Diurnal entrainment) er de lysfølsomme gangliaceller afgørende for at påvirke melatoninproduktionen i corpus pineale. Skiftet mellem sommer- og vinterpels formidles også herigennem. Frit efter Wikipedia.

tiden. Samfundet skal jo i tiltagende omfang fungere 24 timer med de omkostninger, det nu har med forstyrret søvnrytme, stress og andet, som skifteholdsarbejde medfører. Det er en skam, man ikke tænkte på det, da det beroligende bløde rødlige glødelampelys blev forbudt; det var jo velegnet i døgnets mørke timer. På

arbejdspladser kan man nu for eksempel i stedet have lysstofrør med gylden farvetone til brug om aftenen og automatisk skifte til et mere blåligt om dagen, nogenlunde svarende til de aktuelle blålige eller bare anvende et ekstra blåt lys. På den måde kan man på en enkel billig måde løse nogle af døgnrytme-

problemerne. Desværre har de fleste lysstofrør en fast kviksølv emissions-top i det korte blå område ved 430 nm, men når LED lyset bliver billigere og kraftigere, vil der være oplagte muligheder i en perfektionering og automatisering af tilpasningen af det kunstige lys gennem døgnet. ■



På Rigshospitalet i København har man forbedret den dårlige arbejdsbelysning med kraftige 'lysmaskiner' og i øvrigt også fjernelse af generende reflekser og modlys (Realdania og designer Carlo Volf). Næste skridt må blive automatisering af lysets blændhold.

