

(92)

# Powstawanie wad wrodzonych tarczy nerwu wzrokowego

## Część I. Embriologiczne i genetyczne aspekty rozwoju tarczy i nerwu wzrokowego

### Formation of congenital anomalies of the optic disc Part I. Embryological and genetic aspects of development the optic disc and nerve

**Małgorzata Wojtulewicz, Władysław Marcinkiewicz,  
Marek Rękas, Mariusz Kosatka**

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego  
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

**Summary:** Embryogenesis of the eye was presented and definite time of arising congenital anomalies of the optic disc, which characterized abnormal diameter disc, was determined on its background. As well genes, which control development of the optic disc were detailed.

**Słowa kluczowe:** embriogeneza, wady wrodzone tarczy nerwu wzrokowego, szczelina tarczy nerwu wzrokowego, zespół kwiatu powoju, wrodzony dołek tarczy nerwu wzrokowego, tarcza olbrzymia, hipoplazja nerwu wzrokowego, zespół tarczy pochyłej.

**Key words:** embryogenesis, congenital anomalies of the optic disc, optic disc coloboma, morning glory disc anomaly, optic pit, megalopapilla, optic nerve hypoplasia, congenital tilted disc syndrome.

Podstawowe etapy embriogenezy gałki ocznej znane są od kilkudziesięciu lat. Wynika to z podobieństwa budowy anatomicznej oka ludzkiego i oka kręgowców oraz zbliżonego przebiegu rozwoju embrionalnego. W badaniach genetycznych nad podłożem okulogenezy osiągnięto pierwszy sukces dopiero kilkanaście lat temu, identyfikując gen PAX6.

Początek rozwoju oka u zarodka ludzkiego przypada na 21.-22. dzień embriogenezy. Tworzą się wówczas w zarodku ludzkim dwa dołki oczne – zagłębienia na wewnętrznej powierzchni neuroektodermy w przedniej części niezamkniętej cewy nerwowej (ryc. 1).

W kolejnej fazie, około 25. dnia rozwoju (zarodek 3 mm długości), w wyniku zamykania się przedniej części cewy nerwowej dochodzi do przekształcenia się dołków ocznych w pęcherzyki oczne. Stanowią one zewnętrzne kieszonki przodomózgowia, wchodzące w bliski kontakt z ektoderłą powierzchniową (ryc. 2).

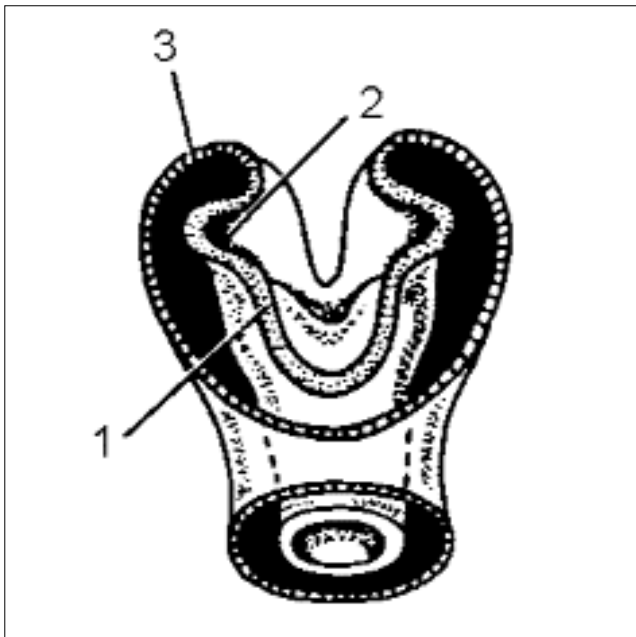
W końcu 4. tygodnia ektoderma powierzchowna w tym miejscu ulega pogrubieniu, tworzy się z niej płyta soczewkowa, która wpukla się w neuroektodermy pęcherzyka ocznego. Pęcherzyk zapada się, a dwie warstwy przylegającej do siebie neuroektodermy tworzą kielich oczny. Z warstwy zewnętrznej neuroektodermy kielicha ocznego powstanie nabłonek barwnikowy siatkówki, ciała rzęsko-

wego i tęczówki, natomiast z warstwy wewnętrznej – część sensoryczna siatkówki (ryc. 3).

W 4. tygodniu ciąży (zarodek około 4 mm długości) pojawia się szypuła oczna – prekursor nerwu wzrokowego. Łączy ona jamę przodomózgowia ze światłem pęcherzyka ocznego. Podczas wpuklania pęcherzyka ocznego bierze w tym procesie udział również szypuła oczna. Samo wpuklenie przebiega od dołu ku górze, z ostatecznym utworzeniem od strony brzusznej szczeliny ocznej, niesięgającej do samego mózgu, nazywanej również szczeliną embrionalną lub szczeliną naczyńiówkową (ryc. 4).

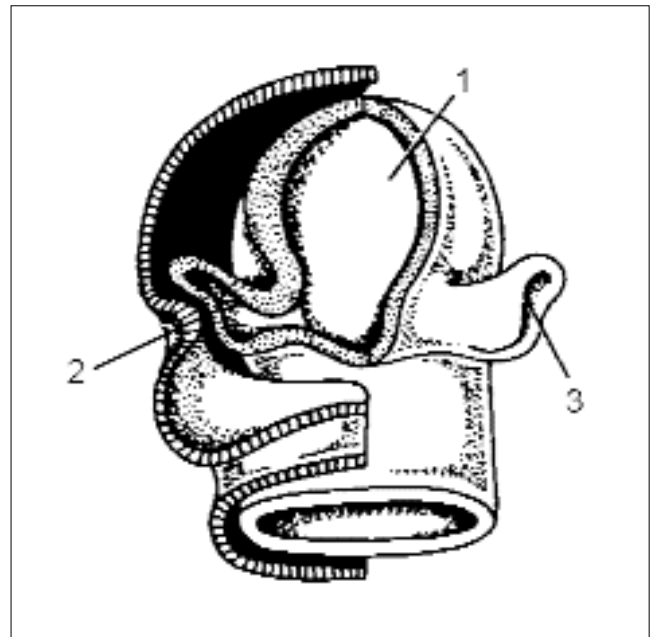
Szczelinę oczną oraz kielich oczny otacza i wypełnia tkanka mezenchymalna pochodząca głównie z grzebienia nerwowego. Przez szczelinę oczną do szypuły przenika tętnica ciała szklatego, powstająca w 5. tygodniu z tkanki mezenchymalnej, która biegnie do rozwijającej się soczewki. Pod koniec 3. miesiąca życia płodowego tętnica ta stopniowo ulega zanikowi w wyniku zamknięcia jej gałązek przez makrofagi. Regresja unaczynienia ciała szklatego dokonuje się do 4. miesiąca ciąży. Pozostałości unaczynienia ciała szklatego, które nie uległo zanikowi, mają swoje odzwierciedlenie w tarczy Bergmeistera.

Około 6. tygodnia ciąży aksony rozwijających się komórek zwojowych dochodzą do szypuły ocznej, wnikają w wewnętrzną, wpu-



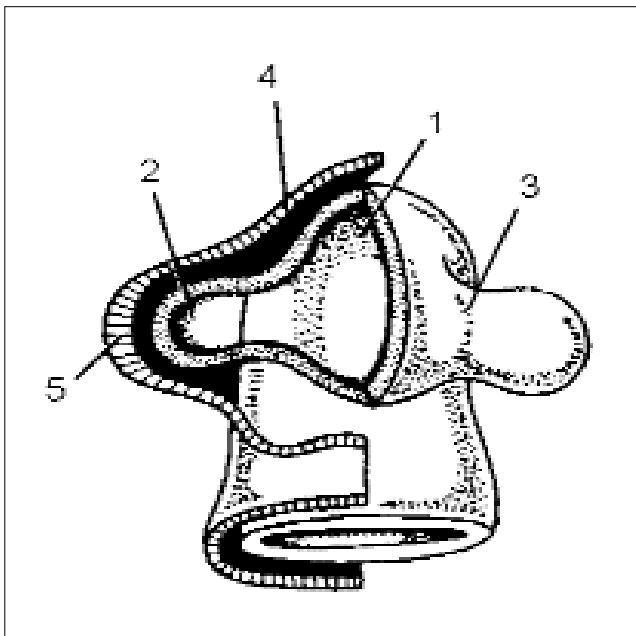
Ryc. 1. Embriogeneza, 21. dzień (według B. Pansky'ego; 10). 1 – ściana przedomóżgowia, 2 – dołek oczny, 3 – ektoderma powierzchniowa.

Fig. 1. Embryogenesis of the 21st day (by B. Pansky; 10). 1 – forebrain wall, 2 – optic groove, 3 – surface ectoderm.



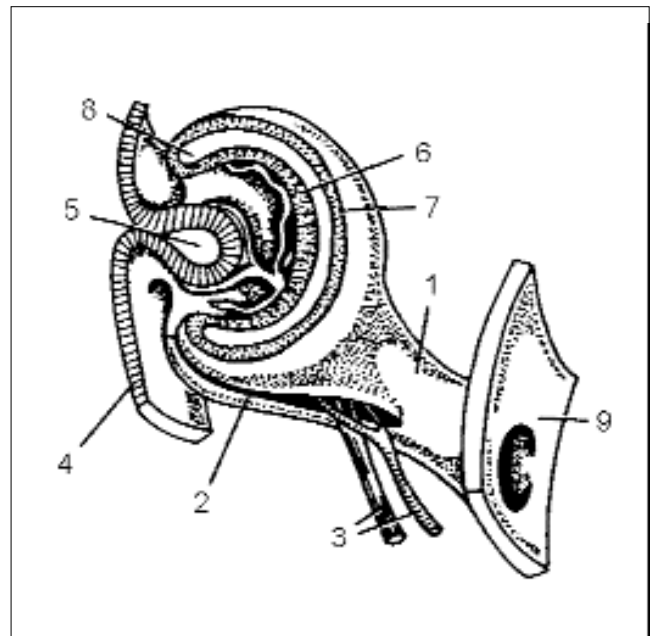
Ryc. 3. Embriogeneza, 29. dzień (według B. Pansky'ego; 10). 1 – przedomóżgowie, 2 – wpuklający się pęcherzyk oczny, 3 – szczelina naczyniówki.

Fig. 3. Embryogenesis of the 29th day (by B. Pansky; 10). 1 – forebrain, 2 – invaginating optic vesicle, 3 – choroid fissure.



Ryc. 2. Embriogeneza, 27. dzień (według B. Pansky'ego; 10). 1 – przedomóżgowie, 2 – pęcherzyk oczny, 3 – szypuła oczna, 4 – ektoderma powierzchniowa, 5 – płyta soczewki.

Fig. 2. Embryogenesis of the 27th day (by B. Pansky; 10). 1 – forebrain, 2 – optic vesicle, 3 – optic stalk, 4 – surface ectoderm, 5 – lens placode.



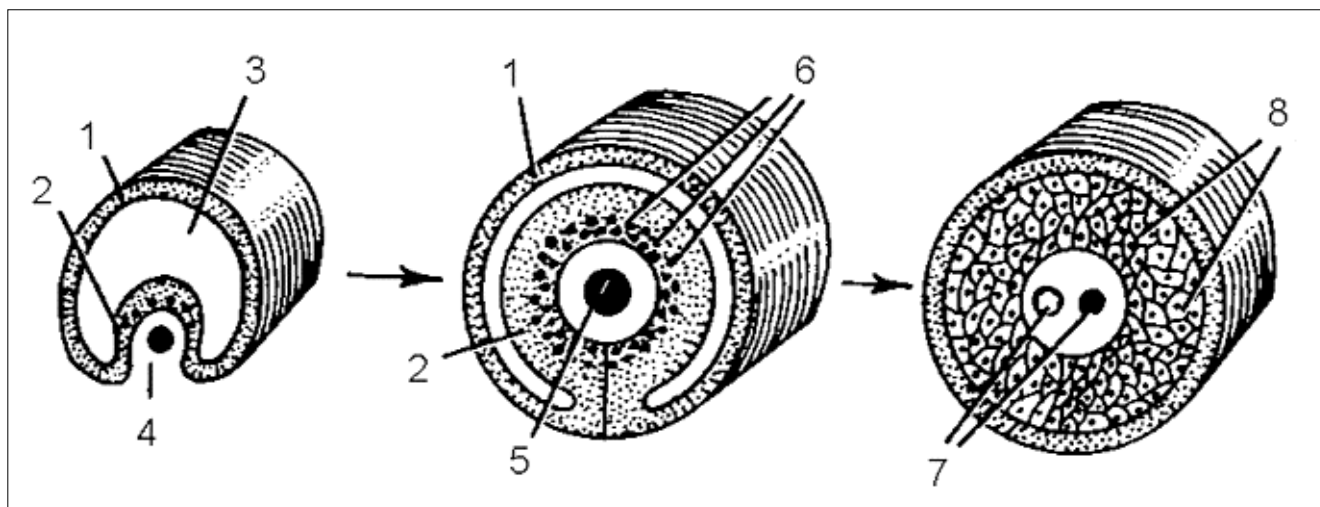
Ryc. 4. Embriogeneza, 33. dzień (według B. Pansky'ego; 10). 1 – szypuła oczna, 2 – szczelina naczyniówki, 3 – naczynia ciała szklistego, 4 – ektoderma powierzchniowa, 5 – pęcherzyk soczewki, 6 – warstwa sensoryczna siatkówki, 7 – warstwa barwnikowa siatkówki, 8 – przestrzeń wewnątrzsiatkówkowa, 9 – ściana komory trzeciej.

Fig. 4. Embryogenesis of the 33th day (by B. Pansky; 10). 1 – optic stalk, 2 – choroid fissure, 3 – hyaloid vessels, 4 – surface ectoderm, 5 – lens vesicle, 6 – nervous retinal layer, 7 – pigmented retinal layer, 8 – intraretinal space, 9 – wall of 3rd ventricle.

kloną jej warstwę i podążają do mózgu. W 7. tygodniu ciąży szypuła oczna ma dwa różniące się odcinki: dystalny (wpuklony) i proksymalny (niewpuklony).

W 7. tygodniu ciąży rozpoczyna się proces zamykania szczeliny embrionalnej od równika kielicha ocznego do przodu i do tyłu.

W wyniku nieprawidłowego zamknięcia szczeliny w obrębie tarczy albo zaburzeń w jej zamykaniu mogą powstać w miejscu lokalizacji



Ryc. 5. Przekształcenie szypuły ocznej w nerw wzrokowy (według B. Pansky'ego; 10). 1 – warstwa zewnętrzna szypuły ocznej, 2 – warstwa wewnętrzna szypuły ocznej, 3 – światło szypuły ocznej, 4 – szczelina naczyńiówki, 5 – tętnica ciała szklistego, 6 – włókna nerwowe, 7 – tętnica i żyła środkowa siatkówki, 8 – nerw wzrokowy.

Fig. 5. Transformation of optic stalk into optic nerve (by B. Pansky; 10). 1 – outer layer of optic stalk, 2 – inner layer of optic stalk, 3 – lumen stalk, 4 – choroid fissure, 5 – hyaloid artery, 6 – nerve fibers, 7 – central artery and vein of retina, 8 – optic nerve.

szczeliny ocznej, czyli w dolno-nosowej części tarczy, następujące patologie: szczelina tarczy nerwu wzrokowego, wrodzony dołek tarczy nerwu wzrokowego, zespół tarczy pochyłej.

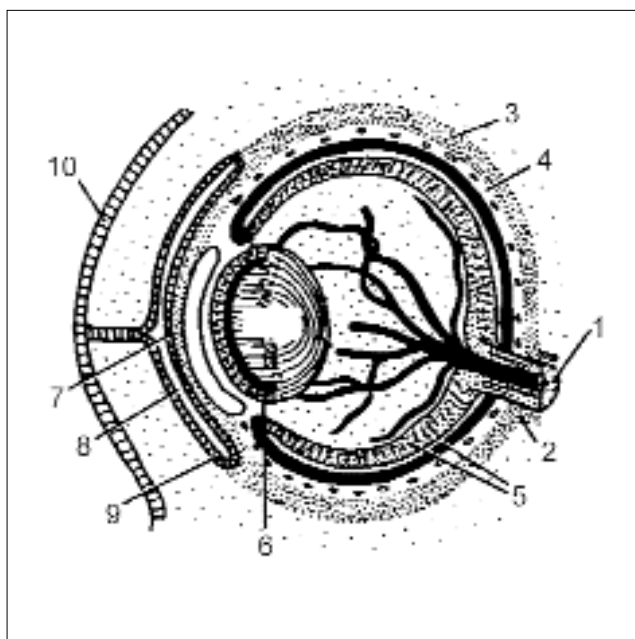
Zamknięcie kielicha ocznego stwarza warunki do wytworzenia się trwałego ciśnienia wewnątrzgałkowego, niezbędnego do prawidłowego rozwoju gałki ocznej.

Na tym etapie rozwoju część neurosensoryczna siatkówki i nabłonek barwnikowy są już złączone, a nerw wzrokowy rozwija się dalej. Część komórek siatkówki wokół brzegu szypuły się oddziela. Te odizolowane komórki tworzą małą, stożkowatego kształtu masę, lokalizującą się w centrum przyszłej tarczy nerwu wzrokowego i składają się na tzw. tarczę Bergmeistera, unaczynioną przez tętnicę ciała szklistego.

W końcowej fazie życia płodowego tętnica ciała szklistego, jak również tarcza Bergmeistera ulegają inwolucji. Stopień zaniku tarczy Bergmeistera wpływa na głębokość późniejszej fizjologicznej wnęki tarczy nerwu wzrokowego. Całkowity zanik pierwotnej tarczy Bergmeistera prowadzi do wykształcenia się głębokiej wnęki tarczy, natomiast umiarkowany zanik daje w efekcie wnękę małą lub płytką. Przy niewielkim zaniku nie stwierdza się wnęki, a na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego może pozostać tkanka glejowa. Większość autorów przyjmuje, że tarcza Bergmeistera jest wynikiem oddzielenia się gleju siatkówkowego. Nieliczni twierdzą, że tarcza Bergmeistera tworzy się poprzez proliferację komórek gleju w obrębie samej tarczy, a nie oddzielenia komórek glejowych siatkówki.

W 8. tygodniu liczba włókien nerwowych biegnących do mózgu się zwiększa. Następuje pogrubienie ściany wewnętrznej szypuły ocznej, aż do całkowitego wypełnienia światła szypuły, i połączenie ze ścianą zewnętrzną (ryc. 5). Nieprawidłowości w zamknięciu jamy szypuły ocznej skutkują powstaniem zespołu kwiatu powoju. Wewnętrzna ściana szypuły ocznej zawiera sieć komórek, które przybierają kształt gwiazdasty, dając początek astrocytom, i stanowią glejową tkankę podporową dla włókien nerwu wzrokowego. Jednocześnie komórki tworzące zewnętrzną ścianę szypuły ocznej podobnie przekształcają się w komórki glejowe, stanowiąc otoczkę dla nerwu wzrokowego. W ten sposób szypuła przekształca się w przy-

mitywny nerw wzrokowy, przez którego środek biegnie tętnica ciała szklistego, a z jej części powstaje w końcu 4. miesiąca tętnica środkowa siatkówki (ryc. 6).



Ryc. 6. Embriogeneza, 3. miesiąc (według B. Pansky'ego; 10). 1 – nerw wzrokowy, 2 – opona twarda, 3 – twardówka, 4 – naczyńiówka, 5 – siatkówka, 6 – soczewka, 7 – rogówka, 8 – komora przednia, 9 – worek spojówkowy, 10 – powieka.

Fig. 6. Embryogenesis of the 3rd month (by B. Pansky; 10). 1 – optic nerve, 2 – dura, 3 – sclera, 4 – choroid, 5 – retina, 6 – lens, 7 – cornea, 8 – anterior chamber, 9 – conjunctival sac, 10 – eyelid.

W drugiej połowie 2. miesiąca ciąży komórki neurogleju – astrocyty – układają się prostopadle do włókien nerwowych, tworząc pierwsze elementy blaszki sitowej. W 5.-7. miesiącu wskutek wnikania komórek mezenchymy w nerw wzrokowy dochodzi do

rozwoju mezenchymalnej części blaszki sitowej. Sieć podtrzymująca włókna nerwu wzrokowego kształtuje się do końca 8. -9. miesiąca ciąży. Blaszka sitowa jest ostatnim elementem sieci, który najpóźniej w pełni się różnicuje. W 8. miesiącu blaszkę sitową przenikają włókna kolagenowe, ale nawet pod koniec 9. miesiąca ciąży jest ona całkowicie elastyczna i w pełni się zestala dopiero po upływie pewnego czasu od porodu.

Podczas życia płodowego powiększają się zarówno średnica, jak i długość nerwu wzrokowego. Przy porodzie średnica nerwu wynosi 2 mm, długość 24 mm. Oba te parametry zwiększają się dalej po porodzie. Liczba aksonów nerwu wzrokowego znacząco zmienia się w czasie rozwoju płodu. Stwierdzono, że przynajmniej 70% aksonów wytworzonych w czasie rozwoju pierwotnej drogi wzrokowej zanika jeszcze w trakcie rozwoju płodowego. Przyjmuje się, że dochodzi do tego na drodze zaprogramowanej śmierci komórek – apoptozy. Nieprawidłowości na różnych etapach rozwoju nerwu wzrokowego mogą prowadzić w efekcie do hipoplazji.

Przy niezaburzonemu rozwojowi gałki ocznej tarcza nerwu wzrokowego u dorosłego człowieka osiąga ostatecznie wymiary  $1,38 \pm 0,27$  mm (średnica pozioma) i  $1,46 \pm 0,24$  mm (średnica pionowa). Tarcza jest otoczona przez tkankę Kuhnta, stanowiącą granicę między nerwem wzrokowym a siatkówką. Tkanka ta pochodzi z neurogleju z obszaru tarczy oraz z mezenchymy, rozwijającego się obok tarczy unaczynienia siatkówki. Zewnątrzgałkową część nerwu wzrokowego osłania natomiast otoczek mielinowy. Mielinizacja przedniej drogi wzrokowej zaczyna się już w 5. miesiącu życia płodowego na wysokości ciał kolankowatych bocznych i osiąga skrzyżowanie nerwu wzrokowego w 6. -7. miesiącu, a część pozagałkową nerwu wzrokowego – do 8. miesiąca ciąży. Proces ten zatrzymuje się na wysokości blaszki sitowej około 1. miesiąca po urodzeniu. Początkowo otoczek mielinowy jest cienki. Grubiej w późniejszym dzieciństwie.

W ten oto sposób dochodzi do wykształcenia się i tarczy, i nerwu wzrokowego. Jest to skutkiem sterowania rozwojem oka w życiu płodowym przez geny ulegające ekspresji w odpowiednim miejscu i czasie.

Podstawową oś kaskady genetycznej regulacji okulogenezy stanowi układ genów PAX6 – EYA1 /SIX3 – DACH1, który współdziała z innymi genami w określonych strukturach oka i w wyznaczonym czasie. Ta oś działa od fazy płyty soczewkowej i pęcherzyka ocznego aż do wytworzenia dojrzałych tkanek oka.

Za prawidłowy rozwój nerwu wzrokowego odpowiedzialna jest oprócz powyższej również oś kaskady genetycznej BMP4 /BMP7 /SHH – OPTX2 (SIX6) /PAX2. Geny BMP4 i BMP7 wraz z genem PAX6 współdziałają we wczesnych stadiach okulogenezy w czasie powstawania płyty soczewkowej. Gen SHH determinuje przestrzenną ekspresję powyższych genów, a także wpływa na rozwój komór-

rek zwojowych siatkówki i od jego oddziaływania jest uzależniony przebieg neurogenezy nerwu wzrokowego. Gen PAX2 odciska swe piętno na rozwoju kielicha ocznego i szypuły ocznej, wpływa na siatkówkę, tarczę nerwu wzrokowego i nerw wzrokowy. Jego mutacje powodują powstawanie wad wrodzonych tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki.

Nieliczne występowanie w badaniach epidemiologicznych wad wrodzonych oka, w tym zwłaszcza tarczy nerwu wzrokowego, świadczy o doskonałej współpracy genów sterujących okulogenezą. Analogie poznanych dotąd procesów embriogenetycznych i genetycznej regulacji okulogenezy u człowieka i kręgowców wskazują na trudny do zaburzenia, utrwalony ewolucyjnie porządek.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Barishak Y. R.: *The development of the angle of the anterior chamber in vertebrate eyes*. Doc. Ophthalmol., 1978, 45, 329-360. 2. Bartel H.: *Embriologia*. PZWL, Warszawa, 1995. 3. Cook C. S., Sulik K. K., Wright K. W.: *Embryology*. [w:] *Pediatric ophthalmology and strabismus*. (red.) K. W. Wright, Mosby, St. Louis, 1995, 3-43. 4. Krawczyński M. R.: *Wrodzone wady rozwojowe i genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku: dane epidemiologiczne, zalecenia diagnostyczne i poradnictwo genetyczne*. Rozprawa habilitacyjna, AM Poznań, 2003. 5. Miller N. R.: *Embryology of the afferent visual system*. [w:] *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. (red.) N. R. Miller, N. J. Newman, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, 3-10. 6. Moore K. L.: *The developing human*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1973. 7. 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. 8. Noden D. M.: *Vertebrate craniofacial development: The relation between ontogenetic process and morphological outcome*. Brain Behav. Evol., 1991, 8 (1 Suppl.), 9-10. 9. 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. 10. Pansky B.: *Review of medical embryology*. Macmillan Publishing Co., New York, 1982. 11. Sadler T. W.: *Langman's medical embryology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990. 12. Straatsma B. R., Foos R. Y., Heckenlively J. R., Taylor G. N.: *Myelinated retinal nerve fibres*. Am. J. Ophthalmol., 1981, 91, 25-38. 13. Voughan D., Asbury T., Cook R.: *Podstawy okulistyki*. PZWL, Warszawa, 1972. 14. Walthers C., Gruss P.: *Pax-6 a murine paired box gene is expressed in the developing CNS*. Development, 1991, 113, 1435-1449. 15. Wawersik S., Mass R. L.: *Vertebrate eye development as modeled in Drosophila*. Hum. Mol. Genet., 2000, 9, 917-925.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.08.2003 r. (309).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
lek. med. Małgorzata Wojtulewicz  
Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycznego  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa