

Draga Štiblar Martinčič¹

Razvoj očesa

Development of the Eye

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oko – embriologija

Specialna čutila, kamor prištevamo tudi čutilo vida oko, se razvijejo iz čutnih plakov v ektodermalnem ključnem listu kot odgovor na spodbudo iz osrednjega živčnega sistema. Prvotno se eno očesno polje na pobudo signalov »sonic hedgehog-a« iz prehordalne plošče loči v dve primarni očesi. Prvi zametki očesa se pojavijo na začetku četrtega tedna razvoja. Primarne strukture, iz katerih se razvije oko, so neuroektodermalni očesni mehurček kot stransko ugrezjanje stene diencefalona, ektomezenhim nevralnega grebena in površinski ektoderm. Nadaljnji razvoj očesa usklajujejo zaporedni signali in medsebojni vpliv omenjenih tkiv. Očesni mehurček sproži v stiku s površinskim ektodermom zadebelitev ektoderma v lečno plakodo, iz katere se razvije leča. Medtem ko se lečna plakoda preoblikuje v lečni mehurček, se distalni del optičnega mehurčka ugrezne v obliko očesne čaše. Notranja plast očesne čaše se razvije v živčni del mrežnice, zunanja plast tvori pigmentni epitelij. Proksimalni del očesnega mehurčka je očesni pecelj, ki povezuje očesni mehurček z rostralnim delom diencefalona. Iz očesnega peclja nastane vidni živec. Skozi očesno špranjo pride v oko hialoidna arterija, katere proksimalni del ostane kot centralna arterija mrežnice. Medsebojni signali med očesnim mehurčkom, okolnim mezenhimom in ektodermom v predelu lečne plakode spodbudijo razvoj pomožnih struktur očesa. Gena, ki sta ključnega pomena za razvoj očesa, sta Pax2 in Pax6.

ABSTRACT

KEY WORDS: eye – embryology

The eye and, the sensory organ for vision, develops from the sensory placodes in the ectodermal germ layer like the other sense organs, in response to induction from the central nervous system. A single eye field separates into two optic primordia after sonic hedgehog stimulus expressed in the prechordal plate. Eye development is first evident at the beginning of the fourth week. The basic structures for eye development are the neuroectodermal optic vesicle, which is a lateral evagination from the wall of the diencephalon, neural crest ectomesenchyme and the overlying surface ectoderm. Further development is coordinated by successive signals and interacting influences of the above-mentioned tissues. The optic vesicle contacts the surface ectoderm and triggers a response that leads to thickening of the ectoderm, the so-called lens placode, which later develops into a mature lens. While the lens placode internalizes to form the lens vesicle, the distal optic vesicle invaginates to form the optic cup. The inner layer of the optic cup develops into the neuroretina, while the outer layer forms the retinal pigmented epithelium. The proximal region of the optic vesicle is the optic stalk that connects the optic vesicle with the rostral part of the diencephalon. From the optic stalk, the optic nerve develops. Through the optic fissure, the hyaloid artery enters the eye and its proximal part is left as the central retinal artery. Successive signals between the optic vesicle, surrounding mesenchyme in the ectoderm around the lens placode induce the development of auxiliary eye structures. The genes which are crucial for eye development are Pax2 and Pax6.

¹ Izr. prof. dr. Draga Štiblar Martinčič, dr. dent. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2/I, 1000 Ljubljana.

UVOD

Čutila se razvijejo iz plakod v ektodermalnem kličnem listu kot odgovor na spodbude iz osrednjega živčnega sistema. Plakode so zadebelitve ektoderma, ki predstavljajo embrionalna čutna polja. Živčna vlakna, ki izhajajo iz plakod, se nadaljujejo v tisti del možganov, ki v začetku spodbudi nastanek plakod. Ektodermalne plakode se delijo v dve skupini. Eno skupino sestavljajo čutne plakode, ki so osnova za specialna čutila. Iz druge skupine plakod, ki so bližje branhialnim lokom, izhajajo senzibilni nevroni, ki skupaj z nevroni, ki izhajajo iz nevralnega grebena, tvorijo senzibilne ganglije nekaterih možganskih živcev (1).

Strukture, ki sodelujejo pri razvoju očesa kot čutila vida, so: nevroektoderm v predelu diencefalona, površinski ektoderm v predelu glave, mezoderm med omenjenima strukturama in celice nevralnega grebena, ki se preselijo med mezenhimske celice mezoderma (ektomezehimske celice).

OČESNA ČAŠA IN LEČNI MEHURČEK

Prvi zametki očesa se pojavijo na začetku četrtega tedna razvoja, približno 22. dan, v obliki parnih plitkih očesnih brazd (slika 1 a) v gubah nevralnega žleba v predelu diencefalona kranialnega dela zarodka. Po zaprtju nevralne gube v nevravno cev in pričetku razvijanja možganov iz zadebeljene stene rasteta očesni brazdi proti površinskemu ektodermu in se oblikujeta v očesna mehurčka (slika 1 b), ki molita v okolni mezenhim. Stene očesnih mehurčkov se nadaljujejo v nevroektoderm bodočih možganov, votlina ali ventrikel znotraj očesnega mehurčka pa se nadaljujeta v nevralni kanal (2).

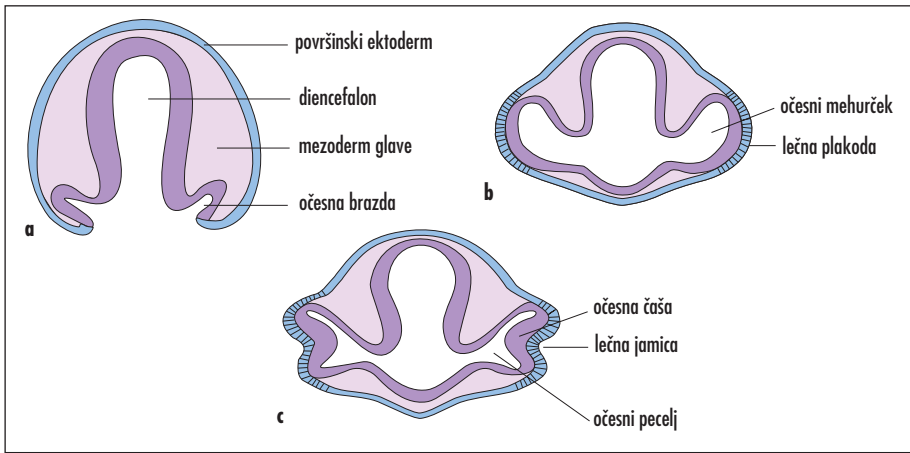
Položaj zunanje stene očesnega mehurčka tik ob površinskem ektodermu je pomemben za prenos induktivnih signalov, ki vzpodbudijo celice površinskega ektoderma, da se zadebelijo in pričnejo oblikovati lečo. Medsebojno vplivanje med očesnim mehurčkom in ektodermom nad njim je eden od prvih poznanih induktivnih procesov. V primeru, da so zgodaj odstranili očesni mehurček, se je ektoderm nad njim razvil v običajne ektodermalne celice namesto v lečna vlakna (1).

Oblikovanje očesnega mehurčka spodbudi mezenhim ob razvijajočih se sprednjih možganih verjetno preko kemičnega posredovalca (3). Medtem ko očesna mehurčka rasteta, se njuna distalna dela širita navzad in kot votel očesni pecelj (slika 1 c, 2 a) vežeta očesni mehurček na diencefalon, proksimalna dela očesnega mehurčka pa prideta v stik z ektodermom.

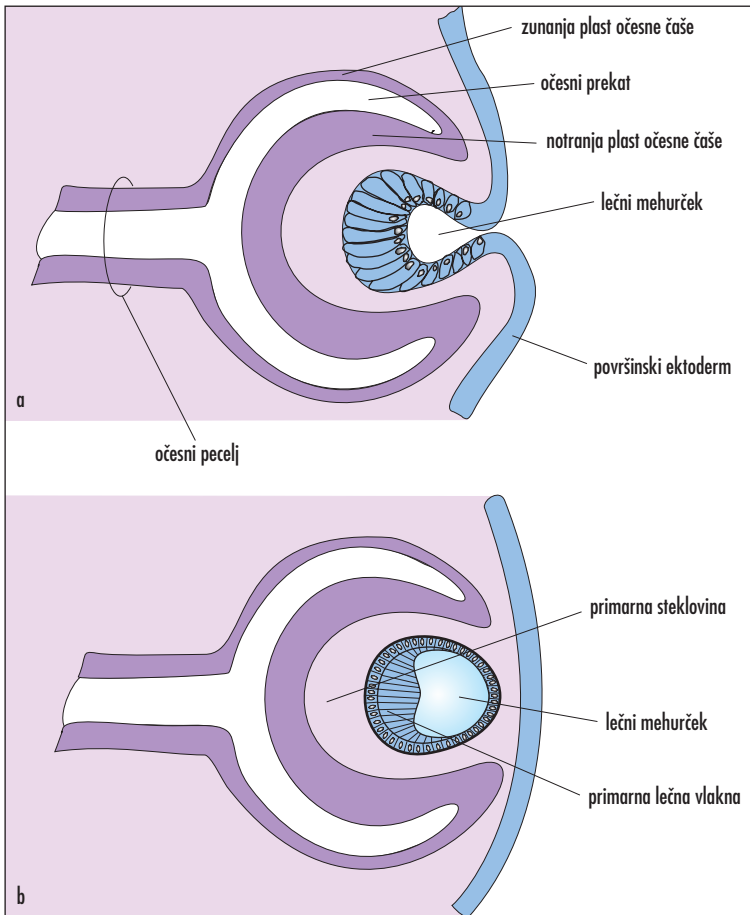
Istočasno se ektoderm tik ob očesnem mehurčku zadebeli v lečno plakodo (slika 1 b), prve zametke leče (4). Oblikovanje lečne plakode je spodbujeno s pojavom očesnega mehurčka in mezenhima, ki obdaja očesni mehurček (1). Lečni plakodi se poglobita in oblikujeta lečni jamici (slika 1 c). Robovi lečnih jamic se nato približajo in zlijejo v okrogla lečna mehurčka (slika 2 a), ki kmalu izgubita stik s površinskim ektodermom. Posledica induktivnih vzpodbud lečnega mehurčka na površinski ektoderm pomeni začetek razvoja roženice (1).

S pojavom lečnih mehurčkov se distalna dela očesnih mehurčkov oblikujeta v očesno čašo (slika 1 c, 2). Poglobitev očesnega mehurčka v očesno čašo je nesimetrična. Pojavi se na ventralnem delu očesnega mehurčka in ne v njegovem središču. Nadaljevanje poglobitve proti očesnemu peclju je razpoka, imenovana očesna špranja (slika 3).

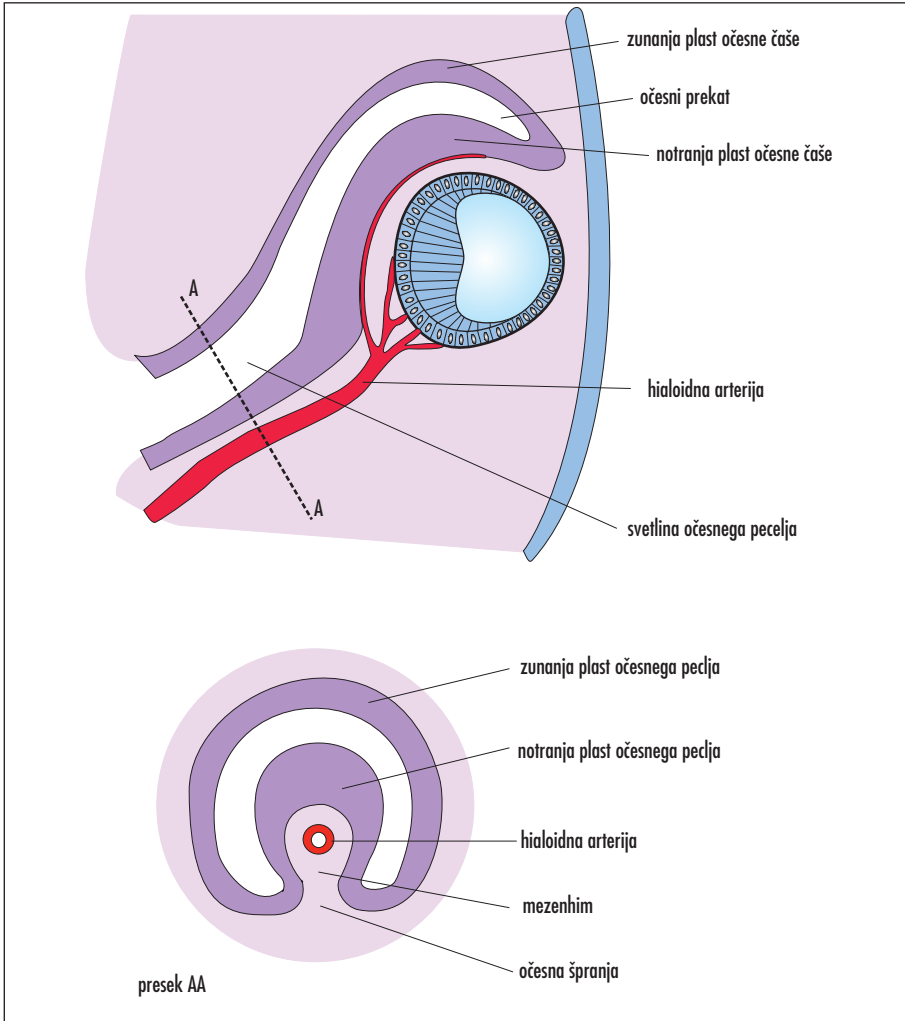
Očesna čaša ima notranjo in zunanjo plast, ki sta ločeni med seboj s svetlino, imenovano znotrajmrežnični prostor ali očesni prekat (slika 2 a), ki se nadaljuje v svetlino očesnega peclja. Na začetku se velika votlina očesne čaše zmanjša, ko robovi čaše objamejo lečni mehurček. Na tej stopnji razvoja lečna mehurčka, ki sta izgubila stik s površinskim ektodermom, stopita v votlino očesne čaše (slika 2 b). Preostala odprtina očesne čaše je bodoča zenica. Znotraj očesne špranje je ožiljen mezenhim, iz katerega se bo razvilo hialoidno žilje (slika 3). Hialoidna arterija oskrbuje notranjo plast očesne čaše, lečni mehurček in mezenhim očesne čaše (slika 3, 4). Hialoidna vena zbira vensko kri iz opisanih struktur. Ko se v sedmem tednu razvoja robovi očesne špranje združijo, ostanejo hialoidne žile obdane z vlakni vidnega živca. Distalni deli hialoidnih žil sčasoma degenerirajo, proksimalni deli pa ostanejo kot centralna vena in arterija mrežnice (2).



Slika 1. Razvoj očesne čaše in lečnega mehurčka v 3. tednu razvoja.



Slika 2. Oblikovanje očesne čaše in lečnega mehurčka.



Slika 3. Očesni pecelj in očesna špranja.

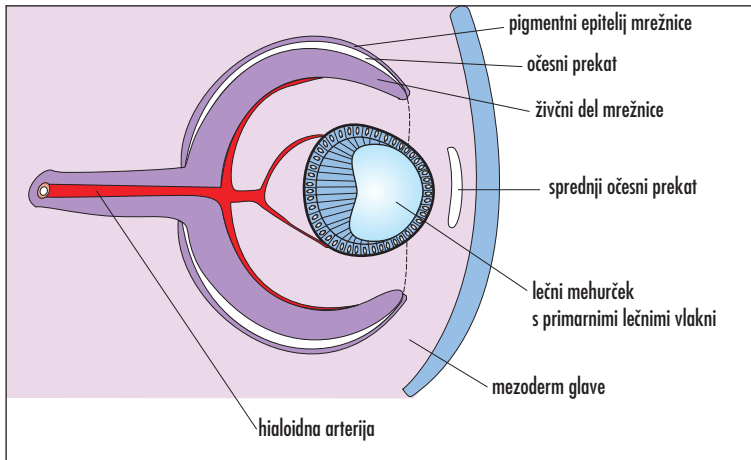
RAZVOJ ROŽENICE

Posledica indukcije lečnega mehurčka na površinski ektoderm je preoblikovanje celic površinskega ektoderma v bazalni sklad izoprizmatičnih celic in površinski sklad celic, bogatih z medceličnino, bodočega epitelija roženice in veznice zrkla (1) (slika 5).

Induktivni vpliv leče spodbuja spremembe bazalnih ektodermalnih celic. Zaradi izpopolnitve s celičnimi organeli, kot na primer z Golgijevim aparatom, se celice višajo. Nato pričnejo izločati kolagen tipa I, II in IX in oblikujejo primarno stromo roženice (1).

Celice nevralnega grebena iz okolice robov očesne čaše potujejo proti središču med primarno stromo roženice in lečno ovojnico in se preoblikujejo v izoprizmatični epitelij roženice, imenovan endotelij roženice. V tem času je roženica iz zunanjega epitelija, primarne strome in notranjega endotelija.

Ko je oblikovanje endotelija končano, pričnejo celice izdelovati velike količine hialuronske kisline in jo izločati v primarno stromo. Zaradi sposobnosti hialuronske kisline, da veže vodo, pride do močnega nabrekavanja primarne strome. To je pogoj za drugo večje potovanje celic v razvijajočo se roženico. Te



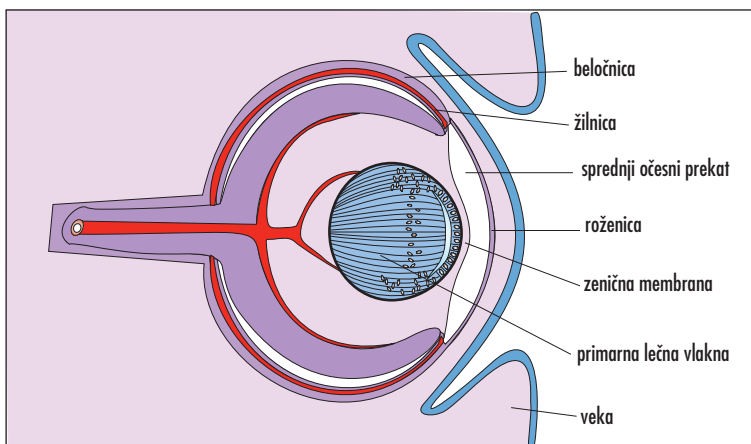
Slika 4. Sagitalni prerez struktur očesa v 5. tednu razvoja.

celice, ki prav tako izhajajo iz nevralnega grebena, so po naravi fibroblasti. Roženični fibroblasti proliferirajo v prostoru, bogatem s hialuronsko kislino in kolagenskimi vlakni primarne strome. Potovanje in naseljevanje celic v primarno stromo roženice usahne, ko pričnejo celice proizvajati velike količine hialuronidaze. Ta encim razgradi velik del hialuronske kisline v primarni stromi. Z odstranitvijo hialuronske kisline se roženica stanjša. Po končanem potovanju fibroblastov primarna stroma postane sekundarna stroma (1).

Fibroblasti izločajo v sekundarno stromo kolagenska vlakna. Medceličnino strome izločajo celice epitelija in endotelija. Tako nastaneta še preostali strukturi razvite roženice, to sta

sprednja mejna plast (Bowmanova membrana) in odzadnja mejna plast (Descemetova membrana).

Končna sprememba v razvoju roženice je tvorba prozorne strome, skozi katero lahko prehajajo svetlobni žarki nemoteno. Prozornost se doseže z dehidracijo sekundarne strome. Prvo fazo dehidracije predstavlja razgradnja hialuronske kisline, ki veže vodo. Drugo fazo dehidracije strome posreduje hormon tiroksin, ki se izloča v kri iz razvijajoče se ščitnice. Tiroksin deluje na endotelij roženice tako, da črpa natrij iz sekundarne strome v sprednji očesni prekat. Molekule vode sledijo natrijevim ionom in tako v celoti zaključijo dehidracijo roženice (1).



Slika 5. Sagitalni prerez struktur očesa v 8. tednu razvoja.

Kasnejši dogodki v razvoju roženice so vezani na njeno ukrivljenost glede na celotno zrklo. Ta morfogogenetska sprememba vključuje več mehaničnih dejavnikov, tudi znotraj očesni tlak, ki omogočijo pravičen dostop svetlobnih žarkov preko roženice in leče na mrežnico. Nepravilnosti v ukrivljenosti roženice so vzrok za astigmatizem, napako v vidni znavi (1).

Roženica je iz treh izvorov: epitelij je iz ektoderma, stroma roženice je iz mezenhima, endotelij je iz celic nevalnega grebena, ki potujejo v mezenhim okrog očesne čaše.

RAZVOJ ŽILNICE IN BELOČNICE

Ob koncu petega tedna razvoja je primarno oko popolnoma obdano z mezenhimom, katerega izvor je nevalni greben. Zaradi spodbujevalnega vpliva pigmentnega epitelija mrežnice na mezenhim okrog očesne čaše se mezenhimske celice preoblikujejo v notranji žilni sklad, ki po poreklu ustreza mehki možganski ovojnici, in v zunanji vezivni sklad, ki po poreklu ustreza čvrsti možganski ovojnici. Iz žilnega sklada nastane žilnica (slika 5), iz vezivnega beločnica (slika 5). Beločnica se razvije z zgotovitvijo mezenhimske celice na zunanji strani žilnice in je nadaljevanje strome roženice. V bližini roba

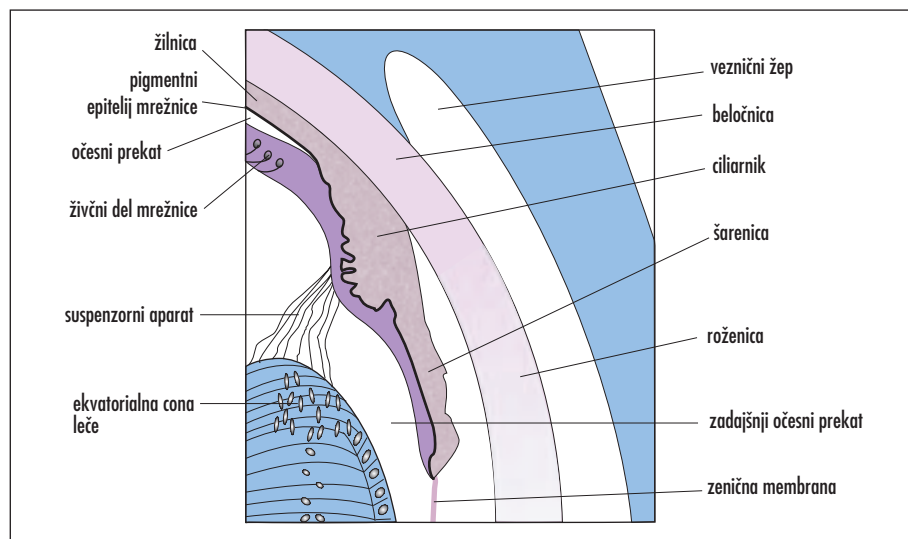
očesne čaše se žilnica preoblikuje v stromo ciliarnih grebenov, sestavljenih iz kapilar, ki jih obkroža rahlo vezivo. Prve krvne žile se v žilnici pojavijo v 15. tednu razvoja. V 22. tednu razvoja so razpoznavne arterije in vene. Zunanje očesne mišice, vezane na beločnico, se razvijejo iz mezoderma ob razvijajočem se očesu (2).

Žilnica in beločnica se razvijeta s preoblikovanjem mezenhimske celice, katerih izvor je nevalni greben.

RAZVOJ ŠARENICE IN CILIARNIKA

Iz robov očesne čaše, kjer se stikata pigmentni in živčni del mrežnice, se oblikujeta šarenica in ciliarnik (slika 6). Epitelij šarenice je iz obeh plasti očesne čaše. Stroma šarenice se razvije iz celic nevalnega grebena, ki potujejo v šarenico. Obe mišici šarenice, dilatator in sfinkter pupile, sta nevroektodermalnega izvora. Mišične celice nastanejo po preoblikovanju epiteljskih celic v gladkomišične celice (1).

Ciliarnik je klinasto oblikovan podaljšek žilnice. Medialno se s prstastimi ciliarnimi podaljški (lat. *processus ciliares*) razprostira proti leči. Z radiarno razporejenimi vlakni, imenovanimi suspenzorni ligamenti leče, je leča vezana na ciliarnik. Na razvoj ciliarnika



Slika 6. Sagitalni prerez strukture sprednjega dela očesa v 10. tednu razvoja.

vpliva tudi znotraj očesni tlak. Pigmentni del ciliarnega epitelijskega je iz zunanje plasti očesne čaše in se nadaljuje v pigmentni epitelij mrežnice. Nepigmentni del ciliarnega epitelijskega je anteriorni podaljšek živčnega dela mrežnice, v katerem se nevroni ne diferencirajo. Ciliarna mišica in rahlo vezivo ciliarnega telesa se razvijejo iz mezenhima, ki obdaja očesno čašo (3).

Barva oči je odvisna od števila in razporeditve pigmentnih celic v šarenici. Modra barva oči novorojenčka je zaradi odseva pigmentnega epitelijskega šarenice. Pigmentne celice se pojavijo tudi v stromi šarenice in od njihove gostote je odvisna barva oči. Končna pigmentacija šarenice se postopoma razvije v šestih do desetih mesecih po rojstvu (1). Pigmentne celice šarenice, ciliarnika in žilnice so ektomezehimske celice nevralskega grebena (6).

Stroma šarenice in ciliarnika ter ciliarna mišica so iz mezenhima, katerega izvor je nevralski greben; pigmentiran epitelij izhaja iz zunanje plasti, nepigmentiran iz notranje plasti očesne čaše, oba epitelijska sta nevroektodermalnega izvora kot tudi obe mišici šarenice.

Kolobom šarenice

Kolobom je okvara ali odsotnost kakega očesnega tkiva, navadno zaradi razvojne motnje (7). V primeru koloboma šarenice je okvara ob zeničnem robu in šarenica ima videz ključavnice odprtine. Kolobom je lahko omejen samo na šarenico, lahko pa se razteza globlje in zajame ciliarnik in mrežnico. Kolobom je običajno posledica nepopolnega zaprtja očesne špranje v šestem tednu razvoja. Vzroki okvare so lahko tudi genski ali okolni dejavniki. Enostavni kolobom šarenice je pogosto deden (8).

RAZVOJ OČESNIH PREKATOV

Sprednji očesni prekat se razvije v mezenhimu v prostoru med razvijajočima se lečo in roženico (slika 4, 5). Mezenhim se razdeli v dva sklada, ki obdajata novonastalo votlino, to je sprednji očesni prekat. Notranji tanjši sklad celic pred lečo in šarenico je iridopupilarna ali zenična membrana (slika 5). Sprednji očesni prekat openjajo sploščene

mezenhimske celice (mezotelij). Zadajšnji očesni prekat se razvije z vakuolizacijo mezenhimske celice med razvijajočima se šarenico in lečo (slika 6). Po izginotju zenične membrane ostane odprtina za zenico, obenem pa se vzpostavi povezava med obema očesnima prekatoma (3).

Očesna prekata se razvijeta z vakuolizacijo mezenhima, ki obdaja očesno čašo.

Prirojen glavkom

Nenormalno povišanje znotraj očesnega tlaka pri novorojenčkih je običajno posledica nepravilnosti v razvoju drenažnega sistema očesne vodke v fetalnem obdobju. Povišan znotraj očesni tlak je posledica nepravilnega razmerja med tvorbo prekatne vodke in njenim odtekanjem. Napaka je lahko v nepravilnem razvoju venskega sistema beločnice. Primaren prirojen glavkom povzroča mutacija recesivnega gena, lahko pa tudi okužba z rdečkami v zgodnji nosečnosti, ki jo spremljajo številne druge prirojene anomalije (8).

RAZVOJ MREŽNICE

Mrežnica se razvije iz očesne čaše (slika 1 c, 2). Zunanja, tanjša plast očesne čaše postane pigmentni epitelij mrežnice, notranja, debelejša se preoblikuje v večskladni živčni del mrežnice (slika 2 a, 4) (9). V embrionalnem in zgodnjem fetalnem obdobju je med zunanjo in notranjo plastjo očesne čaše, torej med bodočim pigmentnim epitelijem in živčnim delom mrežnice, znotraj mrežnični prostor ali očesni prekat. Z zlitjem obeh plasti očesne čaše očesni prekat postopoma izginja. Po končanem razvoju mrežnice je stik med pigmentnim in živčnim delom tesen samo v predelu nazobčanega dela (lat. *orae serratae*) in v papili vidnega živca.

Pod vplivom razvijajoče se leče notranja plast očesne čaše proliferira in oblikuje primitivni živčni del mrežnice, ki je sestavljen podobno kot zgodnja nevralska cev (1). Zadajšnje štiri petine bodoče mrežnice, lat. *pars optica retinae*, je iz celic, ki mejijo na znotraj mrežnični prostor. Te celice se preoblikujejo v fotoreceptorne celice paličnice in čepnice. Ob njih je plaščni sklad, iz katerega izvirajo nevroni in oporne celice mrežnice. Sledi vlaknati oz. mrežasti sklad iz nevrinov

ganglijskih celic. Od tod tečejo živčna vlakna proti očesnemu peclju, kjer se združijo v vidni živec.

S povečevanjem števila celic v primarni mrežnici se prične tudi njihovo preoblikovanje. Preoblikovanje enih celic poteka navpično med notranjim in zunanjim skladom mrežnice, preoblikovanje drugih pa vodoravno od centra proti periferiji mrežnice. Rezultat navpičnega preoblikovanja so najprej ganglijske celice in oblikovanje ganglijskega sklada bodoče mrežnice. S preoblikovanjem horizontalnih in amakrinih celic se oblikujeta zunanji in notranji jedrni sklad. Po tem ko celice jedrnih skladov razvijejo svoje izrastke, se oblikujeta zunanji in notranji mrežasti sklad. Navpično preoblikovanje se zaključí z oblikovanjem bipolarnih živčnih celic ter paličnih in čepnic. Fotoreceptorne celice se diferencirajo zadnje. Posledica vodoravnega preoblikovanja je razširitev mrežnice od sredine na periferijo (1).

Sprednja petina notranjega živčnega sklada, lat. *pars caeca retinae*, ostane samo v enem skladu. Kasneje se razdeli v lat. *pars iridica retinae*, ki pokriva notranjo površino šarenice, in lat. *pars ciliaris retinae*, ki pokriva notranjo površino ciliarnika.

Pri oblikovanju očesne čaše v očesni mehurček uvihne tako, da so fotoreceptorne celice obrnjene proti pigmentnemu epiteliju mrežnice (1). Zato mora svetloba skozi vse plasti živčnega dela mrežnice, preden pride do fotoreceptornih celic. Nevriti ganglijskih celic rastejo proksimalno znotraj očesnega peclja do možganov. Končno se votlina očesnega peclja zapolni po tem, ko se številni nevriti ganglijskih celic združijo v vidni živec (10).

Mrežnica je nevroektodermalnega izvora, pigmentni epitelij je iz zunanje plasti, živčni del mrežnice pa iz notranje plasti očesne čaše.

Prirojen odstop mrežnice

Do odstopa mrežnice pride, kadar se pigmentni epitelij mrežnice in živčni del mrežnice ne stikata oziroma ostane med navedenima plastema znotraj mrežnični prostor ali očesni prekat. Odstop mrežnice je lahko samo delen ali v celoti. Vzrok za odstop je lahko neenakomeren razvoj omenjenih plasti mrežnice.

V zgodnjem obdobju razvoja se pojavi odstop mrežnice med zunanjo in notranjo plastjo očesne čaše. Pigmentni epitelij ostane tesno vezan na žilnico. Mrežnico v tem primeru oskrbuje centralna arterija, katere izvor je embrionalna hialoidna arterija.

Kolobom mrežnice

Nastane zaradi nepopolnega zaprtja očesne špranje. Okvara je v obliki odprtine v mrežnici, navadno inferiorno od papile vidnega živca, ki je pogosto povezana z odstopom mrežnice. Možna je tudi okvara samega vidnega živca, čeprav sta pogosto hkrati okvarjeni tudi mrežnica in žilnica (8).

RAZVOJ VIDNEGA ŽIVCA

Znotraj očesnega peclja rastejo nevriti ganglijskih celic (slika 7 a, b) proti možganom, obenem pa zapolnijo votlino očesnega peclja. Iz njega nastane vidni živec. Vidna živca iz obeh oči se združita v ventralnem delu terminalne lamine, v optični kiazmi. Nevriti iz nosne polovice mrežnice prečkajo v kiazmi in se združijo z nevriti, ki tečejo naravnost iz senčne polovice mrežnice. Križajoča se in nekrižajoča se vlakna tečejo nato skupaj kot vidna proga. Približno 90 % vlaken proge se konča v lat. *nucleus geniculatus lateralis* v talamusu, ostanek pa jih vstopi v srednje možgane, kjer se razpršeno končajo (6).

Vidni živec ni pravi periferni živec. Je podaljšek bele možganovine osrednjega živčnega sistema. Kot možgani je tudi vidni živec obdan z možganskimi ovojnici. Leptomeninge (lat. *pia mater* in *arachnoidea*) izvirajo iz mezenhima okrog nevralne cevi. Dura mater verjetno izvira iz prehordalnega mezoderma (6).

Mielinizacija vidnega živca ob rojstvu ni zaključena. Po približno 10-tedenski izpostavitvi očesa svetlobi po rojstvu je vidni živec v celoti mieliniziran do sitatega predela zrkla (lat. *area cribrosa bulbi*), kjer živčna vlakna predrejo beločnico. Novorojenček zaznava le spremembo svetlobe (3).

Vidni živec se razvije iz očesnega peclja, v katerega vraščajo nevriti ganglijskih celic mrežnice, ki so nevroektodermalnega izvora.

Prirojene anomalije papile vidnega živca, zaradi katerih so njene meje neostre ali zabrisane

Vidni živec obdajajo tri možganske ovojnice: čvrsta dura, tanka pajčevnica in dobro prekrvljena žilnica. V subarahnoidnem prostoru je cerebrospinalna tekočina. Povišan tlak cerebrospinalne tekočine upočasnjuje pretok venske krvi iz žil mrežnice in povzroči edem v predelu papile vidnega živca. Žile mrežnice so ovite z žilnico in ležijo na razširjenem delu subarahnoidnega prostora, ki obdaja vidni živec (8).

RAZVOJ LEČE

Po ločitvi lečnega mehurčka od površinskega ektoderma je leča približno okrogle oblike z veliko osrednjo votlino (slika 2 a, b). Ob koncu šestega tedna razvoja se pričnejo celice zadajšnje stene lečnega mehurčka podaljševati in tvoriti za lečo specifične kristalinske beljakovine.

Mitotično aktivne epiteljske celice leče se preoblikujejo v podolgovate postmitotske celice, primarna lečna vlakna (slika 8). V teh postmitotskih celicah je do 90% topnih beljakovin v obliki kristalinskih beljakovin. Leča sesalca vsebuje tri glavne kristalinske beljakovine in sicer α , β in γ (1).

Z nadaljnjo rastjo primarna lečna vlakna zapolnijo votlino lečnega mehurčka. Okrog primarnih lečnih vlaken se pričnejo nalagati sekundarna lečna vlakna, ki izhajajo iz enoskladnega epitelija sprednje stene lečnega mehurčka (slika 8). Okrog rojstva usahne mitotska dejavnost epiteljskih celic v sredini sprednjega lečnega epitelija, ostane pa zarodni obroč mitotsko dejavnih celic v ekvatorialnem predelu (slika 8). Sekundarna lečna vlakna nastajajo tudi po rojstvu, primarna pa trajajo vse življenje. V sredini, kjer se združijo lečna vlakna z nasprotnih strani, je sprednji in zadajšnji lečni šiv (1).

Razvijajoča se lečna vlakna oskrbuje distalni del hialoidne arterije. Po degeneracije hialoidne arterije je leča odvisna samo od difuzije hranil iz očesne vodke v sprednjem očesnem prekatu in iz steklovine. Razvijajoča se leča je obdana z ožiljenim mezenhimom, urejenim v ožiljeno ovojnico leče (lat. *tunica vasculosa lentis*) (slika 9). Sprednji del te ovojnice je iridopupularna ali zenična membrana. Po dege-

neraciji hialoidne arterije degenerirata tudi ožiljena ovojnica leče in zenična membrana. Ostane pa tisti del lečne ovojnice, ki ga tvorijo celice epitelija leče (slika 8, 9). Lečna ovojnica je v bistvu močno zadebeljena bazalna membrana celic lečnega epitelija in ima plaštovito zgradbo (3).

Leča se razvije iz lečnega mehurčka, nastalega iz površinskega ektoderma.

Prirojena katarakta

Pri tem stanju je leča motna in ima sivobelvidez, če je v celoti skaljena. Posledica je slepota. Motnost leče je lahko tudi podedovana. Vzrok za katarakto so lahko teratogeni dejavniki, predvsem virus rdečk. Oblikovanje leče je najbolj prizadeto med četrtem in sedmim tednom razvoja, ko nastajajo primarna lečna vlakna. Tudi sevanje lahko poškoduje lečo in povzroči katarakto (8).

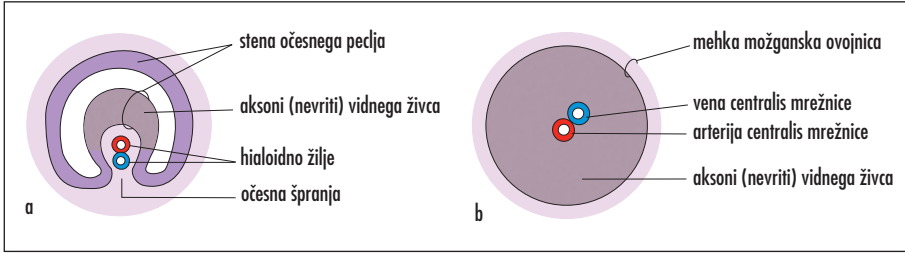
Ostanki hialoidne arterije

Distalni del hialoidne arterije normalno degenerira, iz proksimalnega dela nastane centralna arterija mrežnice. Če ostane majhen del distalnega dela, se ta pojavi kot prosto premikajoče se žile, ki niso vključene v krvni obtok. Ostanki hialoidne arterije so lahko vidni kot črvičkom podobne strukture, ki se širijo iz papile vidnega živca. Ostanki hialoidne arterije lahko tvorijo cisto. Če je ohranjena v celoti, se razprostira od papile vidnega živca skozi steklovino do leče. V večini navedenih primerov je oko manjše od zdravega očesa (8).

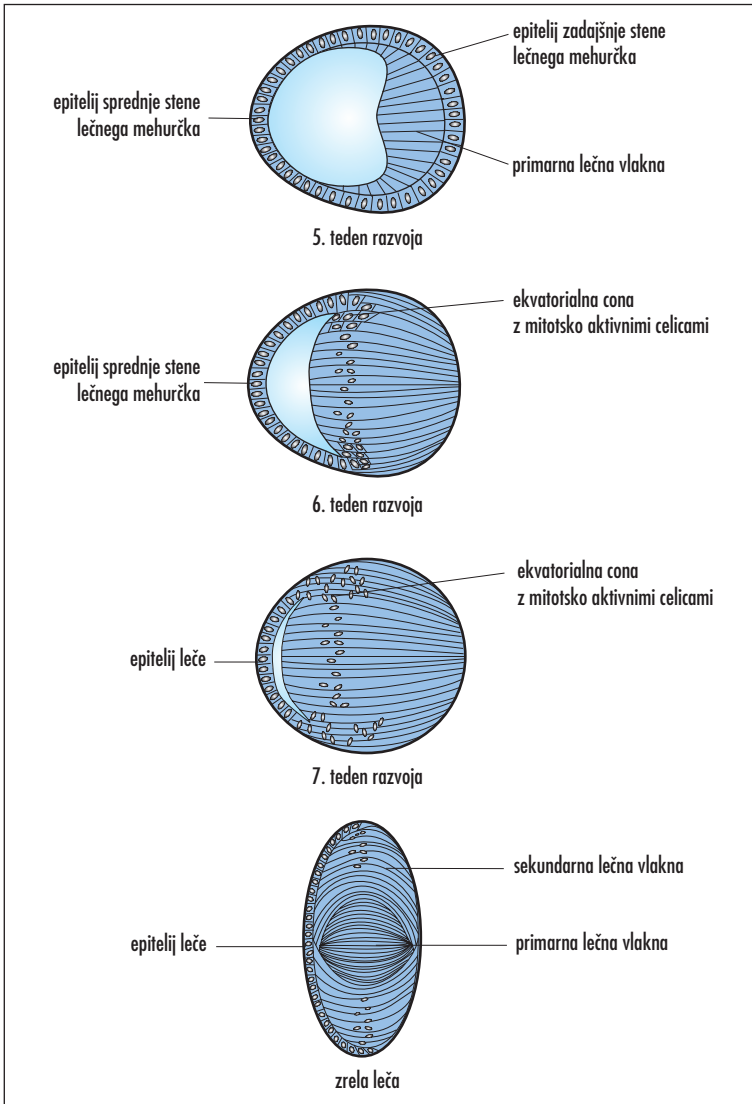
RAZVOJ STEKLOVINE

Mezenhim, ki obdaja razvijajočo se oko, se skozi očesno špranjo širi v notranjost, v votlino očesne čaše, in v njej tvori nežno mrežje med lečo in mrežnico. Mrežje se najprej zapolni s primarno steklovino (slika 2 b), kasneje jo obda želatinozna sekundarna steklovina (slika 9). Izvor slednje ni poznan (11).

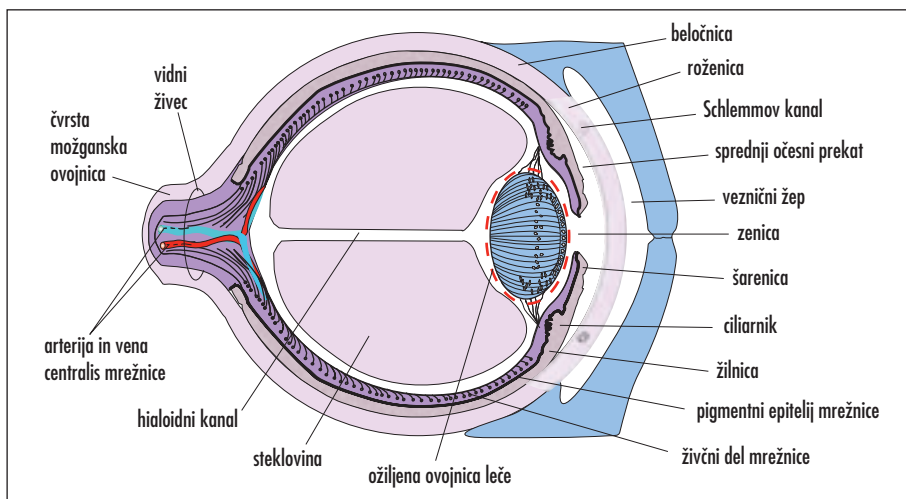
Večino zgodnjega razvoja očesa oskrbujejo steklovino hialoidna arterija in njene veje. Hialoidna arterija vstopi v zrklo skozi očesno špranjo v očesnem peclju, gre skozi mrežnico in steklovino ter se razveja na konča v zadajšnji steni leče. Z nadaljnjim razvojem hialoidna arterija obliterira, v steklovini pa ostane hialoidni kanal (slika 9).



Slika 7. Razvoj vidnega živca.



Slika 8. Razvoj leče.



Slika 9. Sagitalni prerez struktur očesa v 20. tednu razvoja.

Steklovina se razvije iz mezenhima, ki izvira iz nevralnega grebena.

RAZVOJ VEK IN SOLZNIC

Veke se razvijejo v 6. tednu razvoja iz mezenhima nevralnega grebena in iz dveh kožnih gub, ki rasteta preko roženice. Zgornja in spodnja veka se stikata med seboj na začetku 10. tedna razvoja in ostaneta sprijeti do obdobja med 26. in 28. tednom razvoja (2) (slika 9). Prostor med sprednjo stranjo zrkla in vekami je veznična vreča.

Trepalnice (cilije) in žleze veke se razvijajo iz epitelijskih brstičev površinskega ektoderma, podobno kot pri razvoju kožnih žlez in dlak. Vezivo in tarzus sta iz mezenhima razvijajočih se vek. Skeletna mišica lat. *m. orbicularis oculi* se razvije iz mezenhima drugega škržnega loka (3).

Žleza solznica nastane iz številnih solidnih brstičev, ki so zavihki površinskega ektoderma. Brstiči se razvijajo in kanalizirajo ter tako tvorijo žlezne mešičke in izvodila. Solznica je ob rojstvu zelo majhna in prične izločati v 6. tednu po rojstvu (2). Novorojenček pri joku ne toči solz. Solze se pojavijo pri jokanju šele med prvim in tretjim mesecem po rojstvu (8).

Veke so iz mezenhima nevralnega grebena in kožnih gub ektodermalnega izvora; solznica je iz epitelijskih brstičev ektodermalnega izvora.

Prirojena povešenost očesne veke (ptoza)

Povešena zgornja veka je pri rojstvu dokaj pogost pojav. Ptoza ali blefaroptoza nastane zaradi motenj v razvoju dvigovalke zgornje veke (12). Prirojena povešenost vek je lahko posledica poškodbe ali motenj v razvoju tretjega možganskega živca okulomotoriusa, ki oživčuje to mišico. Če je ptoza povezana z nezmožnostjo premikanja zrkla navzgor, je to posledica motnje v razvoju zunajočesne mišice lat. *rectus superior*. Prirojena ptoza je podedovana in je navadno povezana s številnimi sindromi (8).

Kolobom očesnih vek

Navadno je kolobom veke v obliki manjših zarez v zgornji vek. Kolobom spodnje veke je redek. Vzrok za kolobom vek so motnje v razvoju in rasti vek (9).

GENI, ODGOVORNI ZA RAZVOJ OČESA

Z razvojem očesa je povezanih več genov. Poglavitna sta Pax2 in Pax6, ki sta člana transkripcijskih dejavnikov družine Pax (pair box). Izražena sta na zgornjem delu nevralnega grebena nevralne plošče pred začetkom nevrulacije (13). V tem obdobju obstaja eno samo polje za oči, ki se kasneje na pobudo signalov

SHH (angl. *sonic hedgehog*) iz prehodalne plošče loči v dve primarni očesi (14). Pri vretenčarjih sta oba gena ključnega pomena za normalni razvoj poleg očesa tudi za razvoj možganov in trebušne slinavke (15).

Za normalni razvoj očesa je potrebna pravilna količina gena Pax6. Njegovo prekomerno izražanje je pri poskusih na miškah povzročila različne očesne fenotipe, medtem ko so rezultat zmanjšane izražanja aniridija (pomanjkanje ali nerazvitost šarenice) pri človeku ali majhne oči pri miših in podganah (16). Gen Pax6 pa ni potreben za preoblikovanje očesne čaše. To vlogo prevzamejo medsebojni signali med očesnim mehurčkom, okolnim mezenhimom in površinskim ektodermom v predelu lečne plakode. Fibroblastni rastni dejavnik (FGF) iz površinskega ektoderma pospešuje diferenciacijo živčnega dela mrežnice, transformirajoči rastni faktor β (TGF β), ki ga izločajo okolne mezenhimske celice, pa uravnava oblikovanje pigmentnega epitelija mrežnice (17). Ektoderm v predelu lečne plakode je ključnega pomena za pravičen razvoj očesne čaše. Brez lečne plakode ne pride do preoblikovanja očesnega mehurčka v očesno čašo. Oblikovanje leče je v glavnem odvisno od gena Pax6. Gen deluje neodvisno na površinski ektoderm in uravnava razvoj leče (11). Rast nevrinov ganglijskih celic proti in kasneje v očesni peclj ter kot vidni živec v center za vid v možganih je pod vplivom gena Pax2 (1).

POVZETEK

Oko se primarno razvije iz nevroektodermalnega očesnega mehurčka, ektomezenhimske celice, to je celice nevrinalnega grebena, ki se preselijo med mezenhimske celice mezoderma, in površinskega ektoderma. Razvoj omenjenih struktur usklajujejo zaporedni signali.

Očesni mehurček v stiku s površinskim ektodermom sproži zadebelitev ektoderma

v lečno plakodo, iz katere se razvije leča. Medtem ko se lečna plakoda preoblikuje v lečni mehurček, se distalni del optičnega mehurčka uvija v obliko očesne čaše. Notranja plast očesne čaše se razvije v živčni del mrežnice, zunanja plast pa tvori pigmentni epitelij. Proksimalni del očesnega mehurčka je očesni peclj, ki povezuje očesni mehurček z rostralnim delom diencefalona. Iz očesnega peclja nastane vidni živec, ko njegovo votlino zapolnijo nevrini ganglijskih celic. Razvijajočo se lečo in mrežnico oskrbuje hialoidna arterija, ki vstopi v oko skozi očesno špranjo. Po končanem razvoju je proksimalni del hialoidne arterije centralna arterija mrežnice, distalni del lahko ostane kot hialoidni kanal v steklovini. Rezultat spodbujevalnega vpliva lečnega mehurčka na površinski ektoderm je razvoj epitelija roženice, endotelij roženice pa nastane iz ektomezenhimske celice. Iz robov očesne čaše, kjer se stikata pigmentni in živčni del mrežnice, se razvijeta šarenica in ciliarnik. Posledica spodbujevalnega vpliva pigmentnega epitelija mrežnice na mezenhim okrog očesne čaše je oblikovanje žilnice in beločnice. Z razdelitvijo mezenhima okrog očesnega mehurčka v dva sklada nastane sprednji očesni prekat, z vakuolizacijo mezenhimske celice pred lečo in šarenico pa zadajšnji očesni prekat. Veke, tarzalne žleze, cilije in žleza solznica nastanejo iz površinskega ektoderma.

Pred začetkom nevrulacije obstaja eno samo očesno polje, ki se na pobudo signalov SHH iz prehodalne plošče loči v dve primarni očesi. Poglavitna gena, odgovorna za razvoj očesa, sta Pax2 in Pax6. Poleg tega pa so za preoblikovanje očesne čaše in lečnega mehurčka ter za njun nadaljnji razvoj potrebni medsebojni signali med očesnim mehurčkom, okolnim mezenhimom in ektodermom v predelu lečne plakode.

Opomba: vse slike v tem članku so delo Bogdana Martinčiča, ing. el.

LITERATURA

1. Carlson BM. Sense Organs. In: Carlson BM, editor. *Human Embryology and Developmental Biology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 262–76.
2. Larsen WJ. Development of the Eyes. In: Larsen WJ, editor. *Human Embryology*. 2nd ed. New York, Tokyo: Churchill Livingstone; 1997. p. 375–84.
3. Moore KL, Persaud TVN. The eye and ear. In: Moore KL, Persaud TVN, editors. *Before We Are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects*. 5th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokio: W. B. Saunders Company; 1998. p. 459–71.
4. Grainger RM, Henry JJ, Saha MS, Servetnick M. Recent Progress on the Mechanisms of Embryonic Lens Formation. *Eye* 1992; 6: 117–22.
5. Carlson BM. The Sense Organs. In: Carlson BM, editor. *Human Embryology and Developmental Biology*. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1994. p. 252–68.
6. Fitzgerald MJT, Fitzgerald M. Head and Neck: The Eye. In: Fitzgerald MJT, Fitzgerald M, editors. *Human Embryology*. 1st ed. London, Philadelphia, Toronto, Sidney, Tokio: Bailliere Tindall; 1994. p. 186–91.
7. Slovenski medicinski slovar. Kališnik M. editor. Ljubljana, Medicinska fakulteta 2002.
8. Olitsky SE, Nelson LB. Disorders of the Eye. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 2083–126.
9. Grant P, Rubin E, Cima C. Ontogeny of the Retina in *Xenopus laevis*. I. Stages in the Early Development of the Retina. *J Comp Neurol* 1980; 189: 593–613.
10. Schmitt EA, Dowling JE. Early Eye Morphogenesis in the Zebrafish, *Brachydanio rerio*. *J Comp Neurol* 1994; 344: 532–42.
11. Sadler TW. Eye. In: Sadler TW, editor. *Langman's Medical Embryology*. 9th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003; p. 415–26.
12. Moore KL. The Eye. In: Moore KL, editor. *Clinically Orientated Anatomy*. 4rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 899–916.
13. McDonald R, Barth KA, Xu Q, Holder N, Mikkola I, Wilson SW. Midline Signaling is Required for Pax Gene Regulation and Patterning of the Eyes. *Development* 1995; 121: 3267–78.
14. Li HS, Tierney C, Wen L, Wu JY, Rao Y. A Single Morphogenetic Field Gives Rise to Two Retina Primordia under the Influence of the Prechordal Plate. *Development* 1997; 124: 603–15.
15. Callaerts P, Halder G, Gehring WJ. Pax6 in Development and Evolution. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20: 483–32.
16. Schedl A, Ross A, Lee M, Engelkamp D, Rashbass P, van Heyningen V, Hastie ND. Influence of Pax6 Gene Dosage on Development: Overexpression Causes Severe Eye Abnormalities. *Cell* 1996; 86: 71–82.
17. Ashery-Padan R, Gruss P. Pax6 Lights-up the Way for Eye Development. *Curr Op Cell Biol* 2001; 13: 706–14.

Prispelo 21. 6. 2004