wówczas, gdy gen hybrydowy znajduje się na dystalnej (3') pozycji w szeregu genów, obejmującym jeden lub więcej prawidłowych genów deutanu (ryc. 6). W tych okolicznościach gen ten może nie ulegać na tyle silnej ekspresji, aby znacząco zakłócać widzenie barwne. Podobne zjawisko zaobserwowano w przypadku istotnych mutacji punktowych genu deutanu[6] (patrz wyżej), które obecne we wszystkich jego kopiach powodują ciężką deuteranomalię, zaś jeśli są obecne tylko w genie położonym dystalnie, powodują łagodną deuteranomalię lub nawet nie powodują zaburzeń widzenia barwnego. Tym niemniej, aby ostatecznie rozwiązać ten problem konieczne są dalsze badania wpływu pozycji genów hybrydowych w szeregu genów protanu i deutanu, na ich ekspresję i manifestację fenotypową.

Piśmiennictwo

1. *Deeb S.S., Lindsey D.T., Hibiya Y., Sanocki E., Winderickx J., Teller D.Y., Motulsky A.G.*: Genotype — phenotype relationships in human red/green color-vision defects: molecular and psychophysical studies. Am. J. Hum. Genet. 51: 687-700 (1992). — 2. *McKusick V.A.*: Mendelian inheritance in man. Wyd. IX, (The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London 1990). — 3. *Nathans J., Thomas D., Hogness D.S.*: Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green and red pigments. Science 232: 193-202 (1986). — 4. *Nathans J., Piantanida T.P. Eddy R.L., Shows T.B., Hogness D.S.*: Molecular genetics of inherited variation in human color vision. Science 232: 203-210 (1986). — 5. *Nathans J., Davenport C.M., Maumenee I.H.* i wsp.: Molecular genetics of human blue cone monochromacy. Science 245: 831-838 (1989). — 6. *Winderickx J., Sanocki E., Lindsey D.T. Teller D.Y., Motulsky A.G., Deeb S.S*: Defective colour vision associated with a missense mutation in the human green visual pigment gene. Nature Genetics 1: 252-256 (1992).

Praca wpłynęła: 16.09.1994 (208)

Klinika Oczna 97: 39-43 (1-2/1995)

Maciej R. Krawczyński

Genetyka wrodzonych zaburzeń widzenia barwnego
Część II: Rzadkie formy ślepoty barwnej

Genetics of congenital colour vision defects
Part II: The rare types of colour blindness

Summary. Between the rare types of colour blindness, the known best are defects of blue colour vision, which are called tritanopia or trinanomaly (tritanomalous trichromacy). Their incidence is 1 in 500 and they are inherited in autosomal dominant way with incomplete penetrance. The basis of them are mutations of the short (blue) wavelength sensitive visual pigment gene. The gene has been mapped on the chromosome 7 and has already been cloned and sequenced. However, the loci heterogeneity should not be excluded in that condition. Another rare type of colour blindness in blue cone monochromacy. It is based on the cone sensitivity to short (blue) wavelength only. The condition is inherited in X-linked recessive way and it is known, that it can be caused by 2 different mechanisms. The first one — two-step pathway — consists of green cone pigment gene deletion, and point mutation of red cone pigment gene. The second one — one-step pathway — arose by deletion of regulatory sequence of both genes of visual pigments, mapped on the X chromsome. Different types of total and partial achromatopsia are also described. The best known ones are: rod monochromacy, which is inherited in autosomal recessive way and consists of rod vision only, and cone dystrophy, usually inherited in X-linked recessive way.

Hasła: widzenie barwne, ślepota barwna, daltonizm, genetyka
Key words: colour vision, colour blindness, genetics

Poza stosunkowo częstymi zaburzeniami widzenia barwnego, dotyczącymi osi czerwień-zieleń, a opisanymi w pierwszej części tego opracowania (patrz wyżej), znanych jest wiele innych, znacznie rzadszych, wrodzonych form ślepoty barwnej. Uwarunkowania genetyczne najważniejszych z nich zostały przedstawione w poniższej pracy.

Zaburzenia widzenia barwy niebieskiej

Tritanopia to wybiórczy defekt mechanizmów odbiorczych barwy niebieskiej oraz komplementarnej do niej barwy żółtej, przy zachowaniu prawidłowego widzenia barwy czerwonej i zielonej. Za jej występowanie odpowiadać muszą więc mutacje dotykające genu kodującego opsynę barwnika wrażliwego na fale o krótkiej długości (niebieskie).

Jest to forma ślepoty barwnej unikalna wśród zaburzeń widzenia barwnego pod względem dziedziczenia. Jako jedyna bowiem, dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, z niepełną penetracją. Częstość występowania określana jest na 1 na 500 osób, bez różnic płciowych, chociaż niektórzy autorzy podają znacznie mniejsze wartości — nawet 1 na 65000[4]. Rodowody z całkowitą i niepełną penetracją sugerują, że za tritanopię odpowiadać mogą różne, zmutowane allele w jednym locus (heterogenność alleliczna) lub też mutacje w różnych loci (heterogenność loci). W rzadkich przypadkach stwierdzić można też różnorodność ekspresji, powodującą wystąpienie jedynie wrodzonej tritanomalii[7].

Podobne, choć łagodniejsze zaburzenie widzenia barwnego o cechach tritanomalli może dziedziczyć się również w sposób recesywny, sprzężony z chromosomem X[4]. Fakt ten potwierdzałby sugestie o istnieniu heterogenności loci. Niestety, nie są znane dokładniejsze uwarunkowania, ani częstość występowania tego defektu.

Z Zakładu Genetyki Klinicznej Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu
Kierownik: *dr hab. Anna Latos-Bieleńska*
Z Kliniki Okulistycznej AM w Poznaniu
Kierownik: *prof. dr hab. Krystyna Pecold*
Reprint requests to:
Dr Maciej Krawczyński
ul. Dąbrowskiego 30B m 15, 60-841 Poznań

Właściwy gen barwnika „czopków niebieskich" znajduje się na długim ramieniu chromosomu pary 7, a jego locus zostało ostatnio [2] sprecyzowane do regionu 7q31.3-q32. Co ciekawe, w tym samym regionie zmapowano nową formę autosomalnej dominującej postaci retinitis pigmentosa. Może więc to być gen-kandydat dla tej choroby [2], tym bardziej ciekawy, że podobnie jak znane już geny rodopsyny i peryferyny [3], koduje białko obecne w zewnętrznych segmentach fotoreceptorów.

Gen ten został sklonowany i zsekwencjonowany w 1986 roku, przez Nathansa i wsp. [5]. Składa się on z 5 egzonów oraz 4 intronów o długości od 285 do 987bp i ma łączną długość 3308bp [5]. Przewidywana sekwencja aminokwasowa jest w 42% identyczna z rodopsyną, a kolejne 33% aminokwasów jest homologicznych. Podobnie, 43% i 44% identyczności oraz 36% i 35% homologii stwierdzić można z sekwencjami aminokwasowymi opsyn odpowiednio „czopków czerwonych i zielonych". Konsekwencją takiego stopnia podobieństwa musi być niemal identyczna struktura przestrzenna [5]. Potwierdzono to, wykazując, że białko wrażliwej na kolor niebieski opsyny to łańcuch aminokwasowy ściśle związany z błoną komórkową, tworzący 7 segmentów transmembranalnych, 3 pętle i koniec C położone wewnątrzkomórkowo oraz 3 pętle i koniec N, położone zewnątrzkomórkowo.

U członków rodzin z tritanopią wykryto kilka różnych mutacji punktowych w obrębie opisanego wyżej genu. Są to:

— w egzonie 1: tranzycja guaniny w pozycji 644 w adeninę, co powoduje zamianę glicyny 79 na arginine w drugim regionie transmembranalnym [7];

— w egzonie 3: tranzycja cytozyny w pozycji 1049 w tyminę, co powoduje zamianę seryny 214 na prolinę w piątym regionie transmembranalnym [7];

— w egzonie 4: tranzycja cytozyny w pozycji 1199 w tyminę, co powoduje zamianę proliny 264 na serynę w szóstym regionie transmembranalnym [8].

Mutacje takie stwierdzono też w części przypadków sporadycznych potwierdzając w ten sposób ich charakter genetyczny (świeże mutacje). Osoby homozygotyczne dla prawidłowych alleli genu były zawsze zdrowe, zaś heterozygotyczne — zwykle chore. Ponieważ nie wszyscy posiadacze mutacji byli chorzy, świadczy to o niepełnej, ale wysokiej penetracji. Stwierdzono również 3 chore homozygoty zmutowanych alleli, nie stwierdzając istotnych różnic klinicznych pomiędzy nimi, a heterozygotami. Nie stwierdzono natomiast powyższych mutacji w grupie kontrolnej, wykluczając możliwość, że są one neutralne („nieme") i tylko przypadkiem obecne w rodzinach z tritanopią [7].

Co ciekawe, u jednego z posiadaczy mutacji Pro264-Ser wykryto też delecję pojedynczej guaniny na drugim allelu genu. Nie spowodowała ona jednak żadnych różnic klinicznych, co sugeruje, że taka mutacja ma mały, lub żaden wpływ na fenotyp [8].

Dominujący sposób przekazywania choroby sugeruje, że powyższe, ważne patogenetycznie mutacje aktywnie wpływają na żywotność lub precyzyjność czopków wrażliwych na kolor niebieski. Mechanizm tych zmian nie jest jednak znany. Nie wiadomo też, w jakim stopniu podłoże genetyczne, środowisko i różnorodność metod diagnostycznych wpływają na stopień penetracji, który był najniższy w przypadkach mutacji Gly79-Arg. Wszystkie w/w mutacje prowadzą do substytucji aminokwasów różniących się znacznie właściwościami fizyko-chemicznymi. Mogą one powodować zaburzenia syntezy, fałdowania, struktury, transportu lub stabilności opsyny [7].

Podobnie duże zmiany obserwuje się w rodopsynie w wyniku mutacji punktowych powodujących retinitis pigmentosa [3]. Jednakże, w odróżnieniu od mutacji genu rodopsyny, powyższe mutacje nie powodują postępującego zwyrodnienia siatkówki. Nie wiadomo, czy wynika to z różnych mechanizmów mutacji, różnic fizjologicznych pręcików i czopków, czy po prostu ze znacznie większej liczby pręcików w siatkówce ludzkiej [7].

Monochromatyzm niebieskoczopkowy

Monochromatyzm niebieskoczopkowy (blue cone monochromacy, BCM) charakteryzuje się osłabieniem widzenia centralnego i rozróżniania kolorów, oczopląsem niemowlęcym, światłowstrętem i praktycznie normalnym wyglądem siatkówki. Wszystkie funkcje psychofizjologiczne czopków i pręcików są zachowane. Większość osób z BCM posiada prawidłową siatkówkę, ale u niektórych występuje, postępująca w miarę starzenia się, dystrofia środkowa siatkówki. Dotyka ona w szczególnym stopniu dołka środkowego plamki, a więc regionu najbogatszego w czopki. Pierwszy opis kliniczny został podany przez Huddarta w 1777 roku. Częstość występowania jest bardzo mała i określana na około 1 na 100.000 choć niektórzy autorzy sugerują nawet częstość 1 na 1.000.000. Monochromatyzm niebieskoczopkowy podobnie jak popularne postacie ślepoty barwnej, dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X [4].

Początkowo jednostka ta była utożsamiana z całkowitą ślepotą na barwy i nie różnicowano jej z całkowitą achromatopsją. Później stwierdzono, że osoby chore mogą zobaczyć niebieskie przedmioty na żółtym tle (lub odwrotnie) i jednostkę tę zaczęto nazywać niecałkowitą achromatopsją [4]. Jeszcze dziś niektórzy autorzy zaliczają tę postać ślepoty barwnej do achromatopsji. Tym niemniej, wobec poznania molekularnych podstaw chorby, celowym wydaje się jej wyłączenie z grupy achromatopsji i stosowanie nazwy monochromatyzm niebieskoczopkowy, która w pełni odzwierciedla stwierdzaną patologię.

W 1987 roku wykazano sprzężenie BCM z markerami DXS15 i DXS52, typowymi dla końca ramienia długiego chromosomu X. Pozwoliło to na zmapowanie choroby w regionie Xq28, identycznym z lokalizacją genów barwników czopków wrażliwych na barwę czerwoną i zieloną [4]. Dwa lata później, Nathans i wsp.[6] zidentyfikowali zmiany w obrębie szeregu genów barwników „czopków zielonych i czerwonych", jako odpowiedzialne za powstawanie choroby. Niemożliwe jest aby jednoczesna utrata funkcji zarówno genu protanu, jak i deutanu zaszła na drodze niehomologicznego crossing-over. Muszą więc zaistnieć tu inne mechanizmy zmian, które, jak się okazało, można zakwalifikować do dwóch kategorii (Ryc. 1):

— dwustopniowe — pierwszy etap zmian polegać ma na występowaniu niehomologicznego crossing-over, powodującego delecję gen(ów) deutanu, z pozostawieniem tylko jednego genu protanu. Mężczyźni tacy są protanomalami, a zjawisko takie występuje na 1% chromosomów X rasy białej. W drugim etapie, zachodzi mutacja punktowa w konserwatywnym regionie genu protanu [6];

— jednostopniowe — polegające na delecji krótkiej sekwencji 579 bp, będącej prawdopodobnie sekwencją regulującą tkankowo specyficzną ekspresję genów protanu i deutanu. Sekwencja ta położona jest około 4 kb przed genem protanu i około 43 kb przed najbliższym genem deutanu. Dokładny mechanizm działania tej sekwencji nie jest znany, a jej struktura nie przypomina żadnego znanego genu [6].

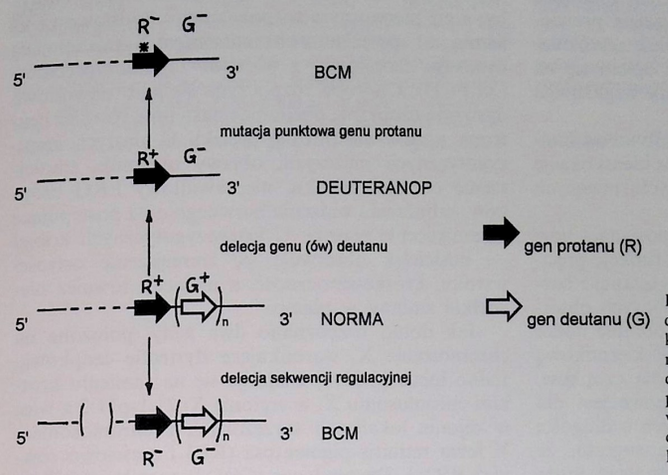
W obu przypadkach ostateczny efekt polega na wypadnięciu funkcji genów protanu i deutanu, co powoduje, że wszystkie czopki posiadają jedynie barwnik wrażliwy na krótkie fale niebieskie, kodowany przez gen z chromosomu pary 7 (patrz wyżej). Ciekawe, że stwierdzana w BCM mutacja punktowa genu protanu, polegająca na zamianie tyminy w cytozynę w pozycji 1101 w egzonie 4, powodująca w łańcuchu aminokwasowym zamianę wysoce konserwatywnej cysteiny w pozycji 203 na argininę, jest identyczna z mechanizmem znanym z wywoływania unikalnej deuteranomalii, powodowanej mutacją punktową [9].

Na uwagę zasługuje fakt, że mutacje powodujące całkowity brak opsyn wrażliwych na czerwień i zieleń, w obrębie dysków komórek czopkowych, mogą być wystarczające do powodowania postępujących zmian zwyrodnieniowych w obrębie dołka środkowego. Wydaje się, że mechanizm ten może być podobny do udziału wadliwej cząsteczki rodopsyny w patomechanizmie obwodowych zmian zwyrodnieniowych w przebiegu retinitis pigmentosa [3].

Achromatopsja

Achromatopsja czyli całkowita ślepota na barwy polega na całkowitym zniesieniu lub bardzo ciężkim upośledzeniu funkcji czopków, co powoduje niemożność rozpoznawania jakichkolwiek barw. Nie jest to odrębna jednostka chorobowa, lecz grupa genetycznie uwarunkowanych, ale patogenetycznie różnych chorób. Na ogół spotkać można podział archromatopsji na achromatopsję całkowitą, z kompletnym brakiem funkcji czopków, oraz achromatopsję częściową ze szczątkową funkcją czopków, ale utrzymującą się niemożnością rozpoznawania barw.

Najlepiej znaną formą achromatopsji jest achromatopsja całkowita, zwana też ślepotą dzienną lub monochromatyzmem pręcikowym. W jednostce tej obserwuje się prawidłowe morfologicznie czopki, ale z całkowicie zniesioną funkcją barwnego widzenia fotopowego. Widzenie zachodzi wyłącznie przy udziale rodopsyny pręcików. Skutkiem tego, chorzy widzą znacznie lepiej nocą i o zmierzchu, niż w ciągu dnia. Przy normalnym oświetleniu, widzenie jest bardzo upośledzone. Stwierdza się też uderzający światłowstręt. Ponadto,



Ryc. 1. Alternatywne mechanizmy prowadzące do powstania monochromatyzmu niebieskoczopkowego (BCM) (wg 6). Mechanizm dwustopniowy (ku górze) polega na delecji genu(ów) deutanu, a następnie mutacji punktowej genu protanu. Mechanizm jednostopniowy (ku dołowi) polega na delecji wspólnej sekwencji regulacyjnej genów protanu i deutanu, położonej proksymalnie od genu protanu

w okresie niemowlęcym i dziecięcym obserwuje się oczopląs poziomy, który wraz z wiekiem zmniejsza się. Badanie dna oka wykazuje całkowicie prawidłowy obraz. Charakterystyczny jest brak rozróżniania jakichkolwiek kolorów. Widzenie opiera się na skali szarości (od czerni do bieli) i ocenie względnego kontrastu barw [4].

Zaburzenie to dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, co potwierdzono poprzez identyfikację kilku zdrowych małżeństw krewniaczych, mających chore dzieci obu płci [4].

Typowi monochromaci pręcikowi posiadają normalne poziomy rodopsyny i normalną funkcję pręcików, ale całkowity brak wrażliwości związanej z barwnikami czopkowymi. U niektórych chorych obserwuje się jednak reakcję na światło w obrębie dołka środkowego, wykazującą wrażliwość kierunkową oraz adaptację do ciemności typową dla czopków. Tym niemniej spektrum absorbcji typowe jest dla rodopsyny (maksimum dla fal świetlnych o długości 500nm). Obserwacje te prowadzą do sugestii, że u osobników tych rodopsyna funkcjonować może jako barwnik wzrokowy zarówno pręcików, jak i czopków [6].

Obserwuje się też osobników, nazywanych nietypowymi monochromatami pręcikowymi, którzy zachowują się jakby mieli wyłącznie widzenie pręcikowe. Jednakże, badania densytometryczne wykazują, że siatkówka chorych zawiera normalne ilości barwników czopkowych, co sugeruje, że defekt widzenia musi być zlokalizowany dystalnie od punktu absorpcji światła. Prawdopodobnie więc, mimo tego samego typu dziedziczenia, mutacja powodująca ten wariant całkowitej achromatopsji musi być inna, niż w typowej, całkowitej ślepocie barwnej.

Inną, odrębną formą całkowitej ślepoty barwnej jest achromatopsja całkowita z wysoką krótkowzrocznością, nazywaną też ślepotą Pingelapese [4]. Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, uwarunkowana najprawdopodobniej przez inną mutację, niż typowa achromatopsja całkowita, a rozpoznawana u wielu członków szczepu Pingelapese ze wschodnich Wysp Karolińskich na Oceanie Spokojnym. Cechuje się ona oczopląsem, światłowstrętem, całkowitą ślepotą barwną, wysoką krótkowzrocznością, stopniowo rozwijającą się zaćmą, aż do występowania całkowitej ślepoty włącznie. Choroba nie postępuje, a dotknięte jest nią od urodzenia 4-10% ogółu populacji szczepu. Tak wysoka częstość występowania choroby związana jest z tym, że cała obecna populacja szczepu jest potomkami jedynie 9 meżczyzn, którzy przeżyli tajfun w 1780 roku. Nie wiadomo ostatecznie, czy jest to całkowita, wrodzona achromatopsja, czy też zwyrodnienie tapetoretinalne z pierwotnym zajęciem czopków, choć pierwsza z możliwości jest bardziej prawdopodobna [4].

Najlepiej znaną, choć również niejednolitą patogenetycznie formą achromatopsji częściowej jest dystrofia czopkowa. Zauważyć jednak należy, że achromatopsja częściowa jest w tym przypadku jedynie objawem genetycznie uwarunkowanej choroby, a nie pierwotnym rozpoznaniem. Podstawową jej formą jest sprzężona z chromosomem X, postępująca dystrofia czopkowa, z późnym zajęciem pręcików (XLPCD). Choroba rozpoczyna się jako obwodowa dystrofia czopków, obejmując następnie również centrum, a znacznie później pręciki. U chorych hemizygotycznych mężczyzn, objawy obejmują zmniejszenie ostrości wzroku, nieprawidłowy ERG czopków, zaburzenia widzenia barwnego oraz postępujące bliznowacenie plamki. U heterozygotycznych kobiet — nosicielek obserwuje się zmniejszenie ostrości wzroku, krótkowzroczność, a niekiedy również niewielkie zmiany w plamce [4].

Jak dotąd rozpoznano dwa geny, położone na chromosomie X, warunkujące dystrofię czopkową. Jedno locus (COD1) znajduje się na ramieniu krótkim chromosomu X, w regionie Xp21.1-p11.3 a więc w rejonie lokalizacji sprzężonych z chromosomem X form retinitis pigmentosa (RP3 i częściowo również RP2) [1]. Drugie locus (COD2) zostało określone poprzez wykrycie u chorych z wrodzoną dystrofią czopkową mutacji genu barwnika „czopków czerwonych" w regionie Xq28 [1].

Wiadomo jednak, że musi istnieć przynajmniej jeszcze jedno locus dla XLPCD, gdyż znana jest rodzina z dystrofią czopkową, nie wykazującą sprzężeń z powyższymi regionami [1]. Znana jest też postać XLPCD o nieco odmiennych objawach (początek w 3 dekadzie życia, charakterystyczny zielonkawo-żółty, tapetoidalny odblask siatkówki) i nieznanym jeszcze locus, a także postać dystrofii czopkowej dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, zmapowana na chromosomie 6, w regionie 6q25-q26 [6]. Dokładne określanie podstaw patogenetycznych wszystkich form dystrofii czopkowej wymaga jednak dalszych, długotrwałych badań.

Ostatnią formą dziedzicznej archromatopsji jest achromatopsja częściowa z obecnością tzw. protanowej funkcji świetlnej. Dziedziczy się najprawdopodobniej w sposób autosomalny recesywny, gdyż stwierdzono ją u 4, spośród 14 dzieci spokrewnionych rodziców. Wszystkie manifestowały krótkowzroczność, oczopląs wahadłowy, światłowstręt i ciężkie zaburzenia widzenia barwnego. ERG wykazywała minimalną odpowiedź fotopową. Wydajność funkcji świetlnej przypominała protanopię. Niestety nie wiadomo, czy ten typ achromatopsji częściej warunkowany jest przez oddzielny gen, czy też jest to może postać alleliczna typowej achromatopsji całkowitej [4].

Piśmiennictwo

1. *Bergen A.A.B*: Toward DNA diagnosis and positional gene cloning of X-linked retinal diseases. Praca Doktorska, Rijksuniversitet te Lenden, 02.12.1993. — 2. *Fitzgibbon J., Appukuttan B., Gayther S., Wells D., Delhanty J., Hunt D.M*: Localisation of the human blue cone pigment gene to chromosome band 7q31.3-32. Hum. Genet. 93: 79-80 (1994). — 3. *Krawczyński M.R., Pecold K.*: Genetyczna heterogenność retinitis pigmentosa. Klin. Oczna 96: 24-29 (1994). — 4. *McKusick V.A.*: Mendelian inheritance in man. Wyd. IX, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1990. — 5. *Nathans. J., Thomas D., Hogness D.S.*: Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue green and red pigments. Science 232: 193-202 (1986). — 6. *Nathans J., Davenport C.M., Maumenee I.H.* i wsp.: Molecular genetics of human blue cone monochromacy. Science 245: 831-838 (1989). — 7. *Weitz C.J., Miyake Y., Shinzato K., Montag E., Zrenner E., Went L.N., Nathans J*: Human tritanopia associated with two amino aicd substitutions in the blue — sensitive opsin. Am. J. Hum Genet. 50: 498-507 (1992). — 8. *Weitz C.J., Went L.N., Nathans J.*: Human tritanopia associated with a third amino acid substitution in the blue sensitive visual pigment. Am. J. Hum Genet. 51: 444-446 (1992). — 9. *Winderickx J., Sanocki E., Lindsey D.T., Teller D.Y. Motulsky A.G., Deeb S.S.*: Defective colour vision associated with a missense mutation in the human green visual pigment gene. Nature Genetics 1: 251-256 (1992).

Praca wpłynęła: 16.09.1994 (209)

Komunikat

Komisja d/s Retinopatii Wcześniaków PTO uprzejmie informuje, że dysponuje wziernikami pośrednimi typu Omega 100 firmy HEINE (Niemcy). Wzierniki te mogą otrzymać bezpłatnie ośrodki okulistyczne spełniające następujące warunki:

1) są jednostkami, które zostały wytypowane do badania okulistycznego wcześniaków w danym rejonie kraju,

2) przyjmuje w nich lekarz okulista, który odbył przeszkolenie w badaniu wziernikiem pośrednim (udział w kursach dokształcających, praca lub staż w jednostkach okulistycznych, w których powszechnie stosowana jest ta metoda badania, itp.).

Pisma w sprawie przyznania wzierników należy przesłać na ręce Przewodniczącego d/s Retinopatii Wcześniaków PTO Prof. dr hab. Marka Prosta, Oddział Okulistyczny Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa.