

(47)

Powstawanie wad wrodzonych w przebiegu rozwoju narządu wzroku

Część I. Embriogeneza oka a wrodzone wady rozwojowe

**Formation of congenital defects in the course of development of organ of vision.
Part I. Eye embryogenesis and developmental birth defects**

Maciej R. Krawczyński

Z Pracowni Poradnictwa Genetycznego w Chorobach Narządu Wzroku
Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Summary: Formation of developmental congenital defects of organ of vision finds its direct basis in the course of eye embryogenesis. Author of this work presents on the base of the literature, the crucial stages of embryonal development of eyeball and its individual structures. At every stage of development, the critical moments are shown, when the disturbance of the developmental process may lead to the origination of different groups of congenital eye defects. The knowledge of the potential period of particular congenital eye defects formation, facilitates the identification of eventual teratogenic factors, that have acted during pregnancy. It enables, to state the activity of gradually discovered genes, that regulate the course of embryonal development of the eye.

Słowa kluczowe: oko, wady wrodzone, embriogeneza.
Key words: eye, congenital defects, embryogenesis.

Budowa anatomiczna gałki ocznej, zbliżona w swym ogólnym schemacie u wszystkich kręgowców, wynika z podobnego przebiegu rozwoju embrionalnego. U wszystkich nich też obserwuje się podobne wady rozwojowe oczu, co sprawia, że badania prowadzone na zwierzętach modelowych bardzo często mają bezpośrednie odniesienie do ludzi (3).

Pod koniec procesu gastrulacji centralna część ektodermy różnicuje się w przybierającą kształt kolumny neuroektodermę. W jej centrum przebiega tzw. bruzda nerwowa, po obu zaś jej stronach powstają uniesienia – tzw. fałdy nerwowe. Na przelomie 3. i 4. tygodnia wieku ciążowego fałdy nerwowe zaczynają łączyć się ponad bruzdą nerwową, tworząc tzw. cewę nerwową, przebiegającą w centralnej części zarodka. Po zamknięciu cewy nerwowej ektoderma powierzchniowa pokrywa zarodek od zewnątrz. Zaburzenia zamknięcia cewy nerwowej skutkują otwartymi wadami cewy nerwowej, takimi jak bezmózgowie czy rozszczep kręgosłupa z przepukliną oponowo-rdzeniową (18). W przebiegu bezmózgowia obserwuje się różnej wielkości ubytki czaszki i mózgowia, skojarzone często z obustronnym bezoczem (*anophthalmia*), spowodowanym brakiem całego obszaru rozwojowego.

Około 21. dnia wieku ciążowego, kiedy cewa nerwowa nie jest jeszcze zamknięta, pojawiają się pierwsze oznaki rozwoju oka – tzw. **dołki (rowki) oczne** (16). Stanowią one zagłębienia na wewnętrznej powierzchni neuroektodermy w przedniej części fa-

dów nerwowych. Pomiędzy neuroektodermę a ektodermę powierzchniową (również w okolicy dołków ocznych) migrują wywodzące się z neuroektodermy mezenchymalne komórki grzebienia nerwowego (18). Odegrają one później rolę komórek prekursorowych w rozwoju wielu struktur oka, takich jak: zrąb rogówki i tęczówki, mięsień rzęskowy, naczyniówka, twardówka oraz chrząstki i kości oczodołu (19,20).

W czasie zamykania się cewy nerwowej w centralnej części zarodka mezoderma tworzy około 40 segmentów, zwanych somitami, a w części głowowej – somitomerami. Somitomery pochodzenia mezodermalnego będą źródłem różnicowania mioblastów mięśni zewnątrzgałkowych i śródłonka naczyniowego gałki ocznej (18).

W miarę zamykania się cewy nerwowej jej część głowowa ulega segmentacji na trzy części przyszłego mózgowia: przodomózgowie, śródmózgowie i tytomózgowie. Przodomózgowie ulega rozdziałowi na dwie symetryczne części – przyszłe półkule mózgowie, dzięki czemu dołki wzrokowe znajdują się już na twarzowej powierzchni przodomózgowia, w pewnej odległości od siebie (18). W przypadku gdy nie dokonał się podział przodomózgowia (*holoprosencephalia*), obserwuje się jedne z najcięższych wrodzonych wad narządu wzroku – cyklopię (jedna pośrodkowo położona gałka oczna) lub synophthalmię (dwie zlewające się ze sobą gałki oczne) bądź skrajny hipoteloryzm. Są to cechy np. zespołu Patau lub sekwencji holoprosencefalicznych o innych przyczynach, np. terato-

gennych. Cechy dysmorfii twarzy obserwowane w zespole embriopatii alkoholowej reprezentują prawdopodobnie łagodny kraniec spektrum holoprosencefalicznego (5,28). Znamy również jedynowe przyczyny powstawania holoprosencefalii i jej następstw.

Dołki oczne powiększają się stopniowo, a z czasem ulegają zamknięciu, tworząc tzw. **pęcherzyki oczne**. Powstanie pęcherzyków ocznych następuje wraz z ostatecznym zamknięciem przedniej części cewy nerwowej około 25. dnia wieku ciążowego. Okres 4. tygodnia wieku ciążowego jest czasem, gdy narażenie na czynniki teratogenne lub niektóre czynniki genetyczne może spowodować zaburzenia rozwoju pęcherzyków ocznych, prowadzące do bezocza bądź małowocza złożonego, skojarzonego z mnogimi wadami gałki ocznej i małą szparą powiekową (19,20). Jeśli zaburzenie prawidłowego rozwoju pęcherzyków ocznych nastąpi po zamknięciu cewy nerwowej, powyższe wady oczu nie są zwykle skojarzone z poważnymi wadami rozwojowymi mózgowia.

W tym samym czasie warstwa ektodermy powierzchniowej będąca w kontakcie z pęcherzykiem ocznym ulega pogrubieniu, tworząc tzw. **płytę soczewkową**, która wraz z przylegającą warstwą neuroektodermy ulega wpukleniu do światła pęcherzyka ocznego. W miarę zapadania się pęcherzyka ocznego dwie warstwy neuroektodermy przylegają do siebie, tworząc tzw. **kielich oczny**. Z wewnętrznej warstwy neuroektodermy powstanie siatkówka sensoryczna oraz pozbawione barwnika nabłonki tęczówki i ciała rzęskowego, z jej warstwy zaś zewnętrznej – nabłonek barwnikowy siatkówki, ciała rzęskowego i tęczówki (2,21). Ponieważ wpuklenie się kielicha ocznego zachodzi niesymetrycznie, w jego dolnej części tworzy się tzw. **szczelina oczna** (zarodkowa lub naczyniówkowa). Tkanka mezenchymalna wywodząca się z grzebienia nerwowego otacza i wypełnia kielich oczny i szczelinę oczną, w której w 5. tygodniu wieku ciążowego powstaje **tętnica ciała szklatego**. Tętnica ta przebiega od tzw. **szpyty ocznej** (z której powstanie nerw wzrokowy), przez szczelinę oczną do rozwijającej się soczewki. Powstały z płyty soczewkowej **pęcherzyk soczewkowy** oddziela się od reszty ektodermy powierzchniowej przed zamknięciem się szczeliny ocznej, co następuje w 7. tygodniu wieku ciążowego, poczynając od równika gałki ocznej (19,20).

Nieprawidłowe lub opóźnione zamknięcie szczeliny ocznej skutkuje powstaniem jednej z najczęstszych wrodzonych wad rozwojowych oczu – szczeliny (*coloboma*) błony naczyniowej, plamki lub nerwu wzrokowego, często z towarzyszącym małowoczem. Niekiedy towarzyszy im też rozwój torbieli oczodołu lub powiek. Ponieważ zamykanie szczeliny ocznej rozpoczyna się od równika gałki ocznej, tego typu wady obserwuje się najczęściej na jej przeciwległych krańcach, tj. w obrębie tęczówki lub nerwu wzrokowego. Położone są one w części dolno-nosowej, czyli w miejscu lokalizacji szczeliny ocznej. Szczeliny błony naczyniowej obserwuje się w wielu przypadkach wad mnogich, takich jak: asocjacja CHARGE lub zespoły Meckela, Lenza, Rubinstein-Taybi, Patau i inne. W przypadkach izolowanych szczelin błony naczyniowej, jeśli występują one obustronnie – są zwykle dziedziczne w sposób autosomalny dominujący, jednak gdy występują jednostronnie – często są efektem działania teratogenów. Uwięzienie w obrębie zamykających się szczelin płodowych tkanek obcego pochodzenia (zwl. ektodermy powierzchniowej lub mezenchymy) skutkuje natomiast powstaniem guzów zarodkowych (*choristoma*), takich jak skórzaki lub skórzakotfuszczyki – izolowane lub występujące np. jako element zespołu Goldenhar.

Tkanka mezenchymalna wokół pierwotnej siatkówki rozwija się w naczyniówkę i twarłowkę, przylegające zaś do niej skupiska mioblastów pochodzenia mezodermalnego utworzą mięśnie zewnętrzno-gałkowe (18,24).

Soczewka oddziela się od ektodermy powierzchniowej, dzięki czemu powstają komora przednia oka i rogówka (10). Nieprawidłowe oddzielanie się soczewki od rogówki może skutkować takimi wadami wrodzonymi, jak: anomalia Petersa, stożek przedni soczewki, zaćma wrodzona torebkowa lub biegunowa przednia bądź zespoły rozszczepu komory przedniej (6,13).

W obrębie soczewki powstają pierwotne włókna soczewkowe wypełniające wnętrze pęcherzyka soczewkowego i tworzące tzw. jądro płodowe soczewki, pozbawione szwów. Wokół niego powstają włókna wtórne soczewki tworzące jądro płodowe soczewki, których końce tworzą tzw. szwy soczewki w kształcie litery Y z przodu soczewki i odwróconej litery Y w tylnej jej części. W momencie porodu soczewka niemal całkowicie składa się z jądra soczewki, gdyż kora soczewki dopiero zaczyna powstawać i będzie rozwijać się po urodzeniu, przez całe życie człowieka (9). W efekcie zaburzeń powstawania jądra płodowego soczewki, na skutek działania czynników genetycznych (zwykle dziedzicznych w sposób autosomalny dominujący) lub czynników teratogennych (zwłaszcza infekcji wewnątrzmacicznych) powstają różne postaci zaćmy wodzonej. Zaćmy wrodzone, będące skutkiem nieprawidłowego rozwoju pierwotnych lub wtórnych włókien soczewki, powinny więc być zlokalizowane w obrębie jądra soczewki, pomiędzy jej szwami lub w obrębie samych szwów (tzw. zaćmy szwowe).

Tętnica ciała szklatego, przebiegająca obecnie wewnątrz gałki ocznej od pierwotnego nerwu wzrokowego przez pierwotne i wtórne ciało szkliste, po dotarciu do torebki tylnej soczewki tworzy tzw. **błonę naczyniową soczewki**, która stopniowo zanika w okresie od 3. do 8. miesiąca życia płodowego (11,17). Niekiedy jej pozostałości mogą powodować stosunkowo drobne nieprawidłowości rozwojowe, takie jak plamki Mittendorfa na tylnej torebce soczewki lub przetrwała błona żreniczna.

Tęczówka rozwija się w wyniku wzrostu przedniej części kielicha ocznego. Jej zrąb powstaje z tkanki mezenchymalnej pochodzącej z grzebienia nerwowego, nabłonki zaś barwnikowy i pozbawiony barwnika powstają z odpowiednich warstw neuroektodermy kielicha ocznego (analogicznie do siatkówki). Mięśnie zwieracz i rozwieracz żrenicy różnicują się również z tych komórek nabłonkowych i są jedynymi mięśniami organizmu człowieka o pochodzeniu neuroektodermalnym (19,20,23).

Kąt tęczówkowo-rogówkowy rozwija się w trzech fazach: 1) rozdział mezenchymy na część rogówkowo-twarłowkową i tęczówkowo-rzęskową, 2) różnicowanie się mięśnia rzęskowego, fałdowanie mezenchymy w wyrostki rzęskowe i powstanie kanału Schlemma, 3) rozwój przestrzeni międzybeleczkowych w siateczce beleczkowania oraz zanik śródbłonka rogówki pokrywającego zachyłek kąta (22,26). Uważa się, że zaburzenia dojrzewania kąta tęczówkowo-rogówkowego i przetrwała błona śródbłonkowa uczestniczą w patogenezie jaskry wrodzonej (1,15). Natomiast uogólnione zaburzenia różnicowania i/lub migracji komórek mezenchymalnych pochodzących z grzebienia nerwowego są zwykle uznawane za przyczynę takich dysgenezji odcinka przedniego oka, jak irydogoniodysgeneza, zespół Axenfelda-Riegera, wrodzona beztęczówkowość (*aniridia*) lub inne wady rozwojowe tęczówki (*corectopia*, *dyscoria*, *polycoria*) (4,7,8,14,25).

Zarówno naczyniówka, jak i twardówka rozwijają się z tkanek mezenchymalnych, wywodzących się z grzebienia nerwowego. Twardówka powstaje w wyniku zagęszczenia tkanki mezenchymalnej w ciągłości z rogówką z przodu aż do wnikanania w obręb nerwu wzrokowego z tyłu, z wytworzeniem blaszki sitowej. Naczyniówka zaś rozwija się z tkanki mezenchymalnej otaczającej pochodzące z mezodermy śródbłonkowe przestrzenie krwionośne (19,20).

Siatkówka sensoryczna powstaje początkowo w wyniku podziałów i różnicowania komórek wewnętrznej warstwy neuroektodermy kielicha ocznego, a następnie dzięki powstawaniu połączeń synaptycznych pomiędzy neuronami siatkówki. Różnicowanie regionu plamki i powstanie dołka następuje stosunkowo późno – w 6.-7. miesiącu wieku ciążowego. Część tętnicy ciała szklatego zamknięta w szypule ocznej (późniejszym nerwie wzrokowym) tworzy tętnicę środkową siatkówki, reszta jej zaś zanika. Przetrwale pozostałości obwodowych części tętnicy ciała szklatego powodują łagodną anomalię rozwojową, znaną jako tarcza Bergmeistera. Po zaniku tętnicy ciała szklatego następuje rozwój unaczynienia siatkówki poprzez wzrost tętnicy środkowej siatkówki i jej gałęzi. Osiągają one równik gałki ocznej około 5. miesiąca wieku ciążowego, obwód zaś siatkówki, zwłaszcza po stronie skroniowej – dopiero po urodzeniu, co ma olbrzymie znaczenie w etiopatogenezie retinopatii wcześniaczej (19,20).

Pierwotne (pierwszorzędowe) ciało szkliste pojawia się między prymitywną soczewką a warstwą wewnętrzną kielicha ocznego około 6. tygodnia wieku ciążowego i wywodzi się z komórek mezenchymalnych. Wtórne (drugorzędowe) ciało szkliste powstaje po zamknięciu szczeliny ocznej około 2. miesiąca wieku ciążowego i otacza pierwotne ciało szkliste, w którym znajdują się naczynia ciała szklatego. Wreszcie około 3. miesiąca wieku ciążowego powstaje cienka warstwa trzeciorzędowego ciała szklatego między obwodem soczewki a kielichem wzrokowym. Pod koniec 4. miesiąca wieku ciążowego zanikowi ulega pierwotne ciało szkliste razem z jego unaczynieniem, tak że w momencie porodu niemal całość ciała szklatego to wtórne ciało szkliste, a tylko jego podstawa i okolica obwódki rzęskowej to trzeciorzędowe ciało szkliste. W przypadkach niecałkowitego zaniku pierwotnego ciała szklatego obserwuje się różnie nasilone przetrwale, hiperplastyczne pierwotne ciało szkliste, zawierające pozostałości unaczynienia (19,20).

Pierwotny nerw wzrokowy powstaje około 6. tygodnia wieku ciążowego w wyniku przenikania aksonów rozwijających się komórek zwojowych do szypuły ocznej, w której centrum znajduje się tętnica ciała szklatego. Komórki glijowe migrują do nerwu wzrokowego i tworzą prymitywną tarczę nerwu wzrokowego. Mielinizacja nerwu wzrokowego zaczyna się około 7. miesiąca wieku ciążowego od skrzyżowania nerwów wzrokowych i kończy się na poziomie blaszki sitowej blisko miesiąc po urodzeniu. Jeśli mielinizacja sięga dalej, prowadzi do zaburzenia rozwojowego znanego jako włókna rdzenne (27).

Powieki rozwijają się z ektodermy powierzchniowej, która daje początek naskórkowi, rzęsom i spojówce. Tarczka i skóra właściwa powstają z mezenchymy, mięśnie zaś – z mezodermy. Zawiązki powiek widoczne są już w 6. tygodniu wieku ciążowego (12). Zaburzenia rozwoju powiek i ich oddzielania od gałki ocznej powodują rzadką wadę rozwojową, znaną jako *cryptophthalmos*, czyli brak lub zarośnięcie szpary powiekowej. Może ona występować jako cecha autosomalna recesywna lub element różnych zespołów wad wrodzonych. Pod skórą, w miejscu normalnego występowania

szpary powiekowej, niekiedy znaleźć można gałkę oczną, posiadającą jeszcze możliwość widzenia. W tym okresie powstawać też mogą drobniejsze zaburzenia rozwojowe powiek, takie jak zrosty międzypowiekowe lub szczeliny powiek.

Znajomość wieku ciążowego, w którym rozwijają się poszczególne struktury oka, a tym samym poznanie okresu powstawania różnych wad wrodzonych oczu, ułatwiają lekarzowi identyfikację ewentualnych czynników teratogennych (leków, alkoholu, wirusów, chorób matki) działających w okresie ciąży. Jednocześnie dokładne poznanie embriogenezy oka stanowi punkt wyjścia do określenia fizjologicznej aktywności genów regulujących przebieg okulogenezy (opisanych szczegółowo w drugiej części pracy), gdyż ich rola początkowo wnioskowana jest wyłącznie na podstawie patologii powodowanych przez ich mutacje.

PIŚMIENNICTWO: 1. Anderson D. R.: *The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1981, 79, 458-485. 2. Bard J. B. L., Ross A. S. A.: *The morphogenesis of the ciliary body of the avian eye*. Dev. Biol., 1982, 92, 87-96. 3. Barishak Y. R.: *The development of the angle of the anterior chamber in vertebrate eyes*. Doc. Ophthalmol., 1978, 45, 329-360. 4. Beuchamp G. R., Knepper P. A.: *Role of the neural crest in anterior segment development and disease*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1984, 114, 361-368. 5. Cook C. S., Nowotny A. Z., Sulik K. K.: *Fetal alcohol syndrome: Eye malformations in a mouse model*. Arch. Ophthalmol., 1987, 105, 1576-1581. 6. Cook C. S., Sulik K. K.: *Keratolenticular dysgenesis (Peters' anomaly) as a result of acute embryonic insult during gastrulation*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1988, 25, 60-66. 7. Cook C. S.: *Experimental models of anterior segment dysgenesis*. Ophthalmol. Paediatr. Genetics, 1989, 10, 33-46. 8. Cross H. E.: *Ectopia lentis et pupillae*. Am. J. Ophthalmol., 1979, 88, 381-384. 9. Garcia-Porrero J. A., Colvée E., Ojeda J. L.: *The mechanisms of cell death and phagocytosis in the early chick lens morphogenesis: A scanning electron microscopy and cytochemical approach*. Anat. Rec., 1984, 208, 123-136. 10. Hay E.: *Development of the vertebrae cornea*. Int. Rev. Cytol., 1980, 63, 263-322. 11. Jack R. L.: *Regression of the hyaloid vascular system: An ultrastructural analysis*. Am. J. Ophthalmol., 1972, 74, 261-272. 12. Johnston M. C., Noden D. M., Hazelton R. D., Coulombre J. L., Coulombre A. J.: *Origins of avia ocular and periocular tissues*. Exp. Eye Res., 1979, 29, 27-43. 13. Kupfer C. J., Kuwabara T., Stark W. J.: *The histopathology of Peters' anomaly*. Am. J. Ophthalmol., 1975, 80, 653-660. 14. Kupfer C. J., Kaiser-Kupfer M. I.: *New hypothesis of developmental anomalies of the anterior chamber associated with glaucoma*. Trans. Ophthalmol. Soc. UK, 1978, 98, 213-215. 15. Maumenee A. E.: *Further observations on the pathogenesis of congenital glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1963, 55, 1163-1176. 16. Muller F., O'Rahilly R.: *The first appearance of the neural tube and optic primordium in the human embryo at stage 10*. Anat. Embryol., 1985, 172, 157-169. 17. Mutlu F., Leopold I. H.: *The structure of the fetal hyaloid system and tunica vasculosa lentis*. Arch. Ophthalmol., 1964, 71, 102-110. 18. Noden D. M.: *The embryologic origins of avian craniofacial muscles and associated connective tissues*. Am. J. Anat., 1983, 168, 257. 19. O'Rahilly R.: *The prenatal development of the human eye*. Exp. Eye Res., 1975, 21, 93-112. 20. O'Rahilly R.: *The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic*

- period proper*. Anat. Embryol., 1983, 168, 87-99. 21. Porte A., Stoeckel M. E., Brini A., Metais P.: *Structure differentiation du corps ciliaire et du feuillet pigmenté de la rétine chez le poulet: Etude au microscopie électronique*. Arch. Ophthalmol. Rev. Gen. Ophthalmol., 1968, 28, 259-282. 22. Reme C. H., d'Epinay S. L.: *Periods of development of the normal human chamber angle*. Doc. Ophthalmol., 1981, 51, 241-268. 23. Ruprecht K. W., Wulle K. G.: *Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entwicklung des menschlichen Musculus sphincter pupillae*. Graefes Arch. Klein. Exp. Ophthalmol., 1973, 186, 117-130. 24. Sevel D.: *Reappraisal of the origin of human extraocular muscles*. Ophthalmology, 1981, 88, 1330-1338. 25. Shields M. B., Buckley E., Klintworth G. K., Thresher R.: *Axenfeld-Rieger syndrome: A spectrum of developmental disorders*. Surv. Ophthalmol., 1985, 29, 387-409. 26. Smelser G. K., Ozanics V.: *The development of the trabecular meshwork in primate eyes*. Am. J. Ophthalmol., 1971, 71: 366-385. 27. Straatsma B. R., Foos R. Y., Heckenlively J. R., Taylor G. N.: *Myelinated retinal nerve fibres*. Am. J. Ophthalmol., 1981, 91, 25-38. 28. Stromland K.: *Eye ground malformations in the fetal alcohol syndrome*. Birth Defects, 1982, 18, 651-655.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.03.2003 r. (218).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Maciej R. Krawczyński
Katedra Genetyki Medycznej Akademii Medycznej
w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA
i czasopisma KONTAKTOLOGIA
i OPTYKA OKULISTYCZNA
e-mail:ored@okulistyka.com.pl**