

SÍTNICE

Komplexní přehled
od anatomie k chirurgické léčbě

Jan Studnička,
Jan Němčanský,
Alexandr Stěpanov
a kolektiv

SÍTNICE

Komplexní přehled
od anatomie k chirurgické léčbě

Jan Studnička,
Jan Němčanský,
Alexandr Stěpanov
a kolektiv

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

Askin & Co. s.r.o.

Bausch & Lomb Poland sp. z o.o., odštěpný závod

BAYER s.r.o.

Carl Zeiss spol. s r.o.

CMI s.r.o.

Novartis s.r.o.

OCULUS, spol. s r.o.

ROCHE s.r.o.

SPIRIT MEDICAL spol. s r.o.

URSAPHARM spol. s r.o.

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Jan Studnička, Jan Němčanský, Alexandr Stěpanov a kolektiv

SÍTNICE

Komplexní přehled od anatomie k chirurgické léčbě

Editoři

doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy
VISUS, spol. s r.o.

MUDr. Jan Němčanský, Ph.D., MBA

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

doc. MUDr. Alexandr Stěpanov, Ph.D., MBA, FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

Kolektiv autorů:

MUDr. Polina Biletska, Ph.D., MSc., MUDr. Michaela Brichová, MUDr. Marie Burová, Ph.D., MUDr. Jaroslava Dusová, Ph.D., Dr. med. Christian Girbardt, FEBO, MUDr. Dagmar Grečmalová, prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA, prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc., MUDr. Aneta Klímová, Ph.D., MUDr. Adam Kopecký, Ph.D., FEBO, MUDr. Michal Koubek, MUDr. Bohdan Kousal, Ph.D., prof. MUDr. Hana Langrová, Ph.D., FEBO, doc. MUDr. Jan Lešták, CSc., MSc., MBA, LL.M., DBA, FEBO, FAOG, MUDr. Veronika Löfflerová, MUDr. Kateřina Myslíková, Ph.D., FEBO, MUDr. Kristýna Maršolková, prof. MUDr. Jaroslav Mokřý, Ph.D., MUDr. Jan Němčanský, Ph.D., MBA, MUDr. Pavel Němec, Univ.-Prof. MUDr. Matúš Rehák, Ph.D., FEBO, Mgr. Bc. Lenka Rubášová, doc. MUDr. Alexandr Stěpanov, Ph.D., MBA, FEBO, doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D., prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D., MUDr. Juraj Timkovič, Ph.D.

Recenzent:

prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO

Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Fotografie a obrázky dodali autoři. Obrázek 4.10 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Obrázky 6.18 a 6.19 poskytla firma BAYER s.r.o.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2023

© Grada Publishing, a.s., 2023

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8546. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Hana Reslová Dušková, Anna Křivánková, Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 712

1. vydání, Praha 2023

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplyvají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-4906-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-3586-8 (print)

Editoři

doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy
VISUS, spol. s r.o.

MUDr. Jan Němčanský, Ph.D., MBA

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

doc. MUDr. Alexandr Stěpanov, Ph.D., MBA, FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

Kolektiv autorů

MUDr. Polina Biletska, Ph.D., MSc.

VISUS, spol. s r.o.

MUDr. Michaela Brichová

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Marie Burová, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

MUDr. Jaroslava Dusová, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Dr. med. Christian Girbardt, FEBO

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland

MUDr. Dagmar Grečmalová

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Fakultní nemocnice Ostrava a Ústav laboratorní medicíny Lékařské fakulty Ostravské univerzity

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc.

Oční klinika JL, s.r.o. Praha

MUDr. Aneta Klímová, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Adam Kopecký, Ph.D., FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Michal Koubek

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Bohdan Kousal, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Hana Langrová, Ph.D., FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Jan Lešták, CSc, MSc, MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG

Oční klinika JL, s.r.o. Praha

MUDr. Veronika Löfflerová

Oční oddělení Krajské nemocnice Liberec a.s.

Fakulta zdravotnických studií Technické univerzity v Liberci

MUDr. Kateřina Myslík Manethová, Ph.D., FEBO

Oční oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze

MUDr. Kristýna Maršolková

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

prof. MUDr. Jaroslav Mokřý, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

MUDr. Jan Němčanský, Ph.D., MBA

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

MUDr. Pavel Němec

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice v Praze

Univ.-Prof. MUDr. Matúš Rehák, Ph.D., FEBO

Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Mgr. Bc. Lenka Rubášová

PPD Czech Republic s.r.o.

Optika Dr. Klain Pardubice

doc. MUDr. Alexandr Stěpanov, Ph.D., MBA, FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy

doc. MUDr. Jan Studnička, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy
VISUS, spol. s r.o.

prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Juraj Timkovič, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Recenzent

prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO

Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Ultraširoké zobrazování bez kompromisů



ZEISS HD Ultra-widefield

ZEISS CLARUS 500/700

- Reálné barvy
- Výjimečné rozlišení
- Autofluorescence modrá/zelená
- Funkce zaostření na konkrétní oblast využitelná pro vysokou myopii
- Snímky bez nežádoucích artefaktů - víčka, řasy
- Bez nutnosti přemisťování pacienta při vyšetření levého a pravého oka



Seeing beyond

www.zeiss.com/clarus

Obsah

Předmluva	XXVII
-----------------	-------

1 Anatomie sítnice	1
---------------------------------	----------

1.1 Macula lutea – žlutá skvrna	2
1.2 Bruchova membrána	4
1.3 Pigmentový epitel sítnice	5
1.4 Čípky	5
1.5 Tyčinky	6
1.6 Retinoidní (zrakový) cyklus	7
1.7 Bipolární buňky	7
1.8 Horizontální buňky (HB)	9
1.9 Amakrinní buňky	10
1.10 Gangliové buňky (GB)	11
1.10.1 Receptivní pole GB	12
1.10.2 Typy GB	12
1.10.3 Morfologické dělení GB	12
1.11 Horizontální raphe	15
1.12 Müllerovy buňky	15
1.13 Mikroglie	16
1.14 Astrocyty	16
1.15 Cévní zásobenění sítnice	16

2 Vývoj sítnice a její histologická stavba	23
---	-----------

2.1 Embryologie sítnice	23
2.1.1 Vývoj buněk sítnice	26
2.1.2 Vaskularizace sítnice	29
2.2 Histologie sítnice	29
2.2.1 Slepá sítnice	30
2.2.2 Ora serrata	30
2.2.3 Optická sítnice	32
2.2.4 Papilla nervi optici	34
2.2.5 Fovea centralis	35
2.2.6 Pigmentový epitel sítnice	36
2.2.7 Nervové buňky sítnice	37
2.2.8 Podpůrné buňky sítnice	39

2.2.9 Progenitorové a kmenové buňky sítnice	41
2.2.10 Hematoretinální bariéra	42
2.3 Stárnutí sítnice	43
3 Genetika a genová léčba chorob sítnice	47
3.1 Základní aspekty molekulární genetiky	47
3.1.1 Typy dědičnosti	49
3.1.2 Diagnostické metody a genetické poradenství	50
3.2 Syndromické retinopatie	54
3.2.1 Alströmvův syndrom	54
3.2.2 Bardetův–Biedlův syndrom	63
3.2.3 Usherův syndrom	67
3.2.4 Joubertově syndrom (cerebello-oculo-renální syndrom)	70
3.2.5 Alagillův syndrom	71
3.2.6 Cockayneův syndrom	72
3.2.7 Alportův syndrom	73
3.2.8 PKAN (panthothenate kinase- -associated neurodegeneration), dříve Hallervordenův–Spatzův syndrom	74
3.2.9 Cohenův syndrom	74
3.2.10 Pseudoxanthoma elasticum (Grönbladův–Strandbergův syndrom)	74
3.2.11 Spinocerebelární ataxie typ 7	75
3.3 Retinopatie u dědičných poruch metabolismu	76
3.3.1 Danonova choroba	76
3.3.2 MIDD (maternally inherited diabetes mellitus, deafness and maculopathy – maternálně děděný diabetes mellitus s hluchotou a makulopatií)	76
3.3.3 Battenova nemoc (neuronální ceroid lipofuscinosa, NCL)	77

3.3.4	Biettiho krystalová dystrofie (Bietti crystalline dystrophy)	77	4.9.1	Způsob vyšetření	113
3.3.5	Deficit 3-hydroxyacyl-koenzym A dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD deficiency)	77	4.9.2	Fáze fluorescenční angiografie	114
3.3.6	Deficit kobalamínu C (deficit cbIC)	77	4.9.3	Nálezy při fluorescenční angiografii	114
3.3.7	Refsumova choroba	81	4.10	Angiografie s indocyaninovou zelení	121
3.3.8	Sjögrenův–Larssonův syndrom	81	4.10.1	Fáze ICG angiografie	121
3.3.9	Kearnsův–Sayreho syndrom (KSS) – chronická progresivní oftalmoplegie s myopatií	81	4.10.2	Nálezy při ICG angiografii	122
3.4	Genová terapie očních onemocnění	81	4.11	Autofluorescence	122
3.4.1	Historie genové terapie u onemocnění sítnice	82	4.11.1	Princip autofluorescence	122
3.4.2	Princip a metody genové terapie	82	4.11.2	Techniky vyšetření autofluorescence ..	123
3.4.3	Aktuality v genové terapii a přínos do budoucna	84	4.11.3	Autofluorescence očního pozadí	124
4	Vyšetřovací metody	91	4.12	Optická koherenční tomografie	131
4.1	Vyšetření zrakové ostrosti	91	4.12.1	OCT – klasické B-skeny	131
4.1.1	Možnosti vyšetření zrakové ostrosti	91	4.12.2	OCT angiografie (OCTA)	137
4.1.2	Vyšetření nízké zrakové ostrosti (low-vision)	93	4.12.3	Peroperační OCT (iOCT)	142
4.1.3	Vizus do blízka	93	4.12.4	Optimální využití OCT/OCTA/iOCT u jednotlivých patologických jednotek	144
4.2	Vyšetření nitroočního tlaku	94	4.13	Ultrazvukové vyšetření	149
4.2.1	Způsoby měření nitroočního tlaku	94	4.13.1	Princip ultrazvuku	150
4.3	Vyšetření kontrastní citlivosti	95	4.13.2	Indikace pro ultrazvuk zadního segmentu	151
4.4	Vyšetření barvocitu	96	4.14	Radiodiagnostické zobrazovací metody	152
4.4.1	Pseudoizochromatické tabulky	96	4.14.1	Rentgenové vyšetření	152
4.4.2	Seřazovací testy	96	4.14.2	Počítačová tomografie	153
4.4.3	Míchací testy	97	4.14.3	Magnetická rezonance	153
4.5	Vyšetření zorného pole	97	4.15	Amslerova mřížka	156
4.5.1	Zorné pole	98	4.15.1	Specifikace Amslerovy mřížky	157
4.5.2	Zorné pole při onemocnění sítnice	99	4.15.2	Způsob vyšetření	157
4.6	Vyšetření oka štěrbínovou lampou	104	4.16	Elektrofyzilogická vyšetření sítnice	157
4.6.1	Vyšetření předního očního segmentu ...	104	4.16.1	Elektrookulogram (EOG)	158
4.6.2	Gonioskopie	105	4.16.2	Elektroretinogram na zábleskový podnět (full field ERG)	159
4.6.3	Biomikroskopické vyšetření zadního segmentu oka	107	4.16.3	Vzorový (pattern) elektroretinogram (PERG)	160
4.7	Oftalmoskopie	108	4.16.4	Multifokální ERG (mfERG)	161
4.7.1	Přímá oftalmoskopie	108	4.16.5	Shrnutí	163
4.7.2	Nepřímá oftalmoskopie	108	5	Dystrofie sítnice	165
4.7.3	Nepřímá oftalmoskopie s využitím štěrbínové lampy – biomikroskopické vyšetření	108	5.1	Dystrofie makuly	165
4.8	Digitální fundusfotografie	110	5.1.1	Bestova choroba a bestrofinopatie	165
4.8.1	Typy fundusfotografie	110	5.1.2	Stargardtova choroba a fundus flavimaculatus	168
4.9	Fluorescenční angiografie	113	5.1.3	Stargardt-like makulární dystrofie	170
			5.1.4	Mřížkové dystrofie makuly	171
			5.1.5	Centrální areolární dystrofie cévnatky ..	174
			5.1.6	Familiární dominantní drúzy	175
			5.1.7	North Carolina makulární dystrofie	176
			5.1.8	Spotted cystic dystrofie	177
			5.1.9	Dominantní cystoidní makulární dystrofie	177

5.1.10 Fenestrated sheen makulární dystrofie	178	6.6.1 Etiopatogeneze	279
5.2 Generalizované chorioretinální dystrofie	181	6.6.2 Diagnostika	281
5.2.1 Patogeneze chorioretinálních dystrofií	181	6.6.3 Léčba	285
5.2.2 Retinitis pigmentosa	182	6.7 Periferní exsudativní hemoragická chorioretinopatie (PEHCR)	290
5.2.3 Leberova vrozená slepota	189	6.7.1 Rizikové faktory	290
5.2.4 Syndromová a systémová retinitis pigmentosa	190	6.7.2 Klinické příznaky	290
5.2.5 Poruchy čípkového systému	192	6.7.3 Objektivní nález	291
5.2.6 Poruchy tyčinkového systému	199	6.7.4 Diagnostika	291
5.2.7 Choroidální dystrofie	201	6.7.5 Diferenciální diagnostika	291
5.2.8 Vitreoretinální dystrofie	209	6.7.6 Léčba	292
6 Degenerativní choroby sítnice	215	7 Cévní onemocnění sítnice	293
6.1 Věkem podmíněná makulární degenerace	215	7.1 Okluze centrální sítnicové arterie	293
6.1.1 Epidemiologie	215	7.1.1 Anatomie	293
6.1.2 Patofyziologie	216	7.1.2 Patofyziologie	293
6.1.3 Rizikové faktory	216	7.1.3 Etiologie	294
6.1.4 Vliv onemocnění na kvalitu života	218	7.1.4 Rizikové faktory	294
6.1.5 Klinické příznaky	218	7.1.5 Klasifikace retinální arteriální okluze ...	294
6.1.6 Objektivní nález	218	7.1.6 Klinické příznaky	294
6.1.7 Diagnostika	223	7.1.7 Objektivní nález	296
6.1.8 Diferenciální diagnostika	226	7.1.8 Diagnostika	297
6.1.9 Léčba	227	7.1.9 Diferenciální diagnostika	300
6.2 Myopická degenerace sítnice	243	7.1.10 Léčba	300
6.2.1 Rizikové faktory	244	7.1.11 Prognóza	301
6.2.2 Klinické aspekty patologické krátkozrakosti	244	7.2 Amaurosis fugax	303
6.3 Retinální angiomatózní proliferace	258	7.2.1 Etiologie	303
6.3.1 Objektivní nález	258	7.2.2 Patogeneze	303
6.3.2 Diagnostika	258	7.2.3 Rizikové faktory	303
6.3.3 Diferenciální diagnostika	260	7.2.4 Klinické příznaky	304
6.3.4 Léčba	260	7.2.5 Objektivní nález	304
6.4 Pachychoroidní onemocnění makuly	260	7.2.6 Diagnostika	304
6.4.1 Klinický nález a objektivní změny jednotlivých diagnostických metod u chorob pachychoroidního spektra	261	7.2.7 Diferenciální diagnostika	304
6.4.2 Choroby pachychoroidního spektra	261	7.2.8 Léčba	304
6.4.3 Diferenciální diagnostika onemocnění pachychoroidního spektra	267	7.2.9 Prognóza	304
6.4.4 Shrnutí	267	7.3 Okluze oftalmické arterie	305
6.5 Angioidní pruhy	270	7.3.1 Etiologie	305
6.5.1 Genetika	271	7.3.2 Patogeneze	305
6.5.2 Patogeneze	271	7.3.3 Rizikové faktory	305
6.5.3 Klinický nález	271	7.3.4 Klinické příznaky	305
6.5.4 Diagnostika	273	7.3.5 Objektivní nález	305
6.5.5 Diferenciální diagnostika	274	7.3.6 Diagnostika	305
6.5.6 Léčba	275	7.3.7 Diferenciální diagnostika	305
6.6 Cystoidní makulární edém	278	7.3.8 Léčba	305
		7.3.9 Prognóza	306
		7.4 Okluze centrální sítnicové žíly	306
		7.4.1 Patofyziologie	306
		7.4.2 Rizikové faktory	307
		7.4.3 Klinické příznaky	307
		7.4.4 Objektivní nález	307

8 Zánětlivá chorioretinální onemocnění 341

9.2.2 Leukemie	373	11.2 Perzistující fetální vaskulatura	501
9.2.3 Mnohočetný myelom	375	11.2.1 Historie	501
9.2.4 Lymfomy	376	11.2.2 Etiologie a patogeneze	501
9.2.5 Choroby krevního srážení	378	11.2.3 Klinický obraz a diagnostika	502
9.2.6 Další onemocnění krve	379	11.2.4 Diferenciální diagnostika	504
9.3 Plicní onemocnění	380	11.2.5 Léčba	504
9.3.1 Tuberkulóza	380	11.3 Familiární exsudativní vitreoretinopatie	506
9.3.2 Netuberkulózní mykobakteriózy	382	11.3.1 Historie	506
9.3.3 Sarkoidóza	382	11.3.2 Etiologie a patogeneze	506
9.3.4 Tuberózní skleróza	382	11.3.3 Klinický obraz a diagnostika	506
9.4 Onemocnění nervové soustavy	383	11.3.4 Diferenciální diagnostika	509
9.4.1 Von Hippelova–Lindauova choroba	383	11.3.5 Léčba	509
9.4.2 Encefalofaciální angiomatóza (Sturgeův–Weberův syndrom)	384	11.4 Kongenitální toxoplazmóza	512
9.5 Endokrinní onemocnění	387	11.4.1 Historie	512
9.5.1 Diabetická retinopatie	387	11.4.2 Etiologie a patogeneze	512
9.5.2 Diabetický makulární edém	400	11.4.3 Klinický obraz a diagnostika	512
		11.4.4 Diferenciální diagnostika	516
		11.4.5 Léčba	516
10 Nádorová onemocnění sítnice a cévnatky	415	11.5 Coatsova choroba	517
10.1 Diagnostické postupy u nitroočních nádorů	415	11.5.1 Historie	517
10.1.1 Anamnéza	415	11.5.2 Etiologie a patogeneze	517
10.1.2 Oftalmoskopie	416	11.5.3 Klinický obraz a diagnostika	517
10.1.3 Fotodokumentace	416	11.5.4 Diferenciální diagnostika	520
10.1.4 Ultrasonografie	416	11.5.5 Léčba	520
10.1.5 Optická koherenční tomografie	417	11.6 Incontinentia pigmenti	521
10.1.6 Další zobrazovací postupy	417	11.6.1 Historie	521
10.1.7 Biopsie	417	11.6.2 Etiologie a patogeneze	521
10.2 Benigní nádory	418	11.6.3 Klinický obraz a diagnostika	522
10.2.1 Uveální névus	418	11.6.4 Diferenciální diagnostika	524
10.2.2 Melanocytom zrakového nervu	423	11.6.5 Léčba	524
10.2.3 Vrozená hypertrofie retinálního pigmentového epitelu	425	11.7 Norrieho nemoc	525
10.2.4 Vaskulární nádory choroidey a sítnice	427	11.7.1 Historie	525
10.2.5 Choroidální osteom	435	11.7.2 Etiologie a patogeneze	525
10.2.6 Hamartomy a jiné velmi vzácné intraokulární nádory u fakomatóz	437	11.7.3 Klinický obraz a diagnostika	525
10.3 Maligní nádory	439	11.7.4 Diferenciální diagnostika	526
10.3.1 Retinoblastom	439	11.7.5 Léčba	528
10.3.2 Maligní melanom uvey	444		
10.3.3 Sekundární nádory sítnice a cévnatky (metastázy)	458	12 Onemocnění vitreoretinálního rozhraní	535
10.3.4 Intraokulární nádory lymfoproliferativního původu	460	12.1 Vitreoretinální rozhraní	535
		12.1.1 Místa nejsilnějšího vitreoretinálního spojení a patologické stavy s nimi spojené	536
11 Choroby sítnice dětského věku	475	12.2 Změny související se stárnutím sklivce	540
11.1 Retinopatie nedonošených dětí	476	12.2.1 Zadní odchlípení sklivce	540
11.1.1 Historie	476	12.2.2 Vitreomakulární adheze	542
11.1.2 Etiologie a patogeneze	476	12.2.3 Anomální PVD	542
11.1.3 Klinický obraz a diagnostika	478	12.3 Choroby vitreomakulárního rozhraní	545
		12.3.1 Vitreomakulární trakce	545
		12.3.2 Epiretinální membrány	548
		12.3.3 Makulární díra	553

12.3.4 Makulární pseudodíra	565	14.10 Nález a léčba u fyzikálních a chemických poranění	635
12.3.5 Lamelární makulární díra	566	15 Toxické projevy na sítnici	639
12.4 Poruchy vitreomakulárního rozhraní a jiné nemoci sítnice	567	15.1 Změny na sítnici a v retinálním pigmentovém epitelu	639
12.4.1 Věkem podmíněná makulární degenerace	567	15.1.1 Deriváty chlorochinu	639
12.4.2 Diabetická retinopatie a diabetický makulární edém	568	15.1.2 Fenothiaziny	641
12.4.3 Patologická myopie	568	15.1.3 Chinin sulfát	642
13 Odchlípení sítnice a přidružené stavy	579	15.1.4 Deferoxamin	643
13.1 Historie	579	15.1.5 Cisplatina	644
13.2 Základní klasifikace odchlípení sítnice	580	15.2 Cévní poruchy	645
13.2.1 Etiologie a patogeneze	580	15.2.1 Chinin sulfát – viz výše	645
13.2.2 Rhegmatogenní amoce sítnice	582	15.2.2 Cisplatina – viz výše	645
14 Úrazy oka	615	15.2.3 Talek	645
14.1 Základní klasifikace úrazů oka	615	15.2.4 Aminoglykosidová antibiotika	646
14.2 Epidemiologie a prevence	617	15.3 Cystoidní makulární edém	646
14.3 Etiologie a patogeneze	618	15.3.1 Epinefrin	646
14.3.1 Mechanická poranění	618	15.3.2 Latanoprost	647
14.3.2 Chemická poranění	619	15.3.3 Kyselina nikotinová	648
14.3.3 Fyzikální poranění	619	15.3.4 Fingolimod	648
14.4 Diagnostika a management	620	15.4 Krystalová retinopatie	649
14.5 Klinické příznaky, objektivní nález a léčba poranění jednotlivých tkání	622	15.4.1 Tamoxifen	649
14.5.1 Okolí oka, adnexa	622	15.4.2 Kantaxantin	649
14.5.2 Spojivka	622	15.4.3 Metoxyfluran	650
14.5.3 Rohovka	623	15.4.4 Talek – viz výše	651
14.5.4 Přední komora	624	15.5 Ostatní	651
14.5.5 Skléra	625	15.5.1 Metanol	651
14.5.6 Prolaps nitroočních tkání	627	Autoři	657
14.5.7 Ciliární těleso a choroidea	628	Přehled použitých zkratek	659
14.5.8 Sklivec a sítnice	629	Rejstřík	673
14.6 Nitrooční cizí tělesa	630	Souhrn	685
14.7 Perforující poranění	633	Summary	687
14.8 Komplexní poranění celého bulbu	634		
14.9 Specifické potraumatické komplikace	635		

Zkrácené informace o léčivém přípravku EYLEA®

Název léčivého přípravku: EYLEA® 40 mg/ml injekční roztok v injekční lahvičce; EYLEA® 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Afliberceptum. Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml, to odpovídá afliberceptum nejméně 4 mg. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, to odpovídá afliberceptum nejméně 3,6 mg. **Indikace:** Přípravek EYLEA® je indikován u dospělých k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMd), poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly (RVO), a to větve retinální žíly (BRVO) nebo centrální retinální žíly (CRVO), poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) a poruchy zraku v důsledku myopické chorioidální neovaskularizace (mCNV). Přípravek EYLEA® je indikován u předčasně narozených dětí k léčbě retinopatie nedonošených (retinopatie okluze prematury, ROP) s postižením zóny I (stadium 1+ a 2+, 3 nebo 3+), zóny II (stadium 2+ nebo 3+) nebo AP-ROP (agresivní posteriorní ROP). Indikace ROP platí pouze pro EYLEA® 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Dávkování a způsob podání: EYLEA® je určena pouze pro intravitreální aplikaci. Každá injekční lahvička a každá předplněná injekční stříkačka může být použita pouze pro léčbu jednoho oka. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky nebo z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce. Přebytný objem musí být vytlačen a zlikvidován před aplikací doporučené dávky. Přípravek EYLEA® musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce. Doporučená dávka přípravku EYLEA® pro dospělé pacienty je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml. Doporučená dávka pro předčasně narozené děti je 0,4 mg afliberceptu (0,01 ml). **U indikací pro dospělé pacienty:** Vlhká forma VPMd – na začátku léčby přípravkem EYLEA® se podává 1 injekce měsíčně ve 3 po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se pak prodlouží na 2 měsíce. Na základě výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být interval léčby udržován na 2 měsících nebo dále prodloužen režimem „treat and extend“, kdy dochází k prodloužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, interval léčby má být podle toho zkrácen. Nejsou požadavky na sledování mezi injekcemi. Na základě posouzení lékařem mohou být kontrolní návštěvy častější, než je aplikace injekcí. Intervaly léčby mezi injekcemi delší než 4 měsíce nebo kratší než 4 týdny nebyly studovány. **Makulární edém v důsledku RVO (BRVO nebo CRVO)** – po první injekci je léčba aplikována jednou měsíčně. Interval mezi 2 dávkami nemá být kratší než 1 měsíc. Jestliže výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku EYLEA® má být ukončeno. Léčba jednou měsíčně pokračuje, dokud nedojde k dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivního onemocnění. Zapotřebí mohou být 3 nebo více po sobě následujících injekce aplikované jednou měsíčně. Léčba může pokračovat v režimu „treat and extend“ s postupně se prodlužujícími intervaly, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, avšak s ohledem na nedostatek údajů není možné určit délku těchto intervalů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, interval léčby má být podle toho zkrácen. Plán kontrol a léčby má stanovit ošetřující lékař na základě individuální odpovědi pacienta. Sledování aktivity nemoci může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherentní tomografii nebo fluorescenční angiografii). **Diabetický makulární edém** – léčba přípravkem EYLEA® se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáváním 1 injekce každé 2 měsíce. Na základě zhodnocení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na 2 měsících nebo individualizován, např. režimem „treat and extend“, kdy obvykle dochází k prodloužování léčebných intervalů o 2 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. O léčebných intervalech delších než 4 měsíce jsou k dispozici omezené údaje. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen. Léčba s intervaly kratšími než 4 týdny nebyla studována. Plán kontrol má určit ošetřující lékař. Pokud výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku EYLEA® má být ukončeno. **Myopická chorioidální neovaskularizace** – podá se doporučená dávka přípravku EYLEA®, další dávky mohou být podány, pokud výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů ukazují, že onemocnění přetrvává. Recidivy či rekurence by měly být léčeny jako nová manifestace onemocnění. Plán kontrol má být stanoven ošetřujícím lékařem. Interval mezi 2 dávkami nemá být kratší než 1 měsíc. **U indikací pro předčasně narozené děti:** Retinopatie nedonošených – léčba ROP se zahajuje jednou injekcí na jedno oko a může být podána bilaterálně ve stejný den. Pro podání jednorázové dávky 0,4 mg afliberceptu (což odpovídá 0,01 ml injekčního roztoku) musí být použito pediatrické dávkovací zařízení PICLEO v kombinaci s předplněnou injekční stříkačkou. Celkem lze během 6 měsíců od zahájení léčby podat až 2 injekce na jedno oko, pokud se objeví známky aktivity onemocnění. Léčebný interval mezi 2 dávkami podanými do stejného oka má být nejméně 4 týdny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku aflibercept či na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni. Aktivní závažný intraokulární zánět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní upozornění a opatření pro dospělé pacienty jsou platné také pro předčasně narozené děti s ROP. Dlouhodobý bezpečnostní profil u předčasně narozených dětí nebyl stanoven. Pro zlepšení sledovatelnosti biologických přípravků je třeba jasně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. Intravitreální injekce, včetně injekcí s přípravkem EYLEA®, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogení traumatickou kataraktou. Při aplikaci přípravku EYLEA® musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Navíc mají být pacienti v týdnu, který následuje po aplikaci injekce, sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba. Dospělí pacienti mají být poučeni, aby neodkládali hlášení jakýchkoli příznaků, které mohou svědčit pro endoftalmitidu nebo jakoukoli výše uvedenou příhodu. Pacienti s ROP by měli být sledováni zdravotnickými pracovníky, zda se u nich neobjeví jakékoliv známky naznačující endoftalmitidu. Rodiče a poskytovatelé péče by měli být také poučeni, aby při pozorování jakýchkoli známek a příznaků endoftalmitidy toto ihned bez prodlení ohlásili. Při aplikaci injekce pro ROP u předčasně narozených dětí musí být použito pediatrické dávkovací zařízení PICLEO v kombinaci s předplněnou injekční stříkačkou, aby se zabránilo vyššímu než doporučenému objemu, který by mohl vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Injekční lahvička a předplněná injekční stříkačka totiž obsahují více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytný objem musí být před aplikací vytlačen a zlikvidován.

Během 60 minut po intravitreální aplikaci, včetně injekcí s přípravkem EYLEA®, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku. Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku EYLEA®, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg). Ve všech případech proto musí být sledovány a vhodně léčeny jak nitrooční tlak, tak periferu papily optického nervu. Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití přípravku EYLEA® riziko imunogenity. Pacienti musí být instruováni, aby hlásili jakékoli známky intraokulárního zánětu např. bolest, fotofobie nebo zarudnutí, které by mohly souviset s hypersenzitivitou. Po injekčním intravitreálním podání inhibitorů VEGF byly zaznamenány systémové nežádoucí účinky, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF. Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem EYLEA® podávaným do obou očí současně nebyla systematicky studována. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se souběžného použití přípravku EYLEA® a jiných anti-VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních). Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMd zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhliny pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu přípravkem EYLEA® s opatrností. Léčba má být vysazena u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4. Při výskytu retinální trhliny je třeba dávku vynechat a léčba nemá být obnovena, dokud se trhlina adekvátně nezhojí. V následujících případech se má dávka vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je naplánována další dávka: při poklesu nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥ 30 písmen oproti předchozímu stanovení ostrosti zraku; při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey nebo když je velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze. Dávka nemá být podávána během 28 dní před plánovaným očním chirurgickým výkonem a 28 dní po jeho provedení. **Speciální skupiny pacientů:** Přípravek EYLEA® nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci. Přípravek EYLEA® není doporučen během kojení. Bezpečnost a účinnost přípravku EYLEA® nebyly u dětí a dospívajících stanoveny. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku EYLEA® u pediatrické populace v indikacích vlhké formy VPMd, CRVO, BRVO, DME a mCNV. **Populace s omezenými daty:** Zkušenosti s léčbou pacientů s ischemickou CRVO a BRVO jsou omezené. U pacientů, kteří jeví klinické známky ireverzibilní ischemické ztráty zrakové funkce, se léčba nedoporučuje. K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou pacientů s DME v důsledku diabetické mellitu 1. typu nebo u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií. Přípravek EYLEA® nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými chorobami oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra, nebo s léčbou u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací. U myopické CNV nejsou k dispozici žádné zkušenosti s přípravkem EYLEA® v léčbě pacientů jiné než asijské rasy, pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu myopické CNV, a pacientů s extraretinálními lézemi. Přípravek EYLEA® obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, tzn., že je prakticky „bez sodíku“. **Nežádoucí účinky a interakce:** **U indikací pro dospělé:** Velmi časté: Snížení zrakové ostrosti, retinální krvácení, konjunktivální krvácení, bolest oka. Časté: Trhlina či odchlípení pigmentového epitelu sítnice, degenerace sítnice, krvácení do sklivce, katarakta, kortikální, nukleární či subkapsulární katarakta, eroze či abrazie rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, sklivcové vločky, odloučení sklivce, bolest v místě aplikace injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšené slzení, otok víček, krvácení v místě aplikace injekce, keratitis punctata, konjunktivální hyperemie, okulární hyperemie. Méně časté: Hypersenzitivita (zahrnovala vyrážku, svědění, kopřivku a izolované případy závažných a/anealytických/anafylaktických reakcí), endoftalmitida, odchlípení sítnice, trhlina sítnice, iritida, uveitida, iridocyklitida, lentikulární opacita, defekt korneálního epitelu, podráždění v místě aplikace injekce, abnormální citlivost oka, podráždění očního víčka, tyndalizace v přední části komory, korneální edém. **Vzácné:** Slepota, traumatická katarakta, vitritida, hypopyon. Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Popis vybraných nežádoucích účinků:** Ve studiích fáze III u VPMd byla pozorována zvýšená incidence konjunktiválního krvácení u pacientů, kteří dostávali antitrombotika. Arteriální tromboembolické příhody (ATE) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémem inhibicí VEGF. Po intravitreálním podání inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu. Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde možnost imunogenity.

U indikací pro předčasně narozené děti: Nežádoucí účinky stanovené v indikacích u dospělých se považují za relevantní pro předčasně narozené děti s ROP, i když ve všech byly pozorovány ve studii fáze III pro ROP. Nežádoucí účinky hlášené u více než jednoho pacienta léčeného afliberceptem v dávce 0,4 mg pro ROP byly odchlípení sítnice, krvácení do sítnice, krvácení do spojivky, krvácení v místě injekce, zvýšení nitroočního tlaku a otok víček. Dlouhodobý bezpečnostní profil u předčasně narozených dětí nebyl stanoven. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neotevřená lahvička či neotevřený blistr můžou být uchovávaný mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření lahvičky či blistru pokračujte za dodržení aseptických podmínek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** Předplněná stříkačka EU/1/12/797/001; Injekční lahvička EU/1/12/797/002. **Datum poslední revize SPC:** 9. 12. 2022.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Aktuální výši a podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotnictví naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky, najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 271/74, 155 00 Praha 5, Česká republika.

* Všímejte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.



Předmluva

S technickým pokrokem a vývojem nových a stále dokonalejších diagnostických přístrojů a operačních nástrojů se v posledních desetiletích revolučně změnila a zdokonalila diagnostika chorob zadního segmentu oka a především sítnice. Možnosti jejich léčby a prudký rozvoj vitreoretinální chirurgie umožnily pak často záchranu očí, které do té doby byly odsouzeny k nenávratné slepotě.

Za tohoto stavu docent Studnička a spoluautoři, přední odborníci zabývající se vitreoretinokoroidální problematikou, vydávají obsáhlou monografii „Sítnice“, která v 15 kapitolách plně pokrývá vitreoretinální problematiku od anatomie a vývoj sítnice přes genetické poznatky a vyšetřovací postupy zadního segmentu oka až po jednotlivá vitreoretinální onemocnění s popisem jejich etiopatogeneze, objektivního nálezu, diagnostiky a léčebných možností.

Obdobná monografie se stejnou tematikou, rozsahem a hloubkou nebyla dosud v Česku a na Slovensku vydána. Lze očekávat, že oftalmologové v obou zemích přivítají edici knihy nejen s nadějí a zájmem, ale i s velkým očekáváním.

Jsem přesvědčen, že monografie se stane pro všechny čtenáře nejen zdrojem nových poznatků a informací, ale v denní praxi i významným pomocníkem při řešení diagnostických a diferenciálnědiagnostických problémů a rádcem při hledání nových léčebných postupů.

Přeji všem čtenářům, aby prezentovaná kniha byla pro ně přínosem a splnila všechny na ni kladené požadavky.

prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc.

Pro pacienty s vlhkou formou VPMD¹

JE JICH ZRAK JE MISTROVSKÉ DÍLO

DME-nová indikace schválena!¹

SCHVÁLENO EMA

- Anti-VEGF se schváleným **3měsíčním dávkovacím intervalem** již po loadingu^{1,*}
- **Redukce** a dlouhodobá kontrola **tekutiny**^{1,2}
- Dlouhodobá **stabilita** tloušťky **sítnice**^{1,2}
- **Stabilizace** zisku **zrakové ostrosti**^{1,2}



Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.8.

Beovu 120 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jeden ml injekčního roztoku obsahuje brolucizumabum 120 mg. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje brolucizumabum 19,8 mg v 0,165 ml roztoku. To zajišťuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml roztoku obsahujícího brolucizumabum 6 mg. **Indikace:** Beovu je indikován u dospělých k léčbě neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (AMD) a poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME)*. **Dávkování:** AMD: Doporučená dávka je 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztoku) aplikovaná intravitreální injekcí každé 4 týdny (měsíčně) v případě prvních 3 dávek. Poté může lékař stanovit léčebné intervaly

vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů. U pacientů bez aktivity onemocnění se doporučuje provést 16 týdnů (4 měsíce) po zahájení léčby. U pacientů bez aktivity onemocnění má být zvažena léčba každých 12 týdnů (3 měsíce). U pacientů s aktivitou onemocnění je třeba zvažit léčbu každých 8 týdnů (2 měsíce). *DME: Doporučená dávka je 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztoku) aplikovaná intravitreální injekcí každých 6 týdnů v případě prvních 5 dávek. Poté může lékař stanovit léčebné intervaly na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů. U pacientů bez aktivity onemocnění má být zvažena léčba každých 12 týdnů (3 měsíce). U pacientů s aktivitou onemocnění je třeba zvažit léčbu každých 8 týdnů (2 měsíce). ***Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou přípravku. Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí. Pacienti s aktivním nitroočním zánětem. **Zvláštní upozornění/opatření:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Intravitreální podání, včetně těch s Beovu, byla spojována s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, traumatickou kataraktou, odchlípením sítnice a trhlinou sítnice.

V souvislosti s aplikací přípravku Beovu byl hlášen nitrooční zánět včetně retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze. U pacientů s projevem těchto příhod má být přípravek Beovu vysazen a komplikace mají být ihned řešeny. Pacienti s anamnézou těchto příhod v posledním roce před léčbou mají být pozorně sledováni kvůli zvýšenému riziku rozvoje retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze. Interval mezi dvěma dávkami během udržovací léčby nemá být kratší než 8 týdnů. Pacienty je nutno upozornit, že musejí ihned hlásit jakékoli příznaky naznačující výše popsané komplikace. Přechodné zvýšení nitroočního tlaku bylo pozorováno během 30 minut po intravitreální injekci inhibitorů vaskulárního endotelálního růstového faktoru (VEGF) včetně brolucizumabu. Bezpečnost a účinnost brolucizumabu při aplikaci současně do obou očí nebyla studována. Jelikož se jedná o látku bílkovinné povahy, existuje v souvislosti s brolucizumabem možnost vzniku imunogenity. Brolucizumab nemá být podáván současně s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními). U intravitreální anti-VEGF léčby je nutno vynechat dávku a v léčbě se nesmí pokračovat dříve, než je plánována další dávka, v následujících případech: snížení nejlépe korigované zrakové ostrosti o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením zrakové ostrosti; poškození sítnice; subretinální krvácení zahrnující střed fovey nebo je-li velikost hemoragie $\geq 50\%$ celkové plochy léze; provedený nebo plánovaný oční chirurgický zákrok během uplynulých nebo následujících 28 dnů. Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby v vlhké formě AMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhematogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4. Po intravitreální injekci inhibitorů VEGF byly hlášeny systémové nežádoucí účinky včetně mimoočního krvácení a arteriálních tromboembolických příhod a existuje teoretické riziko, že mohou mít vztah k inhibici VEGF. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství a kojení:** Brolucizumab nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží potenciální riziko pro plod. Brolucizumab se během kojení nedoporučuje a kojení nemá být zahájeno nejmeně jeden měsíc po poslední dávce při ukončení léčby brolucizumabem. Vzhledem k mechanismu účinku inhibitorů VEGF existuje potenciální riziko na ženskou reprodukci a embryofetální vývoj. **Nežádoucí účinky:** Časté: hypersenzitivita (včetně kopřivky, vyrážky, pruritu, erytému), snížení zrakové ostrosti, retinální hemoragie, uveitida, iritida, odloučení sklivce, trhlina sítnice, katarakta, konjunktivální hemoragie, sklivcové vločky, bolest oka, zvýšení nitroočního tlaku, konjunktivitida, trhlina pigmentového epitelu sítnice, rozmazané vidění, abrazie rohovky, keratitida punctata. Úplný seznam nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v zataveném blistru a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Před použitím může být neotevřený blister ponechán při pokojové teplotě (do 25 °C) až po dobu 24 hodin. **Dostupné lékové formy/velikost balení:** Sterilní roztok o objemu 0,165 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s bromobutylovou pryžovou zátkou a víčkem skládajícím se z bílého pevného a proti nedovolené manipulaci odolného uzavíracího s jedním bromobutylovým pryžovým krytem včetně adaptéru typu Luer lock. Předplněná injekční stříkačka má pístové těhlo a fialové držadlo a je zabalená v zataveném blistru. Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku. **Registrační číslo:** EU/1/19/1417/001. **Datum registrace:** 13. 2. 2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 28. 3. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE:

1. SPC Beovu®, datum poslední revize textu 28. 3. 2022. 2. Dugel PU, et al. Ophthalmology. 2021; 128 (1): 89 – 99. *Loading: počáteční 3 injekce v měsíčním intervalu u VPMD; VPMD = věkem podmíněná makulární degenerace.

1 Anatomie sítnice

Jan Lešták, Ivan Karel

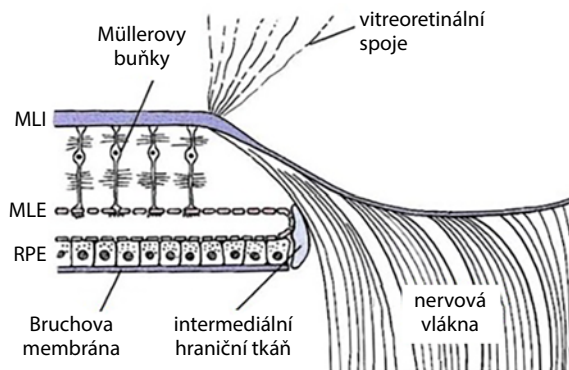
Úvod

Sítnice je nervová tkáň, která tvoří vnitřní vrstvu stěny oka. Její tloušťka se pohybuje od 0,5 mm při papile (obr. 1.1), 0,2 mm v oblasti fovey a klesá k 0,1 mm v oblasti ora serrata (obr. 1.2), která odděluje pars caeca retinae (bez světločivných buněk, pokrývající vnitřní povrch řasnatého tělíska a zadní plochu duhovky) a pars optica retinae (1).

Pars optica retinae – nervová část sítnice se světločivnými elementy – je rozdělena do deseti vrstev (2). Periferní a centrální část lidské sítnice má rozdílnou strukturu, jak ukazuje obrázek 1.3.

1. **Pigmentový epitel sítnice (RPE).**
2. **Vrstva tyčinek a čípků** – vnitřní a zevní segmenty tyčinek a čípků (ES).
3. **Zevní limitující membrána** – výběžky gliových Müllerových buněk (MLE).

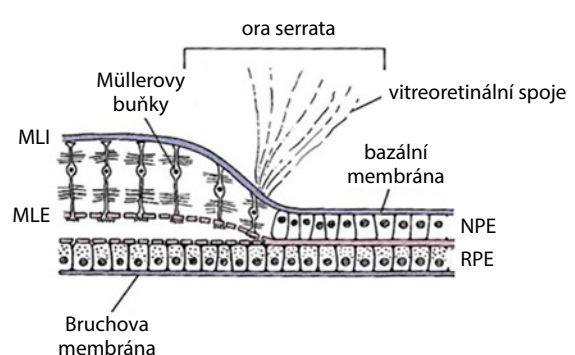
4. **Zevní jádrová vrstva** – jádra tyčinek a čípků (EJV).
5. **Zevní plexiformní vrstva** – oblast synapsí mezi tyčinkami a čípků a dendrity bipolárních buněk (EPV).
6. **Vnitřní jádrová vrstva** – jádra buněk bipolárních, horizontálních, amakrinních a Müllerových (IJV).
7. **Vnitřní plexiformní vrstva** – oblast synapsí mezi axony bipolárních neuronů a dendrity multipolárních neuronů (IPV).
8. **Vrstva gangliových buněk** – multipolární neurony (VGB).
9. **Vrstva nervových vláken** – axony gangliových buněk sítnice (VNV).
10. **Membrana limitans interna** – výběžky gliových Müllerových buněk (MLI).



Obr. 1.1 Sítnice v oblasti papily n. II.

(upraveno podle Federman, et al., 1991) (1)

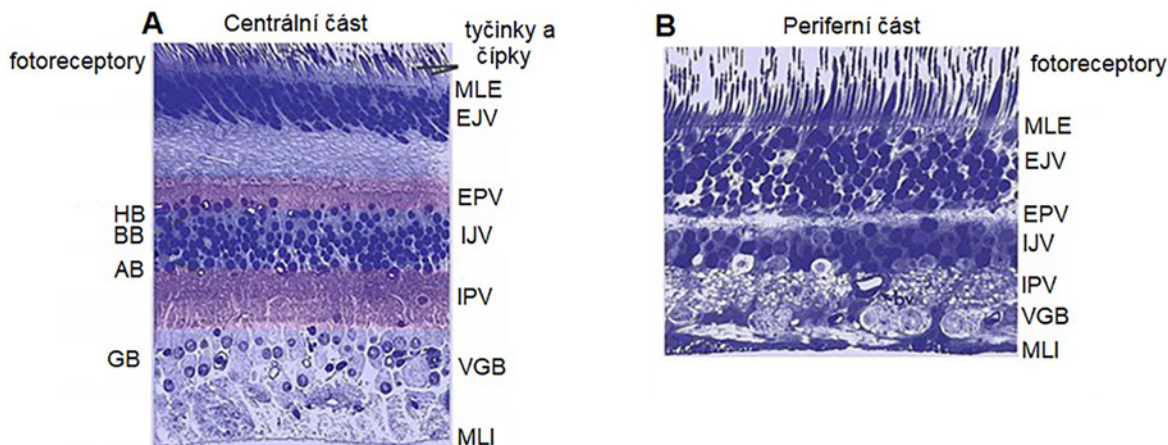
MLE – membrana limitans externa, MLI – membrana limitans interna, RPE – sítnicový pigmentový epitel



Obr. 1.2 Sítnice a její vrstvy v oblasti ora serrata

(upraveno podle Federman, et al., 1991) (1)

MLE – membrana limitans externa, MLI – membrana limitans interna, NPE – nepigmentovaný epitel, RPE – retinální pigmentový epitel



Obr. 1.3 Rozdílná struktura centrální (A) a periferní lidské sítnice (B)

Pigmentový epitel sítnice (RPE), zevní limitující membrána – výběžky gliových Müllerových buněk (MLE), zevní jádrová vrstva – jádra tyčinek a čípků (EJV), zevní plexiformní vrstva – oblast synapsí mezi tyčinkami a čípky a dendrity bipolárních buněk (EPV), vnitřní jádrová vrstva – jádra buněk bipolárních, horizontálních, amakrinních a Müllerových (IJV), vnitřní plexiformní vrstva – oblast synapsí mezi axony bipolárních neuronů a dendrity multipolárních neuronů (IPV), vrstva gangliových buněk – multipolární neurony (VGB), membrana limitans interna – výběžky Müllerových buněk (MLI). A. V centrální sítnici jsou vnitřní a vnější plexiformní vrstvy (IPV, EPV) silnější než v periferní sítnici. Vnitřní jádrová vrstva (IJV) a vrstva gangliových buněk (VGB) obsahují více buněk, ale menšího průměru. B. Periferní sítnice je tenčí než centrální sítnice, ačkoli buňky mají větší průměr, většina vrstev je tenká. Vnější jádrová vrstva (EJV) je hustě osídlena tyčinkami.

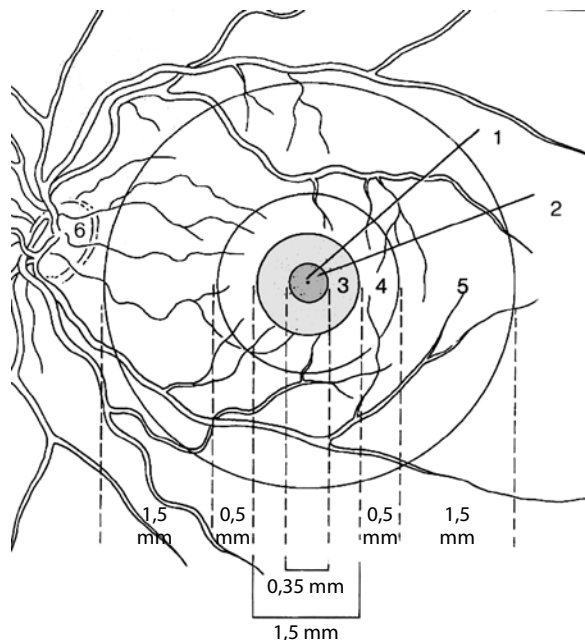
(upraveno podle Kolb, et al., 2020) (2)

1.1 Macula lutea – žlutá skvrna

Makula (area centralis) je oblast nejostřejšího vidění a lze ji rozdělit na koncentrické oblasti definované počtem jader v různých buněčných vrstvách a orientací vláken ve vnější plexiformní vrstvě. Topograficky se skládá z umba, foveoly, fovey, parafovey a perifovey,

Fovea, která má průměr 1,5 mm, obsahuje pouze čípky (asi 0,3 % z celkového počtu), jejich hustota je nejvyšší ve foveole, kde dosahuje přibližně 200 000/mm² s vysokou interindividuální variabilitou (3) (obr. 1.4).

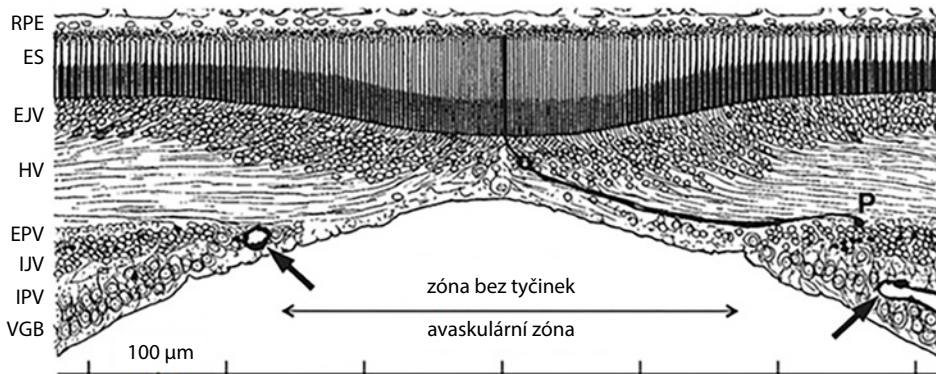
V jamce (fovei) jsou IJV, IPV a VGB odkloněny. Současně zde chybí povrchní kapilární plexus (foveální avaskulární zóna), takže paprsky světla dopadají přímo na čípky a neprocházejí celou vrstvou sítnice (obr. 1.5). Na dně fovey je její vnitřní povrch překryt obráceným kuželovitým tvarem buněk – Müllerův buněčný kužel (Müller cell cone, MCC), který obsahuje atypické gliové buňky s jádry a četné výběžky Müllerových buněk (MB) s vodnatou cytoplazmou (4) (obr. 1.6). Těla s jádry MB probíhají horizontálně a šikmo k centru fovey. Přes vysokou hustotu MB se MLI ve fovei výrazně ztenčuje.



Obr. 1.4 Makula a její rozdělení

Umbo – 1, foveola – 2, fovea – 3, parafovea – 4, perifovea – 5, disk zrakového nervu – 6.

(upraveno podle Federman, et al., 1991) (1)

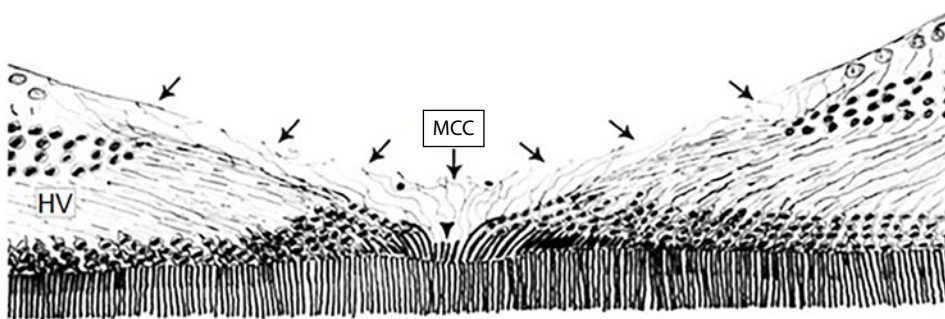


Obr. 1.5 Fovea dospělého člověka

Zóna bez tyčinek a foveální avaskulární zóna jsou zhruba souběžné. Nejcentrálnější kapiláry jsou označeny šipkami. Velikost foveoly je 200–350 µm. Jamka posouvá vnitřní jádrovou vrstvu (IJV), vnitřní plexiformní vrstvu (IPV) a vrstvu gangliových buněk (VGB) laterálně. Nad středem jamky je hustota čípků nejvyšší v sítnici. Jeden z dlouhých tenkých foveálních čípků je zvýrazněn, aby byl vidět jeho vnější segment (ES), jádra ve vnější jaderné vrstvě (EJV), axon čípku nebo Henleovo vlákno (HV) a synaptický pedikl (P) posunutý od jeho buněčného těla do vnější plexiformní vrstvy (EPV).

(upraveno podle Hendrickson, Zhang, 2019) (5)

RPE – pigmentový epitel sítnice



Obr. 1.6 Kresba anatomie fovey centralis zobrazující Müllerův buněčný kužel (MCC), jehož základna (šipky) odpovídá MLI a vrchol odpovídá MLE. Centrálně (MCC šipka). Zobrazena je vrstva Henleových nervových vláken (HV) a foveální okraj vrstvy gangliových buněk.

(upraveno podle Gass, 1999) (10)

Jednotlivé čípky jsou velmi dlouhé a tenké. Naproti tomu tyčinkové fotoreceptory chybí v oblasti centrálních 300 µm, která se nazývá zóna bez tyčinek. Dosažení hustoty čípků přibližně 200 000/mm² u dospělého člověka trvá 4–6 let (6). Výběžky Müllerových buněk obklopují vlákna a těla fotoreceptorových buněk a tvoří vnější limitující membránu (MLE) (7). Fotoreceptory a Müllerovy buňky jsou v Henleově vrstvě (HV), zevní jádrové vrstvě (EJV) a v zevní limitující membráně (MLE) pevně spojeny (8, 9).

Strukturální stabilitu fovey tedy zajišťují dvě populace Müllerových gliových buněk: specializované buňky, které tvoří ve foveole Müllerův buněčný kužel (MCC), a Müllerovy buňky stěn fovey a parafovey, které mají

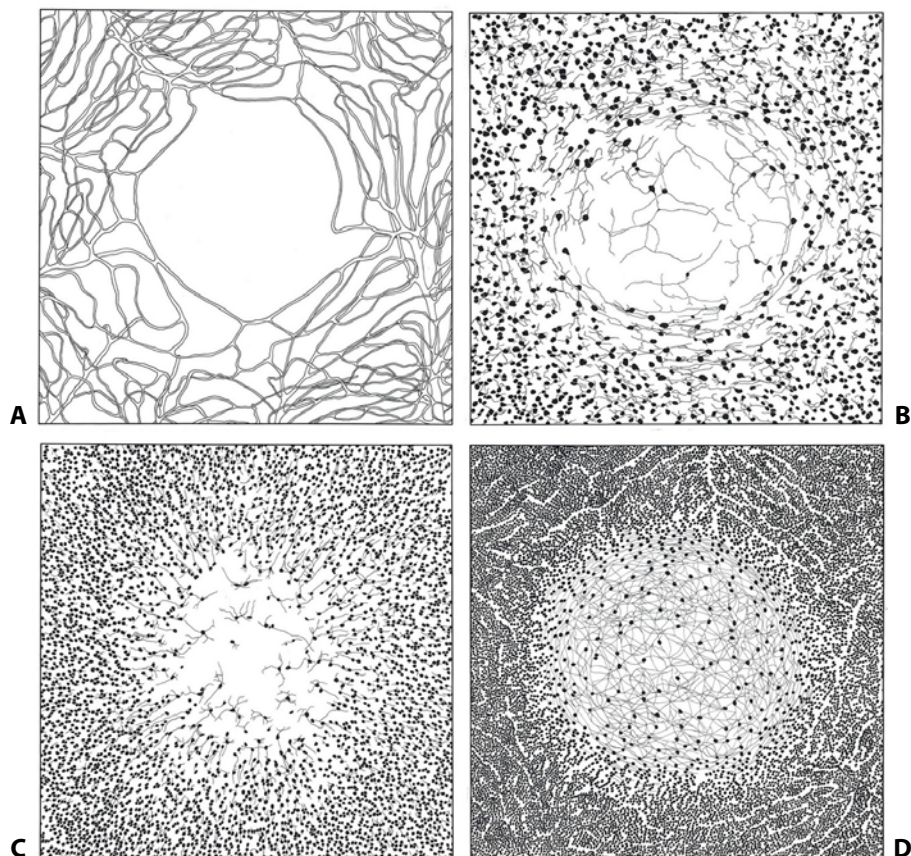
charakteristický Z-tvar, protože jejich vnější výběžky probíhají horizontálně nebo šikmo přes vrstvu Henleových vláken (HV) směrem k centru fovey (4, 10, 11). MCC chrání foveální tkáň proti mechanickému namáhání způsobenému anteroposteriorními a tangenciálními tahy. Zachovává strukturu centrální foveoly v případech cystického narušení foveoly, kdy nejsou přítomny žádné trakce, které by kužel oddělily nebo narušily. Müllerovy buňky stěn fovey mohou zajišťovat stabilitu a mohou zprostředkovávat regeneraci vnější fovey v případech defektů centrální EJV dvěma mechanismy: centripetálním posunem těl fotoreceptorových buněk a vytvořením pásu gliové tkáně v MLE a vnější části EJV, který přemostuje otvor v centrální EJV (12).

Na stropě foveální jamky byla identifikována populace buněk pozitivních na gliální fibrilární kyselý protein (GFAP) a negativních na glutamin syntetázu. Tyto buňky se liší od MCC, což naznačuje, že v lidské fovei je přítomen i jiný typ foveálních gliových buněk, nejspíše astrocyty (13).

Přesná role foveálních astrocytů nebyla stanovena, ale předpokládá se, že by mohly zasahovat do importu foveálního pigmentu z cév do fovey prostřednictvím intergliální komunikační sítě. Dále by měly chránit foveální čípky před excitotoxicitou a působit jako pás, který drží foveální čípky a MCC v oblasti, kde je MLI nejtenčí. Při odloučení foveálních gliových buněk odpovídajících MCC, který je úzce spojen a připojen k pediklům čípků, je nepravděpodobné, že by čípky mohly nadále přežívat a normálně fungovat (13). Podrobné zobrazení typů buněk ve fovei je uvedeno na **obrázku 1.7**.

1.2 Bruchova membrána

Bruchova membrána (BM) je pětivrstvá membrána, která je strategicky umístěna mezi pigmentovým epitelem sítnice (RPE) a fenestrovanými kapilárami cévnatky. Extracelulární matrix BM je bohatý na elastin a kolagen a funguje jako molekulární síto. BM částečně reguluje vzájemnou výměnu biomolekul, živin, kyslíku, tekutin a metabolických odpadních produktů mezi sítnicí a chorioidálním krevním oběhem. Změny, ke kterým v BM dochází s věkem, zahrnují zvýšenou kalcifikaci elastických vláken, zvýšené zesíťování kolagenních vláken a zvýšený obrat glykosaminoglykanů. Kromě toho se v BM hromadí konečné produkty pokročilé glykace a tvoří se konfluentní drúzy. Tyto změny mohou mít vliv nejen na stav fotoreceptorů (v závislosti na věku),



Obr. 1.7 Většina typů buněk ve středu fovey chybí. Kresby fovey z celkových preparátů sítnic makaků.

A. Vzor sítnicových krevních cév a nepřítomnost krevních cév ve středu fovey. B. Parasolové gangliové buňky. C. Bipolární buňky. D. Horizontální buňky. Každé pole má rozměry 1 × 1 mm.

(upraveno podle Grünert, Martin, 2020) (14)

ale také na vznik a progresi onemocnění, jako je věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) a pigmentová dystrofie sítnice. BM je nepochybně místem vzniku drúz. Konfluentní drúzy a nekontrolovaná aktivace komplementové kaskády jsou s největší pravděpodobností prvními příznaky VPMD. Povaha adhezivních interakcí mezi RPE a BM se též uplatňuje u odchlípení sítnice, proliferativních onemocnění sítnice a na řadě dalších poruch jako jsou angiodiní pruhy, Sorsbyho dystrofie fundu a Malattia Leventinese (15).

1.3 Pigmentový epitel sítnice

RPE je umístěn mezi fotoreceptory a cévami cévnatky, které jsou jediným zdrojem krve pro vnější vrstvy sítnice (16). Jedná se o jednu vrstvu hexagonálně uspořádaných kubických epitelových buněk (17). Apikální strana RPE s dlouhými apikálními mikrokly obklopuje vnější segmenty fotoreceptorů, jejichž délka je u tyčinek větší než u čípků a vytvářejí komplex těsné strukturální interakce mezi RPE a fotoreceptory (18). Mikrokly se též podílejí na fagocytární funkci RPE (19) a 30krát zvětšují povrch RPE (20). Svouází je RPE obrácen k Bruchově membráně, která odděluje RPE od fenestrovaneho endotelu choriokapilárního systému a spolu s nimi vytváří bariéru mezi cévnatkou a zevní sítnicí (21).

RPE vypadá tmavě hnědě díky obsahu melaninu, který snižuje poškození sítnice ultrafialovým zářením. V RPE se také nachází metabolický systém, který snižuje nadměrnou akumulaci reaktivních forem kyslíku a následné oxidační poškození (22).

Prostřednictvím specifických proteinů reguluje RPE transport živin a odpadních produktů do sítnice a ze sítnice, přispívá k obnově vnějšího segmentu tím, že pohlcuje a odbourává opotřebované konce vnějších segmentů fotoreceptorů, chrání vnější sítnici před nadměrným světlem a světlem generovanými reaktivními formami kyslíku a udržuje homeostázu sítnice uvolňováním difuzních faktorů. Věkem podmíněnými změnami RPE, projevujícími se úbytkem buněk, pleomorfními změnami a ztrátou melaninových granul, dojde k významným metabolickým poruchám intracelulární akumulace lipofuscinu. Bylo prokázáno, že lipofuscin je vysoce fototoxický a je spojen s řadou oxidačních změn, které vedou k buněčné smrti. Ačkoli je etiologie věkem podmíněné makulární degenerace složitá a dosud nevyřešená, je pravděpodobné, že významnou roli při vzniku tohoto

onemocnění hrají věkem podmíněné změny RPE (23). Kromě výše uvedených funkcí zajišťuje i sekreci růstových faktorů a modulatorů imunitních reakcí (24, 25).

1.4 Čípky

Průměrná lidská sítnice obsahuje 4,6 milionu čípků (4,08–5,29 milionu). Maximální hustota čípků ve fovei je v průměru 200 000 čípků/mm², ale je velmi variabilní mezi jednotlivci (100 000–324 000 čípků/mm²). Hustota čípků strmě klesá s rostoucí excentricitou a je o řád nižší 1 mm od foveálního centra s největší hustotou čípků podél horizontálního meridiánu. Při ekvivalentních excentricitách je hustota čípků o 40–45 % vyšší v nazálních polovinách sítnic (3). Kuželovitý zevní segment čípků, který je v těsném kontaktu s výběžky RPE, se skládá ze 600–1 000 váčků (disků) (26).

Během celého života obratlovců prochází vnější segmenty nepřetržitým procesem obnovy. Každý den se na bázi vnějšího segmentu vytvoří desítky nových disků, zatímco stejný počet starých disků se vyloučí (27). Tvorba každého disku začíná evaginací ciliární membrány na bázi vnějšího segmentu, následuje prodloužení membrány, její zploštění a uzavření uvnitř vnějšího segmentu (28). Tyto disky obsahují zrakové pigmenty (29).

V lidské sítnici se nacházejí tři typy čípků. Každý reaguje na celé barevné spektrum, ale vždy s maximální odpovědí pro barvu modrou (S-čípky – 420 nm), zelenou (M-čípky – 531 nm) a červenou (L-čípky – 563 nm) (30). Menší populaci čípkových fotoreceptorů (S-čípky) lze od hlavní populace (L-čípky) odlišit na základě morfologických kritérií. S-čípky se vyznačují delším vnitřním segmentem vystupujícím do subretinálního prostoru, větším průměrem vnitřního segmentu, zvýšenou intenzitou barvení vnitřního segmentu a odlišným rozložením oproti L-čípkům. S-čípky se vyskytují i ve foveolárním centru (3–5 %) a dosahují maxima (15 %) ve foveolárním svahu. Lze je identifikovat i v periferní sítnici, kde tvoří 7–10 % celkové populace čípků (31).

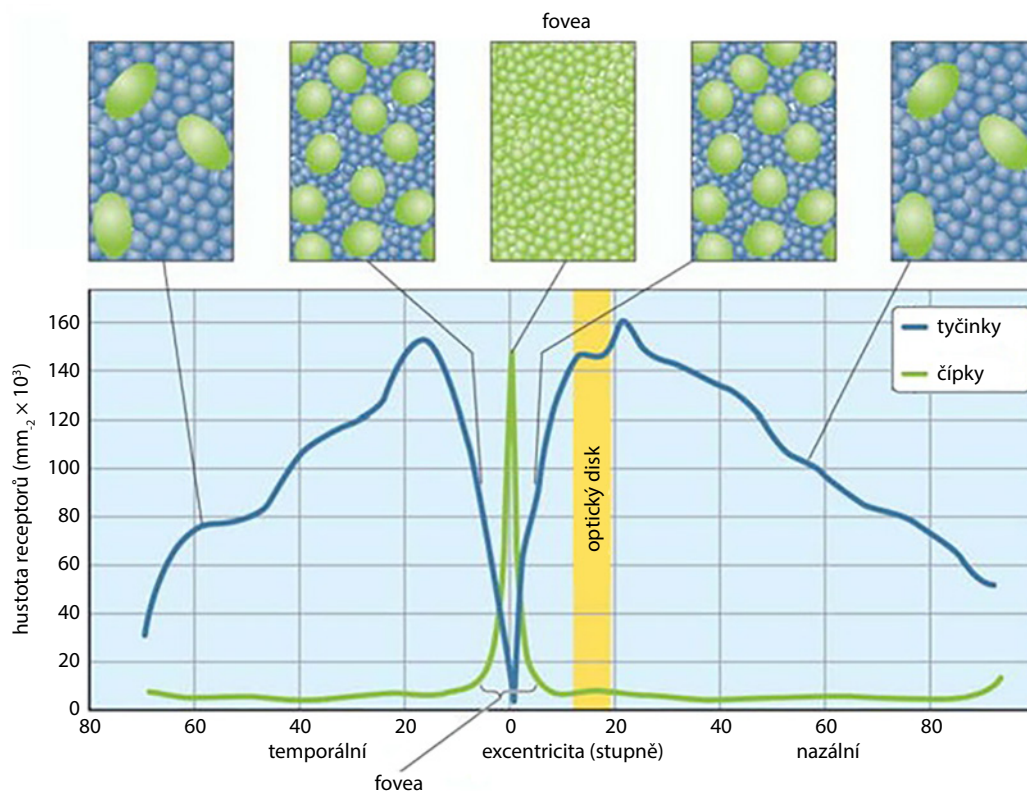
Podrobněji popsala modré čípky Gurcio et al. (32). Celkem 7 % čípků do 4 mm od foveálního centra je označeno antimodrým opsinem (S-čípky) a ve srovnání se sousedními červenými/zelenými čípky jsou vnitřní segmenty modrých čípků o 10 % vyšší. Mají větší průměr v blízkosti spojení s vnějším segmentem a menší průměr v blízkosti vnější hraniční membrány, což má

za následek válcovitější tvar. Modré čípky ve fovei jsou řídké, nepravidelně rozmístěné a chybí v zóně o velikosti asi 100 mikrometrů. Nejvyšší hustota modrých čípků (více než 2 000 buněk/mm²) se nachází v prstenci na excentricitě 0,1–0,3 mm. Nejkratší vzdálenosti mezi sousedními čípky jsou mezi modrými a červenými/zelenými čípky a mozaiky modrých a červených/zelených čípků jsou statisticky nezávislé.

1.5 Tyčinky

Tyčinky jsou vysoce specializované fotoreceptorové buňky určené ke vnímání světelných rozdílů při velmi nízkých hladinách osvětlení. Jako u všech fotoreceptorů rozlišujeme na tyčince zevní a vnitřní segment. Zevní segment, který je v těsném kontaktu s RPE, se skládá ze 600–1 000 váčků (disků), nemá kuželovitý tvar (26).

Zevní segment tyčinky stále dorůstá a je pohlcován RPE, má průměr 0,5 mikrometrů. Vnitřní segment tyčinky je o něco silnější, obsahuje množství mitochondrií v tzv. elipsoidu, který leží přímo pod zevním segmentem. Další část vnitřního segmentu je tzv. myoid. U nižších obratlovců mění délku tyčinky. Průměrná lidská sítnice obsahuje 92 milionů tyčinek (77,9–107,3 milionů). Ve fovei je zóna bez tyčinek horizontálně 0,35 mm. Hustota tyčinek ve fovei se zvyšuje nejrychleji superiorně a nejméně rychle nazálně. Nejvyšší hustota tyčinek se nachází podél eliptického prstence v excentricitě optického disku a zasahuje do nazální sítnice, přičemž bod nejvyšší hustoty je obvykle v horní části sítnice. Hustota tyčinek pomalu klesá od prstence tyčinek ke vzdálené periférii a je nejvyšší v nazální a horní sítnici. Individuální variabilita hustoty fotoreceptorů se liší podle oblasti sítnice a je podobná jak u čípků, tak u tyčinek. Variabilita je nejvyšší v blízkosti fovey, dosahuje minima ve střední periférii a poté se zvyšuje s excentricitou až k ora serrata (33) (obr. 1.8).



Obr. 1.8 Rozložení fotoreceptorů v oku

Tyčinky v sítnici převažují nad čípky v poměru 20 : 1 nebo větším. Ve fovei je však hustota čípků nejvyšší a souvisí se zrakovou ostrostí. (upraveno podle Mustafi, et al., 2009 (33))

Anatomické studie ukázaly, že tyčinky savců navazují výstupní synaptické kontakty pouze s jedním typem bipolárních buněk (BB tyčinek), zatímco čípky navazují synaptické kontakty s 8–9 typy BB čípků, z nichž některé se na světelné podněty depolarizují, zatímco jiné hyperpolarizují (34, 35). Tyčinky a čípky jsou navíc vzájemně elektricky propojeny, a proto dochází k určitému míšení signálů na úrovni fotoreceptorů. Není jasné, nakolik se takové propojení podílí na světelných reakcích různých typů bipolárních buněk (36–38).

1.6 Retinoidní (zrakový) cyklus

Zrakové vnímání je u člověka iniciováno ve fotoreceptorech sítnice, konkrétně ve vnějších segmentech fotoreceptorů, kdy světlo vstupuje do oka a aktivuje zrakové pigmenty (39, 40). Zrakové pigmenty v tyčinkových a čípkových fotoreceptorech pod vlivem světla izomerizují 11-cis-retinal na all-trans konfiguraci. Tato fotochemická reakce zahajuje dráhu přenosu signálu, která nakonec vede k přenosu zrakového signálu do mozku a zanechává opsiny necitlivé na další světelnou stimulaci. Aby oko obnovilo citlivost na světlo, je třeba opsiny znovu „nabít“ 11-cis-retinalem. Těto trans-cis zpětné přeměny se dosahuje prostřednictvím řady enzymatických reakcí tvořících retinoidní (zrakový) cyklus. Ačkoli je zřejmé, že klasický retinoidní cyklus je pro vidění rozhodující, o existenci vedlejší cesty pro obnovu 11-cis-retinalu se diskutuje již mnoho let. Retinální pigmentový epitel (RPE) – receptor spřažený s G-proteinem (RGR), byl již dříve identifikován jako savčí retinaldehydová fotoizomeráza homologní s retinochromem, který se vyskytuje u bezobratlých živočichů. Pomocí farmakologických, genetických a biochemických přístupů byl prokázán fyziologický význam RGR pro regeneraci 11-cis-retinální sítnice. Fotoizomerázová aktivita RGR v RPE a Müllerových buňkách vysvětluje, jak může oko zůstat citlivé i za denního světla. První krok vidění tedy začíná fotoizomerizací 11-cis-retinalu vázaného na rodopsin nebo opsiny čípků na all-trans-retinal (41, 42).

Vzniklý all-trans-retinal je redukován na all-trans-retinol a transportován do RPE, kde dochází k trans-to-cis izomerizaci a regeneraci zrakového chromoforu. Klíčovým enzymem odpovědným za tuto reakci je specifický enzym RPE65 (65 kDa) lokalizovaný v endoplazmatickém retikulu buněk RPE (43–47). Význam RPE65 pro zrakové funkce podtrhuje zjištění, že více

než 100 mutací v RPE65 je spojeno s onemocněními sítnice (48, 49). Bez funkčního RPE65 nemůže být vytvořeno dostatečné množství zrakového chromoforu, které by uspokojilo požadavky na zrakovou funkci. Kromě retinoidního cyklu byl identifikován homolog opsinu v RPE a Müllerových buňkách sítnice jako potenciální izomeráza, která přispívá k regeneraci zrakových chromoforů za denního světla (50). Fotoizomerizací 11-cis-retinalu dochází k hyperpolarizaci fotoreceptorů. Světlo způsobuje hyperpolarizaci, zatímco tma vyvolává depolarizaci (33).

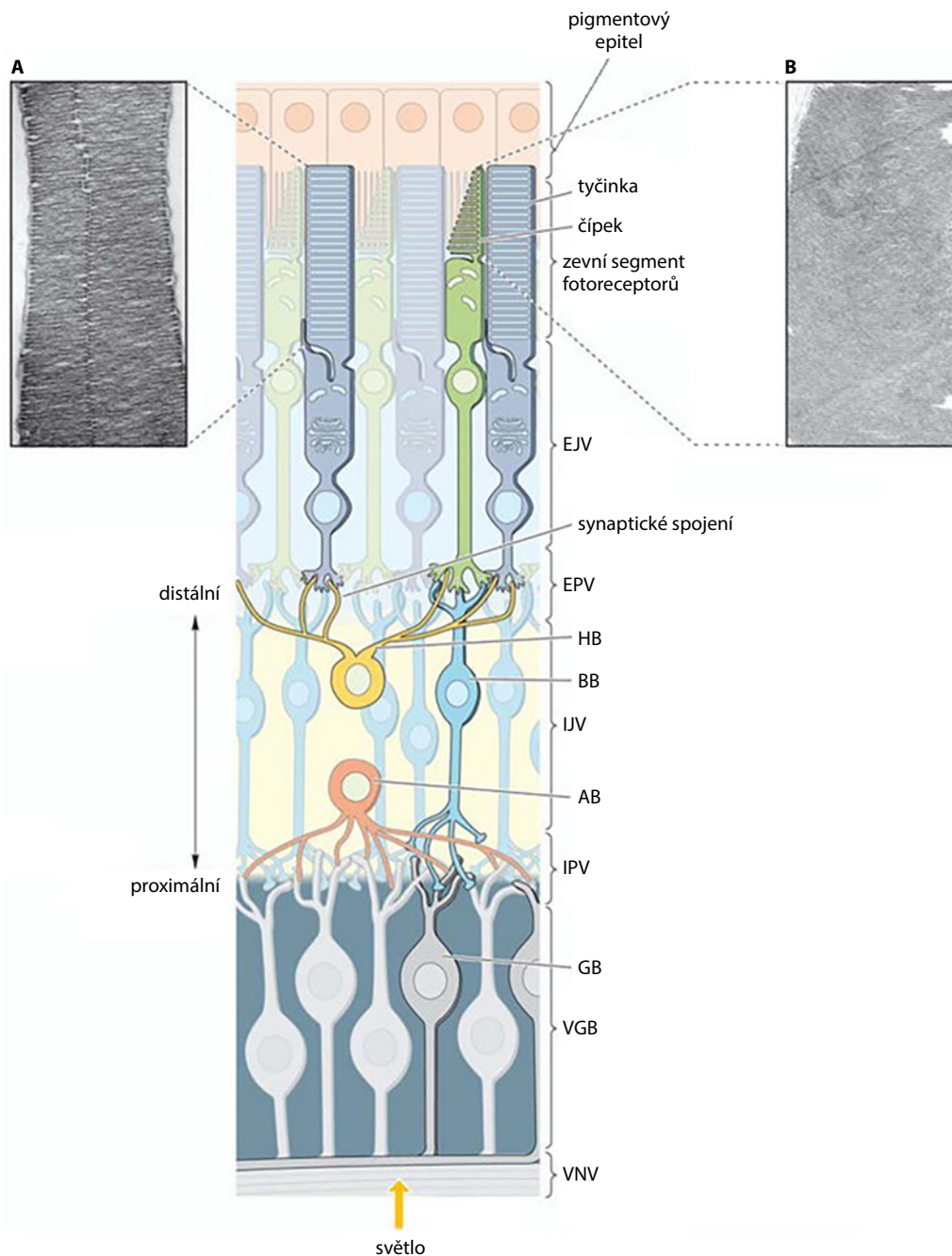
Tyčinka spolehlivě reaguje na jediný foton světla, zatímco u čípku je k vyvolání srovnatelné reakce zapotřebí více než 100 fotonů. Změna proudu vyvolaná zachycením jednoho fotonu v čípcích je poměrně malá a je obtížné ji odlišit od šumu pozadí. Další rozdíl spočívá v tom, že odezva jednotlivého čípku se nenasycuje při vysokých úrovních stálého osvětlení, jako je tomu u odezvy tyčinek. A konečně, ve srovnání s čípkou vykazují tyčinky malou, pokud vůbec nějakou, směrovou citlivost. Rozdíl ve fotoreceptorech a jejich uspořádání v sítnici je názorně uveden na **obrázku 1.9**. Tyčinky slouží k vidění za šera, zatímco barevné a detailní vidění zajišťují čípky. Tyčinky jsou tedy mnohem citlivější než čípky, ale časový průběh fotoodpovědi čípků je přibližně 10krát rychlejší než u tyčinek (51).

Čípkový pedikl poskytuje několik výstupních synapsí pro přenos světelného signálu z čípků na bipolární a horizontální buňky. V závislosti na umístění v sítnici jsou pedikly čípků široké 5–8 μm a obsahují 20 (fovea) až 42 (periferní sítnice) invaginačních synapsí (52).

Tyčinková sferula navazuje výstupní synaptické kontakty pouze s jedním typem bipolárních buněk (BB tyčinek) a také s horizontálními buňkami (HB) (34, 35).

1.7 Bipolární buňky

Bipolární buňky (BB) sítnice jsou interneurony, které přenášejí zrakové informace z fotoreceptorů do gangliových buněk (53). V IJV je největší hustota bipolárních buněk, kde dominují BB čípků s hustotou 50 000 buněk/ mm^2 , excentricky hustota klesá a pokles BB čípků (z 52 % při 1 mm na 37 % při 10 mm) je vyvážen rostoucím počtem BB tyčinek (z 9 % na 15 %) (54). Každý čípek má napojení na více BB čípků a uvádí se až 500 kontaktů, tato spojení jsou považována za jeden z nejsložitějších synaptických aparátů CNS (55).

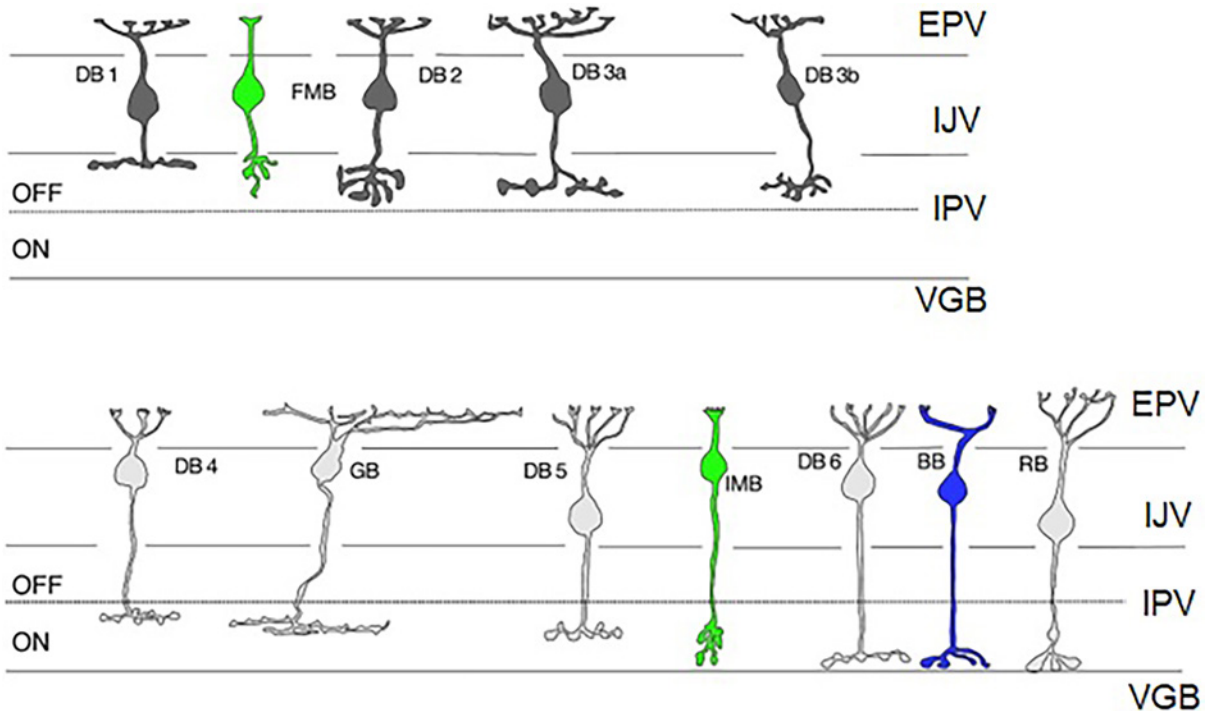


Obr. 1.9 Rozdíly ve fotoreceptorech a jejich uspořádání v sítnici

Tyčinkové a čípkové fotoreceptory jsou zobrazeny na příčném řezu sítnicí, kde jsou rovněž znázorněna distální spojení těchto fotoreceptorů s pigmentovým epitelem sítnice a s přenosovými buňkami (BB, HB, AB, GB) proximálně. Na snímcích z elektronového mikroskopu jsou zobrazeny zevní segmenty tyčinek (A) a čípků (B). Tyčinkovitá struktura má delší vnější segment s disky nabalenými bez spojení s ciliární membránou, což je v ostrém kontrastu s disky čípků, které jsou spojitě propojeny ciliární membránou.

(upraveno podle Mustafi, et al., 2009) (33)

AB – amakrinní buňky, BB – bipolární buňky, EJV – vnější jaderná vrstva, EPV – vnější plexiformní vrstva, GB – gangliové buňky, HB – horizontální buňky, IJV – vnitřní jaderná vrstva, IPV – vnitřní plexiformní vrstva, VGB – vrstva gangliových buněk, VNV – vrstva nervových vláken



Obr. 1.10 Typy bipolárních buněk v sítnici primátů

V horní řadě jsou zobrazeny bipolární typy OFF (reagují na vypnutí světla), ve spodní řadě bipolární typy ON (reagují na začátek světelného podnětu). Difuzní bipolární (DB), ploché trpasličí bipolární (FMB), invaginační bipolární (IMB); obří bipolární (GB), bipolární buňky modrého čípku (BB), bipolární buňky tyčinek (RB).

(upraveno podle Grünert, Martin, 2020) (14)

EPV – vnější plexiformní vrstva, IJV – vnitřní jádrová vrstva, IPV – vnitřní plexiformní vrstva, VGB – vrstva gangliových buněk

Výjimku tvoří trpasličí BB čípku, které přijímají podněty z jednoho L- či M-čípku.

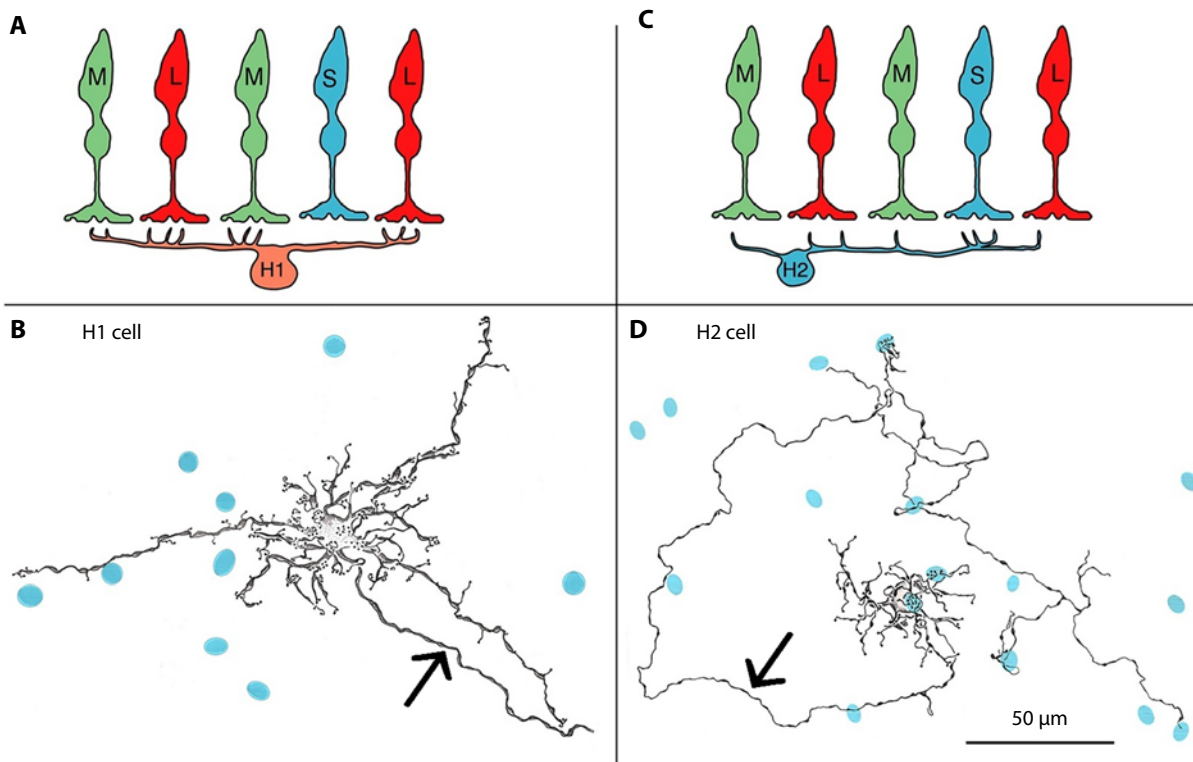
Naopak, každá tyčinka je spojena s dendritem BB tyčinky a jedna BB tyčinky sbírá podněty od velkého množství tyčinek. Toto anatomické uspořádání umožňuje u čípků rozmanitost funkčního vnímání (barev a tvarů), u tyčinek upřednostňuje citlivost na světlo.

Morfologicky lze v sítnici savců rozlišit 11 různých druhů bipolárních buněk čípků (56). Masland uvádí více než 12 různých typů bipolárních buněk (57). Shekhar et al. dokonce 15 typů a tvrdí, že tento počet není definitivní (58). Většina bipolárních buněk je řízena čípkem, přičemž každý čípek často řídí více bipolárních buněk najednou (59). Rozmístění BB v centrální krajině ukazuje obrázek 1.7. Typy bipolárních buněk primátů reagujících na vypnutí světla a na začátek světelného podnětu jsou uvedeny na **obrázku 1.10**.

1.8 Horizontální buňky (HB)

U většiny savců se horizontální buňky obecně dělí na dva typy: H1 a H2 (60). Na rozdíl od spojení buněk H1 navazují horizontální buňky H2 silné kontakty s S-čípkem a řidší kontakty s M- a L-čípkem (**obr. 1.11**). V souladu s anatomickým zapojením vykazují buňky H2 silné odpovědi na modulaci S-čípků a reagují také na modulaci M- a L-čípků. Všechny odpovědi jsou hyperpolarizující; existuje selektivita pro čípkem, ale žádná opozice (61–65). Nicméně specifická, s jakou se buňky H1 vyhýbají S-čípkům a na kterou se zaměřují buňky H2, naznačuje roli při zpracování chromatických signálů (66, 67).

HB usnadňují interakce mezi fotoreceptory na dlouhou i krátkou vzdálenost a prostřednictvím inhibiční



Obr. 1.11 Horizontální propojení buněk v sítnici primátů

A, C: Schémata spojení HB H1 a H2. B, D: Nákresy buňky H1 makaka a H2 buňky marmoseta spolu s pedikly S-čípku (modře) v jejich dendritickém poli. Horizontální buňky H1 navazují husté kontakty s M/L-čípky, ale nekontaktují S-čípky, horizontální buňky H2 navazují husté kontakty s S-čípky a řidké kontakty s M/L-čípky. Šípky označují axon horizontálních buněk. Měřítka platí pro B a D. (upraveno podle Grünert, Martin, 2020) (14)

zpětné vazby napomáhají zesílení kontrastu a barevné opozici (68). Rozmístění HB v centrální krajině ukazuje obrázek 1.7.

1.9 Amakrinní buňky

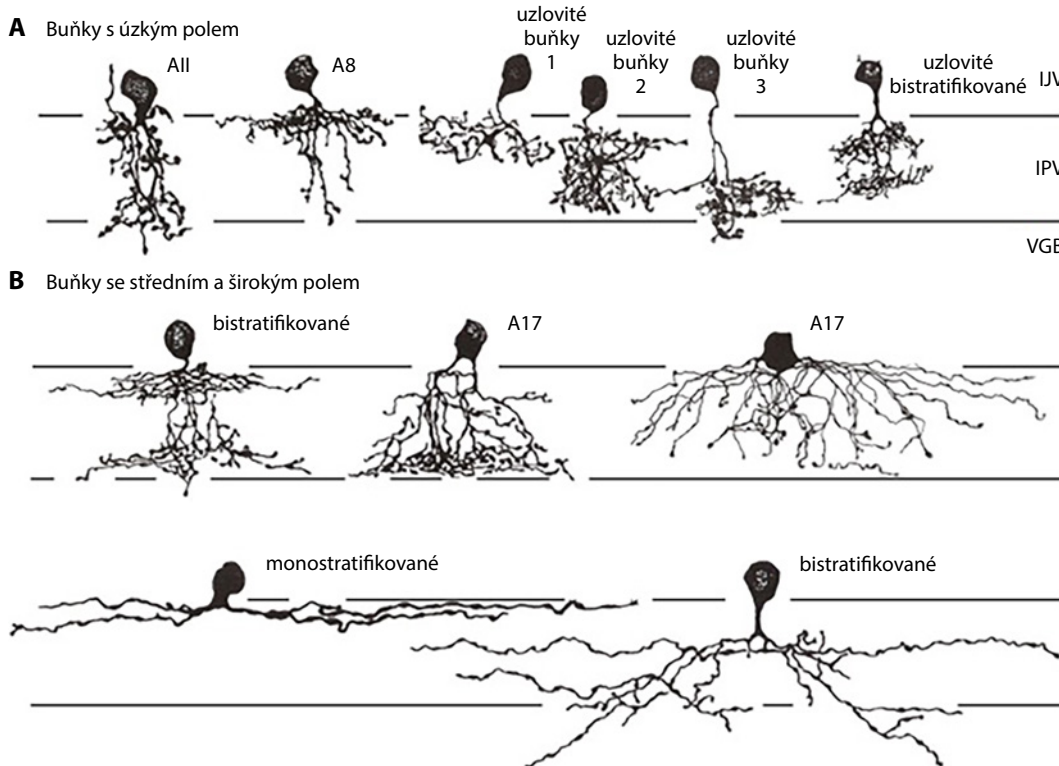
Amakrinní buňky (AB) jsou inhibiční neurony a fungují v IPV, druhé synaptické vrstvě sítnice, kde bipolární buňky a gangliové buňky sítnice vytvářejí synapse. Na základě morfologie a rozvrstvení jejich dendritů lze diferencovat 33 různých podtypů AB.

AB pracují stejně jako HB, tj. laterálně, ale zatímco horizontální buňky jsou napojeny na výstup z tyčinek a čípků, AB ovlivňují výstup z bipolárních buněk a jsou často více specializované. Každý typ AB uvolňuje jeden nebo několik neurotransmiterů v místě, kde se spojuje

s jinými buňkami (69). AB se často klasifikují podle šířky pole spojení, podle toho, ve které vrstvě (vrstvách) IPV se nacházejí, a podle typu neurotransmiteru (obr. 1.12).

V mnoha případech vypovídá podtyp AB o její funkci, ale lze nastínit některé specifické funkce těchto buněk sítnice. AB komunikují s GB a/nebo BB sítnice v IPL (69). Vytvářejí funkční podjednotky v receptivních polích mnoha GB a přispívají k vertikální komunikaci v rámci vrstev sítnice. Dále plní parakrinní funkce, jako je uvolňování dopaminu, acetylcholinu a oxidu dusnatého (70, 71). Prostřednictvím spojení s ostatními buňkami sítnice v synapsích a uvolňování neurotransmiterů přispívají AB k detekci směrového pohybu, modulují světelnou adaptaci a cirkadiánní rytmus a řídí vysokou citlivost při skotopickém vidění prostřednictvím spojení s bipolárními buňkami tyčinek a čípků (69).

Maximální hustota AB (téměř 4 000 buněk/mm²) se nachází v blízkosti fovey, v excentritě 0,5 až 2 mm (2° až 7°) a na periférii klesá pod 1 000 buněk/mm² (72).



Obr. 1.12 Kresby Golgiho implantovaných amakrinních buněk ze sítnice primátů

A. Amakrinní buňky s úzkým polem. B. Buňky se středním a širokým polem.

(upraveno podle Grünert, Martin, 2020) (14)

IJV – vnitřní jádrová vrstva, IPV – vnitřní plexiformní vrstva, VGB – vrstva gangliových buněk

Počet typů gangliových buněk se blíží 12, ale je také možné odlišit až 30, v závislosti na počtu dosud neobjevených buněk a způsobu počítání. Při hypotetickém poměru dvou amakrinních buněk na jednu gangliovou buňku by se pak počet typů amakrinních buněk pohyboval od 24 do 60 (56).

Yan et al. rozlišují tři typy fotoreceptorů, dva HB, 12 typů BB, 25 AB a 12 GB (73).

Více než 25 typů AB bylo identifikováno u člověka, ale celkový počet morfologických typů může být 30–60. Lze je rozdělit podle dendritického stromu na buňky úzkého, středního a širokého pole (obr. 1.12). Amakrinní buňky s úzkým polem zahrnují nejméně devět morfologických typů. Nejlépe charakterizovaným a nejpočetnějším typem buněk s úzkým polem je AB AII, která je klíčovým interneuronem v dráze tyčinek. Buňka AII má bistratifikovaný dendritický strom, který tvoří laločnaté výběžky ve vnější polovině IPV a jemný dendritický ob-
loupk v její vnitřní polovině (74).

1.10 Gangliové buňky (GB)

V lidské sítnici je přibližně 120 milionů tyčinek a 6 milionů čípků a podněty ze sítnice přenáší asi 1,2 milionu gangliových buněk. Existuje tedy významné přepracování zrakového signálu neurálními vrstvami sítnice a předpokládá se, že GB paralelně extrahují různé atributy obrazu (kontrast, barvu, pohyb, blikání, jemné a hrubé textury, absolutní úroveň světla) a předávají tyto informace dále v rámci zrakového systému (75).

Amakrinní buňky s úzkým polem

Předpokládá se, že v sítnici primátů a člověka je přítomno nejméně 18 různých typů gangliových buněk, které jsou funkčně a morfologicky odlišné (76). V centrální oblasti dosahuje hustota gangliových buněk 32 000–38 000 buněk/mm² v horizontálně orientovaném eliptickém prstenci 0,4–2,0 mm od foveálního centra. V periferní sítnici

převyšuje hustota v nazální sítnici hustotu v odpovídajících excentricitách v temporální sítnici o více než 300 %; superiorní převyšuje inferiorní o 60 % (77).

1.10.1 Receptivní pole GB

Termín receptivní pole (RP) zavedl Hartline (78). Počet fotoreceptorů, které konvergují k jedné GB se nazývá receptivní pole. RP jsou v prostoru fixní a nepohyblivé, obvykle nepřesahují průměr 1 mm. RP se skládá z centra a periferie. Centra RP se dělí na ON a OFF. Při osvětlení centra reaguje GB s ON centrem výbojem akčních potenciálů, a naopak OFF centrem při zhasnutí podnětu.

Podobně je to i s periferií receptivního pole. Termín laterální inhibice, která platí i pro receptivní pole GB, lze vysvětlit následovně. Při osvětlení ON centra RP reaguje GB výbojem akčních potenciálů a periferie stejného RP reaguje výbojem AP při vypnutí světla. A obráceně GB s OFF centrem reaguje výbojem AP na zhasnutí podnětu a ON periferie na osvětlení (79). Při osvětlení celého pole reaguje GB podle centra, které má přednost před periferií (80).

Detekce signálů typu „ON“ a „OFF“ zůstává nejvýznamnějším dělením mezi vizuálními znaky extrahovanými gangliovými buňkami. Kombinované morfologické a fyziologické studie jednotlivých gangliových buněk typu ON a OFF odhalily odlišné vzorce rozvrstvení vnitřní plexiformní vrstvy (81–83). Dendrity gangliových buněk typu OFF se větví v IPV v blízkosti AB. Zde se dostávají do synaptického kontaktu s axonovými terminály BB typu OFF. Dendrity gangliových buněk typu ON se větví v IPV v blízkosti těl gangliových buněk. Zde se dostávají do synaptického kontaktu s axonovými terminály bipolárních buněk typu ON (81). Dendritické stromy ON–OFF buněk se obvykle rozvětvují v obou zónách vnitřní plexiformní vrstvy a mají „bistratifikovaný“ vzhled (84).

1.10.2 Typy GB

Obecně lze GB podle funkce rozdělit na čtyři typy.

Parvocelulární (P nebo také označovány jako X, beta nebo midget) gangliové buňky sítnice jsou charakterizovány (30):

- velkým počtem (1 000 000),
- lokalizací více centrálně,
- nízkou axonální rychlostí vedení vzruchu,

- relativně malým receptivním polem (proto odpovídají i za centrální zrakovou ostrost),
- reagují na pomalu blikající světelné podněty,
- reagují na objekty o vysoké prostorové frekvenci a nízké kontrastní citlivosti,
- reagují na barevné podněty,
- nereagují na pohyblivé podněty.

Magnocelulární (M nebo také označovány jako Y, alfa nebo parasol) gangliové buňky sítnice jsou charakterizovány (30):

- malým počtem (100 000),
- lokalizací více periferně,
- vysokou axonální rychlostí vedení vzruchu,
- relativně velkým receptivním polem,
- reagují na rychle blikající světelné podněty,
- reagují na objekty o nízké prostorové frekvenci a vysoké kontrastní citlivosti,
- reagují na pohybující se podněty,
- nereagují na barevné podněty.

Lokalizaci parasolových GB v centrální krajině ukazuje obrázek 1.7.

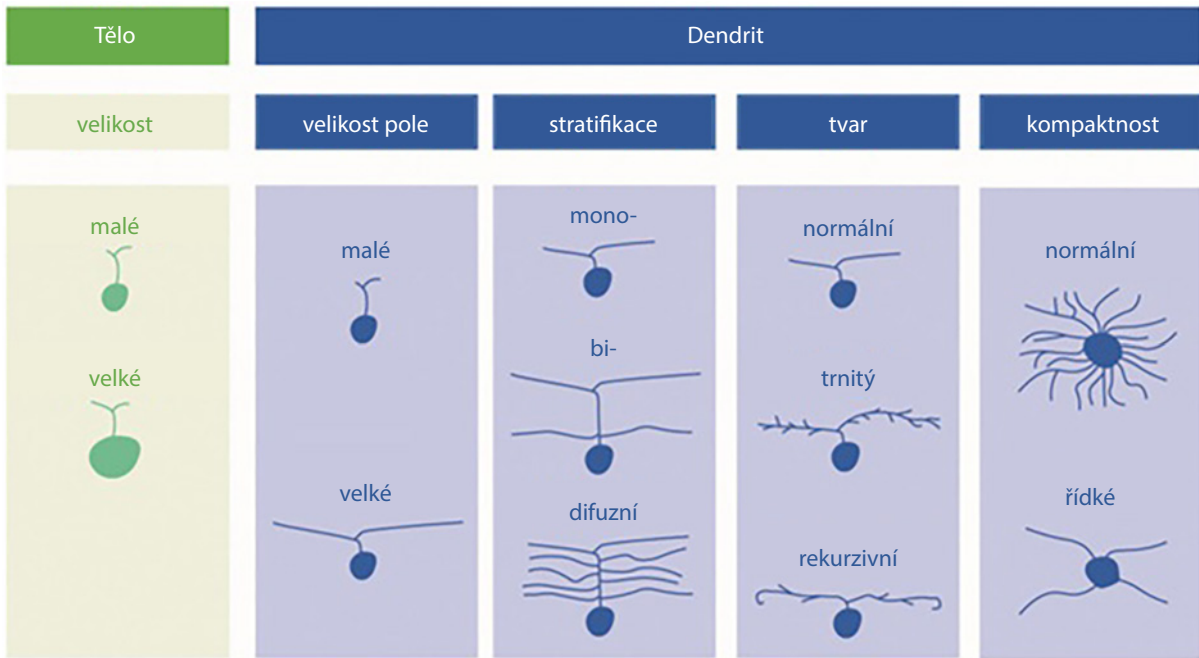
Objeví-li se v receptivním poli barva modrá, reagují **koniocelulární** gangliové buňky (K nebo také malé bistratifikované GB, small bistratified retinal ganglion cell, sbRGC) (76). Nedávno byly popsány i **vnitřně fotosenzitivní retinální gangliové buňky** (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC) exprimující fopigment melanopsin, které regulují cirkadiální hodiny, maskovací chování, potlačení melatoninu, zornicový světelný reflex a cykly spánku/bdění. Zdá se, že různé funkce jsou spojeny s různými podtypy melanopsinových buněk (85, 86) (obr. 1.13).

1.10.3 Morfologické dělení GB

Trpasličí GB (P-buňky, midget GB)

Tento hlavní typ buněk tvoří 70 % GB. Trpasličí GB mají malé tělo s malými dendritovými poli (5–10 μm v průměru v centrální části sítnice a až 225 μm na periferii), což odpovídá menším receptivním polím než u ostatních GB. Tyto buňky se nacházejí především v centrální sítnici a promítají se do parvocelulární dráhy (88, 89).

Trpasličí GB mají propojení jedna ku jedné s trpasličími BB, které přijímají vstup z jednoho čípku (68). Existují dva typy trpasličích GB: vnější vrstevnaté OFF-trpasličí buňky vykazují menší dendritická pole



Obr. 1.13 Schematický popis gangliových buněk sítnice. Morfologické typy GB jsou klasifikovány na základě velikosti somatu a morfologie dendritů. (upraveno podle Kim, et al., 2021) (87)

a vyšší hustotu buněk než vnitřní ON-trpasličí buňky (59).

V parvocelulární dráze dominují trpasličí GB. Funkční hodnocení těchto buněk ukazuje, že jejich kontrastní citlivost na jas je nižší než citlivost parasolových GB a většina z nich vykazuje jasnou chromatickou oponenci (90).

Obecně mají trpasličí buňky červeno-zelenou oponenci, parasolové GB jsou achromatické a bistratifikované gangliové buňky se spojují s dráhou S-čípku ON a dráhou L/M-čípku OFF. Nedávné studie však naznačují, že některé OFF-trpasličí buňky přijímají signály z čípků citlivých na krátkou vlnovou délku (modrou) (91, 92).

Rekonstrukce obvodů sítnice pomocí elektronové mikroskopie naznačují možnost, že malá část trpasličích gangliových buněk by mohla mít receptivní pole blue-OFF, yellow-ON. Kromě rozlišování barev se trpasličí GB podílejí také na vnímání vzorů, textury a stereoskopického vnímání hloubky (93).

Parasolové GB (M-buňky, pGB)

Parasolové GB se promítají do magnocelulární vrstvy corpus geniculatum laterale (CGL). Stejně jako u trpasličích buněk existují u primátů dva typy parasolových

buněk: ON-parasolové buňky reagují zvýšenou rychlostí akčních potenciálů při osvětlení ve středu svého receptivního pole, zatímco OFF-parasolové buňky reagují na vypnutí podnětu (94).

V synaptických spojeních mezi ON-centrálními parasolovými buňkami a ostatními buňkami je přibližně 20 % vstupu z bipolárních buněk a zbytek signálu je zaveden z amakrinních buněk (95). Parasolové GB mají větší receptivní pole a buněčná těla, mají vyšší citlivost na luminanční kontrast a na rozdíl od trpasličích GB vykazují malý nebo žádný chromatický antagonismus (96). Parasolové GB hrají roli při vnímání pohybu, vnímání blikání a zpracování hloubky na základě pohybové paralaxy (93).

Malé bistratifikované GB

Tento typ buněk tvoří přibližně 5–8 % GB (76). Malé bistratifikované GB se promítají do koniocelulárních vrstev CGL. Malé bistratifikované buňky mají větve v obou vrstvách (vnitřní ON-IPV a vnější OFF-IPV): vnitřní ON-IPV větve přijímají excitační vstup z S-ON bipolárních buněk iniciovaných S-čípkou, zatímco opačné (L+M)-OFF světelné odpovědi přicházejí vnějšími OFF-IPV větvemi (94). Předpokládá se, že toto uspořádání umožňuje dobré barevné vidění s nízkým prostorovým rozlišením.

Velké bistratifikované GB

Vstupy velkých bistratifikovaných GB nebyly dosud objasněny. Velké bistratifikované buňky mohou přijímat nejen vstupní signály S-čipků dráhy ON, ale také signály (L+M) čípkové dráhy OFF (inhibiční). Přesná úloha tohoto typu buněk však zatím není jasná (97).

Hladké monostratifikované GB

Hladké monostratifikované GB mají nepravidelná receptivní pole s několika výraznými ohnisky citlivosti na světlo. Tyto buňky lze opět rozdělit na ON- a OFF-buňky (98).

Rekurzivní monostratifikované/bistratifikované GB

Rekurzivní GB mají středně hustě rozvětvené dendritické stromy, v nichž se mnoho sekundárních větví stáčí zpět k somatu nebo uzavírají smyčky přiléhajících a rekurzivních dendritů. Kromě toho se mnoho dendritů překrývá s dendrity sousedních buněk (14).

Tyto rysy se podobají rysům směrově selektivních, na pohyb citlivých GB králíka, u něhož bylo popsáno sedm typů těchto GB, a to typy ON specifické pro tři různé směry a typy ON-OFF specifické pro čtyři různé směry. Dosud byla popsána pouze jedna populace bistratifikovaného typu ON-OFF v sítnici makaka (99, 100).

Trnité (thorny) GB

V sítnici primátů existují tři typy trnitých GB, které tvoří přibližně 1 % gangliových buněk (14). Široké trnité GB mají různé názvy, například trnité difuzní buňky, buňky skupiny T, úzké trnité buňky S3 a živé buňky (101–103). Dendrity širokých trnitých GB pokrývají celou vrstvu IPV. Předpokládá se, že tyto buňky mohou přispívat k světelným reakcím ON/OFF centra, které jsou silně potlačeny stimulací okolí receptivního pole, jako například buňky lokálního detektoru hran u králíků (104). Kromě toho se u primátů vyskytují dvě úzce stratifikované buňky, zahrnující vnější a vnitřní, jejichž propojení nebylo dosud objasněno.

Velké řídké GB

Tyto typy buněk jsou monostratifikované buňky, které dostávají vstupní informace z amakrinních a bipolárních buněk (105).

Vnitřně fotosenzitivní GB obsahující melanopsin (ipRGC)

Jedno procento celkové populace GB u člověka tvoří ipRGC (84). Tyto buňky mají velká, řídká dendritická pole. Jsou vnitřně fotosenzitivní díky expresi fotopig-

mentu melanopsinu a jsou schopny fototransdukce nezávisle na tyčinkách a čípcích (106). V myši sítnici bylo identifikováno šest podtypů (M1, M2, M3, M4, M5 a M6) ipRGC s charakteristickými anatomickými a funkčními vlastnostmi (107).

M1 a M2 ipRGC tvoří většinu (74–90 %) ipRGC. Hlavní funkcí ipRGC, zejména podtypu Brn3b-M1, je přispívat k cirkadiánní fotoregulaci prostřednictvím projekcí do suprachiasmatického jádra (SCN) hypotalamu (108), ale mají význam i pro další nezobrazovací funkce oka, včetně regulace zornicového světelného reflexu prostřednictvím projekcí do olivového pretektálního jádra (OPN). M1 a M2 ipRGC se promítají jak do SCN, tak OPN; M1 ipRGC však inervují oblast vnějšího obalu OPN, kde se nacházejí projekční neurony, které inervují preautonomní Edingerovo–Westphalovo jádro, zatímco M2 ipRGC inervují centrální jádro OPN (109).

Vstupní dendrity M2 a M4 ipRGC se nacházejí ve vnitřní sítnici (ON-dráha), zatímco dendrity M1 ipRGC se nacházejí v blízkosti vnitřní jaderné vrstvy (OFF-dráha). Dendrity ipRGC M4 a M5 se nacházejí ve vnitřní lamelové vrstvě vnitřní plexiformní vrstvy. M4 ipRGC mají větší buněčné tělo ve srovnání s M5 ipRGC, které mají malé, vysoce rozvětvené dendrity uspořádané rovnoměrně kolem somu.

U lidí byly definovány tři podtypy ipRGC (M1, M2 a M4) (86). M1 ipRGC mají vnější stratifikační dendrity s několika hladkými trny ve vnější IPV, zatímco M2 ipRGC stratifikují ve vnitřní části IPV v blízkosti vrstvy gangliových buněk. M1 ipRGC byly rozděleny na dva podtypy, gigantické M1 RGC (GM1 buňky) s kulatým nebo oválným velkým somatem a posunuté M1 RGC (DM1 buňky). Oba typy ipRGC dostávají vstupy z bipolárních buněk DB6 a promítají se do dorzální CGL (85). M2 ipRGC mají větší soma a rozvětvenější dendrity než M1 ipRGC. Uvádí se, že M1 ipRGC dostávají inhibiční vstup z krátkovlnných čípků prostřednictvím amakrinní buňky S-čípku (110), zatímco M2 ipRGC dostávají vstup z bipolárních buněk S-On a přispívají k dráze modrých čípků (91). M1 ipRGC se promítají do SCN, aby synchronizovaly cirkadiánní hodiny, a M2 ipRGC se promítají do OPN v thalamu, aby řídily zornicovou odpověď (111).

Různé RGB

U primátů existuje malý počet neklasifikovaných RGB, které neodpovídají žádnému z dříve popsáných RGB (112).

1.11 Horizontální raphe

Horizontální raphe (HR) bylo poprvé popsáno na počátku 19. století jako horizontální demarkační linie, která se táhne od makuly k temporální ora serrata a rozděluje temporální vrstvu nervových vláken sítnice na horní a dolní polovinu (113) a je naznačena i nazálně mezi makulou a zrakovým terčem. Rovněž uveální cévní zásobení ukazuje podobné horizontální oddělení horních a dolních cév cévní stěny cévnatky podél horizontálního meridiánu (114).

Polyak naznačil, že si lze představit nazální část HR od makuly k hlavě zrakového nervu, a tuto část prokázali o sedm let později Posner a Schlossman pomocí perimetrických studií u pacientů s glaukomem (115, 116). Podobné horizontální uspořádání odděluje horní a dolní sítnicovou cirkulaci (117). Vrabec histologicky vyšetřil HR v temporální makulární oblasti a našel svazky nervových vláken, které HR na krátké vzdálenosti kříží (6). Shodl se s předchozími badateli, že skutečná anatomická HR neexistuje, ale označil ji záhadně jako „fyzilogickou“ HR (118).

HR se promítá i do průběhu nervových vláken v sítnici. Makulopapilární nervová vlákna z nazálních částí probíhají přímo k papile. Vlákna temporálně lokali-

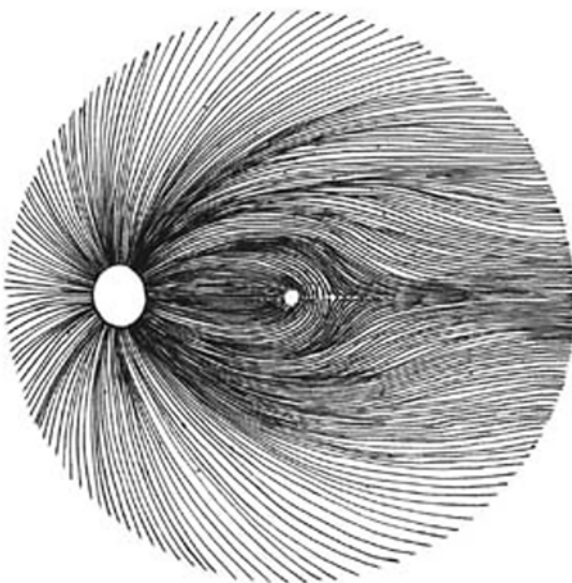
zovaných GB makuly se vyhýbají nazální vláknu a do terče vstupují v horních a dolních temporálních segmentech papily. Vlákna z periferních temporálních částí sítnice pak vstupují do terče v horním a dolním segmentu. Vlákna nazálně od terče pak přímo (119) (obr. 1.14). Toto potvrdil i Hunter et al., kteří sledovali *in vivo* průběh myelinizovaných nervových vláken na sítnici 47 očí (120).

1.12 Müllerovy buňky

Müllerovy gliové buňky (MB) pokrývají celou tloušťku sítnice a obalují všechny její neurony. Těsný morfologický vztah se odráží v mnoha funkčních interakcích mezi neurony a MB, včetně „metabolické symbiozy“ a zpracování zrakových informací. MB jsou také zodpovědné za udržování homeostázy extracelulárního prostředí sítnice (ionty, voda, molekuly neurotransmiterů a pH). Ve vaskularizované sítnici se MB mohou podílet také na řízení angiogeneze a regulaci průtoku krve sítnicí. Prakticky každé onemocnění sítnice je spojeno s reaktivní gliózou MB, která na jedné straně podporuje přežívání neuronů sítnice, ale na druhé straně může urychlovat postup neuronální degenerace: Müllerovy buňky chrání neurony uvolňováním neurotrofických faktorů, vychytáváním a odbouráváním excitotoxinu (glutamátu) a vylučováním antioxidantu (glutathionu).

Gliotické Müllerovy buňky však vykazují dysregulaci různých funkcí podporujících neurony. To přispívá k narušení metabolismu glutamátu a iontové homeostázy sítnice a způsobuje rozvoj edému sítnice a odumírání neuronálních buněk. Kromě toho existují onemocnění vyvolávající primární insuficienci MB, jako je jaterní retinopatie a některé formy glaukomu. Jakákoli porucha podpůrných funkcí MB, primární nebo sekundární, musí způsobit a/nebo zhoršit dysfunkci a úbytek neuronů tím, že zvyšuje citlivost neuronů na stresové podněty v nemocné sítnici (121).

MB jsou zodpovědné za homeostatickou a metabolickou podporu neuronů sítnice a zprostředkovávají transcelulární transport iontů, vody a bikarbonátů, a kontrolují tak složení tekutiny v extracelulárním prostoru. MB poskytují trofickou a antioxidační podporu fotoreceptorům a neuronům a regulují těsnost krevní bariéry sítnice. Müllerovy buňky jsou živá optická vlákna, která vedou světlo v sítnici. Tím zlepšují poměr signál/šum minimalizací intraretinálního rozptylu světla



Obr. 1.14 Průběh nervových vláken gangliových buněk sítnice a jejich vstup do terče zrakového nervu (Hertel, 1935) (119)

a zachovávají prostorové rozložení světelných vzorů v šířícím se obraze. MB fungují jako měkké, poddajné pouzdro pro neurony, které je chrání v případě mechanického traumatu, a také jako měkký substrát potřebný pro růst neuritů a plasticitu neuronů. Za patologických podmínek se může podskupina MB diferencovat na nervové progenitorové/kmenové buňky, které regenerují ztracené fotoreceptory a neurony (122).

Histologické studie na zvířatech ukázaly, že počet MB se pohybuje od 8 000 buněk/mm² na periferii po přibližně 15 000 buněk/mm² v centrální oblasti sítnice (124, 125). Poměr mezi čípkou a MB je ve fovei primátů 1 : 1 a směrem od centra má tendenci klesat; to vede k odhadované hustotě MB > 30 000 buněk/mm² ve fovei. Střední délka MB se pohybuje od 100 do 300 μm (126) a v lidské fovei dosahuje až 1 700 μm kvůli zvláštní morfologii ve tvaru písmene Z (11). Vyznačují se jedním výběžkem orientovaným k vnější sítnici a několika větvenými orientovanými k vnitřní sítnici. MB probíhají od MLI k MLE, přičemž anatomicky souvisejí s VNV, VGB, IPV, IJV, MLE a EJV (127).

1.13 Mikroglie

Mikroglie, primární typ rezidentních imunitních buněk, tvoří klíčovou populaci glií v sítnici. Mikroglie regulují trofickými vlivy přežívání neuronů a ovlivňují programovanou buněčnou smrt. V dospělosti rozvětvené mikroglie v plexiformních vrstvách úzce spolupracují se synapsí a udržují synaptickou strukturu a funkci, které jsou základem elektrofyziologické odpovědi sítnice na světlo. Za patologických podmínek se mikroglie sítnice podílejí na zesílení neurodegenerace u nemocí, jako je glaukom, pigmentová dystrofie sítnice a neurodegenerace související s věkem, tím, že produkují prozánětlivé neurotoxické cytokiny, chemokiny a růstové faktory a odstraňují živé neurony prostřednictvím fagocytózy (128).

Během embryonálního vývoje mikroglie infiltrují tkáň sítnice a podílejí se na fagocytóze nadbytečných neuronů (129). Jako profesionální fagocyty v sítnici jsou mikroglie zodpovědné za odstraňování patogenů, odumřelých buněk a proteinových agregátů. Jejich fenotypová rozmanitost a fagocytární kapacita se však se stárnutím snižuje. To může vést k hromadění proteinových agregátů a zbytků myelinu, což vede k neurozánětu sítnice a neurodegeneraci (130).

1.14 Astrocyty

Müllerovy buňky, astrocyty a mikroglie poskytují nejen strukturální podporu, ale podílejí se také na metabolismu, fagocytóze neuronálních zbytků, uvolňování některých transmitterů a trofických faktorů a vychytávání K(+).

Astrocyty se většinou nacházejí ve vrstvě nervových vláken a doprovázejí cévy ve vnitřní jaderné vrstvě. Astrocyty, pokrývající cévy, tvoří krevní bariéru sítnice a hrají významnou roli v iontové homeostáze. Astrocyty, podobně jako mikroglie, mají také neuroprotektivní účinky na fotoreceptory a gangliové buňky za normálních a patologických podmínek (123).

Obrázek 1.15 schematicky zobrazuje všechny buněčné složky sítnice včetně umístění jejich jednotlivých vrstev.

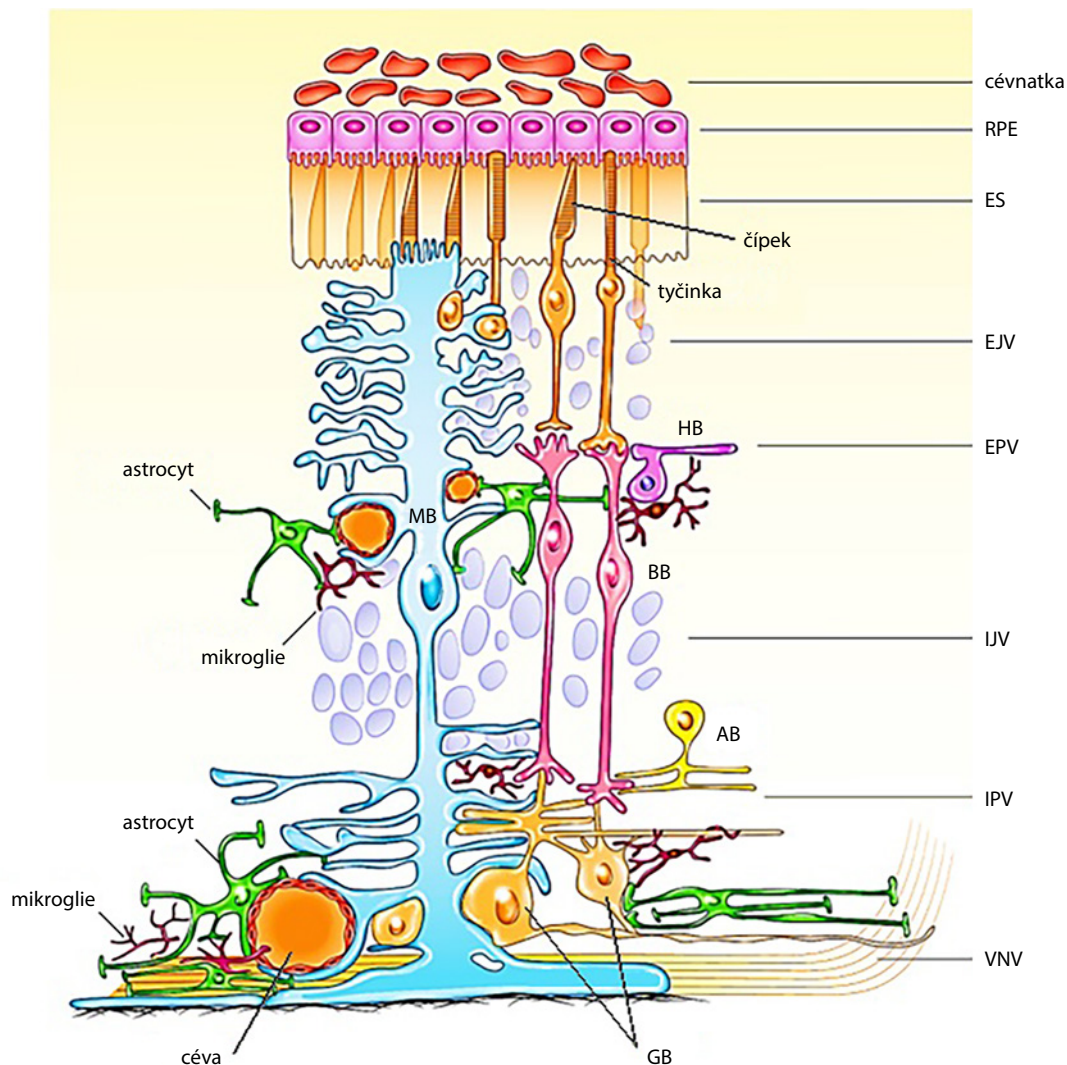
1.15 Cévní zásobení sítnice

Arteria oftalmica (AO), která odstupuje od arteria carotis interna, je první z řady několika tepen, které jsou zodpovědné za výživu různých očních struktur a adnex.

Sítnice je zásobována krví prostřednictvím dvou větví AO: **centrální retinální arterie (CRA)** a **zadních ciliárních arterií (ZCA)**. CRA je terminální větev AO a slouží jako primární zdroj krve pro sítnici (131). CRA probíhá podél zrakového nervu, prochází lamina cribrosa a vstupuje do zrakového disku nazálně od jeho centra. Poté se větví superiorně a inferiorně a dále na nazální a temporální arkády (větvě). Tyto větve se dále rozduvojují, jsou konečné, neanastomozující a zásobují krví vnitřní vrstvy sítnice. Zevní a střední vrstvy sítnice jsou vyživovány cévnatkou, která je prokrvována jinou větví AO, krátkými zadními ciliárními tepnami. Počet těchto tepen se u každého jedince liší, od jedné do pěti, a z nich odstupuje několik krátkých tepen, které zásobují proximální cévnatku a hlavu zrakového nervu.

Vedle krátkých ciliárních tepen nacházíme většinou dvě dlouhé zadní ciliární tepny (nasální a temporální), které zásobují distální cévnatku, ciliární těleso a duhovku (132).

Žilní drenáž vnitřní sítnice probíhá nejprve prostřednictvím větví sítnicových žil do centrální sítnicové žíly, která vychází z meningeálního obalu zrakového nervu. Za odvádění krve ze zevní sítnice a cévnatky jsou zodpovědné vortikózní žíly cévnatky. Odvádějí krev do horní a dolní oftalmické žíly. Tyto a centrální sítnicová



Obr. 1.15 Schematický náčrt buněčných složek sítnice: glie a neurony

Jednotlivé typy buněk jsou rozmístěny ve standardní velké sítnici savců. Zřetelný je vztah mezi buňkami sítnice a krevními cévami. Amakrinní buňky (AB), astrocyty zeleně, bipolární buňky (BB), čípky, gangliové buňky (GB), horizontální buňky (HB), Müllerovy buňky modře (MB), mikroglie červeně, tyčinky. Umístění jednotlivých vrstev sítnice (od nejvnitřnějších po vnější vrstvy): vrstva nervových vláken (VNV), vrstva gangliových buněk (VGB), vnitřní plexiformní vrstva (IPV), vnitřní jaderná vrstva (IJV), vnější plexiformní vrstva (EPV), vnější jaderná vrstva (EJV), vrstva vnějšího segmentu (ES), pigmentový epitel (RPE), cévnatka.

(upraveno podle Vecino, et al., 2016) (123)

žilá ústí do kavernózního sinu. Krev přiváděná touto cestou se dostává do systémového oběhu přes petrózní žíly a sigmoidální sinusy, které končí ve vnitřních krčních žilách (131).

Existují anatomické varianty, kdy **cilioretinální arterie** – arteriální větev vycházející ze zadních ciliárních arterií nebo cévnatky, případně z obou, pomáhá CRA

zásobovat vnitřní vrstvy sítnice (131, 133). Jedná se o nejčastější vrozenou cévní anomálii sítnice, která se vyskytuje u 6 až 32 % jedinců (131, 134, 135). Fluorescenční angiografie (FAG) odhalila prevalenci cilioretinálních arterií ve 32,1 % očí. Velikost cilioretinálních arterií je různá a nezřídka může být na jednom oku přítomno více cilioretinálních arterií (136). Incidence oboustranného

výskytu cilioretinálních arterií je přibližně 14 až 18 % (131).

Cilioretinální arterie se klinicky jeví jako cévy, které vycházejí z okraje disku. Důležitým diagnostickým znakem je ostrá smyčka způsobená obloukem, stejně jako nepřítomnost přímého spojení s CRA (136).

Při FAG se cilioretinální arterie naplní o několik sekund dříve než zbytek sítnicové cirkulace, protože získávají krevní zásobení z cévnatky (137). Tyto cévy běžně zásobují foveu a následně dolní temporální oblast

sítnice; příležitostně zásobují oblasti přímo temporálně od disku. Pouze několik případů bylo popsáno v nazální lokalizaci (136). Ještě vzácnější jsou případy, kdy cilioretinální arterie zásobuje celou sítnici, což naznačuje, že mohou vytvářet anastomotickou síť s normálními větvemi CRA. V případě kmenové okluze CRA může být cilioretinální arterie prospěšná, protože zabrání ztrátě zraku přívodem krve do fovey (131). Cilioretinální arterie může, pro zvýšení rychlosti průtoku krve, přispět ke vzniku diabetického makulárního edému (138).

Literatura

1. Federman JL, Gouras P, et al. Retina and vitreous. Vol. 9, Textbook of Ophthalmology, Mosby, 1991.
2. Kolb H, Nelson RF, Ahnelt PK, et al. The architecture of the human fovea. 2020 Feb 7 [updated 2020 May 20]. In Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The organization of the retina and visual system [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
3. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, et al. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990;292:497–523.
4. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(2):151–159.
5. Hendrickson A, Zhang Ch. Development of cone photoreceptors and their synapses in the human and monkey fovea. *J Comp Neurol*. 2019;527(1):38–51.
6. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Research*. 1986;26:847–855.
7. Syrbe S, Kuhrt H, Gärtner U, et al. Müller glial cells of the primate foveola: an electron microscopical study. *Exp Eye Res*. 2018;167:110–117.
8. Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:183–195.
9. Matet A, Savastano MC, Rispoli M, et al. En face optical coherence tomography of foveal microstructure in full-thickness macular hole: a model to study perifoveal Müller cells. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:1142–1151.
10. Gass JDM. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:821–823.
11. Bringmann A, Syrbe S, Gönner K, et al. The primate fovea: structure, function and development. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:49–84.
12. Bringmann A, Unterlauff JD, Wiedemann R, et al. Two different populations of Müller cells stabilize the structure of the fovea: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):2931–2948.
13. Delaunay K, Khamsy L, Kowalczyk L, et al. Glial cells of the human fovea. *Mol Vis*. 2020;26:235–245.
14. Grünert U, Martin PR. Cell types and cell circuits in human and non-human primate retina. *Prog Retin Eye Res*. 2020;5:100844. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100844.
15. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(1):1–18.
16. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*. 2005;85:845–881.
17. Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol*. 2010;93:61–84.
18. Anderson DH, Fisher SK. The relationship of primate foveal cones to the pigment epithelium. *J Ultrastruct Res*. 1979;67(1):23–32.
19. Yang Y, Chen M, Li J, et al. A cilium-independent role for intraflagellar transport 88 in regulating angiogenesis. *Sci Bull*. 2021;66 (7):727–739.
20. Miller SS, Steinberg RH. Passive ionic properties of frog retinal pigment epithelium. *J Membr Biol*. 1977;36(4):337–372.
21. Xie W, Li D, Dong D, et al. HIV-1 exposure triggers autophagic degradation of stathmin and hyperstabilization of microtubules to disrupt epithelial cell junctions. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):79.
22. Tian X, Cui Z, Liu S, et al. Melanosome transport and regulation in development and disease. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107707.
23. Boulton M, Dayhaw-Barker P. The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (Lond)*. 2001;15:384–389.
24. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*. 2005;85:845–881.

25. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010; 10(9):802–823.
26. Arikawa K, Molday LL, Molday RS, et al. Localization of peripherin/rds in the disk membranes of cone and rod photoreceptors: relationship to disk membrane morphogenesis and retinal degeneration. *J Cell Biol*. 1992; 116(3):659–667.
27. Young RW. The renewal of photoreceptor cell outer segments. *J Cell Biol*. 1967;33:61–72.
28. Spencer WJ, Lewis TR, Phan S. Photoreceptor disc membranes are formed through an Arp2/3-dependent lamellipodium-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(52):27043–27052.
29. Arshavsky VY, Burns ME. Photoreceptor signaling: Supporting vision across a wide range of light intensities. *J Biol Chem*. 2012;287:1620–1626.
30. Skalkicky SE. *Ocular and visual physiology clinical application*. Springer, 2015.
31. Ahnelt PK, Kolb H, Pflug R. Identification of a subtype of cone photoreceptor, likely to be blue sensitive, in the human retina. *J Comp Neurol*. 1987;255(1):18–34.
32. Curcio CA, Allen KA, Sloan KR, et al. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol*. 1991;312(4): 610–624.
33. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(4):289–302.
34. Wässle H, Yamashita M, Greferath U, et al. The rod bipolar cell of the mammalian retina. *Vis Neurosci*. 1991; 7(1–2):99–112.
35. Wässle H, Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol Rev*. 1991;71(2):447–480.
36. Raviola E, Gilula NB. Gap junctions between photoreceptor cells in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70(6):1677–1681.
37. Tsukamoto Y, Morigiwa K, Ueda M, et al. Microcircuits for night vision in mouse retina. *J Neurosci*. 2001;21(21): 8616–8623.
38. Deans MR, Volgyi B, Goodenough DA, et al. Connexin36 is essential for transmission of rod-mediated visual signals in the mammalian retina. *Neuron*. 2002; 36(4):703–712.
39. Hubbard R, Wald G. Cis-trans isomers of vitamin A and retinene in the rhodopsin system. *J Gen Physiol*. 1952; 36:269–315.
40. Wald G. The molecular basis of visual excitation. *Nature*. 1968;219:800–807.
41. Palczewski K. G protein-coupled receptor rhodopsin. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:743–767.
42. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science*. 2000;289(5480):739–745.
43. Båvik CO, Busch C, Eriksson U. Characterization of a plasma retinol-binding protein membrane receptor expressed in the retinal pigment epithelium. *J Biol Chem*. 1992;267:23035–23042.
44. Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet*. 1998;20:344–351.
45. Nicoletti A, Wong DJ, Kawase K, et al. Molecular characterization of the human gene encoding an abundant 61 kDa protein specific to the retinal pigment epithelium. *Hum Mol Genet*. 1995;4:641–649.
46. Jin M, Li S, Moghrabi WN, et al. Rpe65 is the retinoid isomerase in bovine retinal pigment epithelium. *Cell*. 2005;122:449–459.
47. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, et al. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:12413–12418.
48. Travis GH, Golczak M, Moise AR, et al. Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007; 47:469–512.
49. Kiser PD, Palczewski K. Retinoids and retinal diseases. *Annu Rev Vis Sci*. 2016;2:197–234.
50. Chen P, Hao W, Rife L, et al. A photic visual cycle of rhodopsin regeneration is dependent on Rgr. *Nat Genet*. 2001;28:256–260.
51. Salesse C. Physiology of the visual retinal signal: From phototransduction to the visual cycle. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40(3):239–250.
52. Chun MH, Grünert U, Martin PR, et al. The synaptic complex of cones in the fovea and in the periphery of the macaque monkey retina. *Vision Res*. 1996;36(21): 3383–3395.
53. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, et al. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:507–519.
54. Masri RA, Weltzien F, Purushothuman S, et al. Composition of the inner nuclear layer in human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(9):22.
55. Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(10):747–757.
56. Wässle H, Puller C, Müller F, et al. Cone contacts, mosaics, and territories of bipolar cells in the mouse retina. *J Neurosci*. 2009;29(1):106–117.
57. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012;76(2):266–280.

58. Shekhar K, Lapan SW, Whitney IE, et al. Comprehensive classification of retinal bipolar neurons by single-cell transcriptomics. *Cell*. 2016;166(5):1308–1323.
59. Kling A, Field GD, Brainard DH, et al. Probing computation in the primate visual system at single-cone resolution. *Annu Rev Neurosci*. 2019;42:169–186.
60. Dacey DM, Lee BB, Stafford DK, et al. Horizontal cells of the primate retina: cone specificity without spectral opponency. *Science*. 1996;271:656–659.
61. Dacey DM, Diller LC, Verweij J, et al. Physiology of L- and M-cone inputs to H1 horizontal cells in the primate retina. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2000;17(3):589–596.
62. Dacheux RF, Raviola E. Physiology of H1 horizontal cells in the primate retina. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1990;239(1295):213–230.
63. Lee BB, Dacey DM, Smith VC, et al. Horizontal cells reveal cone type-specific adaptation in primate retina. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(25):14611–14516.
64. Smith VC, Pokorny J, Lee BB, et al. Primate horizontal cell dynamics: an analysis of sensitivity regulation in the outer retina. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):545–558.
65. Verweij J, Dacey DM, Peterson BB, et al. Sensitivity and dynamics of rod signals in H1 horizontal cells of the macaque monkey retina. *Vision Res*. 1999;39(22):3662–3672.
66. Lee BB, Martin PR, Grünert U. Retinal connectivity and primate vision. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):622–639.
67. Ramón y Cajal S. The structure of the retina. Springfield, IL: C C Thomas, 1972.
68. Twig G, Levy H, Perlman I. (2003). Color opponency in horizontal cells of the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:31–68.
69. Balasubramanian R, Gan L. Development of retinal amacrine cells and their dendritic stratification. *Curr Ophthalmol Rep*. 2014;2(3):100–106.
70. Masland RH. The tasks of amacrine cells. *Vis Neurosci*. 2012;29(1):3–9.
71. Jacoby J, Nath A, Zachary F, et al. A self-regulating gap junction network of amacrine cells controls nitric oxide release in the retina. *Neuron*. 2018;100(5):1149–1162.
72. Lee SCS, Martin PR, Grünert U. Topography of neurons in the rod pathway of human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(8):2848–2859.
73. Yan W, Peng YR, van Zyl T, et al. Cell atlas of the human fovea and peripheral retina. *Sci Rep*. 2020;10(1):9802. doi: 10.1038/s41598-020-66092-9.
74. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 1992;318:146–187.
75. Sanes JR, Masland RH. The types of retinal ganglion cells: current status and implications for neuronal classification. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38:221–246.
76. Masri RA, Percival KA, Koizumi A, et al. Survey of retinal ganglion cell morphology in marmoset. *J Comp Neurol*. 2019;527(1):236–258.
77. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5–25.
78. Hartline HK. The receptive fields of optic nerve fibers. *Am J Physiol*. 1940;130:690–699.
79. Kuffler SW. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol*. 1953;16:37–68.
80. Wiesel TN. Recording inhibition and excitation in the cat's retinal ganglion cells with intracellular electrodes. *Nature*. 1959;183:264–265.
81. Nelson R, Famiglietti EV, Kolb H. Intracellular staining reveals different levels of stratification for On- and Off-centre ganglion cells in cat retina. *J Neurophysiol*. 1978;41:472–483.
82. Peichl L, Wässle H. Morphological identification of on- and off-centre brisk transient (Y) cells in cat retina. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1981;212:139–156.
83. Amthor FR, Takahashi ES, Oyster CW. Morphologies of rabbit retinal ganglion cells with concentric receptive fields. *J Comp Neurol*. 1989;280:72–96.
84. Amthor FR, Takahashi ES, Oyster CW. Morphologies of rabbit retinal ganglion cells with complex receptive fields. *J Comp Neurol*. 1989;280:97–121.
85. Liao HW, Ren X, Peterson BB, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells on macaque and human retinas form two morphologically distinct populations. *J Comp Neurol*. 2016;524(14):2845–2872.
86. Hannibal J, Christiansen AT, Heegaard S, et al. Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *J Comp Neurol*. 2017;525(8):1934–1961.
87. Kim US, Mahroo OA, Mollon JD, et al. Retinal ganglion cells—diversity of cell types and clinical relevance. *Front Neurol*. 2021;12:661938. doi: 10.3389/fneur.2021.661938
88. Dacey DM. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *J Neurosci*. 1993;13(12):5334–5355.
89. Yamada ES, Silveira LC, Perry VH. Morphology, dendritic field size, somal size, density, and coverage of M and P retinal ganglion cells of dichromatic Cebus monkeys. *Vis Neurosci*. 1996;13(6):1011–1029.
90. Wiesel TN, Hubel DH. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. *J Neurophysiol*. 1966;29(6):1115–1156.

91. Tsukamoto Y, Omi N. OFF bipolar cells in macaque retina: type-specific connectivity in the outer and inner synaptic layers. *Front Neuroanat.* 2015;9:122. 10.3389/fnana.2015.00122
92. Wool LE, Packer OS, Zaidi Q, et al. Connectomic identification and three-dimensional color tuning of S-OFF midget ganglion cells in the primate retina. *J Neurosci.* 2019;39(40):7893–7909.
93. Schiller PH. Parallel information processing channels created in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(40):17087–17094.
94. Dacey DM, Lee BB. The „blue-on“ opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature.* 1994;367(6465):731–735.
95. Jacoby R, Stafford D, Kouyama N, et al. Synaptic inputs to ON parasol ganglion cells in the primate retina. *J Neurosci.* 1996;16(24):8041–8056.
96. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(8): 2755–2757.
97. Dacey DM, Packer OS. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(4):421–427.
98. Crook JD, Peterson BB, Packer OS, et al. The smooth monostratified ganglion cell: evidence for spatial diversity in the Y-cell pathway to the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in the macaque monkey. *J Neurosci.* 2008;28(48):12654–12671.
99. Detwiler PB, Crook JD, Robinson F, et al. The recursive bistratified ganglion cell type of the macaque monkey retina is ON-OFF direction selective [ARVO Annual Meeting Abstract]. *Invest Ophth Vis Sci.* 2019;60:388.
100. Dacey DM, Kim YJ, Packer OS, et al. ON-OFF direction selective ganglion cells in macaque monkey retina are tracer-coupled to an ON-OFF direction selective amacrine cell type. *Invest Ophth Vis Sci.* 2019; 60:5280.
101. Rodieck RW, Watanabe M. Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvocellular laminae of the lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol.* 1993;338(2):289–303.
102. Ghosh KK, Goodchild AK, Sefton AE, et al. Morphology of retinal ganglion cells in a new world monkey, the marmoset *Callithrix jacchus*. *J Comp Neurol.* 1996; 366:76–92.
103. Peterson BB, Dacey DM. Morphology of wide-field bistratified and diffuse human retinal ganglion cells. *Vis Neurosci.* 2000;17(4):567–578.
104. Puller C, Manookin MB, Neitz J, et al. Broad thorny ganglion cells: a candidate for visual pursuit error signaling in the primate retina. *J Neurosci.* 2015;5(13): 5397–5408.
105. Nasir-Ahmad S, Lee SCS, Martin PR, et al. Identification of retinal ganglion cell types expressing the transcription factor *Satb2* in three primate species. *J Comp Neurol.* 2021;529(10):2727–2749.
106. Münch M, Kawasaki A. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: classification, function and clinical implications. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(1):45–51.
107. Schmidt TM, Chen SK, Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci.* 2011;34(11):572–580.
108. Chen SK, Badea TC, Hattar S. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. *Nature.* 2011;476(7358):92–95.
109. Baver SB, Pickard GE, Sollars PJ, et al. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *Eur J Neurosci.* 2008;27(7): 1763–1770.
110. Patterson SS, Kuchenbecker JA, Anderson JR, et al. A color vision circuit for non-image-forming vision in the primate retina. *Curr Biol.* 2020;30(7):1269–1274.
111. Patterson SS, Mazzaferri MA, Bordt AS, et al. Another Blue-ON ganglion cell in the primate retina. *Curr Biol.* 2020;30(23):1409–1410.
112. Masri RA, Percival KA, Koizumi A, et al. Survey of retinal ganglion cell morphology in marmoset. *J Comp Neurol.* 2019;527(1):236–258.
113. Ballantyne AS. The nerve fiber pattern of the human retina. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1947;66:179–191.
114. Leber T. Die Zirkulations-und Ernährungsverhältnisse des Auges. In Graefe AC, Saemisch ET, editors. *Handbuch der gesamten Augenheilkunde.* Leipzig, Germany, Engelmann, 1903.
115. Polyak SL. *The Retina.* Chicago, IL, USA: University of Chicago Press, 1941.
116. Posner A, Schlossman A. Development of changes in visual fields associated with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1948;39:623–639.
117. Francois J, Neetens A. Vascularization of the optic pathway: I. Lamina cribrosa and optic nerve. *Br J Ophthalmol.* 1954;38:472–488.
118. Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. *Am J Ophthalmol.* 1966;62:926–938.
119. Hertel E. *Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde begründet von Th. Axenfeld. Achte Auflage,* Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1935.

120. Hunter SF, Leavitt JA, Rodriguez M. Direct observation of myelination *in vivo* in the mature human central nervous system A model for the behaviour of oligodendrocyte progenitors and their progeny. *Brain*. 1997; 120:2071–2082.
121. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):397–424.
122. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia*. 2013;61(5):651–678.
123. Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:1–40.
124. Reichenbach A, Schnitzer J, Friedrich A, et al. Development of the rabbit retina: II. Müller cells. *J Comp Neurol*. 1991;311(1):33–44.
125. Dreher Z, Robinson SR, Distler C. Müller cells in vascular and avascular retinæ: a survey of seven mammals. *J Comp Neurol*. 1992;323(1):59–80.
126. Distler C, Dreher Z. Glia cells of the monkey retina-II. Müller cells. *Vision Res*. 1996;36(16):2381–2394.
127. Reichenbach A, Wohlrab F. Morphometric parameters of Müller (glial) cells dependent on their topographic localization in the nonmyelinated part of the rabbit retina. A consideration of functional aspects of radial glia. *J Neurocytol*. 1986;15(4):451–459.
128. Silverman SM, Wong WT. Microglia in the retina: roles in development, maturity, and disease. *Annu Rev Vis Sci*. 2018;4:45–77.
129. Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EA, et al. Retinal microglia – A key player in healthy and diseased retina. *Prog Neurobiol*. 2019;173:18–40.
130. Guo L, Choi S, Bikkannavar P, et al. Microglia: key players in retinal ageing and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:804782. doi: 10.3389/fncel.2022.804782.
131. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomititis E, et al. Anatomy of the ophthalmic artery: a review concerning its modern surgical and clinical applications. *Anat Res Int*. 2015;2015:591961.
132. Remington LA. Retina. Clinical anatomy and physiology of the visual system. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier/Butterworth Heinemann, 2012.
133. Tarnhaj NC, Munich IC, Kyvik KO, et al. Heritability of cilioretinal arteries: a twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3850–3854.
134. Bonyadi MH. Amblyopia associated with prominent cilioretinal artery. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(4): 520–521.
135. Nuo X, Cui Y, Zhonghai G. Bilateral congenital venous tortuosity and dilatation combined with cilioretinal artery: a photographic essay. *Inter Med Case Rep J*. 2016;9:91–93.
136. Jain IS, Nagpal KC. Vessels at the disc margin (cilioretinal and other stimulating cilioretinal vessels). *Ind J Ophthalmol*. 1972;20(4):141–144.
137. Yanoff Y, Duker JS. Retina: Ophthalmology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby, 2004.
138. Landa G, Amde W, Haileselassie Y, et al. Cilioretinal arteries in diabetic eyes are associated with increased retinal blood flow velocity and occurrence of diabetic macular edema. *Retina*. 2011;31(2):304–311.

2 Vývoj sítnice a její histologická stavba

Jaroslav Mokry

Sítnice, jako smyslový aparát, je nejdůležitější součástí oka. Proto i vývoj celého oka je vázán na vývoj sítnice a sítnice je jednou z prvních struktur, které se v základu oka formují. Tvar sítnice je odvozen od tvaru očního pohárku. Ten je neuroektodermovou strukturou a jeho vývoj úzce souvisí s vývojem mozku. Oční pohárek je podkladem pro vytvoření nejvnitřnější vrstvy bulbus oculi, označované jako tunica nervosa, v níž se retina vytváří. Zevně od ní se formují další vrstvy stěny oka, jimiž jsou tunica vasculosa a tunica fibrosa. Kapitola o vývoji sítnice byla sepsána na podkladě vlastních přednášek a základních učebních textů (1–4), jejichž citace nejsou dále uváděny. Pasáže, které byly doplněny o recentní údaje a poznatky, jsou potom označeny samostatným referencemi, v nichž čtenář může nalézt podrobnější informace.

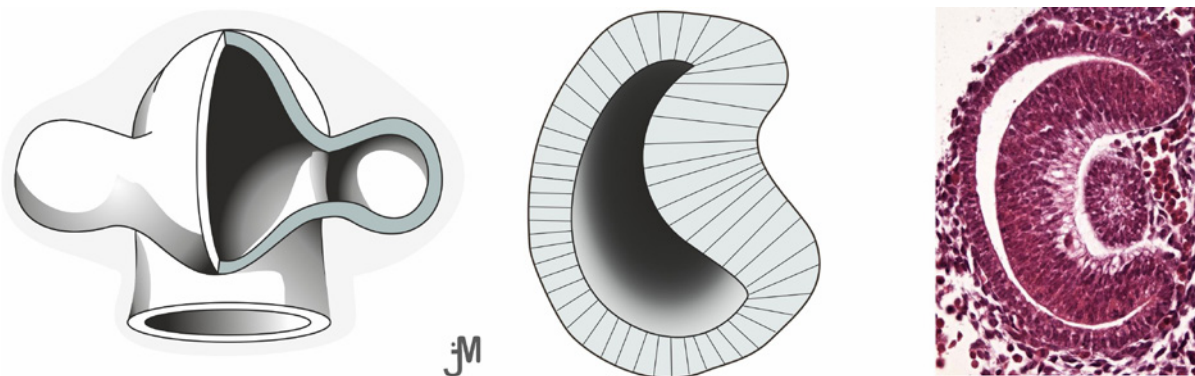
2.1 Embryologie sítnice

Vytvoření očního pohárku úzce souvisí s vývojem mozku, který vzniká rozvojem kranální části neurální trubice, kde proliferace neuroepitelu ve 4. týdnu vytváří tři mozkové váčky, z nichž se formuje přední, střední a zadní mozek. Ve třetím týdnu prenatalního vývoje není přední mozek (prosencefalon) ještě uzavřen, a amniová tekutina tak vniká do komorového systému a zajišťuje přísun živin a kyslíku k neuroepitelovým buňkám. 22. den embryonálního vývoje se po obou stranách předního váčku lokálně jeho stěna ztlusťuje v místě, které se označuje jako oční ploténka (plakoda); ta se záhy prohlubuje ve žlábek (sulcus opticus). Transkripčními faktory předurčujícími v předním okraji proencefala formování oční ploténky jsou PAX6, RAX, SIX3, LHX2, SIX6 a OTX2 (5). Vychlí-

pením této oblasti neuroepitelu vzniká 24. den **oční váček** (obr. 2.1), který si uchovává spojení s předním mozkovým váčkem pomocí úzké duté stopky. Přes toto spojení s mozkovým komorovým systémem se do nitra obou váčků dostává mozkomíšní mok. Poté, co se proencefalon v 5. týdnu vývoje diferencuje v telencefalon a diencefalon, si stopky uchovávají spojení s mezimozkem. Oční váček plní dvě základní funkce: jednak působí jako induktor, který spouští tvorbu plakody čočky z přilehlého povrchového ektodermu, a jednak se transformuje v oční pohárek, který je výchozí strukturou, z níž vzniká retina. Růstem očního váčku se jeho stěna ztenčuje a základ oka se viditelně klene nad povrch neuroepitelu.

Růst základu (váčku) čočky nad očním váčkem vede ke vchlípení přilehlé části stěny očního váčku dovnitř této struktury. Prohlubující se invaginaci tohoto epitelu se oční váček přetváří 32. den v **oční pohárek** (obr. 2.1). Invaginace přestupuje ze spodní strany očního pohárku i na spodní část jeho stopky a vytváří zde lineární brázdu označovanou termínem fissura optica, případně fissura chorioidea (obr. 2.2). Do této brázdy se vkládá hyaloidní arterie a vena, které zajišťují výživu rostoucího očního pohárku a zejména váčku čočky. Později v důsledku uzavěru fissura chorioidea se tyto cévy přemísťují dovnitř a **choroidální štěrbina** pohárku se postupně uzavírá od báze až nakonec k přednímu okraji pohárku a zcela vymizí koncem 7. týdne.

Oční pohárek se v důsledku invaginace své stěny přeměnil ve dvouvrstevnou strukturu tvořenou dvěma listy. Oba listy jsou stejného, tedy neuroektodermového, původu a zpočátku obsahují cylindrický epitel (obr. 2.1). Přítomnost proteinu VSX2 (visual system homeobox 2) ve vnitřním listu a proteinu MITF (microphthalmia-associated transcription factor) v zevním listu předurčuje odlišný vývoj obou listů při tvorbě pigmentového epitelu a neuroretiny. Do specifikace obou listů dále zasahují



Obr. 2.1 Vznik očního váčku a pohárku

Oční váček (vlevo) se formuje vychlípěním výstelky po obou stranách předního mozku. Prostřednictvím duté stopky zůstává váček spojen s komorovým systémem vyvíjejícího se mozku. Invaginací stěny se váček přeměňuje ve dvouvrstevný oční pohárek (uprostřed). Zevní list je delší, ale tenčí, zatímco vnitřní list je tlustší a diferencuje se v neuroepitel. Oba listy odděluje intraretinální prostor vyplněný likvorem. Mikrofotografie (vpravo) očního pohárku myši (E10) znázorňuje, jak se růstem neuroepitelu pohárek prohlubuje a do jeho nitra vstupuje ektodermový váček čočky doprovázený mezenchymovými buňkami.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokrý)



Obr. 2.2 Oční pohárek a choroidální štěrbina

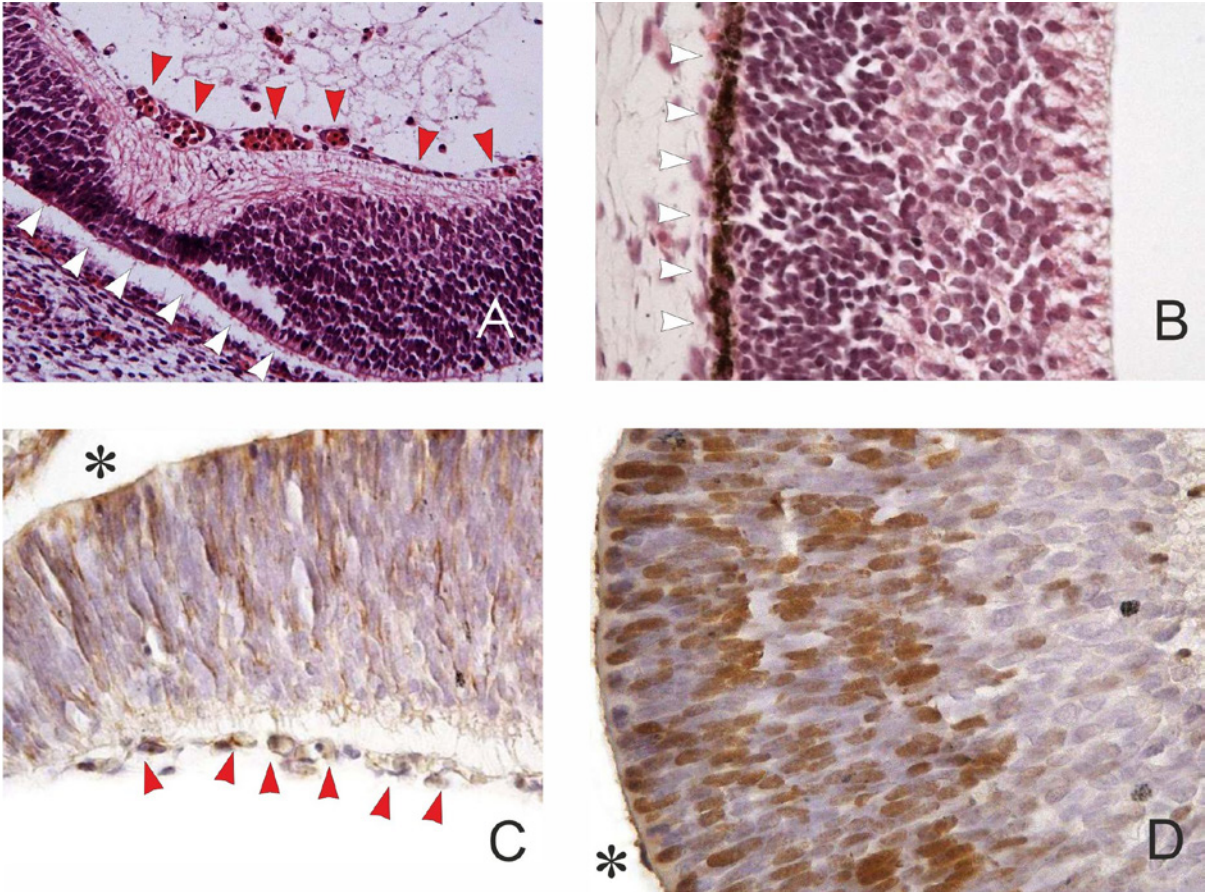
Vchlípením stěny stopky očního pohárku vzniká fissura choroidea (vlevo dole), do níž vstupují hyaloidní cévy, které vyživují rostoucí váček čočky (znázorněn světle modře). Od 14. týdne vývoje dutina očního pohárku již hyaloidní cévy neobsahuje; výživu rostoucí neurální retiny zajišťují větve a. centralis retinae, které rostou po vnitřním okraji. Zevní list pohárku se diferencuje v pigmentový epitel (mikrofotografie vpravo).

(autorem obrázku je Jaroslav Mokrý)

Wnt signalizace, transformující růstový faktor β (transforming growth factor-beta, TGF- β) a fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor, FGF) (6). Zevní list se proliferací prodlužuje především v okrajových partiích pohárku (obr. 2.2). Dalším vývojem se ztenčuje a přeměňuje se ve vrstvu pigmentového epitelu (pars pigmentosa retinae). Od 5. týdne se zde objevují granula melaninu a v 6.–7. týdnu je již pigmentace tak výrazná, že se oko embrya jeví jako tmavé. Tloušťka vnitřního listu se naopak zvětšuje v důsledku proliferace buněk

(obr. 2.3) a získává morfologii víceřadého cylindrického epitelu. Buňky přivrácené k intraretinálnímu prostoru pohárku se chovají jako multipotentní progenitorové buňky a mají výrazný proliferační i diferenciační potenciál. Vnitřní list tak vykazuje všechny rysy neuroepitelu a jeho aktivitou se formuje **neuroretina** (nervová sítnice, pars nervosa retinae, obr. 2.3).

Činností progenitorových buněk vznikají jak podpůrné buňky, tak různé typy nervových buněk sítnice. Při dělení se progenitorové buňky zakulatí a k mitóze



Obr. 2.3 Diferenciace neurální retiny

Neurální retina vzniká diferenciací neuroepitelu vnitřního listu očního pohárku. První se diferencují gangliové buňky, jejichž axony vytváří světlou vrstvu nervových vláken při vnitřním povrchu. Tato vrstva se rozšiřuje v místě souběhu vláken, kde se formuje zrakový nerv (A). Nad nimi se rozprostírají primordiální krevní cévy, které ještě do neurální sítnice nevrůstají (červené šipky). Pigmentový epitel (bílé šipky) v periferních partiích již nalehl na neurální sítnici; v místě n. opticus lze ještě zastihnout zanikající intraretinální prostor. Neuroretina se diferencuje postupně. Zatímco část přilehlá k pigmentovému epitelu (bílé šipky) má charakter méně diferencované tkáně, tedy neuroepitelu (B), polovina přilehlá ke sklivci již obsahuje vrstvy nervových buněk a světlejší vrstvu nervových vláken při okraji; plexiformní vrstvy ještě nejsou vytvořeny. Imunoperoxidázová detekce nestinu v neurální sítnici (C) zastihuje ve stěně ještě dlouhé výběžky radiální glie (hnědě). Pás výraznější pozitivitu leží poblíž intraretinálního prostoru (*), kam jsou soustředěny progenitorové buňky, zatímco protilehlý okraj je imunonegativní. Pozitivitu vykazují i novotvořené cévy při okraji (červené šipky). Imunohistochemický průkaz proliferčního markeru PCNA (D) potvrzuje, že mitotická aktivita je vázána na jádra buněk (hnědě) oblasti poblíž intraretinálního prostoru (*), zatímco opačný povrch, kde dochází k diferenciaci buněk, již pozitivitu nevykazuje.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokřý)

dochází pouze v zevní části vnitřního listu, tj. v úzkém pásu, který je v kontaktu s intraretinálním prostorem (a je tedy obdobou ventrikulární zóny; **obr. 2.3D**). Vývoj buněk neurální sítnice kopíruje vývoj neuroepitelu ve stěně neurální trubice. Postupnou proliferací vznikají od 6. týdne nové neuroblasty, které ve ventrikulární zóně sítnice nezůstávají, ale migrují dále. Postupnými migracemi se rozrůstá plášťová zóna (zona intermedia).

Neuroblasty nových typů buněk se usazují v odlišných vrstvách, čímž sítnice získává svou typickou mnohovýstevnou stavbu, resp. sloupcové uspořádání. Prvním elementem, který vzniká činností progenitorových buněk, je, podobně jako při vývoji neurální trubice centrální nervové soustavy (CNS), radiální glie (**obr. 2.3C**). Jedná se o přechodný vývojový typ glie s protáhlou morfologií, která přepažuje celou šířku neuroepitelu (ale v dospělé

tkání se již nevyskytuje). Radiální glie CNS je schopná produkovat neurony i gliové buňky, a proto ji lze pokládat za další typ progenitoru (7). Tuto úlohu zřejmě plní i při vývoji sítnice. Radiální glie produkuje složky extracelulární matrix i četné faktory, jimiž reguluje proliferaci neuroblastů, jejich migraci i vyzrávání. Protáhlé výběžky tvoří jakousi podpůrnou strukturu pro nervovou sítnici a po jejím povrchu migrují neuroblasty z místa vzniku (odpovídající ventrikulární zóně) do konečné destinace v plášťové zóně.

Jednotlivé typy nervových buněk vznikají v různých časových intervalech; migraci se umísťují do různých vrstev sítnice, kde si tyto buňky vytvářejí synapse s dalšími neurony a takto se formují četná komplexní spojení mezi neurony, zajišťující zpracování obrazové informace na úrovni sítnice. Základní neurální okruhy sítnice jsou vytvořeny do 5. měsíce těhotenství. Vývoj sítnice neprobíhá rovnoměrně. Začíná v centrální části sítnice, kde se nejprve tvoří čípky uvnitř budoucí centrální jamky, zatímco okrajové části sítnice vyzrávají nejpозději (6). Z okrajové části zahrnující zhruba pětinu očního pohárku vzniká pars caeca retinae. V oblasti řasnatého tělesa si neuroepitel vnitřního listu očního pohárku ponechává jednovrstevný charakter; jeho diferencované elementy připomínají Müllerovy buňky, nervové buňky zde nevznikají. Tato vrstva pevně naléhá na vrstvu pigmentového epitelu; v oblasti duhovky jsou buňky obou listů pigmentované.

Jak přibývá nervových buněk, vnitřní list očního pohárku se zvětšuje a **intraretinální prostor** mezi oběma listy se postupně zmenšuje (obr. 2.2 a 2.3). Tím se také omezuje komunikace s komorovým systémem diencefala prostřednictvím stopky očního pohárku. Proces pozvolného přikládání vnitřního listu k zevnímu se nejprve zahajuje při zevním okraji pohárku, kde je intraretinální prostor nejmenší, a postupuje dále ke stopce. Přiložením obou listů se buňky vnitřního listu dostávají do přímého kontaktu s pigmentovým epitelem zevního listu, intraretinální prostor zcela zaniká v průběhu 7. týdne vývoje a optická sítnice získává kompaktní vzhled.

Fovea centralis se v sítnici vyvíjí poměrně pozdě a teprve poté, co je dokončena cytogeneze. Stává se tak posledním místem sítnice, které vyzrává. U šestiměsíčních fetů není ještě fovea centralis zformována; namísto toho se retina v této oblasti ztlusťuje kvůli velkému nakupení gangliových buněk a interneuronů. Při narození je v sítnici v oblasti fovea centralis patrná jamka, ale tato oblast stále obsahuje všech deset vrstev; v zevní jádrové vrstvě zde lze zachytit jednu řadu jader čípků. Vytvoření definitivního uspořádání fovea centralis, jak jej známe z dospělosti, trvá řadu let. Přestavba zahrnující přeuspo-

řádání těl buněk a změnu tvaru čípků probíhá zhruba do čtyř roků po narození. Definitivní fovea neobsahuje gangliové buňky ani vnitřní jádrovou vrstvu a v zevní jádrové vrstvě je několik řad jader čípků. K centripetálnímu (dostředivému) nakupení čípků dochází v důsledku změn šířky těla a délky segmentů čípků. Těla buněk vnitřní jádrové a gangliové vrstvy vykonávají opačný, tj. centrifugální (odstředivý) pohyb. Růstem oka, a tedy i sítnice bez prodlužování axonů výsledné síly vedou k vytažení a radiálnímu uspořádání bipolárních a gangliových buněk při okraji fovey, který je tímto vyvýšen oproti jiným částem sítnice. I přes tyto pohyby vzájemná spojení nervových buněk i sloupcové uspořádání sítnice centrální jamky přetrvává, ale foveální buňky mění a přizpůsobují svůj tvar prodloužením svých těl a především cytoplazmatických výběžků v adaptaci na odsun a přeuspořádání gangliových a bipolárních buněk. Na každou Müllerovu buňku připadá obdobný počet neuronů jako v jiných částech sítnice.

Vývoj sítnice vede ke zformování **zrakového nervu**, který je tvořen axony diferencujících se gangliových buněk. Ty prorůstají rovnoběžně s vnitřním povrchem očního pohárku, a představují tak analog marginální zóny, která je podkladem pro formování vrstvy nervových vláken definitivní sítnice. Nemyelinizovaná vlákna se radiálně sbíhají ke stopce pohárku, do které vrůstají (obr. 2.3A). Tím se lumen stopky očního pohárku zaplňuje, až 8. týden úplně obliteruje. S přibývajícím nervovými vlákny se průměr stopky rozšiřuje a vytváří se nervus opticus. Z hyaloidních cév, které probíhají stopkou, vznikají centrální arterie a vena sítnice (arteria et vena centralis retinae). Prekurzory gliových buněk se diferencují ve fibrilární astrocyty a oligodendrocyty. Oligodendrocyty vysílají své protáhlé výběžky k více přilehlým axonům a kontaktují je. Rotací axonů při jejich růstu se lamelózní cytoplazmatické výběžky oligodendroglie navíjejí okolo axonů. Cytoplazma se vytlačuje zpět k tělu buňky a vzniká myelinová pochva bohatá na fosfolipidy, které byly obsaženy v buněčné membráně oligodendrocytů. Myelin se objevuje okolo nervových vláken zrakového nervu teprve za místem odstupu přes lamina cribrosa sclerae oka až těsně před narozením. Proces myelinizace se dokončuje až postnatálně.

2.1.1 Vývoj buněk sítnice

Neuroepitel očního váčku obsahuje **kmenové buňky** schopné produkovat všechny buněčné typy, které se v sítnici objevují. S postupnou diferenciací očních struktur

vznikají nové populace progenitorových buněk, jejichž diferenciační potenciál se postupně zužuje. Nicméně multipotentní **progenitorové buňky** z okraje očního pohárku mají schopnost tvořit jak buňky pigmentového epitelu, tak Müllerovy buňky a neurony sítnice. Progenitorové buňky neurální sítnice pak tvoří elementy světločivné sítnice. Tvorba jednotlivých buněčných typů při vytváření laminárního uspořádání sítnice je časově přísně omezena; produkce následných populací umožňuje formování kontaktů a funkčních propojení mezi definovanými a dříve vytvořenými typy buněk. Z toho důvodu časné progenitory produkují jiné potomstvo než pozdní progenitorové buňky.

Pigmentový epitel je definitivním buněčným typem, který se v sítnici vytváří z vnějšího listu očního pohárku. Typický pigment, melanin, se v epitelových buňkách začíná objevovat od 28. dne vývoje. Postnatálně již buňky pigmentového epitelu neproliferují a epitel se adaptuje na růst stěny bulbus oculi pouze zvětšováním těla svých buněk.

Vývoj nervových buněk sítnice

Jednotlivé typy buněk neurální sítnice se generují pouze v určitých etapách vývoje. U člověka jejich vývoj probíhá zhruba od 6. do 8. týdne. Pořadí vzniku jednotlivých typů buněk je přesně dáno, odpovídá jejich evoluci, a proto je celý sled těchto událostí zakonzervován. Nejdříve vznikají činnosti časných progenitorů gangliové buňky, pak čípky a horizontální buňky. Jejich vývoj poté následuje vznik amakrinních buněk. Pozdní progenitory pak mají odlišný repertoár a jejich činnosti vznikají některé buňky amakrinní, tyčinky a bipolární neurony. V závislosti na délce vývoje daného typu buněk, respektive rozmanitosti jeho subpopulací, dochází mezi typy ve vývoji k určitému překryvu. Jako poslední se vytvářejí Müllerovy buňky (6, 8, 9). Tyto buňky postupně vyzrávají a od 8. týdne lze v lidské sítnici rozeznat základy všech mikroskopických vrstev sítnice. Za vývoje neurální sítnice se tak, jak je typické i pro jiné oddíly CNS, zde tvoří větší množství neuronů, než jaké se nachází ve zralé sítnici. Počet buněk se totiž po funkčním propojení redukuje na definitivní stavy. O tom, které neurony přežijí a které budou eliminovány programovanou buněčnou smrtí, rozhodne, zda nervová buňka vytvoří včas synapse s partnerem, který jí poskytne neurotrofický faktor, např. NGF (nerve growth factor) a BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (10).

První je dokončen vývoj **retinálních gangliových buněk**, jejichž těla se soustředí do bazální vrstvy neuroretiny. Axony gangliových buněk se vrství při vnitřním

povrchu neurální sítnice a směřují ke stopce očního pohárku. Nakupením těchto nemyelinizovaných neuritů se formuje vrstva nervových vláken, která je korelátem zona marginalis. U potkana dochází k vytváření spojů a základních okruhů mezi jednotlivými neurony sítnice po narození. Kontakt gangliových buněk s amakrinními buňkami v době kolem narození dramaticky omezí růst axonu gangliových buněk, zatímco podpoří růst jejich dendritů (11). Tato signalizace zprostředkovaná za vývoje uvedeným interneuronem má obrovské dopady na růst axonů a jejich regeneraci, přičemž tato vývojová změna je ireverzibilní. V jejím důsledku zůstávají regenerační schopnosti růstu axonů gangliových buněk v dospělosti značně omezené. Růstovými a trofickými faktory nelze tento stav změnit. Lze jej zvrátit pouze rejuvenalizací buněk změnou metylace DNA navozenou *in vivo* epigenetickým reprogramováním (12). Jedině takto lze totiž vynulovat ireverzibilní stav navozený kontaktem s amakrinní buňkou za vývoje, což teprve umožní regeneraci axonů dospělých gangliových buněk. Experimentální léčba vedoucí k reprogramování retinálních gangliových buněk má obrovský potenciál a vede k regeneraci axonů, které byly přímo mechanicky zhmžděny nebo poškozeny v důsledku glaukomu; ve výsledku tato léčba zabránila ztrátě zraku i u starých zvířat.

Amakrinní buňky vznikají hned po buňkách gangliových, a proto také záhy dochází k jejich interakci (viz výše). Amakrinní buňky se rozloží při vnitřním okraji vnitřní jádrové vrstvy a lze je rozeznat podle světlejší barvitelnosti. Různé subpopulace amakrinních buněk vznikají v odlišných časových intervalech. Hvězdčovitě amakrinní buňky, které používají gama-aminomáselnou kyselinu (GABA) a acetylcholin jako neuromediátor, vznikají úplně nejdříve. GABA⁺ a neuropeptid Y⁺ (NPY⁺) amakrinní buňky vznikají o něco později a teprve poté je zahájena produkce amakrinních buněk exprimujících tyrozinhydroxylázu (TH). Glycinergní amakrinní buňky vznikají až úplně nakonec (u myši postnatálně).

Vývoj **fotoreceptorů** je následující. Marker fotosenzitivních buněk CRX (cone-rod homeobox) lze ve vyvíjející se sítnici člověka zaznamenat už v polovině 11. týdne vývoje. V průběhu 13.–14. týdne se potom pozitivita tohoto proteinu markeru organizuje do vytvářející se zevní jádrové vrstvy (13). Protože **čípky** jsou prvním fotoreceptorem, který v sítnici vzniká, zevní jádrová vrstva se tedy zakládá hromaděním těchto buněk při apikálním okraji neurální sítnice. Dynamiku vývoje lze charakterizovat následovně: nejprve se objevují čípky se S-opsinem a se zpožděním asi 20 dnů vznikají čípky obsahující L/M-opsin. Specifikaci S- a M-podtypu

reguluje trijódtyronin ve prospěch čípků s M-opsinem. Každý typ čípků si formuje samostatné spoje a okruhy.

Retinogeneze se zahajuje v oblasti centrální sítnice a postupně se šíří k okrajům; buňky periferní sítnice tedy vyzrávají jako poslední. V centrální jamce (fovea centralis) se hustě nakupí L/M-čípky. Denzitu buněk reguluje rostoucí koncentrace FGF8 a klesající gradient retinové kyseliny (6). Ve vzdálenější para- a perifoveální oblasti se objevuje již populace smíšená z čípků a tyčinek. Osud prekursorů fotosenzitivních buněk určuje protein NRL (neural retina leucine zipper) – pokud se naváže na jadrový receptor NR2E3, potlačí expresi genů specifických pro čípky a buňka se diferencuje v tyčinku.

Zevní segmenty vznikají přeměnou primární řasinky neuroepitelových buněk. Zevní segmenty vyzrávají až na konci fetálního vývoje a teprve jejich vytvářením získají fotosenzitivní buňky svůj protáhlý charakter. Rostoucí apikální segment se dostává do přímého kontaktu s apikálními mikrokly pigmentového epitelu. Vzájemné spojení buněk na rozhraní obou listů, tj. mezi zevními segmenty tyčinek a čípků, není příliš pevné a umožňuje posun buněk v místě rozhraní obou listů v důsledku nerovnoměrného růstu obou listů pohárku. Po dotvoření sítnice však zůstává náchylné k oddělení těchto struktur (amotio retinae). Spojení je přidržováno nitroočním tlakem vyvolaným přítomností sklivce (corpus vitreum) a přiložením apikálních mikrokly pigmentového epitelu k zevním segmentům tyčinek a čípků.

Bipolární buňky vznikají mezi posledními buňkami sítnice a představují rovněž rozmanitou populaci. Bipolární buňky čípků se začínají objevovat hned po dokončené produkci čípků, ale jejich tvorba je rozložena do dlouhého časového intervalu, v němž probíhá produkce bipolárních buněk. Bipolární buňky tyčinek se objevují až později (8). Znamená to, že produkce těchto speciálních typů navazuje na produkci těch fotosenzitivních buněk, s nimiž se synapticky propojují.

Vývoj podpůrných buněk sítnice

Müllerovy buňky vznikají přeměnou z radiální glie, a proto ji svou protáhlou morfologií tak připomínají. Jsou to důležité podpůrné elementy, které svými výběžky pokrývají povrch všech přilehlých neuronů různých vrstev sítnice, v níž jsou u všech obratlovců rovnoměrně distribuovány. Svými koncovými výběžky formují zevní i vnitřní hraniční vrstvu, včetně bazální laminy, která sítnici odděluje od sklivce. Po narození tyto buňky vykonávají celou řadu dalších funkcí (viz dále).

Astrocyty zrakového nervu se odvozují od relativně tenkého neuroepitelu stopky očního pohárku. Do sítnice

pak tyto buňky vstupují v souvislosti s její vaskularizací ze zrakového nervu (14, 15; viz dále). Sítnice živočichů, které nemají vlastní cévní zásobení, astrocyty vůbec neobsahují.

Oligodendrocyty podílející se na myelinizaci axonů retinálních gangliových buněk ve zrakovém nervu se do n. opticus dostávají migrací prekursorových buněk z oblasti třetí mozkové komory diencefala, s níž je stopka očního pohárku za vývoje spojena. U člověka je migrace prekursorů oligodendroglie do vlastní sítnice inhibována tenascinem-C a netrinem-1 v oblasti papily zrakového nervu. Vlastní progenitory nervové sítnice nemají potenciál produkovat oligodendroglie. Dalším záložním mechanismem, který potlačuje tvorbu oligodendroglie uvnitř sítnice z progenitorových buněk s tímto potenciálem (jez sem putují z diencefala), je produkce proteinů BMP (bone morphogenetic protein), konkrétně BMP2, BMP4 a BMP7 v oblasti papily. Vlivem BMP signalizace progenitory produkují výhradně astroglie, zatímco vznik oligodendroglie je blokován (16). Díky těmto opatřením za normálních okolností sítnice myelin (a oligodendroglie) neobsahuje; např. u ptáků a nižších obratlovců však oligodendroglie do sítnice vstupuje a vrstva nervových vláken je myelinizovaná.

Za vývoje **mikroglie** vstupuje do sítnice dvoufázově (17). První mikroglie se v sítnici objevuje ještě před zformováním krevních cév, nicméně většina těchto buněk vzniká až po vaskularizaci sítnice (mikroglie, jako jiné fagocytující elementy mononukleárního fagocytárního systému jsou odvozeny od krevních monocytů). Její distribuce v sítnici úzce koreluje s utvářením synapsí. Experimentální data jsou dostupná z vývoje myších embryí. U nich se nejprve synapse vytvářejí ve vnitřní plexiformní vrstvě 17. embryonální den a tou dobou se mikroglie vyskytuje výhradně v této vrstvě (jde o období, kdy ještě sítnice myši není vaskularizovaná). První cévy se v sítnici myši objevují při narození. Brzy po narození (3. postnatální den, P3) část mikroglie vstupuje do vrstvy gangliových buněk sítnice (jejíž vaskularizace probíhá). Od P7 se začíná ze žil primárního vaskulárního plexu formovat hluboký plexus, kapiláry dosahují okolí vnitřní jadrové vrstvy (18) a umožňují vstup mikroglie do hlubších částí sítnice. S vytvářením další vrstvy synapsí se 9. den po narození (P9) mikroglie ocitá v zevní plexiformní vrstvě. Počet mikroglie vrcholí a dosahuje téměř dvojnásobné hodnoty oproti dospělosti. Při vyzrávání tkáně a dotváření spojů se mikroglie účastní procesu důležitého pro stabilizaci utvářených spojů (tzv. prořezání synapsí) a poté její množství v sítnici klesá.

2.1.2 Vaskularizace sítnice

Cévní zásobení vzniká na podkladě metabolických požadavků rozvíjející se tkáně sítnice a signálů vysílaných jejími buňkami. Přehledně tuto problematiku rozvádějí např. Hughes et al. (15) a Selvam et al. (18). První krevní cévy, které jsou v kontaktu s očním pohárkem, jsou odvozené z hyaloidní arterie (**obr. 2.2**), jež je větví arteria ophthalmica, která je zavzata do vyvíjejícího se očního pohárku při uzavěru choroidální štěrbin v 6. týdnu gestace. Tato arterie dále prochází sklivcem a směřuje k rostoucí čočce, jejíž výživu obstarává. Přestože je tato arterie umístěna v dosahu neuroretiny, na její vaskularizaci se vůbec nepodílí. U savců totiž prodělavá arteria hyaloidea regresi (u člověka k tomu dochází zhruba 13. týden vývoje) a funkční zůstává pouze část vyživující zrakový nerv. Klíčovými procesy tvorby cév sítnice je vaskulogeneze a angiogeneze.

Ve 14.–15. týdnu se procesem vaskulogeneze začíná utvářet **primární plexus**. Zdrojovým materiálem pro jeho vývoj jsou mezenchymové buňky, z nichž se rekrutují endotelové progenitorové buňky, jejichž agregací vznikají vaskulární provazce. Proces vaskulogeneze je poměrně rychlý, zahrnuje centrální oblast sítnice (příčměž temporální a periferní sítnici nepostihuje) a předbývá vyzrávání neuronů. Nejprve vznikají prvotní čtyři větve běžící po vnitřním povrchu sítnice (**obr. 2.2 vpravo, 2.3A**). V 18. týdnu vývoje pokrývají cévy asi 54 % vnitřního povrchu sítnice. Od 21. týdne se na tvorbě kapilár vrůstajících do sítnice uplatňuje proces angiogeneze. Tento postup koreluje s vyzráváním retinálních gangliových buněk; začíná v centrálních partiích a poté se šíří do okrajových částí sítnice. Radiální peripapilární kapiláry vznikají angiogenezí 21. týden, když vrstva nervových vláken poblíž disku dosáhne kritické tloušťky. V průběhu 25.–26. týdne se začínají procesem angiogeneze vytvářet složky **hlubší pleteně** z cév primární žilní pleteně. V této době dochází k otevření očí a poprvé za vývoje lze doložit aktivitu fotoreceptorů a funkčnost zrakové dráhy pomocí evokovaných zrakových potenciálů. Zevní (hluboký) plexus se již rozvíjí okolo centrální jamky, a nikoli okolo papily zrakového nervu, což odpovídá vyzrávání fotosenzitivních buněk. Ze žil primární pleteně se následně vytvoří dvě sítě rozložené po obou stranách vnitřní jádrové vrstvy.

Oblast fovea centralis zůstává trvale bez krevních cév. Cévní pletě se rozšiřuje od centrálních partií k okrajovým – nazálního okraje dosahuje v 36. týdnu, zatímco temporálního až ve 40. týdnu. Tímto momentem je vaskularizace sítnice dokončena, přičemž hyaloidní systém

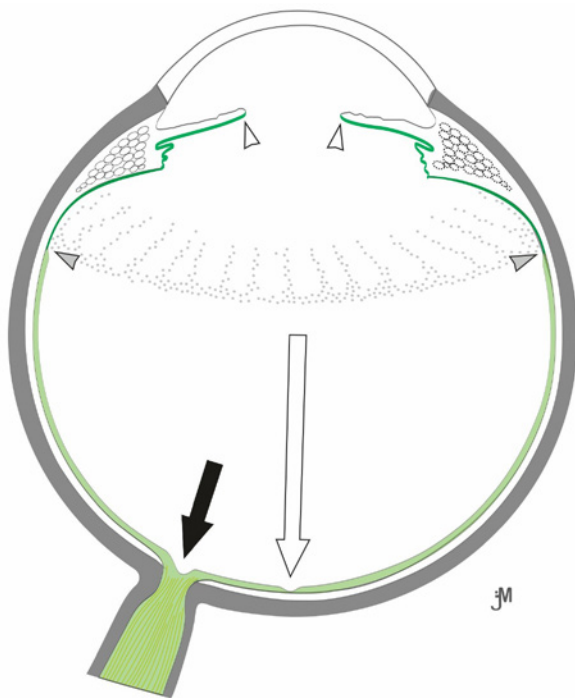
kompletně zaniká. Pozůstatkem průběhu hyaloidní arterie sklivcem je Cloquetův kanál.

Iniciace angiogeneze v sítnici savců je zcela závislá na astroglia. Ta v neurální sítnici přímo nevzniká a do sítnice se dostává vycestováním z oblasti papily zrakového nervu. Populace retinálních astrocytů proto začíná migrovat od papily nervu optici a vstupuje do vrstvy nervových vláken přilehlé sítnice, kde při vyzrávání astrocyty získají svou hvězdčovitou morfologii. Jedná se o unikátní subpopulaci astroglie – nezralé **retinální astrocyty** totiž jako jediné v CNS exprimují PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha) a tento receptor je nápomocný při jejich migraci do sítnice. Retinální gangliové buňky totiž produkují ligand pro tento receptor, PDGFA, který stimuluje proliferaci i šíření astrocytů do sítnice. 18. týden gestace jsou astrocyty omezeny do centrálních dvou třetin sítnice, ale v oblasti fovea centralis se nevyskytují (14). Postupně se radiálně šíří vrstvou nervových vláken, šíří se i do přilehlých vrstev (ale do oblasti f. centralis nevstupují) a periferní sítnice dosahují v 25. týdnu vývoje.

Expresi VEGF (vascular endothelial growth factor) – klíčového angiogenního faktoru – není možné v lidské sítnici prokázat pomocí *in situ* hybridizace ještě ani ve 20. týdnu vývoje. Teprve poté, co astrocyty kolonizují vrstvu nervových vláken, začínají od 21. týdne produkovat VEGF, který stimuluje endotelové buňky ke vstupu do této vrstvy sítnice. V dalších fázích růstu sítnice pak produkují VEGF i Müllerovy buňky a neurony sítnice. Vysoce aktivními producenty VEGF jsou i amakrinní buňky, které pro zajištění svých potřeb vyžadují vrstvu kapilár. Další neurony produkují VEGF receptor 2 (VEGFR2), který zajišťuje endocytózu VEGF, což balancuje optimální množství tohoto angiogenního faktoru. Jakmile produkce VEGFR2 poklesne, hladina VEGF se zvýší, což spustí vrůstání cév do hlubších vrstev a formování hlubší pleteně. Fotoreceptory a pigmentový epitel produkují solubilní VEGFR1, který zabraňuje vrůstání cév do vnějších vrstev sítnice, které tak trvale zůstávají avaskulární.

2.2 Histologie sítnice

Sítnice je umístěna uvnitř oka (**obr. 2.4**), v němž zajišťuje detekci světla. Ostatní přilehlé vrstvy stěny oční koule (bulbus oculi) zajišťují její výživu (cévnatka, choroidea) nebo ochranu a vyztužení oka (bělima, skléra).



Obr. 2.4 Části sítnice

Schéma zobrazuje horizontální meridiální řez pravým okem. Sítnice se rozprostírá po celé vnitřní vrstvě bulbus oculi. Kryje zadní povrch duhovky od vnitřního okraje zornice (bílé hroty šipek) a až po výstup zrakového nervu (černá šipka). Přední část sítnice na povrchu duhovky a řasnatého tělesa, kam nedopadá světlo, je tenká, protože neobsahuje fotoreceptory – slepá sítnice (tmavě zeleně). Od oblasti ora serrata (šedé hroty šipek) dozadu se v sítnici vyskytují fotoreceptory a další neurony, a proto se tloušťka sítnice výrazně zvětšuje (světle zeleně). V zorné ose na zadním pólu bulbus oculi, kde se tloušťka sítnice ztenčuje, se nachází fovea centralis (bílá šipka) – místo nejostřejšího vidění. Mediálně od něj se v sítnici vyskytuje druhé stavebně odlišné místo, papilla nervi optici (černá šipka), kam se sbíhají axony nervových vláken gangliových buněk. Stavba sítnice je prostupem axonů narušena – nemá laminární uspořádání a neobsahuje fotoreceptory (ani další neurony), proto se označuje jako slepá skvrna. (autorem obrázku je Jaroslav Mokry)

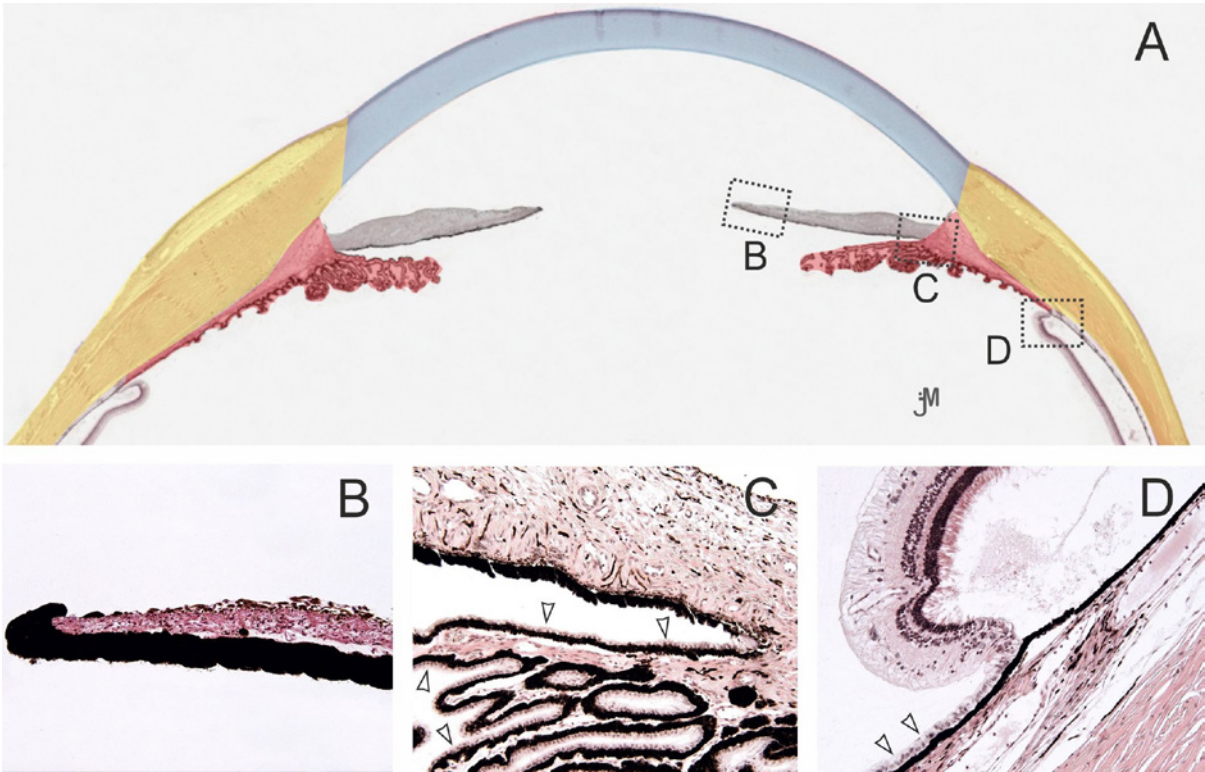
Transparentní struktury, které jsou v oku uloženy před sítnicí, zahrnují rohovku (cornea), přední a zadní komoru oční (které vyplňuje komorová voda, humor aquaeus), čočku a sklivec. Jejich úkolem je soustředit a přivést světelné paprsky ke světločivné sítnici. Duhovka svým umístěním odděluje přední a zadní komoru; uprostřed duhovky se nachází zřítelnice, jež změnou svého průsvitu reguluje množství paprsků, které na sítnici dopadají.

2.2.1 Slepá sítnice

Nejvnitřnější vrstva stěny oka se označuje jako tunica nervosa, v níž se sítnice vytváří (2, 4). Přední část sítnice člověka není exponovaná světlu, a proto vůbec neobsahuje fotosenzitivní buňky, a označuje se jako slepá část sítnice (pars caeca retinae). Tato sítnice (obr. 2.4, 2.5) pokrývá zadní povrch duhovky a pokračuje přes řasnaté těleso (corpus ciliare) až k oblasti ora serrata. Stěna sítnice je v těchto partiích velice tenká a je tvořena pouze dvěma vrstvami epitelových buněk. I přes svou jednoduchou stavbu se dvouvrstevný cylindrický epitel pars iridica retinae svým vzhledem odlišuje od pars ciliaris. Funkce vnitřní epitelové vrstvy obou částí je totiž odlišná. U duhovky je vnitřní epitelová vrstva slepé sítnice pigmentovaná, a brání tak průchodu světla skrz tělo duhovky tím, že jej pigmentové buňky absorbují. Tyto buňky jsou tak napěchovány tmavým pigmentem melaninem, že kvůli výraznému zbarvení nelze na histologickém řezu ve světelném mikroskopu odlišit hranice jednotlivých buněk (obr. 2.5B). Díky tomu vlastně jediné světlo, které do oka vniká, prochází zřítelnicí; tyto světelné paprsky nesou cennou obrazovou informaci a dopadají na optickou část sítnice, která tuto zrakovou informaci detekuje. Vnitřní epitel sítnice, který přechází na řasnaté těleso a kryje jak processus ciliares, tak pars plana, má zcela odlišný vzhled. Neobsahuje totiž pigment a má světlou cytoplazmu (obr. 2.5C). Tyto epitelové buňky jsou k sobě pevně přichyceny mezibuněčnými spojeními typu zonulae occludentes, zonulae adherentes a četnými desmozomy (maculae adherentes). Buňky vykazují sekreční aktivitu a jejich produkci vzniká komorová voda (řasnaté těleso slouží tedy i jako exokrinní žláza), která odtud putuje do zadní oční komory. Buňky jsou obdobou podpůrných elementů, neboť pokračováním těchto světlých cylindrických buněk v optické sítnici jsou Müllerovy buňky. Druhá, tedy zevní epitelová vrstva je v obou částech slepé sítnice tvořená nižšími pigmentovanými buňkami. Do světločivné sítnice pak tato vrstva pokračuje jako pigmentový epitel. Celá tato vrstva slepé i optické sítnice pevně nasedá na dobře viditelnou bazální membránu označovanou jako Bruchova membrána, která je již součástí přilehlé cévnatky.

2.2.2 Ora serrata

Optická sítnice (obr. 2.4), pars optica retinae, se rozprostírá od oblasti ora serrata až po výstup zrakového nervu (papilla nervi optici). V oblasti ora serrata pře-



Obr. 2.5 Přední segment oka

A. Histologický řez znázorňuje rohovku (modře), bělimu (žlutě), duhovku (šedě), řasnaté těleso (červeně) a sítnici. Slepá část sítnice kryje zadní povrch duhovky, p. iridica retinae, a řasnatého tělesa, p. ciliaris retinae. Detailní stavba této sítnice je znázorněna šrafovanými obdélníky. B. Zadní epitel duhovky obsahuje tak velké množství pigmentu melaninu, že kvůli intenzivnímu zbarvení nelze ani rozpoznat, že jsou epitelové buňky této části slepé sítnice uspořádány do dvou vrstev. C. Při přechodu na processus ciliares řasnatého tělesa vnitřní vrstva epitelových buněk ztrácí pigment – slepou část sítnice tak tvoří vrstva světlých cylindrických buněk (hroty šipek) a vrstva pigmentových buněk. D. V oblasti ora serrata přechází dvouvrstevná slepá sítnice ostře v mnohvrstevnou optickou sítnici, v níž lze rozlišit tři jádrové vrstvy. Spojení tyčinek s pigmentovým epitelem není tak pevné jako spojení epitelových vrstev, a proto dochází k uvolnění nervové tkáně sítnice; jde o artefakt v důsledku smržtění sítnice při odvodnění, které je součástí histologického zpracování. Hroty šipek označují světlé epitelové buňky p. ciliaris retinae. Barvení: hematoxylin-eozin.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokřý)

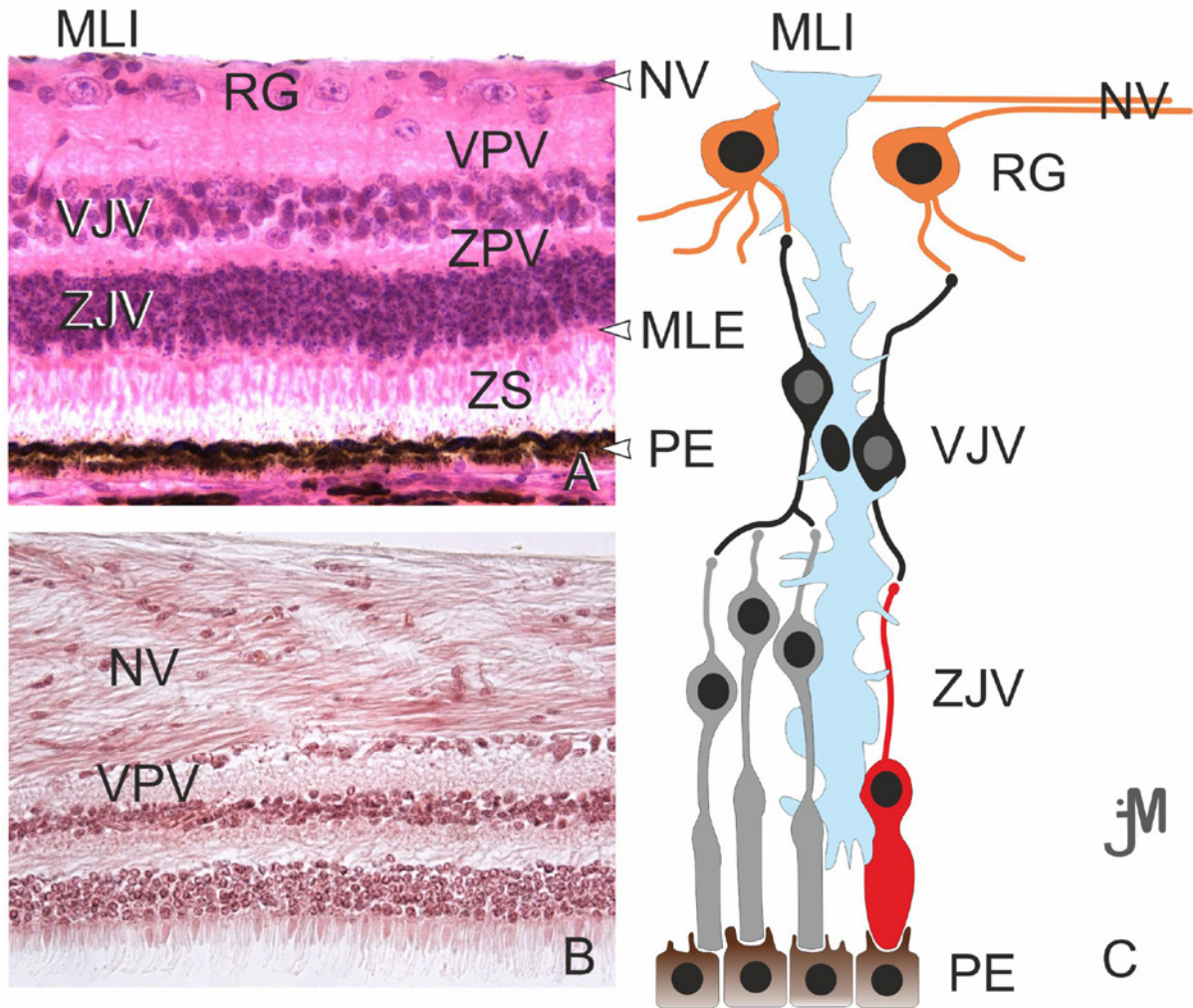
chází dvouvrstevná slepá sítnice ostře v mnohvrstevnou optickou sítnici (**obr. 2.5D**). Anatomický název je odvozen od vroubkovaného charakteru spojení obou částí sítnice o tloušťce asi 2 mm, které leží zhruba 5 mm před rovníkovou oblastí bulbus oculi. Oblast přechodu v normální světločivnou sítnici měří zhruba 280 μm – přestože zde již retina vykazuje postupně sílicí jádrové vrstvy i další vrstvy optické sítnice, neplní zde ještě svou fotosenzitivní úlohu a vykazuje řadu stavebních odlišností (19). Vrstva nepigmentovaného epitelu se postupně transformuje v Müllerovy buňky, které ještě nemají charakter plně zralých elementů. Množství desmozomů, které pevně přidržovaly tuto vrstvu k pigmentovanému epitelu ve slepé sítnici, ubývá, až zcela zmizí. S obje-

ním se tyčinek se navíc Müllerovy buňky od pigmentového epitelu vzdalují a retina je přidržována jen prostřednictvím mikrokleků pigmentových buněk a zevních segmentů tyčinek. Tyčinky v periferní části ora serrata nemají hned charakter zralých buněk; jsou širší a kratší. Zprvu postrádají zevní i vnitřní segment, nepropojují se s dalšími neurony a jejich spojení s pigmentovým epitelem není plně vytvořeno. Postupně se segmenty tyčinek prodlužují a teprve po oblasti přechodu nabývají charakteru plně diferencovaných fotosenzitivních buněk. V důsledku tohoto uspořádání není spojení tyčinek s pigmentovým epitelem tak pevné jako spojení epitelových vrstev v pars plana corpus ciliaris, a tak může dojít k uvolnění nervové tkáně sítnice. Na tkáňových řezech

jde o artefakt v důsledku smrštění sítnice při odvodnění, které je součástí histologického zpracování (obr. 2.5D); nicméně v důsledku ne plně diferencované stavby je tato oblast přechodu přirozeně náchylná k odchlípení sítnice. Jádrové vrstvy sítnice v blízkosti ora serrata se také ztenčují, gangliových buněk ubývá a vrstva nervových vláken v oblasti přechodu mizí.

2.2.3 Optická sítnice

Optická (světločivná nebo senzorická) sítnice je funkčně nejdůležitější strukturou oka. Tomu odpovídá i její mikroarchitektonika, která vykazuje charakteristické laminární uspořádání, jež je podmíněno postupným zapojováním neuronů zrakové dráhy na úrovni sítnice



Obr. 2.6 Histologická stavba sítnice a uspořádání základních typů buněk

A. Sítnice má charakteristické laminární uspořádání a tvoří ji následující vrstvy: pigmentový epitel (PE), vrstva zevních segmentů tyčinek a čípků (ZS), membrana limitans externa (MLE), zevní jádrová vrstva (ZJV), zevní plexiformní vrstva (ZPV), vnitřní jádrová vrstva (VJV), vnitřní plexiformní vrstva (VPV), vrstva (retinálních) gangliových buněk (RG), vrstva nervových vláken (NV) a membrana limitans interna (MLI). V periferní sítnici je vrstva NV tenká. B. V centrální sítnici se vrstva NV zesiluje a ve vrstvě zevních segmentů (ZS) tyčinek a čípků lze rozpoznat četné čípky. Barvení A a B: hematoxylin-eozin. C. Zapojení neuronů zrakové dráhy objasňuje, jak se postupným zapojením redukuje počet buněk v jádrových vrstvách. Dále je vyznačen vztah fotosenzitivních buněk k PE. Müllerova buňka je vyznačena modře, tyčinky šedě, čípek červeně, bipolární buňky černě a retinální gangliové buňky oranžově.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokřý)

(obr. 2.6). Základní uspořádání tří neuronů sítnice je následující:

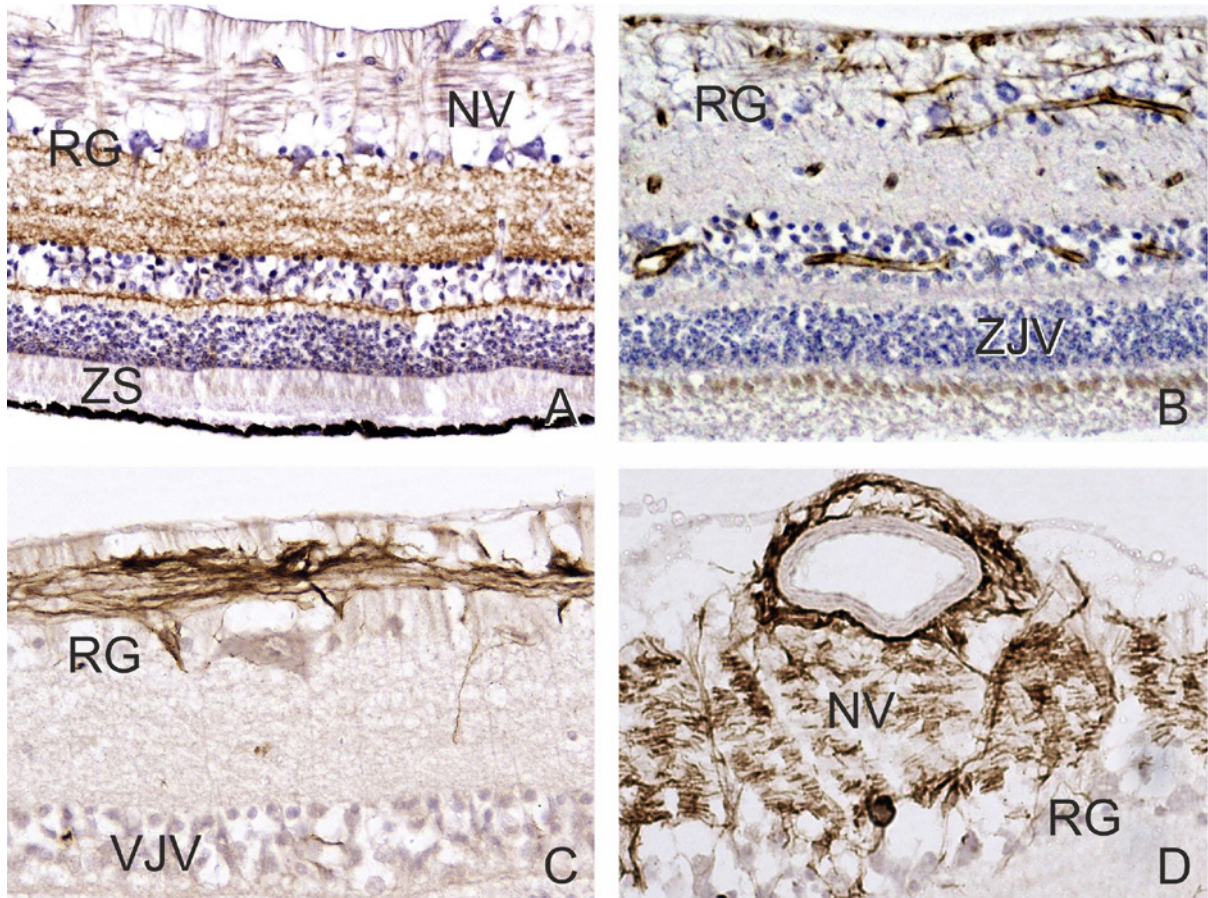
- Světločivné buňky, které mají úlohu fotoreceptorů, představují první neuron zrakové dráhy.
- Druhým neuronem jsou bipolární buňky, které svými dendrity přebírají informaci z axonů tyčinek a čípků, zpracují ji a předávají dále.
- Třetím neuronem zrakové dráhy jsou retinální gangliové buňky, které přebírají informaci z vrstvy bipolárních buněk, vyhodnotí ji a odvádí impulzy k dalšímu vyhodnocení v CNS.

Na zpracování zrakové informace se postupným zapojením uvedených tří typů neuronů v každé vrstvě podílí menší počet nervových buněk (obr. 2.6C). Proto je vrstva světločivných buněk nejsilnější jádrovou vrstvou, zatímco vrstva bipolárních buněk je tenčí, stále však obsahuje více buněk (jejichž jádra se rozkládají v několika řadách) než vrstva gangliových buněk. Vertikální propojení tří neuronů podílejících se na částečném zpracování obrazové informace na úrovni sítnice vede ke zhruba stonásobné redukci – zatímco sítnice obsahuje asi 10^8 fotoreceptorů, ve zrakovém nervu (n. opticus) je jen 10^6 nervových vláken (jedná se o axony gangliových buněk sítnice). Pravidelným střídáním vrstev buněčných jader (jádrových vrstev) s dalšími vrstvami vzniká komplexní obraz histologické struktury s přísně logickým uspořádáním. Celkem **v optické sítnici rozlišujeme deset vrstev** (obr. 2.6 a 2.7), přičemž jejich popis se zahajuje od vrstvy nacházející na cévnatku, resp. její Bruchovu membránu:

1. První vrstvou je proto **pigmentový epitel**. Ten je tvořen jednou souvislou vrstvou kubických buněk, které svou bází nasedají na Bruchovu membránu. Apikální membrána, která je přivrácena k světločivným buňkám, vybíhá v krátké mikrovlnky, které obsahují velké množství pigmentu melaninu a opticky izolují prostor mezi sousedícími segmenty tyčinek a čípků a zajišťují tak, že foton bude detekován jen jednou smyslovou buňkou. Kvůli tomu je pigment patrný zejména v apikální cytoplazmě těchto buněk.
2. Protože těla fotosenzitivních buněk umístěná pod pigmentovým epitelem (posouváme se od zevní části sítnice k nitru oka) jsou velmi dlouhá, popisujeme následující vrstvu jako **vrstvu segmentů tyčinek a čípků**. Ta obsahuje protáhlé konce světločivných buněk, které detekují světlo dopadající na sítnici.
3. Mezi těmito segmenty a jádrovou vrstvou je viditelná jako tenká linie **membrana limitans externa** (zevní hraniční vrstva). Jejím podkladem jsou

komplexy adhezivních spojů mezi zevními (apikálními) koncovými výběžky Müllerových buněk s vnitřními segmenty fotosenzitivních buněk.

4. **Zevní jádrová vrstva** je tvořena nakupením těl fotosenzitivních buněk. Protože těla buněk obsahují buněčná jádra, která jsou na histologickém preparátu výrazně obarvena hematoxylinem, popisujeme tuto vrstvu jako (první) **jádrovou vrstvu**. Světločivné buňky v sítnici jsou zastoupeny tyčinkami a čípkami. Jádra čípků lze zastihnout poblíž zevního okraje této vrstvy, zatímco těla tyčinek se vyskytují pod nimi ve vnitřních partiích. Tyčinky a čípky jsou prvním neuronem zrakové dráhy. Morfologicky se jedná o unipolární neurony, protože je u nich vyvinut jen jeden nervový výběžek – axon.
5. Axony tyčinek a čípků opouštějí jádrovou vrstvu a synapticky se napojují na dendrity druhého neuronu zrakové dráhy. Výběžky těchto buněk a jejich synapse (a též synapse s horizontálními buňkami) lze zastihnout v **zevní plexiformní vrstvě**, která se jeví jako světlá vrstva postrádající buněčná jádra. Synapse se vyskytují ve vnitřní třetině vrstvy; vnější dvě třetiny obsahují axony fotosenzitivních buněk a označují se jako vrstva Henleových vláken.
6. Těla bipolárních buněk (neuronů) se nachází ve **vnitřní jádrové vrstvě**. Vzhledem k relativně početnému výskytu buněk je tu nakupeno značné množství buněčných jader. Vedle jader bipolárních buněk obsahuje též jádra buněk Müllerových, amakrinních a horizontálních.
7. Neurity neboli axony bipolárních buněk se synapticky napojují na dendrity retinálních gangliových buněk. Synapse spolu s výběžky buněk tvoří světlou (tedy bezjadernou) **vnitřní plexiformní vrstvu**. Tato plexiformní vrstva obsahuje mnohem více synapsí než zevní plexiformní vrstva; vyskytují se tu též synapse amakrinních buněk.
8. **Vrstva gangliových buněk** obsahuje multipolární neurony – jde o třetí neuron zrakové dráhy. Jejich množství je oproti vnitřní jádrové vrstvě opět výrazně zredukováno. V periferní optické sítnici se nachází jen jedna řada těchto buněk, zatímco v centrální sítnici jich je více.
9. Axony retinálních gangliových buněk se paralelně rozprostírají ve **vrstvě nervových vláken**. Tato senzorická vlákna zůstávají uvnitř sítnice člověka nemyelinizována, aby sítnice zaujímal co nejmenší objem (k myelinizaci axonů dochází až poté, co opustí sítnici a formují zrakový nerv). Nervová vlákna se sbíhají ze všech míst sítnice a míří do



Obr. 2.7 Imunohistochemický průkaz NCAM, vimentinu a GFAP v sítnici

A. Při imunohistochemické detekci adhezí molekul nervových buněk (NCAM – z anglického „neural cell adhesion molecule“) vyniknou vrstvy s výběžky nervových buněk hnědě, a to především obě plexiformní vrstvy; tloušťka vrstvy nervových vláken (NV) odpovídá sítnici poblíž odstupe zrakového nervu; kolmo orientované výběžky patří Müllerovým buňkám. B. Průkaz vimentinu znázorňuje krevní kapiláry sítnice. Zevní vrstvy včetně ZPV jsou vyživovány difúzí a kapiláry neobsahují. Hlubokou kapilární pleteně obsahuje vnitřní jádrová vrstva (VJV); další dvě pleteně, povrchovou a hlubokou, obsahuje vrstva gangliových buněk (RG). C. Imunoperoxidázová detekce GFAP znázorňuje vláknité astrocyty (hnědě) ve vrstvě NV periferní sítnice. D. V centrální sítnici astroglie přibývá; ve spodní části vrstvy NV lze zachytit těla astrocytů, jejichž výběžky vstupují do vrstvy RG. Okolo krevních cév vytváří astroglie svými výběžky m. limitans gliae perivascularis, která je součástí hematoretinální bariéry. Jádra buněk byla obarvena hematoxylinem. (autorem obrázku je Jaroslav Mokry)

oblasti papila nervi optici a nervus opticus vzniká jejich souběhem.

10. Poslední a nejvnitřnější vrstvu sítnice tvoří koncové (vitrealní, tj. bazální) výběžky Müllerových buněk. Jejich vzájemným spojením vzniká **membrana limitans interna** (vnitřní hraniční vrstva), která je proti sklivci oddělena bazální laminou.

Toto základní uspořádání je typické pro všechny části optické sítnice s výjimkou dvou specializovaných oblastí, jimiž jsou fovea centralis a papila nervi optici. Drobnými

odchylkami od uvedeného stavebního plánu je např. měnící se tloušťka jednotlivých vrstev a především vrstvy **nervových vláken** podle vzdálenosti od papila nervi optici (v jehož sousedství dosahuje největší tloušťky) nebo rozdílné zastoupení tyčinek a čípků (viz dále).

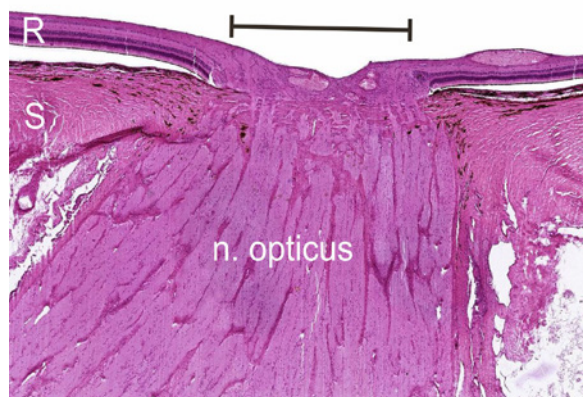
2.2.4 Papilla nervi optici

Dvěma speciálními oblastmi optické sítnice, které se od této obecné stavby odlišují, jsou papilla nervi optici

a fovea centralis (obr. 2.4, 2.8, 2.9). Oblast papily zrakového nervu se jeví na očním pozadí jako oválné políčko o průměru zhruba 1,5 mm, které je umístěno 3 mm mediálně od žluté skvrny. **Papilla nervi optici** se označuje též jako disk zrakového nervu, protože představuje iniciální oddíl tohoto nervu, jenž vzniká souběhem nemýelinizovaných nervových vláken gangliových buněk. Nervová vlákna v oblasti lamina cribrosa sclerae hromadně penetrují stěnu oka, jehož struktury jsou přesunuty k okraji: uprostřed nervová vlákna formují zrakový nerv (nervus opticus), vrstvy cévnatky se transformují v jeho vnitřní pochvu a bělima v zevní pochvu zrakového nervu. Protože papilla n. optici postrádá nervové buňky, a tedy i fotoreceptory, obraz, který na tuto plošku sítnice dopadá, nemůžeme vnímat – z tohoto důvodu se označuje též jako slepá skvrna. Protože neslouží vnímání zraku, vstupují do sítnice přes centrální oblast papily arteria et vena centralis retinae, jejichž větve zajišťují výživu vnitřních vrstev sítnice.

2.2.5 Fovea centralis

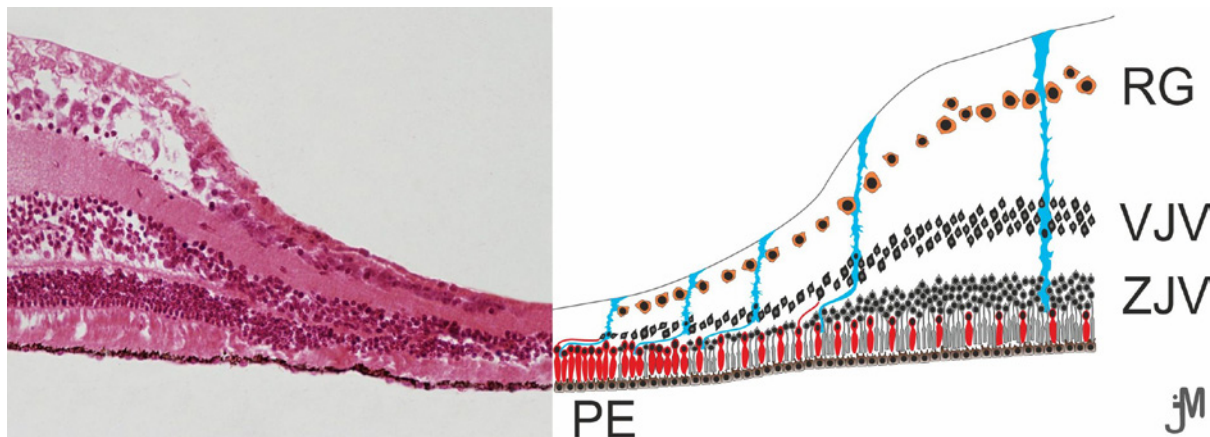
Druhá oblast sítnice s odlišnou mikroskopickou stavbou má žlutozelené zabarvení, a označuje se proto jako žlutá skvrna – **macula lutea**. Tato okrouhlá oblast o průměru zhruba 5,5 mm se nachází na zadním pólu bulbus oculi (obr. 2.4, 2.9) a její zabarvení je podmíněno karotenoidy luteinem a zeaxantinem (20). Zatímco lutein se vyskytuje v celé sítnici, jeho derivát zeaxantin se hromadí právě v oblasti macula lutea. Oba pigmenty pohlcují modré světlo (380–450 nm) a svým antioxidačním působením ochraňují světločivné elementy. Uprostřed makuly se sítnice jamkovitě prohlubuje a toto vhloubení o průměru 1,5 mm utváří centrální jamku – **fovea centralis**. Tato oblast je umístěna v zorné ose oka, a představuje tedy nejdůležitější místo pro vidění (21). Z fotosenzitivních buněk fovea centralis obsahuje převážně čípky, jež obstarávají barevné vidění. Bipolární a gangliové buňky, s nimiž jsou zde umístěné čípky spojeny, jsou odsunuty stranou, aby nestínily, a fotony dopadají přímo na čípky. Tím sítnice získá charakter jamky – uprostřed je stěna sítnice nejtenčí, zatímco okraje jsou navýšeny, čímž vzniká ohraničující val. Uvedeným odkloněním 2. a 3. neuronu (a asociovaných interneuronů) se axony čípků prodlužují. Maximální délky až 350 µm dosahují v oblasti fovea centralis axony čípků, tyčinek i vláken Müllerových buněk (22). Vlákná jsou uspořádána paralelně a jsou podkladem Henleovy vrstvy. Müllerovy buňky zde svým tvarem připomínají písmeno Z



Obr. 2.8 Výstup zrakového nervu

Oblast výstupu nervových vláken gangliových buněk přes sítnici se označuje jako papilla n. optici. Vyznačená úsečka nad touto oblastí sítnice odpovídá oblasti slepé skvrny, neboť zde mizí původní laminární uspořádání a retina zde postrádá fotoreceptory a další nervové buňky. Velikost úsečky je 1,4 mm; struktury na histologickém řezu jsou vždy o něco menší než v živém organismu v důsledku dehydratace tkáně. Uprostřed situované krevní cévy představují a. et v. centralis retinae a jejich větve. Postupně, zhruba trojnásobné, rozšíření n. opticus vzniká postupnou myelinizací jeho nervových vláken. Patrný je též přechod zevních vrstev oka (skléry a cévnatky) na povrch n. opticus. R – retina, S – skléra; cévnatka je patrná podle pigmentovaného vaziva; barvení hematoxylin-eozin. (autorem obrázku je Jaroslav Mokry)

(obr. 2.9). Aby nedocházelo ke ztrátě cenné zrakové informace z této oblasti, přepojuje se každý fotoreceptor na jednu bipolární buňku. Střední část fovey, která neobsahuje žádné krevní cévy, tzv. foveální avaskulární zóna o průměru 400–500 µm, je závislá na difuzi živin z okolí a zejména kapilár z přilehlé cévnatky (resp. její l. choriocapillaris). Uvnitř jamky je foveola (průměr cca 350 µm) tvořená výhradně čípkami, které jsou zde velmi štíhlé. Vedle nich se zde vyskytují již jen výběžky Müllerových buněk a proti sklívci je tato oblast kryta bazální laminou. V samotném středu této oblasti, označované jako umbo (průměr méně než 200 µm), jsou čípky hustě nakupené, takže je tu dosaženo největší hustoty těchto buněk. Tomu odpovídá i výraznější pigmentace přilehlých epitelových buněk. Čípky zde dosahují průměru jen 1,5 µm – těmito rozměry je omezena zraková ostrost oka člověka. Políčko maximálního rozlišení tak dosahuje pouze tří prostorových stupňů zrakového pole. Mimo tuto oblast zraková ostrost klesá (je 5–10× nižší) a v periferních částech sítnice se ještě více snižuje. Na tomto jevu se pochopitelně podílí i konvergence signálů, která je v periferních partiích sítnice výraznější.



Obr. 2.9 Fovea centralis

V místě nejostřejšího vidění je v sítnici patrné vhloubení v důsledku redukce vrstev sítnice. Levá část obrázku zachycuje mikrofotografii centrální jamky; pravá část schematicky zachycuje uspořádání klíčových elementů. V nejtenčím místě zůstává patrná vrstva pigmentového epitelu (PE). Vrstvu segmentů uprostřed jamky tvoří výhradně čípky (znázorněny červeně); tyčinky (šedě) se objevují až od určité vzdálenosti a laterálně jich přibývá. Z jádrových vrstev uprostřed jamky zůstává pouze zevní jádrová vrstva (ZJV). Vnější jádrová vrstva (VJV) a vrstva retinálních gangliových (RG) buněk je posunuta stranou, a tak světlo dopadá přímo na čípky. Díky tomuto uspořádání jsou výběžky Müllerových buněk (modře) zalomeny tak, že připomínají tvar písmena Z. (autorem obrázku je Jaroslav Mokry)

2.2.6 Pigmentový epitel sítnice

Pigmentový epitel kryje zevní povrch sítnice a nasedá na Bruchovu membránu cévnatky (obr. 2.6). Je uspořádán jako jednovrstevný kubický epitel. Na plošném preparátu vykazují epitelové buňky hexagonální uspořádání. Mezi membránami sousedních buněk jsou spojovací komplexy. Těla obsahují kulatá jádra s převahou euchromatinu a výrazným jadérkem. V cytoplazmě se nachází Golgiho aparát a četné mitochondrie; hladké endoplazmatické retikulum je dobře rozvinuto, zatímco zrnité endoplazmatické retikulum nemá četné cisterny. Na apikálním povrchu se nacházejí drobné mikrokly a delší cytoplazmatické výběžky, které se zasouvají mezi přilehlé zevní segmenty tyčinek a čípků. Do cytoplazmatických výběžků přestupují z apikální cytoplazmy vřetenitá granula melaninu, aby opticky izolovala zevní segmenty světločivných buněk od sousedních segmentů. Nejvíce melaninu obsahuje apikální cytoplazma. Délka výběžků a množství granulí, která obsahují, vykazují retinomotorické pohyby (dobře vyvinuté u nižších živočichů) – ve tmě se zkracují, aby se granula se vrátila do cytoplazmy, zatímco při osvětlení se prodlužují, aby chránily světločivné segmenty (23). Bazální plazmalem pigmentového epitelu vybíhá proti bazální membráně četnými záhyby, které jsou podkladem rozvinutého bazálního labyrintu.

Řádná funkce pigmentového epitelu je nezbytnou podmínkou pro správnou funkci celé sítnice a vidění (24).

Pigmentový epitel zastává několik úloh:

- První z nich je melanogeneze, produkce tmavého pigmentu melaninu, který absorbuje světlo. Rovnoměrná výstelka zevního povrchu sítnice pigmentovým epitelem vytváří z vnitřka oka černou komoru, přičemž brání odrazu světla. Izolace zevních segmentů tyčinek a čípků byla zmíněna výše. Melanin má též protektivní roli pro svou schopnost vázat kovy a odstraňovat reaktivní kyslíkaté radikály.
- Úzký kontakt mezi apikálními výběžky cytoplazmy epitelu a zevními segmenty tyčinek a čípků umožňuje fagocytovat opotřebované membránové disky a recyklovat jejich komponenty. Současně zprostředkovává regeneraci fotopigmentu zevního segmentu produkcí retinalu, aldehydu vitaminu A. Enzymatickou výbavou hladkého endoplazmatického retikula konvertuje *all-trans*-retinal získaný z fotoreceptorů na *11-cis*-retinal, který dodává zpět fotosenzitivním buňkám.
- Produkci růstových a imunomodulačních faktorů a sekrecí ATP podporuje funkci optické sítnice.
- Souvislý epitel s utěsněnými spoji je podkladem zevní hematoretinální bariéry (viz dále) a současně reguluje transport iontů.

2.2.7 Nervové buňky sítnice

Tyčinky

Tyčinky (obr. 2.6) jsou fotosenzitivními buňkami s velkou citlivostí na světlo, neboť dokážou detekovat jediný foton. Obsahují fotopigment rhodopsin, který zaznamenává pouze intenzitu světla. Tyčinka tak zajišťuje vidění i za šera (skotopické vidění). Vyskytují se proto zejména v periferní sítnici a svým počtem zhruba 20× převyšují množství čípků. V sítnici lidského oka se vyskytuje asi 92 milionů tyčinek. V nervové sítnici představují spolu s čípkami první neuron zrakové dráhy. Morfologicky jsou oba tyto typy buněk klasifikovány jako unipolární neurony, a to kvůli svému výběžku, který má charakter axonu, jenž odstupuje z těla buňky prostřednictvím odstupového kuželu. Axon tyčinek se synapticky přepojuje na bipolární a horizontální buňky prostřednictvím axonové terminály kulatého tvaru, tzv. sferuly. Neuromediátorem tyčinek je glutamát. Celá buňka má protáhlý vzhled a běžně dosahuje délky zhruba 50 μm při šířce 2–5 μm . Tělo buňky obsahuje buněčné jádro a zajišťuje syntézu látek. Díky velkému množství fotosenzitivních buněk jsou jejich jádra v sítnici uspořádána ve více řadách uvnitř zevní jádrové vrstvy. Cytoplazmatický výběžek tyčinky protilehlý axonu má složitou stavbu a tvoří jej vnitřní a zevní segment. Vnitřní segment má bohatší výbavu včetně protáhlých mitochondrií, polysomů, Golgiho aparátu, bohatého zrnitého endoplazmatického retikula, glykogenových partikulí a bazálního tělíska se žíhanou nožkou. Z bazálního tělíska pokračuje primární řasinka, jejíž distální část se rozšiřuje v zevní segment, přičemž primární cilie postrádá centrální dvojici mikrotubulů. Adhezni kontakty na povrchu vnitřního segmentu fixují fotoreceptory k distálním výběžkům Müllerových buněk. Zevní segment vypadá jako krátká tyčka a vznikl modifikací primární řasinky. Tato část slouží k detekci fotonů, jež jsou zachyceny fotopigmentem rhodopsinem na povrchu oploštěných a paralelně uspořádaných membranózních disků, které jsou v počtu více než tisíc disků seřazeny uvnitř cytoplazmy. Membranózní disky vznikají opakovaným zprohýbáním plazmalemy poblíž spojovacího úseku a při distálním posunu se od membrány oddělují. Po dosažení koncové části jsou uvolněny a následně fagocytovány přilehlým pigmentovým epitelem. Tyčinky mají velmi efektivní systém, který jim umožňuje obnovu opotřebovaných disků. Celý zevní segment, v němž detekce světla probíhá, se obmění během asi 10 dnů; každý den se jich v jedné tyčince opotřebuje a nově vytvoří zhruba devadesát (2). Fagocytóza disků je soustředěna do ranních hodin (25).

Čípky

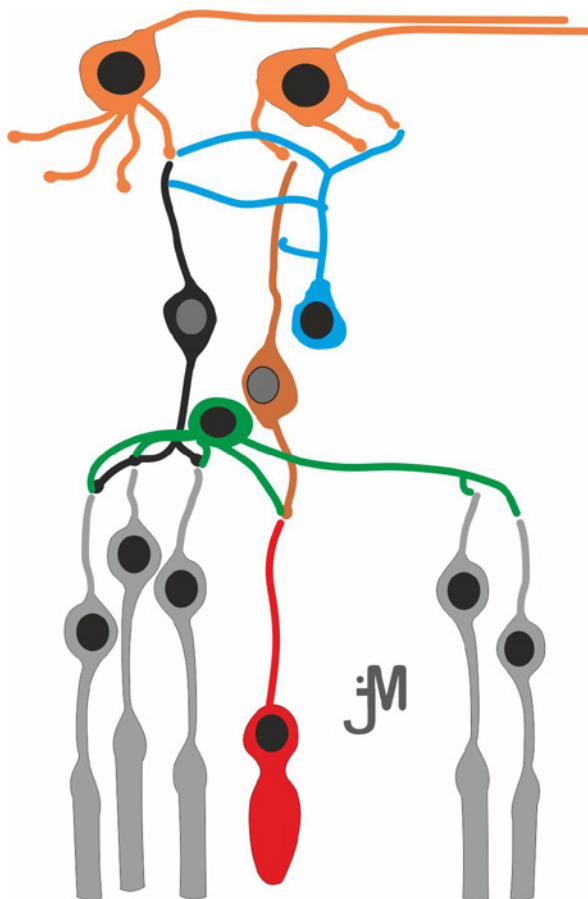
Druhým typem fotosenzitivního neuronu sítnice jsou čípky (obr. 2.6B a C). Čípky nejsou tak citlivé na světlo jako tyčinky, zato však umožňují barevné vnímání. V sítnici jsou tyčinky a čípky vzájemně paralelně uspořádány v jedné vrstvě. Díky malé šířce fotoreceptorů je jejich denzita v sítnici vysoká. Čípky jsou soustředěny především do centrální sítnice, je jich však méně než tyčinek, asi 4,6 milionů. Desetina všech čípků sítnice je soustředěna do oblasti centrální jamky. Od tyčinek se čípky liší kuželovým tvarem distálního výběžku – obecně jsou čípky kratší a širší (průměr 5–8 μm) než tyčinky. Avšak foveální čípky jsou delší a svou cylindrickou morfologií více připomínají tyčinky (22). Celková délka foveálních čípků (od vrcholu zevního segmentu po jejich pedikl) díky prodlouženým axonům činí až 500 μm , a tak se jedná o nejdelší fotosenzitivní buňky v sítnici. Membranózní disky v zevním segmentu přetrvávají jako invaginace cytoplazmatické membrány, tj. zůstávají s ní spojené jako její součást. Novotvořené disky jsou větší než disky nad nimi. Toto postupné zužování přispívá ke kuželovitému tvaru zevních segmentů u čípků. Čípky nedokážou své struktury obměňovat tak efektivně jako tyčinky a obměna fotosenzitivní části trvá mnohem déle. K fagocytóze membranózních disků u nich dochází v noci (25). Membranózní disky čípků obsahují fotopigment iodopsin, který vzniká vazbou fopsinu na retinal.

Každý ze tří druhů iodopsinů má odlišnou citlivost k jiné vlnové délce světla v oblasti červeného, zeleného a modrého spektra (26) a označují se jako L-, M- a S-čípky. U člověka se vyskytují v sítnici tyto tři druhy čípků způsobené přednostně k vnímání těchto barev, a barevné vnímání člověka je tedy trichromatické – barvy vnímáme podle míchání signálů těchto tří základních barev.

Prostřednictvím svého axonu se čípky napojují na bipolární a horizontální buňky tyčinek receptorovým zakončením označovaným jako pedikl. V presynaptickém elementu obsahuje váčky s acetylcholinem. Pedikl čípků je větší než sferula tyčinek a slouží k tvorbě synapsí s dalšími elementy.

Bipolární buňky sítnice

Bipolární neurony představují druhý neuron zrakové dráhy. Mají úlohu interneuronu sítnice, který přepojuje signál z fotosenzitivních (a horizontálních) buněk na gangliové (a příp. amakriní) buňky. Na tělo bipolárního neuronu nasedá jeden dendrit a jeden neurit (axon), přičemž neurit je mnohem delší než dendrit a měří okolo 30 μm . Jádra buněk jsou kulatá až oválná, nápadná svým



Obr. 2.10 Základní typy neuronů sítnice a jejich zapojení

Tři neurony zrakové dráhy tvoří fotoreceptory, bipolární buňky a gangliové buňky. Fotoreceptory jsou nejpočetnější a jsou zastoupeny tyčinkami (šedě) a čípky (červeně). Jeden typ bipolárního neuronu (černě) přepojuje signál z tyčinek; trpasličí bipolární buňka (hnědě) přepojuje čípek. Gangliové buňky sítnice jsou projekčními neurony, jejichž axony odvádějí zpracované informace ze sítnice do zrakového centra. Aktivitu těchto neuronů upravují další dva interneurony. Horizontální buňka (zeleně) vysílá výběžky do zevní plexiformní vrstvy, kde sbírá informaci od fotoreceptorů a kontaktuje i dendrity bipolárních buněk. Amakrinní buňka (modře) kontaktuje ve vnitřní plexiformní vrstvě axony bipolárních neuronů a dendrity gangliových buněk.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokry)

heterochromatinem. Přestože základní učebnice histologie (např. 2) je definuje jako jeden typ buňky, ve skutečnosti podle funkčního zapojení lze mezi bipolárními buňkami identifikovat více typů buněk. Např. v sítnici myši se podle Eulera et al. (27) nachází 13 odlišných typů bipolárních neuronů; pozdější práce (28) dokonce

rozlišuje 15 typů bipolárních buněk. Tyto buňky se liší svým zapojením: dendritickou morfologií podle toho, jaký typ a počet fotosenzitivních buněk kontaktují, přičemž se liší i uspořádáním telodendrií v různých částech (strata 1–5; S1–S5) vnitřní plexiformní vrstvy. Bipolární buňky se liší i imunocytochemicky expresí svých membránových markerů. Jeden typ bipolárního neuronu přepojuje signál z tyčinek; ostatní jsou vázány na čípky – ty potom mohou kontaktovat buď více fotoreceptorů, nebo vázat jen jeden čípek (obr. 2.10) – tzv. trpasličí bipolární buňky, jak je typické pro oblast fovea centralis (název trpasličí buňky odráží skutečnost, že tento typ neuronu tvoří mnohem menší dendritické a axonální větvení než buňky propojující více fotoreceptorů). Podle polarity své odpovědi na osvětlení se bipolární buňky čípků funkčně rozdělují na zapínací („ON“) a vypínací („OFF“) bipolární buňky. OFF buňky se synapticky přepojují v zevní části vnitřní plexiformní vrstvy, zatímco ON buňky formují své terminály ve vnitřní části této vrstvy. Spojení různých bipolárních buněk s dalšími elementy vytváří v sítnici stereotypní motivy zapojení, které generují odlišné odpovědi a usnadňují zpracování zrakové informace.

Horizontální buňky

Perikarya horizontálních buněk se nacházejí při vnějším okraji zevní jádrové vrstvy a pro vysoké zastoupení euchromatinu se velká jádra těchto buněk jeví světlejší. Takto mají výborný přístup k axonům světločivných buněk, jejichž aktivitu modulují změnou svého membránového potenciálu. Název buňky je odvozen od horizontálního a paralelního průběhu s laminárním uspořádáním sítnice – tělo i výběžky tohoto interneuronu jsou protažené a uspořádány kolmo k průběhu světločivných a bipolárních buněk (obr. 2.10). Dendrity sbírají informaci o osvětlení světločivných buněk. Receptivní pole je mnohem větší než délka výběžků horizontálních buněk, protože tyto buňky se vzájemně propojují pomocí komunikačních mezibuněčných kontaktů typu gap junction (nexus). Axony se větví a formují synapse s dendrity bipolárních buněk, k nimž přivádějí informace z velkého počtu fotoreceptorů. Jedná se o GABAergní neurony (tj. produkujících neuromediátor gama-aminomáselnou kyselinu), které svým propojením interagují a regulují vstupy z více fotoreceptorů (29). Působí inhibičně a zajišťují, že se podráždění po dopadu světla omezí jen na osvětlenou oblast a brání šíření do okolí, tj. sousední bipolární buňky podléhají útlumu, a tak se podílejí na schopnosti rozlišovat kontrast prostřednictvím laterální inhibice, která umožňuje zdůraznění kontrastu. Rovněž umožňují přizpůsobit vnímání světla

jasným i tlumeným podmínkám. Největší zastoupení horizontální buněk se vyskytuje v centrálních částech, zatímco v periferní sítnici klesá jejich hustota na poloviční hodnoty.

Amakrinní buňky

Amakrinní buňky jsou dalším interneuronem sítnice. Jedná se vůbec o nejrozmanitější buněčný typ sítnice, neboť bylo popsáno více než 40 typů těchto buněk. Většina z nich je anaxonním neuronem. Indentovaná perikarya těchto buněk obsahují heterochromatin, leží při vitreální části vnitřní jádrové vrstvy, tj. poblíž vnitřní plexiformní vrstvy, do níž vysílají své dendrity (obr. 2.10), které interagují s axony bipolárních neuronů, dendrity jiných amakrinních buněk a retinálních gangliových buněk, jejichž funkci moduluje, a tak ovlivňují výsledné zpracování intraretinálních signálů. Délkou svých dendritů se vzájemně amakrinní buňky liší a vykrývají plochu o průměru 70–350 μm . Většina amakrinních buněk je inhibičním neuronem (jejich neuromediátorem je nejčastěji GABA nebo glycin; 27). Při zpracování vstupu v rámci receptivních polí zprostředkují interakce mezi „ON“ a „OFF“ synaptickými centry a účastní se např. při zvýšení kontrastu a detekci pohybu. Amakrinní buňky jsou nejodolnějším typem nervových buněk v sítnici.

Interplexiformní buňky

Mezi buňkami v sítnici totiž jsou přítomny ještě tzv. interplexiformní buňky, které vzájemně propojují obě plexiformní vrstvy (30). Mají úlohu interneuronu, který tvoří synapse s amakrinními buňkami, ale i s horizontálními a bipolárními buňkami. Naopak žádné synapse nevytvářejí s gangliovými buňkami ani tyčinkami a čípky. Zřejmě regulují citlivost sítnice, upravují laterální inhibiční efekt zprostředkovaný horizontálními buňkami a hodnocení kontrastu bipolárními neurony. U makaka se vyskytují dva typy těchto buněk (31): jeden vykazuje pozitivitu na tyrozinhydroxylázu (tj. produkuje katecholaminy) a druhý obsahuje inhibiční neurotransmiter GABA.

Gangliové buňky sítnice

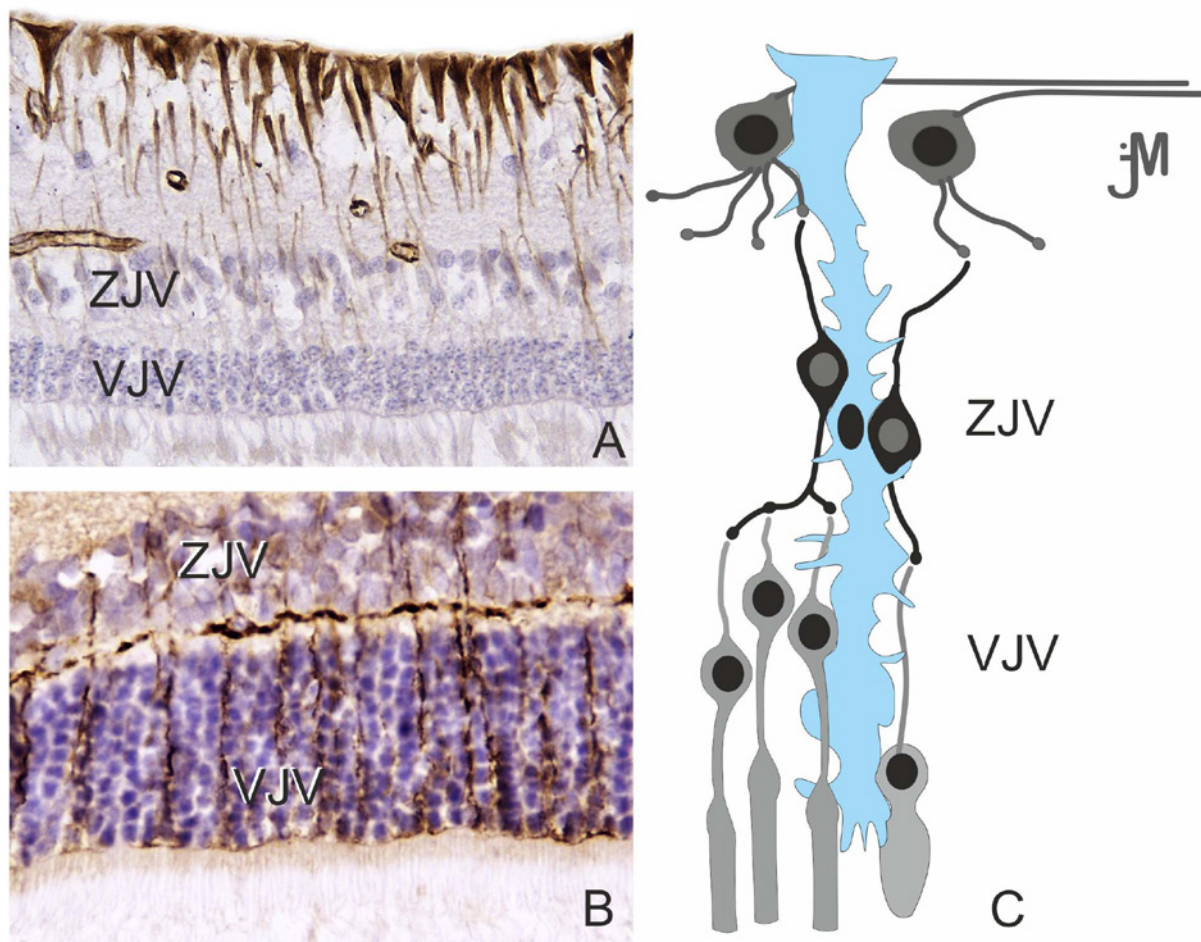
Retinální gangliové buňky podle morfologie charakterizujeme jako multipolární neurony. V zapojení do zrakové dráhy se jedná o třetí neuron sítnice, který vykonává roli projekčního neuronu, tj. odvádí zpracované informace ze sítnice do CNS. Ze všech neuronů sítnice mají nejobjemnější tělo, které dosahuje velikosti 10–30 μm , a proto je označujeme jako gangliové buňky. Jádro obsahuje excentricky uložené jádérko. Největší koncentrace

gangliových buněk se vyskytuje v blízkosti fovea centralis (kde leží v 5–7 vrstvách), zatímco v periferní sítnici jsou gangliové buňky rozloženy v jediné vrstvě. Gangliové buňky integrují informaci, kterou obdrží přes bipolární (a horizontální) buňky; jejich výstup je ovlivňován amakrinními buňkami. Jako jediné neurony sítnice gangliové buňky generují vzruchy, které se šíří jako akční potenciál nervovými vlákny do n. opticus a následně do vizuálních center CNS. Existuje zhruba 20 typů těchto buněk. V sítnici člověka jsou nejlépe morfologicky rozpoznatelné dva typy gangliových buněk, parvocelulární (malé neboli P) a velké (magnocelulární, neboli M) buňky. Parvocelulární buňky jsou převažujícím typem (80 %) gangliových buněk, mají malé receptivní pole a vedou barevnou informaci z čípků situovaných ve fovea centralis, která je důležitá pro detailní obraz a jeho kontrast. Magnocelulární buňky tvoří zhruba 10 % gangliových buněk. Ze sítnice sbírají informace z velkých receptivních polí, neúčastní se přenosu barevného obrazu, ale vedou informace o pohybu a jsou důležité pro prostorové vidění. Postnatálně gangliové buňky ztrácejí schopnost regenerovat svůj axon a jsou velmi citlivé na poškození (např. při rozvoji glaukomu). Méně než 1 % retinálních gangliových buněk obsahuje fotopigment melanopsin (32); tato subpopulace je tak schopna (na rozdíl od většiny gangliových buněk sítnice) detekovat osvětlení. Představují tedy třetí typ fotosenzitivních buněk sítnice. Vyskytují se především v zevních částech sítnice. Melanopsin detekuje především krátkovlnné viditelné spektrum světla a jeho největší citlivost spadá do oblasti modré barvy. Neurity těchto fotosenzitivních retinálních gangliových buněk předávají informaci o svitu modrým světlem do nc. supraopticus a formují tractus retinohypothalamicus. Jedná se o starý systém regulující cirkadiánní rytmus.

2.2.8 Podpůrné buňky sítnice

Müllerovy buňky

Müllerovy buňky představují hlavní typ podpůrných, tj. gliových buněk v sítnici. Mají cylindrickou morfologii a prostupují 8 z 10 vrstev sítnice (obr. 2.6, 2.11). Svými koncovými výběžky vytváří zevní a vnitřní hraniční vrstvu. V oblasti své báze jsou sousední podpůrné buňky spojeny systémem adherentních spojení typu zonulae adherentes. Bazální výběžky se květákovitě větví a často je perforují nemyelinizovaná vlákna odstupující z retinálních gangliových buněk. Oproti sklivci jsou báze Müllerových buněk odděleny bazální laminou, která je součástí m. limitans interna. Ve vnitřní ohraničující



Obr. 2.11 Müllerovy buňky

Podpůrné buňky sítnice vykazují sloupcovité uspořádání. Jejich výběžky znázorněné pomocí imunoperoxidázové detekce vimentinu (hnědě) jsou zachyceny na šikmém řezu při vnitřním povrchu sítnice. A. Bazální výběžek poblíž sklivce je nejširší. Müllerovy buňky jsou uspořádány kolmo k vrstvám sítnice. Detekce rovněž zachytla v zevní plexiformní vrstvě průsvity kapilár. B. Průběh výběžků Müllerových buněk zevními vrstvami sítnice znázorňuje výraznější pozitivitu při vnitřní okraji zevní plexiformní vrstvy, zatímco ve vnější jádrové vrstvě (VJV) a zevní jádrové vrstvě (ZJV) jsou jejich výběžky tenké. Jádra obarvená hematoxylinem znázorňují jádrové vrstvy. C. Müllerova buňka (modře) vykazuje v sloupcové uspořádání a svými výběžky je v kontaktu s ostatními nervovými buňkami sítnice, jejichž činnost podporují. Tělo a jádro je umístěno ve VJV; koncové výběžky formují membrana limitans interna et externa.

(autorem obrázku je Jaroslav Mokřý)

vrstvě jsou štíhlé apikální výběžky sousedních Müllerových buněk, příp. přilehlých tyčinek a čípků spojeny pomocí zonulae adherentes. Jádra Müllerových buněk se potom nacházejí ve vnitřní jádrové vrstvě. Müllerovy buňky mají poměrně hodně členitý tvar a svými výběžky jsou v kontaktu s mnoha dalšími neurony sítnice, jež kryjí. Pro neurony zajišťuje tento podpůrný element vhodné mikroprostředí včetně iontové rovnováhy (včetně draslíku a pH), metabolické podpory

a zabraňují též šíření neuromediátorů mimo synapse (kryjí synapse a obsahují transportéry, které vychytávají molekuly neurotransmiterů jako glutamát a GABA, jež nebyly vázány receptory postsynaptické membrány). Vedle nervových buněk svými výběžky též obemykají kapiláry a participují na vytváření hematoretinální bariéry. Těmito svými funkcemi Müllerovy buňky nejvíce připomínají astroglie. Předpokládá se, že všechny tyto buňky mají společný původ (jsou odvozené aktivitou

stejně neurální kmenové/progenitorové buňky) podobně jako buňky korových sloupců neokortexu. Müllerova buňka v tomto sloupcovém uspořádání má ústřední roli, a představuje tak nejmenší funkční jednotku sítnice, které se v sítnici člověka paralelně opakují (u člověka se v sítnici vyskytuje zhruba 10 milionů těchto sloupcových jednotek). Vedle mechanické funkce, již tyto protáhlé elementy zajišťují strukturní stabilizaci retiny, se podílejí také na přenosu světla napříč sítnicí. Cytoplazma hlavních výběžků obsahuje paralelně uspořádaná vlákénka a minimum mitochondrií, které by průchod světla svou difrakcí rušily. Svými optickými vlastnostmi snižují rozptyl a lom světla, a fungují tak jako účinné světlovody či optická vlákna přivádějící světlo až k fotosenzitivním buňkám, neboť jsou uspořádány ve směru šíření světla a prostupují sítnicí (33). Müllerovy buňky jsou schopny produkovat růstové faktory; tvorbou VEGF (vaskulárního endotelového růstového faktoru) za hypoxických podmínek zvyšují prostupnost kapilár sítnice a navozují vazogenní edém. Produkují glutamin, který se uplatňuje jako prekurzor neuromediátoru, glutathion, který se uplatňuje jako antioxidant, a další faktory vč. neurotrofických přímo nebo prostřednictvím extracelulárních váčků, jimiž podporují činnost fotoreceptorů a dalších neuronů a jejich výběžků, jež svými membránami obklopují (34).

Astrocyty

Makroglie je v sítnici vedle Müllerových buněk zastoupena též astrocyty. V sítnici je astroglie soustředěna do vrstvy gangliových buněk a nervových vláken (obr. 2.7C a D). U člověka lze v sítnici rozpoznat dva hlavní morfologické typy, z nichž protáhlé buňky (fibrilární astrocyty) se vyskytují mezi axony gangliových buněk, zatímco astrocyty ve vrstvě gangliových buněk mají spíše hvězdčovitou morfologii a připomínají více plazmatické astrocyty. V sítnici myši a potkanů se vyskytují plazmatické astrocyty. V CNS je astroglie svými výběžky propojena do složité trojrozměrné sítě. Podobně i v sítnici se astrocyty propojují komunikačními kontakty typu gap junction (nexus) nejen vzájemně, ale i s výběžky Müllerových buněk, což umožňuje vzájemné funkční propojení podpůrných buněk participujících na strukturální organizaci sítnice. K nejdůležitějším funkcím, které astrocyty zastávají (35), patří metabolická podpora nervových buněk sítnice (zahrnující udržování tkáňové homeostázy vč. homeostázy / rovnovážného stavu neuromediátorů, participaci na metabolismu glukózy, vykonávání neuroprotektivních, příp. i neurotoxických účinků, eliminaci škodlivých lá-

tek, produkci antioxidantů a indukci hematoretinální bariéry). Při poškození tkáně reagují astrocyty astroglíózou, kdy ztlustí své tělo, zmnoží, prodlouží a zesílí cytoplazmatické výběžky. Tato reorganizace cytoskeletu se projeví zvýšenou expresí intermediárních filament včetně gliálního fibrilárního kyselého proteinu (GFAP), vimentinu i nestinu. Reaktivace astrocytu je z počátku prospěšná zvýšením metabolické aktivity a zesílením antioxidantního účinku. Při dlouhodobém průběhu však převládnu nepříznivé dopady, které prohlubují poškození tkáně (zejména ovlivněním nervových buněk a endotelu krevních kapilár, omezením tkáňové reparace, prohloubením prozánětlivého stavu a aktivací mikroglie).

Mikroglie

Mikroglie je dalším podpůrným elementem sítnice, který představuje jen 0,2 % všech buněk sítnice. V sítnici dospělých jedinců se mikroglie vyskytuje v obou plexiformních vrstvách (17), zatímco v zevní jádrové vrstvě se téměř nevyskytuje. Tato distribuce odráží zapojení mikroglie do synaptogeneze a synaptického prořezávání (pruning) za vývoje. Morfologicky lze rozlišit dva základní typy mikroglie: Klidová mikroglie má drobné a oploštěné tělo a četné krátké výběžky – tento typ je zapojen do udržování tkáňové homeostázy a clearance a monitoruje stav nervových buněk. Ameboidní mikroglie představuje typ zapojený do úklidových reakcí včetně eliminace synapsí, axonů nebo pohlcení celých buněk či jejich zbytků (36, 37).

Oligodendroglie

Oligodendrocyty se v sítnici člověka za normálních okolností nevyskytují (viz embryologie výše) a jsou vázány pouze na zrakový nerv. Pokud k myelinizaci ve vrstvě nervových vláken sítnice přece jen dojde (asi u 1 % případů), ztrácí tato tkáň průhlednost a zřejmě odráží abnormální stav spojený s myopií a amblyopií 1 (38).

2.2.9 Progenitorové a kmenové buňky sítnice

V souvislosti s regenerací sítnice se v této tkáni nejčastěji zmiňuje existence progenitorových buněk, neboť většina prací není schopna doložit dlouhodobou sebeobnovu těchto buněk, která je rysem kmenových buněk. Multipotentní progenitorové buňky, které jsou schopné generovat nervové i gliové buňky, byly v dospělé sítnici prokázány v několika oblastech. Ze slepé sítnice lze tyto

buňky získat z pigmentového epitelu duhovky i řasnatého tělesa (39). Typickými markery těchto progenitorů jsou znaky Pax6 a vimentin; nestin se pak vykytuje pouze v ojedinělých buňkách vnitřní vrstvy. Po disociaci epitelových buněk tyto progenitorové buňky v kultivačním médiu obohaceném o bazický fibroblastový růstový faktor 2 (FGF2) odpovídají proliferaci a tvoří mnohobuněčné útvary podobné neurosférám (které vznikají proliferací neurálních kmenových buněk izolovaných z CNS); postupem času, jak se uvnitř hromadí nezralé buňky, sféry ztrácejí pigment.

Mezi buňkami pigmentového epitelu řasnatého tělesa se vzácně nacházejí klidové progenitory, které lze *in vitro* expandovat (40). Tyto buňky při kultivaci produkují pigmentové kolonie (sféry). U progenitorových buněk izolovaných z této oblasti byla prokázána jejich multipotence. Sféry totiž obsahují jak nezralé (nestin⁺) buňky, tak neurony, astroglie, ale i tyčinky a např. Müllerovy buňky.

Nedávno se podařilo ze stejné oblasti pomocí FGF2 a kultivace buněk při nízké denzitě (20 buněk na 1 μ l) izolovat buňky, jež vytvářejí klonální sféry (41), a proto je autoři označili jako kmenové buňky sítnice (retinal stem cells) nebo kmenové buňky odvozené z epitelu řasnatého tělesa (ciliary epithelium-derived stem cells). Jedná se o homogenní populaci buněk, které jsou schopny sebeobnovy a jsou multipotentní – vedle neurálních buněk produkují i buňky pigmentového epitelu. Z těchto buněk se tvoří tři typy progenitorů, které produkují sféry lišící se procentuálním zastoupením pigmentových buněk a jejich rozmístěním. Centrálně pigmentované sféry odpovídají časným progenitorům, které jsou schopny intenzivně proliferovat a generovat velká množství buněk pigmentového epitelu. Výrazně málo pigmentované sféry pak představují zbylé dva typy generované pozdními progenitory.

Subpopulace Müllerových buněk rovněž obsahuje progenitorové buňky. Svou protáhlou morfologií připomínají Müllerovy buňky radiální glii neurální trubice, která je rovněž považována za progenitorovou buňku CNS. Müllerovy buňky exprimují markery kmenových buněk, jimiž jsou např. nestin, CD44, Sox2, Pax6 a Chx10 (34, 42, 43). Po poranění sítnice proliferují a produkují různé buňky sítnice včetně fotoreceptorů; v důsledku proliferativní vitreoretinopatie jsou však Müllerovy buňky směřovány k reparačnímu procesu, jehož výsledkem je glióza (34, 44). *In vitro* Müllerovy buňky odpovídají na stimulaci FGF2 a tvoří neurosféry, z nichž vznikají nervové buňky, astroglie i oligodendroglie (45).

2.2.10 Hematoretinální bariéra

Hematoretinální bariéra (HRB) je součástí hematookulární bariéry. HRB zahrnuje soubor kontrolních systémů udržujících stálost vnitřního prostředí nervové sítnice a optimální podmínky pro vnímání světla a zpracování zrakové informace. HRB je výsledkem komplexní interakce mezi nervovou tkání sítnice, krevními cévami a dalšími oddíly oka. Vlastní HRB má dvě součásti, zevní a vnitřní (24). Vnitřní HRB se utváří na úrovni krevních cév sítnice. Hlavní složkou je těsné spojení (zonula occludens, tight junction) mezi endotelovými buňkami krevních cév, které brání volnému prostupu mezibuněčnými štěrbinami – omezují prostup hydrofilních látek a odpadních látek z krevní plazmy do sítnice. Nejde však o statickou bariéru, neboť endotelové buňky jsou vybaveny specifickými transportními mechanismy, které umožňují ze sítnice odstraňovat endogenní hydrofilní molekuly včetně metabolitů neuromediátorů. Efluxní transportéry participující na detoxikaci sítnice jsou umístěny na luminální i abluminální membráně endotelu. Zevně od bazální membrány endotelu vykrývají povrch cév výběžky astrocytů formujících zevní perivaskulární gliovou membránu (membrana limitans gliae perivascularis; **obr. 2.7D**) a výběžky Müllerových buněk.

Dalším elementem, který stabilizuje kapiláry a významně ovlivňuje jejich prostupnost, jsou pericyty. Kapiláry sítnice mají ze všech tkání v těle největší zastoupení pericytů (na každou endotelovou buňku připadá jeden pericyt). Pericyty jsou zavzaty do vlastní bazální laminy, která může splývat s bazální laminou endotelu. Kvůli obsahu myofilament jsou schopny kontrakce a regulují tonus cév. Dále kontrolují integritu kapilár regulací složek těsných spojení mezi endotelovými buňkami. Současně se jedná o relativně nediferencované buňky schopné reparovat cévní stěnu; navíc jsou schopny navíc fagocytovat materiál, ale i secernovat složky extracelulární matrix. Mimo oblasti krevních cév je sítnice izolována souvislým utěsněním buněk výstelky pigmentového epitelu pomocí zonulae occludentes. Tato utěsněná vrstva spolu s Bruchovou membránou vytváří zevní HRB, která odděluje sítnici od fenestrovaných krevních kapilár lamina choriocapillaris cévnatky, jež zajišťují výživu zevní třetiny sítnice, která je bezcévná (**obr. 2.7B**). Zevní HRB reguluje transport živin k fotosenzitivním segmentům i odstraňování metabolitů ze sítnice. Pigmentový epitel jako součást HRB zajišťuje tkáňovou homeostázu, transport iontů a dalších látek (např. zprostředkuje transport glukózy k fotosenzitivním segmentům), ale

i imunologické privilegium, které chrání sítnici před nežádoucími dopady imunologické odpovědi. Pigmentový epitel zajišťuje aktivní transport iontů (např. v apikální membráně se vyskytuje sodíko-draslíková pumpa) skrz zevní HRB; v membráně exprimuje též transportéry typu MDR-1 (multi-drug resistance-1, označovaný též jako P-glykoprotein-1). Na apikální membráně se dále vyskytuje aquaporin 1 (AQ-1), který usnadňuje tok vody ze subretinálního prostoru napříč vrstvou pigmentového epitelu. Produkci VEGF, HGF (hepatocyte growth factor), PEDF (pigment epithelium-derived factor) a matrix (ových) metaloproteináz může pigmentový epitel modulovat těsná spojení a permeabilitu zevní HRB (24). Utěsněný epitel přechází z optické části sítnice na slepou část sítnice řasnatého tělesa a duhovky.

2.3 Stárnutí sítnice

Věkem podmíněné mikroskopické změny sítnice lze považovat za „fyziologické“. Hromadění nežádoucích změn ve tkáních při stárnutí se projevuje vyšší morbiditou stárnoucí populace. Sítnice není výjimkou. Snižuje se citlivost v oblasti skotopického vidění, jemného rozlišování, vnímání kontrastu i detekce pohybu. Morfologické změny se projevují na různých úrovních vč. světelné mikroskopie, ultrastruktury i úrovni molekulární a transkripční. K obdobným změnám jako u člověka (25) dochází i u dalších živočišných druhů (46–48). Nejvíce postižené jsou fotoreceptory (a to zejména čípky) a dále pigmentový epitel, který je zodpovědný za fagocytózu opotřebovaných membranózních disků. S věkem se prohlubují ztráty neuronů sítnice (neurony totiž podobně jako buňky pigmentového epitelu sítnice nejsou schopny zahájit nový buněčný cyklus). Tloušťka sítnice se věkem zmenšuje a stejně tak se ztenčují i vrstvy tvořené nervovými buňkami (25, 46–48). Jedna z teorií stárnutí praví, že stárnutí organismu je důsledkem stárnutí krevních cév, a tak i cévní zásobením sítnice vykazuje změny s následným dopadem na metabolismus a funkci buněk.

Věkem se v důsledku dlouhodobé expozice světelnému záření a fotooxidačnímu stresu snižují počty **fotosenzitivních buněk**. Zevní jádrová vrstva se ztenčuje, vzdálenosti mezi sousedními elementy se zvětšují a uspořádání buněk se rozvolňuje rozšiřováním perinukleární cytoplazmy. V buňkách se objevují pyknotická jádra. Vnitřní segmenty obsahují fagozomy a spletené mitochondrie, u nichž se pozorují změny i ztráty krist.

Zevní segmenty tyčinek a čípků vykazují disorganizaci membranózních disků, jejich fragmentaci i částečné ztráty a masivní vezikulaci. Paradoxně v tyčinkách věkem nárůstá počet disků, což patrně souvisí s poklesem fagocytózy v buňkách pigmentového epitelu sítnice (25). S věkem dochází k úbytku počtu disků v čípcích a k úbytku počtu čípků především v oblasti fovea centralis. Stárnutím se zevní jádrová vrstva sítnice ztenčuje a prohloubení centrální jamky se relativně snižuje. Zbývající čípky kompenzují ztráty okolních buněk svým rozšířením. Po 40. roce se ztráty zrychlují a doprovází je defekty ve vnímání barev a rozlišení modré a zelené.

Buňky **pigmentového epitelu** sítnice jsou postmitotické. Věkem jich ubývá, a zbývající buňky se proto postupně kompenzačně zvětšují, aby vykryly místo po ztracených buňkách, a tím se mění jejich tvar a velikost. Nároky na epitelové buňky jsou přitom enormní – za 70 let života musí pohltnout přes 300 bilionů membranózních disků. Fagocytóza a neúplná degradace disků a zevních segmentů i autofagie poškozených organel a bílkovinných agregátů vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu a zesíleným proteolytickým pochodům. Už od mladého věku se v cytoplazmě hromadí fagolysosomy a melanolysosomy. Lipofuscinová granula jsou patrná už od věku 10 let. Ve věku 40 let zaujímají asi 8 % objemu buňky a v 80 letech již 20 %; hromadění lipofuscinu přitom může vést až k dysfunkci buněk. Granula melaninu konjugují s granuly lipofuscinu – výsledný produkt se označuje jako melanolipofuscin a je projevem autofagocytózy melanosomů, jichž v cytoplazmě ubývá. Množství granul melaninu se tak věkem redukuje. Nejhuře jsou postiženy epitelové buňky v oblasti makula lutea, které strádají oproti periferní sítnici většími množstvími pigmentu stárnutí. Subretinální prostor obliteruje a epitelové buňky do něj vysílají husté apikální mikrokly. Připojení těchto výběžků k zevním segmentům fotoreceptorů však není tak pevné a rozvolňuje se. Dezorganizací záhybů bazálních cytoplazmatických výběžků dochází k rozšíření mezibuněčných prostor a k progresivním změnám v komplexu mezi retinálním epitelem a přilehlou **Bruchovou membránou**. Již ve 40 letech jsou epitelové pigmentové buňky plné odpadních produktů, které se snaží odstranit ven ze sítnice přes Bruchovu membránu. Ta se věkem mění, houstne, ztlusťuje, zvyšuje svou rezistenci, hromadí abnormální amorfni materiál, lipidy i granulární depozita. Mezi epitelem a Bruchovou membránou se hromadí drúzy a v pokročilém věku se objevují i kalifikace. Tyto projevy ovlivňují pigmentový epitel a jeho aktivní transport se věkem snižuje.

V důsledku ztrát fotoreceptorů klesá i počet nervových buněk, s nimiž se fotosenzitivní buňky synapticky propojují, včetně **bipolárních neuronů**. Zatímco do 35 let mizí asi jen 2 % těchto interneuronů, do 60 let ztrácíme už asi 20 % a mezi 70–100 lety zahrnuje úbytek již 27 % této populace (49). Obdobné změny jako redukci počtu buněk, jejich axonů a vakuolizaci neuroplazmy postihují i retinální **gangliové buňky**, které se za 70 let života mohou redukovat až o 50 % (a tím se snižuje i počet nervových vláken v n. opticus). Změny postihují i plexiformní vrstvy. Zatímco v mládí tvořily hustou síť, věkem se snižuje arborizace nervových výběžků a denzita jejich terminál, což vede k úbytku synapsí. Synaptická spojení zduřují, objevují se v nich fragmentace, hromadí se inkluze včetně lipofuscinu a dochází ke ztrátám synaptických váček.

Změny vykazují i podpůrné buňky sítnice. Koncové výběžky **Müllerových buněk** se rozšiřují. M. limitans externa ztlusťuje, ale dochází k jejím zlomům a lokálnímu přerušení její celistvosti. Výška Müllerových buněk klesá, neboť redukci vrstev sítnice se vzdálenost mezi

oběma ohraničujícími membránami snižuje až o třetinu (46). Müllerovy buňky, které v mládí neobsahovaly GFAP (marker astrocytů), s rostoucím věkem hromadí intermediární filamenta (včetně vimentinu). GFAP se v nich nejprve objevuje při vnitřním okraji sítnice, pak se šíří do přilehlého výběžku a postupně imunopozitivita zasahuje až k vnitřní plexiformní vrstvě. Změny jsou odrazem reaktivní gliózy; kromě Müllerových buněk se množství GFAP zvyšuje i v astrocytech. U mikroglie dochází k její hypertrofii.

Cévní změny postihují oba systémy vyživující sítnici. Krevní síť v lamina choriocapillaris jsou přetížené, dilatované, doprovázené fibrózou a degenerací až ztrátou endotelové výstelky. Sítinové kapiláry jsou postiženy podobně. Navíc zde dochází k posunu těl až vytlačování pericytů, jejichž výběžky se prodlužují a obsahují inkluze. Snižuje se stabilita kapilár a integrita těsných spojení hematoretinální bariéry bývá narušena. Bazální lamina cév je často ztlusťelá. Změny v mikrocirkulaci mají zákonitě své nežádoucí dopady na aktivitu nervových buněk sítnice.

Literatura

1. Sadler TW. Langmanova lékařská embryologie. 1. české vyd. Praha: Galén, 2011, s. 414.
2. Mescher AL. Junquierovy základy histologie. Praha: Galén, 2018, 558 s.
3. Mokřý J. Vývoj oka. In Rozsívál P. a kol. Oční lékařství. 2. vyd. Praha: Galén, 2017, s. 28–33.
4. Mokřý J. Anatomie zrakového orgánu. In Rozsívál P. a kol. Oční lékařství. 2. vyd. Praha: Galén, 2017, s. 23–27.
5. Zuber ME, Gestri G, Viczian AS, et al. Specification of the vertebrate eye by a network of eye field transcription factors. *Development*. 2003;130(21):5155–5167.
6. O'Hara-Wright M, Gonzalez-Cordero A. Retinal organoids: A window into human retinal development. *Development*. 2020;147(24):dev189746.
7. Tamamaki N, Nakamura K, Okamoto K, et al. Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neurosci Res*. 2001;41(1):51–60.
8. Cepko C. Intrinsically different retinal progenitor cells produce specific types of progeny. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(9):615–627.
9. Prada C, Puga J, Pérez-Méndez L, et al. Spatial and temporal patterns of neurogenesis in the chick retina. *Eur J Neurosci*. 1991;3(6):559–569.
10. Frade JM, Bovolenta P, Rodríguez-Tébar A. Neurotrophins and other growth factors in the generation of retinal neurons. *Microsc Res Tech*. 1999;45(4–5):243–251.
11. Goldberg JL, Klassen MP, Hua Y, Barres BA. Amacrine-signaled loss of intrinsic axon growth ability by retinal ganglion cells. *Science*. 2002;296(5574):1860–1864.
12. Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020;588(7836):124–129.
13. O'Brien KM, Schulte D, Hendrickson AE. Expression of photoreceptor-associated molecules during human fetal eye development. *Mol Vis*. 2003;9:401–409.
14. Watanabe T, Raff MC. Retinal astrocytes are immigrants from the optic nerve. *Nature*. 1988;332(6167):834–837.
15. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1217–1228.
16. Gao L, Macklin W, Gerson J, et al. Intrinsic and extrinsic inhibition of oligodendrocyte development by rat retina. *Dev Biol*. 2006;290(2):277–286.
17. Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina. *Neural Dev*. 2019;14(1):12.
18. Selvam S, Kumar T, Fruttiger M. Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:1–19.
19. Jousen F, Spitznas M. The fine structure of the human retina at the ora serrata. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1972;185(3):177–188.
20. Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, et al. Changes in macular pigment optical density and serum concent-

- rations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study. *Exp Eye Res.* 2007;84(4):718–728.
21. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, et al. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5105–5110.
 22. Li M, Huisinigh C, Messinger J, et al. Histology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: A Multilayer Approach. *Retina.* 2018;38(10):1937–1953.
 23. Krstic RV. General histology of the mammal. An atlas for students of medicine and biology. Berlin: Springer-Verlag, 1985, 404 p.
 24. Nagymihaly RNY, Ardan T, Motlik J, et al. The retinal pigment epithelium: At the forefront of the blood-retinal barrier in physiology and disease in Gorbunov NV. *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration.* Amsterdam: Elsevier, 2021, p. 115–146.
 25. Marshall J. The ageing retina: Physiology or pathology. *Eye (Lond).* 1987;1(2): 282–295.
 26. Marc RE, Sperling HG. Chromatic organization of primate cones. *Science.* 1977;196(4288):454–456.
 27. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, et al. Retinal bipolar cells: Elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(8):507–519.
 28. Tsukamoto Y, Omi N. Classification of mouse retinal bipolar cells: Type-specific connectivity with special reference to rod-driven AII amacrine pathways. *Front Neuroanat.* 2017;11:92.
 29. Verweij J, Kamermans M, Spekrijse H. Horizontal cells feed back to cones by shifting the cone calcium-current activation range. *Vision Res.* 1996;36(24):3943–3953.
 30. Dowling JE, Ehinger B. The interplexiform cell system. I. Synapses of the dopaminergic neurons of the goldfish retina. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1978;201(1142):7–26.
 31. Ryan MK, Hendrickson AE. Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Exp Eye Res.* 1987;45(1):57–66.
 32. Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2012;162:59–90.
 33. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, et al. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(20):8287–8292.
 34. Too LK, Simunovic MP. Retinal stem/progenitor cells derived from adult müller glia for the treatment of retinal degeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:749131.
 35. Fernández-Albarral JA, de Hoz R, Matamoros JA, et al. Retinal changes in astrocytes and Müller glia in a mouse model of laser-induced glaucoma: A time-course study. *Biomedicine.* 2022;10(5):939.
 36. Kaur C, Dheen ST, Ling EA. From blood to brain: Amoeboid microglial cell, a nascent macrophage and its functions in developing brain. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;28(8):1087–1096.
 37. Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: New roles for the synaptic stripper. *Neuron.* 2013;77(1):10–18.
 38. Tarabishy AB, Alexandrou TJ, Traboulsi EI. Syndrome of myelinated retinal nerve fibers, myopia, and amblyopia: A review. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:588–596.
 39. Perron M, Harris WA. Retinal stem cells in vertebrates. *Bioessays.* 2000;22(8):685–688.
 40. Tropepe V, Coles BL, Chiasson BJ, et al. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science.* 2000;287(5460):2032–2036.
 41. Baakdhah TW, Coles B, van der Kooy D. A defined subset of clonal retinal stem cell spheres is biased to RPE differentiation. *iScience* 2021;24(6):102574.
 42. Bhatia B, Singhal S, Lawrence JM, et al. Distribution of müller stem cells within the neural retina: evidence for the existence of a ciliary margin-like zone in the adult human eye. *Exp Eye Res.* 2009;89:373–382.
 43. Too LK, Gracie G, Hasic E, et al. Adult human retinal müller glia display distinct peripheral and macular expression of CD117 and CD44 stem cell-associated proteins. *Acta Histochem.* 2017;119:142–149.
 44. Johnsen EO, Froen RC, Albert R, et al. Activation of neural progenitor cells in human eyes with proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res.* 2012;98:28–36.
 45. Das AV, Mallya KB, Zhao X, et al. Neural stem cell properties of Müller glia in the mammalian retina: regulation by Notch and Wnt signaling. *Dev Biol.* 2006;299(1):283–302.
 46. Mohamed MEI, El-Shaarawy EAA, Youakim MF, et al. Aging changes in the retina of male albino rat: A histological, ultrastructural and immunohistochemical study. *Folia Morphol (Warsz).* 2019;78(2):237–258.
 47. Hermenean A, Trotta MC, Gharbia S, et al. Changes in retinal structure and ultrastructure in the aged mice correlate with differences in the expression of selected retinal miRNAs. *Front Pharmacol.* 2021;11:593514.
 48. Babu AP, Ramayya PJ, Nagamalleswari Y, et al. Histological studies on ageing changes in the retina of buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Indian J Anim Res.* 2022. doi:10.18805/IJAR.B-4738.
 49. Aggarwal P, Nag TC, Wadhwa S. Age-related decrease in rod bipolar cell density of the human retina: an immunohistochemical study. *J Biosci.* 2007;32(2):293–298.

3 Genetika a genová léčba chorob sítnice

Dagmar Grečmalová, Juraj Timkovič

Úvod

Genetika zasahuje v posledním desetiletí do diagnostiky všech oborů medicíny, nevyjímaje ani oční lékařství. S moderním rozvojem metod molekulární genetiky jsme dnes schopni zlepšit diagnostiku, pochopit patofyziologické mechanismy a v budoucnu s největší pravděpodobností i rozšířit možnosti léčby vybraných hereditárních očních onemocnění.

S rozvojem molekulární genetiky a nalezením příčin poruch se nám otevírá i možnost lépe pochopit patofyziologické mechanismy ve vývoji hereditárních onemocnění sítnice, které představují genotypově i fenotypově velmi heterogenní skupinu chorobných stavů. Je známe obrovské množství genů způsobujících jednotlivé typy onemocnění sítnice, jedná se o tzv. genetickou heterogenitu, dokonce patogenní varianty v jednom genu mohou způsobit různé typy onemocnění a naopak, v rámci postižení jednoho genu se pozorují různě závažné projevy onemocnění, tzv. fenotypová variabilita.

Navíc se stále více skloňuje termín epigenetika, která hraje významnou roli v tom, proč například v rámci jedné rodiny, s přítomností stejné familiární mutace ve stejném konkrétním genu, jsou projevy u jednotlivých nemocných tak rozdílné, co se týká závažnosti onemocnění, začátku příznaků, průběhu nemoci apod. (tzv. variabilní expresivita).

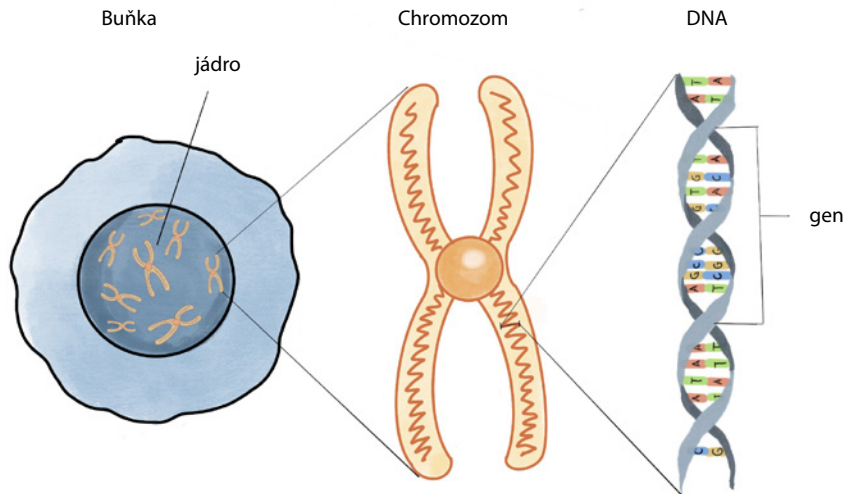
V současné době je pro klinickou medicínu význam molekulární diagnostiky zejména preventivní. Většina hereditárních očních onemocnění je neléčitelná. Včasné odhalení a identifikace nemoci umožňují lepší odhad jejího přirozeného vývoje a prognózy, načasování případných intervencí k oddálení eventuálních pozdních komplikací a v neposlední řadě má velký význam i z hlediska plánovaného rodičovství. To představuje nástroj pro snížení výskytu hereditárních očních onemocnění cestou prevence, při prokázání dědičné podstaty nemoci

s následným poučením rodiny. Přislíbem do budoucnosti je rychlý pokrok v oblasti genového inženýrství, které umožňuje již dnes u vybraných hereditárních očních onemocnění pozitivně ovlivnit jejich přirozený průběh, a tím i zlepšit prognózu nemocných.

Svým rozsahem tato část monografie zasahuje do problematiky dystrofií sítnice a chorob sítnice dětského věku, o kterých podrobně pojednávají samostatné kapitoly. V následujícím textu se tedy zaměříme především na postižení sítnice u dědičných poruch metabolismu a známých genetických syndromů, tzv. syndromické retinopatie.

3.1 Základní aspekty molekulární genetiky

Genetická informace, která určuje většinu znaků a vlastností svého nositele, je uložena jednak v jádře buněk, tzv. jaderná DNA (deoxyribonukleová kyselina), kterou dědíme od obou svých rodičů (polovinu od otce a polovinu od matky), a dále v mitochondriích, tzv. mitochondriální DNA (mtDNA), kterou dědíme pouze po své matce. Hovoříme pak o tzv. matroklinní dědičnosti dané tím, že oocyt obsahuje mitochondrie, oproti spermiím, které obsahují pouze malé množství mitochondrií a v procesu oplodnění zanikají. Genetická informace jednotlivých organismů je velmi rozsáhlá a záleží na podmínkách, které její části se budou exprimovat. Lidská DNA se skládá ze zhruba 3,2 miliardy párů bází, tedy 3,2 Gbp v haploidním stavu, je uložena na 46 chromozomech, z kterých je 22 párů autozomů (číslovají se od 1 do 22) a 1 pár tzv. gonozomů, kdy v případě ženy se jedná o dva X chromozomy a v případě mužů o X a Y chromozom.



Obr. 3.1 Schéma uložení genu

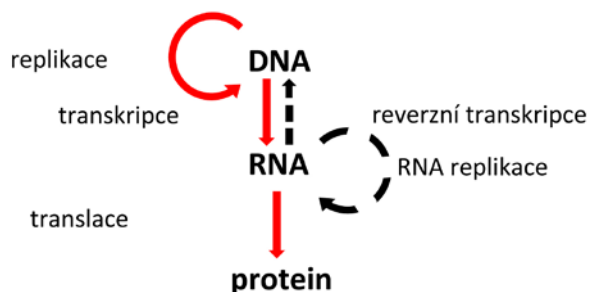
Jako genom se označuje veškerá genetická informace uložená v DNA v buňkách konkrétního organismu, která zahrnuje všechny geny včetně nekódujících sekvencí. Genom člověka obsahuje přibližně 23–25 tisíc genů.

Jako exom se označuje část genomu tvořená exony, neboli sekvencemi, které vytvářejí mRNA po vystřížení intronů. Exom lidského genomu je tvořen asi 180 000 exony, což je asi 1 % celkového genomu. I když exom tvoří velice malou část celkového genomu, mutace v něm jsou podle současných odhadů zodpovědné až za 85 % nemocí podmíněných mutacemi (1).

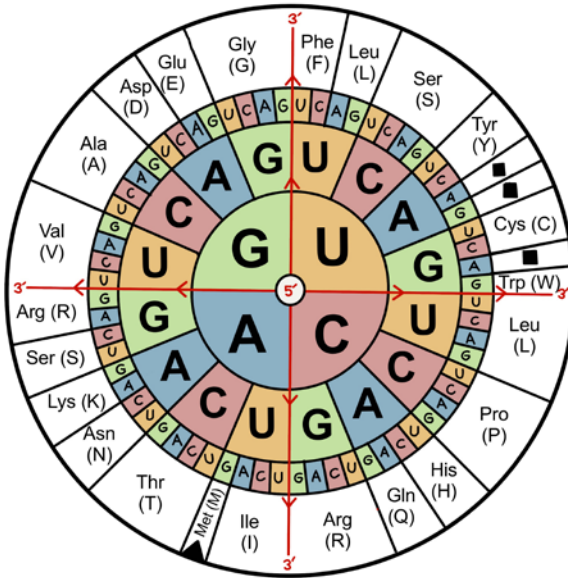
Gen je základní jednotkou genetické informace, je to určitý úsek DNA, který je tvořen sekvencí vzájemně propojených nukleotidů adeninu (A), guaninu (G), cytosinu (C), thyminu (T) a uracilu (U) (v RNA) na každém chromozomu (obr. 3.1). Následně je informace z DNA přepisována procesem transkripce do molekuly RNA (ribonukleová kyselina) a translací se přenesení informace pomocí tzv. messengerové RNA (mRNA) do pořadí

aminokyselin v polypeptidu, který plní v organismu určitou funkci (enzym, hormon, strukturní protein apod.) (obr. 3.2). O kterou konkrétní aminokyselinu se jedná, určuje přesně tzv. genetický tripletový kód – tři za sebou následující sekvence nukleotidů, např. GAC, AGA (tzv. sekvenční varianty), kódují jednu konkrétní aminokyselinu (např. alanin, arginin), řetězec jednotlivých aminokyselin uložených za sebou tvoří polypeptidový řetězec (obr. 3.3). Porucha v tomto systému pak vede k projevům onemocnění, v organismu se tvoří chybný řetězec proteinu, nebo dojde k předčasnému ukončení, či úplně zástavě jeho tvorby, s následnou nesprávnou nebo úplně chybějící funkcí genového produktu. Chybný tripletový kód na úrovni DNA je způsobený změnou pořadí sekvence nukleotidů a nazývá se mutací či patogenní sekvenční variantou.

Podle změny genetické informace se mutace dělí na bodové mutace nebo mutace rozsáhlejších oblastí. V případě bodové mutace nastává změna v jednom nukleotidu. Může se jednat o delecí („zmizení“ nukleotidu, analogické mutacím rozsáhlejších oblastí), inserci, substituci či tranzici – změna purinu na purin nebo pyrimidinu na pyrimidin ($C \rightarrow T$, $T \rightarrow C$, $A \rightarrow G$, $G \rightarrow A$); transverzi – změna purinu na pyrimidin, nebo naopak ($A \rightarrow T$, $T \rightarrow A$, $C \rightarrow G$, $G \rightarrow C$, $A \rightarrow C$, $C \rightarrow A$, $T \rightarrow G$, $G \rightarrow T$). Mutace rozsáhlejších oblastí (delece) způsobí, že bude ve výsledném proteinu méně aminokyselin. Zároveň, pokud počet deletovaných nukleotidů není násobkem tří, dochází k frameshiftu (tzv. posunu čtecího rámce) – s velkou pravděpodobností se v blízkém okolí vyskytne nově vzniklý stop kodon a protein bude



Obr. 3.2 Centrální dogma molekulární biologie



Obr. 3.3 Genetický kód

nejspíše nefunkční. V případě inserce do výsledného proteinu se zařadí více aminokyselin, obdobně jako u delece může docházet k frameshiftu; či mohou být přítomné jiné strukturní chromozomové aberace.

Výsledné projevy se odvíjejí od toho, jestli kodon se zaměněnou bází kóduje aminokyselinu stejnou, jinou, nebo žádnou. Podle toho se mutace dělí na:

- silentní – jedná se o tzv. tichou mutaci (je zařazena stejná aminokyselina),
- missense – zařadí se jiná aminokyselina, a může tak být změněna až znemožněna funkce genového produktu, a
- nonsense – substituce zapříčiní vznik nového stop kodonu, a tím kratšího genového produktu, jenž bude pravděpodobně nefunkční.

Jako genotyp se označuje sada alel jedince, která tvoří jeho genetickou výbavu. Fenotyp je pozorovatelná exprese genotypu jako morfologický, klinický, biochemický nebo molekulární znak.

3.1.1 Typy dědičnosti

Autozomálně dominantní dědičnost (AD dědičnost)

Všechny geny uložené na nepohlavních chromozomech, tzv. autozomech, jsou přítomné ve dvou kopiích, od každého rodiče se dědí jedna kopie alely, která představuje

vlohu pro jeden konkrétní znak. V případě dominantní dědičnosti se projeví znak, který nese tzv. dominantní alela. Fenotypově se sledovaný znak tedy projeví jak u heterozygotů (každá alela je jiná), tak u dominantních homozygotů (obě alely jsou stejné). K projevům onemocnění stačí jedna poškozená alela, která nese patogení variantu, druhá alela, tzv. wild-type (wt), je normální (se správným pořadím sekvence nukleotidů). Riziko pro potomky je 50 % bez ohledu na pohlaví, že danou variantu zdědí. Pro AD dědičnost je typické, že jedinec má postiženého jednoho rodiče, pokud se tedy u něho nejedná o *de novo* vzniklou patogení variantu nebo pokud rodič nemá jen mírné příznaky onemocnění, tzv. fenotypová variabilita. Fenotypová variabilita je dána variabilní penetrancí (pravděpodobnost, že gen bude mít nějakou fenotypovou expresi), expresivitou (odlišná závažnost choroby u osob se stejným genotypem) a pleiotropií (chybný gen je příčinou různých fenotypových projevů). To vše vede k tomu, že i v rámci jedné rodiny může být tíže postižení u jednotlivců velmi rozdílná od téměř asymptomatických (bez projevů onemocnění) až po jedince s plně vyjádřeným onemocněním.

Autozomálně recesivní dědičnost (AR dědičnost)

Podobně jako u AD dědičnosti i zde se jedná o geny umístěné na nepohlavních chromozomech – autozomech. Pro AR dědičnost platí podle základních pravidel mendelovské dědičnosti, že rodiče nemocného jsou zdravými přenašeči onemocnění (jednu alelu mají zdravou, druhá je poškozená). Na rozdíl od AD dědičnosti se v tomto případě sleduje přenos znaku podmíněného recesivní alelou. Fenotypově se sledovaný znak projeví pouze u recesivních homozygotů (nemají ani jednu alelu zdravou, zdědí od každého rodiče poškozenou alelu). Riziko pro potomky dvou přenašečů je 25 % bez ohledu na pohlaví, že dané onemocnění zdědí, 50 % potomků bude opět zdravými přenašeči onemocnění (jako rodiče) a 25 % potomků bude zdravých a ani neponesou predispozici pro konkrétní onemocnění (mají obě alely v pořádku, zdědí od každého rodiče jednu zdravou alelu). Nemocný pak může být homozygot pro patogení variantu, pokud oba rodiče nesou stejnou patogení variantu nebo složený heterozygot, kdy na každé alele nese jinou patogení variantu, kterou zdědil po svých rodičích. Riziko pro potomky nemocného je pak 100 %, že budou přenašeči onemocnění, před plánováním jejich vlastního potomstva je třeba došetřit vždy partnera na přenašečství. Potomci a příbuzní v rodině se vyšetřují po dosažení 18 let věku, nejpozději před plánováním jejich vlastního potomstva.

X-vázaná recesivní dědičnost (XR dědičnost)

Jedná se o specifický typ dědičnosti, kdy se patogenní varianta nachází na X chromozomu. Pro X-vázanou dědičnost platí, že ženy jsou přenašečkami onemocnění (nesou dva X chromozomy) a u mužů, kteří mají jeden X chromozom, a jsou tedy hemizygoty, se onemocnění projeví. Pro tuto dědičnost je typické, že nemocný muž bude mít vždy zdravé syny, dcery budou přenašečkami onemocnění a ženy přenašečky budou mít 50 % dcer opět přenašeček onemocnění a 50 % mužských potomků onemocní. Mírné projevy a většinou pozdější začátek potíží mohou mít však i ženy v důsledku nerovnoměrné inaktivace X chromozomu (např. X-vázaná retinitis pigmentosa).

X-vázaná dominantní dědičnost (XD dědičnost)

Příčinou vzniku onemocnění u jedince je přítomnost patogenní varianty na X chromozomu. Onemocnění se manifestuje u heterozygotních žen (na jednom X nesou zdravou alelu, na druhém X poškozenou alelu; klinicky se projevuje postižením v lehčí formě), mužské pohlaví je postiženo závažněji. Velká část X dominantně vázaných onemocnění je letálních pro mužské pohlaví. Postižené ženy opět v 50 % předají vloh u svým potomkům, zatímco postižený muž nepředá vlohu synům, ale všem svým dcerám. Příkladem hereditárního onemocnění sítnice, které se řídí podle pravidel této dědičnosti, je incontinentia pigmenti.

Digenní dědičnost

Není klasickým typem mendelovské dědičnosti, mutace ve dvou rozdílných genech ve dvou různých lokusech vedou k onemocnění. Mutace v jednom z těchto dvou genů nevede k postižení. Klasickým příkladem je jedna z forem retinitis pigmentosa.

Mitochondriální dědičnost

Pro mitochondriální dědičnost platí, že se mutace dědí pouze od matek, jedná se o tzv. matroklinní dědičnost, protože pouze oocyt poskytuje zygotě všechny své mitochondrie. Další zajímavostí je, že mitochondrie se nedělí striktně kontrolovaně a rovnoměrně, ale při dělení se mitochondriální DNA rozděluje náhodně mezi další mitochondrie, které jsou náhodně rozmístěny do nových dceřiných buněk. Tímto důsledkem každá dceřiná buňka může obsahovat jiný podíl normální a mutantní mtDNA, tzn. fenotypová exprese pak závisí na relativním podílu mezi normální a mutantní mtDNA v tkáních. V rámci rodin se tedy opět uplatní neúplná penetrance, pleiotropie a exprese, podobně jako u autozomálně dominantní dědičnosti.

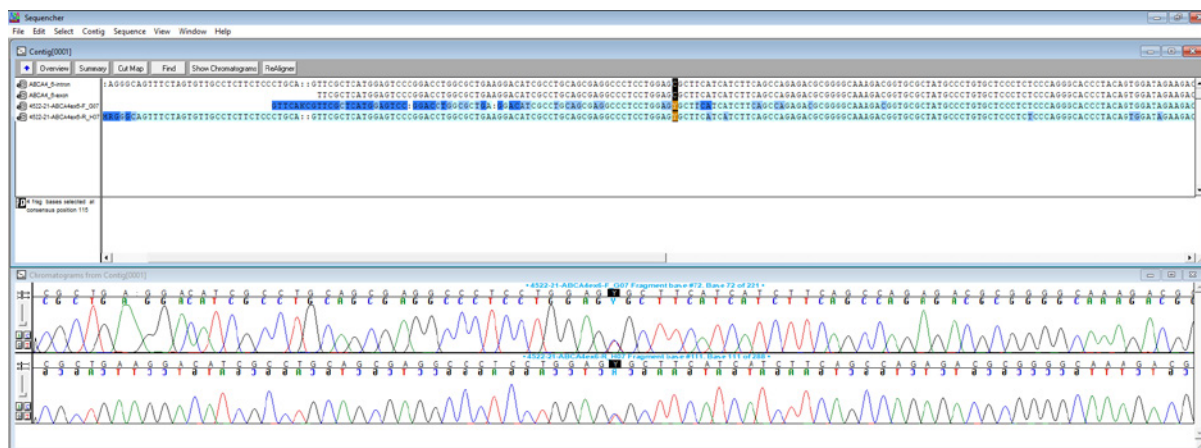
3.1.2 Diagnostické metody a genetické poradenství

Sekvenování, nebo také čtení DNA, je souhrnný název pro metody, kterými se určuje pořadí jednotlivých nukleových bází (A, T, C, G) v DNA. Pro stanovení pořadí nukleotidů deoxyribonukleových kyselin se uplatňují různé principy sekvenace. Jednotlivé principy stanovení pořadí nukleotidů v řetězci pak mohou využívat různé metody sekvenování. Ty se dělí na tradiční metody sekvenování, kam se řadí Sangerova metoda a metody sekvenování druhé, respektive třetí generace. Molekulárněgenetická diagnostika z dob minulých umožňovala testování pouze jednotlivých genů, čímž se dané vyšetření u konkrétního jedince stalo finančně i časově velmi náročným. Pokroky v moderní molekulární genetice však umožnily rozvoj metod sekvenace nové generace (next-generation sequencing, NGS), které v porovnání s klasickými metodami umožňují u jednoho jedince vyšetření několik stovek genů najednou. Co se týče pokroku v molekulární diagnostice hereditárních očních onemocnění, v minulosti se vyšetřovaly jednotlivé kandidátní geny kauzální pro konkrétní onemocnění, v současné době s rozvojem metod NGS se vyšetřuje několik stovek genů najednou v rámci tzv. panelového sekvenování. Přináší to však vyšší stupeň složitosti při interpretaci výsledků, kdy u každého z vyšetřovaných jedinců je ve výsledcích přítomno mnoho variant, ke kterým je potřeba se vyjádřit.

Sangerovo sekvenování

Jedná se o historicky starší metodu sekvenování, kterou vytvořil v roce 1977 Frederick Sanger, v roce 1980 za ni dostal Nobelovu cenu. V obecném pojetí se sekvenováním zjišťuje pořadí nukleotidů v sekvenci DNA. Výsledkem je získání různě dlouhých sekvencí začínajících primerem a končících dideoxynukleotidem (ddNTPs). Pomocí gelové elektroforézy lze jednotlivé fragmenty rozdělit podle velikosti, a přečíst tak sekvenci DNA.

V minulosti se využívalo radioizotopické detekce, jejíž hlavní nevýhodou bylo zdravotní riziko v souvislosti s používáním nestabilních radioizotopů, pracnost a nákladnost vyšetření (2). Dnes se využívají metody tzv. automatického sekvenování, kdy v jedné PCR (polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce) dojde k syntéze DNA a každý dideoxynukleotid je značen jinou fluorescenční značkou (fluorescenčně označené ddNTPs). K následnému určení pořadí se používá sekvenátor, ve kterém probíhá detekce pomocí laserového analyzátoru. Elektroforéza probíhá v tenké



Obr. 3.4 Výstup ze Sangerovy sekvenace

V genu *ABCA4* exonu 6 nalezena patogenní varianta c.634C > T v heterozygotním stavu.

kapiláře a laser zachycuje jednotlivé fluorescenčně značené ddNTP navázané na jednotlivé PCR produkty a dochází ke čtení sekvence (obr. 3.4).

Masivní paralelní sekvenování

Označuje se tak tzv. sekvenování druhé a třetí generace. Jde o převratnou technologii v DNA diagnostice, která zaznamenává v posledním desetiletí obrovský rozmach, protože tyto metody umožňují mnohem levnější a rychlejší generování velkého množství dat a možnosti komplexního pokrytí. NGS během jednoho běhu umožňuje sekvenaci milionů DNA fragmentů současně, zatímco např. Sangerovo sekvenování je schopno osekvenovat pouze jediný DNA fragment. Jsme tak schopni osekvenovat tisíce molekul DNA najednou (tzn. celé geny, soubory tzv. panely genů, exomy, genomy).

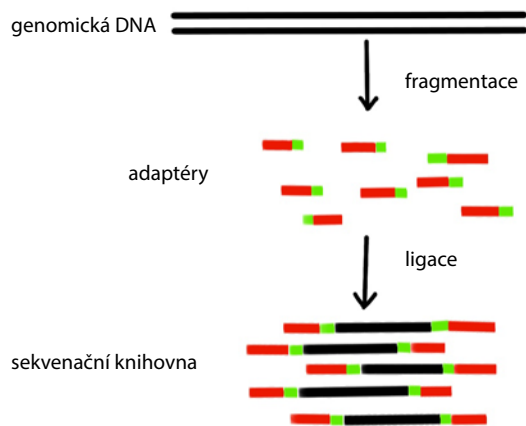
Metoda sekvenování nové generace využívá různá technologická řešení zastoupená několika společnostmi, které lze rozdělit do dvou základních skupin. První skupina, nazývaná také sekvenování druhé generace, využívá PCR amplifikaci templátu, zatímco takzvané sekvenování třetí generace (single-molecule sequencing) nevyžaduje žádný amplifikační krok před sekvenováním (např. Nanopore Sequencing firmy Oxford Nanopore Technologies).

V roce 2006 byl uveden na trh sekvenátor Solexa, který v následujícím roce získala společnost Illumina. Jedná se dnes o nejrozšířenější platformu technologie sekvenování nové generace, jejíž strategie je založena na principu sekvenace syntézou ve spojení s můstkovou amplifikací (angl. bridge amplification). Celý proces zahrnuje čtyři základní kroky – přípravu knihovny, generování clusterů, sekvenování a analýzu dat (3).

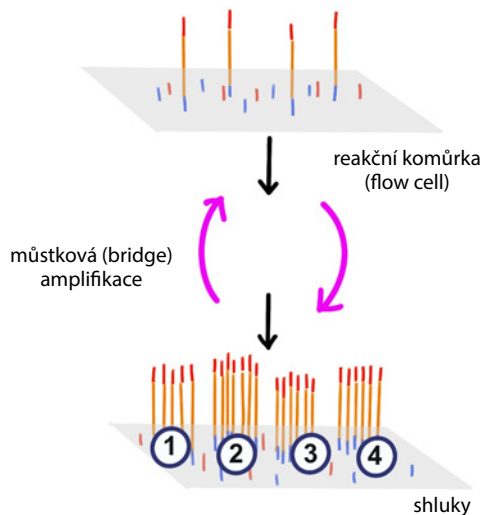
Příprava knihovny začíná fragmentací DNA, která je v tomto kroku rozdělena na úseky. K oběma koncům fragmentů jsou následně navázané adaptéry (tzv. ligace) (obr. 3.5A). Adaptéry jsou chemicky syntetizované oligonukleotidy o známé sekvenci a další přídavné motivy (tzv. tvorba sekvenční knihovny). Generování clusterů neboli vytváření shluků probíhá v reakční komůrce, kde je knihovna po denaturaci hybridizována svými adaptéry ke komplementárním oligonukleotidům navázaným na jejím dně (obr. 3.5B). Po přidání směsi reagensů jsou fragmenty amplifikovány (namnoženy) v několika po sobě jdoucích cyklech PCR. Při samotné amplifikaci dochází k ohnutí fragmentu a vytvoření takzvaného můstku a dochází ke vzniku až milionů kopií původních fragmentů. Závěrečným krokem této fáze je odštěpení a odmytí reverzních řetězců a hybridizace primerů k adaptorovým sekvencím. Samotná sekvenace všech amplifikovaných částí DNA probíhá najednou. Po přidání směsi polymerázy a čtyř fluorescenčně značených nukleotidů postupně dochází k samotné sekvenaci syntézou. Po inkorporaci nukleotidu do řetězce DNA je jeho pozice a typ zaznamenán pomocí detektorů, kterým je zde laser CCD kamery (CCD čip, tzv. charge-coupled device, je moderním detektorem obrazu) (obr. 3.5C). Takto získané sekvence jsou následně bioinformaticky analyzovány. V první fázi jsou sekvence přiřazovány (angl. alignment) k referenčnímu genomu či sekvenci považované za sekvenci referenční (obr. 3.5D).

Sekvenční varianty se v současné době rozdělují do pěti skupin – patogenní, pravděpodobně patogenní, dále varianty nejasného významu (anglicky užívaný termín VUS – variants of unknown significance) a varianty

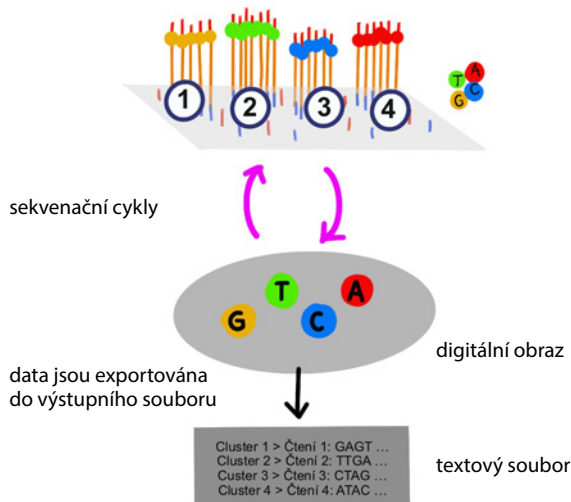
A. Příprava knihovny



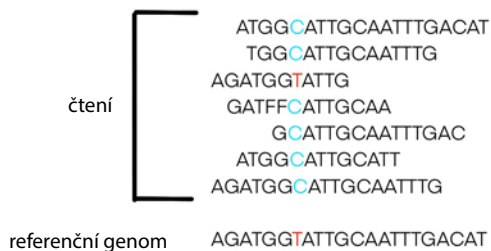
B. Amplifikace clusterů



C. Sekvenování



D. Přiřazování sekvencí a analýza dat



Obr. 3.5 Illumina NGS

A. Příprava knihovny. NGS knihovna je připravena fragmentací DNA vzorku a ligací unikátních adaptérů na oba konce fragmentu. B. Amplifikace clusterů. Knihovna je vložena do reakční komůrky a na jejím povrchu jsou fragmenty hybridizovány. Každý fragment je amplifikován můstkovou (bridge) amplifikací. C. Sekvenování. Sekvenční reagentie obsahují fluorescenčně značené nukleotidy. Začíná můstková amplifikace a jednotlivé signály nukleotidů jsou zaznamenávány podle vlnové délky a intenzity. Cyklus se opakuje „n“krát a vznikají fragmenty o „n“ bázích, které se opakovaně detekují a čtou. D. Přiřazování sekvencí a analýza dat. Pomocí softwarových nástrojů jsou jednotlivá čtení uspořádána do referenční sekvence. Je možné zaznamenat rozdíl mezi referenční a osekvenovanou sekvencí. (3)

pravděpodobně benigní a benigní (obr. 3.6). Největším problémem v hodnocení představuje pro molekulární a klinické genetiky hodnocení nejasných variant. Za účelem interpretace nalezené varianty u vyšetřovaného

jedince je nutností doplnění molekulárnegenetického vyšetření nejbližších členů jeho rodiny, rodičů, sourozenců a potomků. Jde o tzv. segregaci varianty v rodině, kdy se hodnotí, zda detekovaná varianta je přítomná

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	Name	Variant	Read D	Variant	Symbol	Chr	Genoty	Variant	Coord	Feature	Canoni	Exon	Intron	HDVSe	HDVSp	Ref	Variant	Variant	Variant
2	4522-21-01/14	7.14286	175	45	COL11A1	chr1	HET	SNV	112878001:NM_001854	YES	67/67	-	-	NM_001854.4:c.175G>G	-	-	-	-	-
139	4522-21-01/14	7.14286	125	45	POMGNT1	chr1	HET	SNV	4189979:NM_017789	YES	20/22	-	-	NM_017789.4:c.1665G>G	-	-	-	-	-
140	4522-21-01/14	52.8571	125	44	NPM1A	chr1	HET	SNV	5478102:NM_015102	YES	-	20/29	-	NM_015102.3:c.281G>A	-	-	-	-	-
156	4522-21-01/14	7.14286	251	46	ABCA4	chr1	HET	SNV	9402897:NM_000950	YES	-	30/40	-	NM_000950.3:c.939A1480C>C	-	-	-	-	-
157	4522-21-01/14	7.14286	160	45	ABCA4	chr1	HET	SNV	9401015:NM_000950	YES	28/50	-	-	NM_000950.3:c.124G>T	-	-	-	-	-
161	4522-21-01/14	7.14286	168	48	ABCA4	chr1	HET	SNV	9408928:NM_000950	YES	6/50	-	-	NM_000950.3:c.124G>T	-	-	-	-	-
331	4522-21-01/14	7.14286	188	47	P3H2	chr3	HET	SNV	150120336:NM_018192	YES	1/15	-	-	NM_018192.4:c.288G>C	-	-	-	-	-
393	4522-21-01/14	7.14286	164	42	TEHM3	chr4	HET	SNV	132743438:NM_001080477	YES	-	19/27	-	NM_001080477.4:c.3429+177G>G	-	-	-	-	-
416	4522-21-01/14	14.2857	231	49	CHGA1	chr4	HET	SNV	4795267:NM_001379270	YES	4/11	-	-	NM_001379270.1:c.810A>A	-	-	-	-	-
417	4522-21-01/14	7.14286	124	53	KIT	chr4	HET	SNV	5478874:NM_000222	YES	21/21	-	-	NM_000222.3:c.1739A>A	-	-	-	-	-
429	4522-21-01/14	7.14286	233	43	PDE6B	chr4	HET	SNV	470068:NM_000283	YES	22/22	-	-	NM_000283.4:c.2526G>T	-	-	-	-	-
477	4522-21-01/14	7.14286	253	54	CP1F1	chr8	HET	SNV	144398391:NM_013291	YES	19/38	-	-	NM_013291.3:c.1803G>A	-	-	-	-	-
496	4522-21-01/14	28.5714	263	53	HK1	chr10	HET	SNV	60278584:NM_001358263	-	7/21	-	-	NM_001358263.1:c.397C>A	-	-	-	-	-
495	4522-21-01/14	7.14286	219	47	CDHR1	chr10	HET	SNV	84214217:NM_033100	YES	17/17	-	-	NM_033100.1:c.2176G>T	-	-	-	-	-
496	4522-21-01/14	14.2857	240	50	CDHR1	chr11	HET	SNV	111307036:NM_006918	YES	-	4/4	-	NM_006918.5:c.445-190T>T	-	-	-	-	-
497	4522-21-01/14	7.14286	187	49	MYO7A	chr11	HET	SNV	77162903:NM_000260	YES	14/49	-	-	NM_000260.4:c.1405C>T	-	-	-	-	-
498	4522-21-01/14	7.14286	289	46	MYO7A	chr12	HET	SNV	119595064:NM_000431	YES	10/11	-	-	NM_000431.4:c.234G>T	-	-	-	-	-
502	4522-21-01/14	7.14286	132	56	CEP290	chr12	HET	SNV	81126444:NM_025114	YES	-	11/53	-	NM_025114.4:c.143-40C>T	-	-	-	-	-
503	4522-21-01/14	7.14286	107	55	CEP290	chr12	HET	SNV	81126444:NM_025114	YES	-	11/53	-	NM_025114.4:c.143-40A>T	-	-	-	-	-
487	4522-21-01/14	7.14286	255	51	FREM2	chr13	HET	SNV	36784560:NM_007861	YES	6/24	-	-	NM_007861.4:c.3738C>T	-	-	-	-	-
518	4522-21-01/14	7.14286	167	49	HEIC1	chr15	HET	SNV	3233728:NM_004667	YES	26/33	-	-	NM_004667.4:c.426C>T	-	-	-	-	-
519	4522-21-01/14	7.14286	203	45	TUBGCP4	chr15	HET	SNV	43377077:NM_014444	YES	-	4/17	-	NM_014444.5:c.384+10C>G	-	-	-	-	-
520	4522-21-01/14	7.14286	288	53	DHCH8	chr16	HET	SNV	72099243:NM_014003	YES	7/27	-	-	NM_014003.4:c.232C>T	-	-	-	-	-
526	4522-21-01/14	7.14286	325	49	EPG5	chr18	HET	SNV	4960268:NM_020964	YES	40/44	-	-	NM_020964.3:c.1446G>C	-	-	-	-	-
418	4522-21-01/14	7.14286	171	50	ADAMTS10	chr19	HET	SNV	8695641:NM_030957	YES	3/26	-	-	NM_030957.4:c.70C>T	-	-	-	-	-
497	4522-21-01/14	7.14286	228	55	CFAP430	chr21	HET	SNV	4433068:NM_004938	YES	4/7	-	-	NM_004938.1:c.1380G>A	-	-	-	-	-

Obr. 3.6 Výsledek sekvenace panelu NGS očních onemocnění

Červená barva – patogenní; tmavě červená – pravděpodobně patogenní; tmavě zelená – varianta neznámého významu s možnou patogenitou / risk faktor; fialová barva – varianta neznámého významu; světle fialová – neznámého významu – pravděpodobně benigní; zelená a světle zelená barva – benigní a pravděpodobně benigní varianty; modrá – artefakt

i u dalších členů rodiny a zda se pojí s případnými klinickými příznaky (v případě, že je detekována varianta přítomná jen u nemocných členů rodiny a není přítomná u zdravých členů rodiny, stává se tak její vyhodnocení suspektně patogenní).

Genetické poradenství

Rozvoj metod molekulární genetiky v posledních letech umožňuje mnohem častěji identifikovat kauzální mutaci či mutace, které způsobují onemocnění, a podle toho stanovit přesnou diagnózu a prognózu. Na významu tak nabývá genetické poradenství, které je důležité mimo jiné pro stanovení rizika pro další členy rodiny, eventuálně jejich došetření. Genetická konzultace a její průběh se podle zvyklostí jednotlivých pracovišť může lišit, základem je však vždy sestavení podrobného rodokmene celé rodiny, zhodnocení anamnézy vyšetřovaného i jednotlivých členů rodiny, zjišťuje se, zda se dané onemocnění vyskytuje jen u pacienta, či je v rodině více postižených jedinců. Po udělení písemného informovaného souhlasu se odebírá krev pacienta na molekulárněgenetické vyšetření a eventuálně genetik doporučí, aby klinik doplnil další potřebná vyšetření. Genetické poradenství musí být nedirektivní, pacient má právo na veškeré informace, co se týče vyšetřování, a je na jeho rozhodnutí, zda ho podstoupí.

S výsledky molekulárněgenetického vyšetření pak probíhá další konzultace rodiny či pacienta, kdy gene-

tiku rodinu seznamuje s výsledky vyšetření, diagnózou, příčinou onemocnění, prognózou, rizikem opakování a případnými možnostmi léčby, je-li známa. Při nálezů tzv. nejasných variant (VUS), nebo k ozřejmění pozice nalezených variant v poloze *cis* či *trans* (tzn. na jedné alele či dvou alelách v případě AR dědičnosti), je někdy potřeba provést molekulárněgenetické došetření rodičů, sourozenců a dalších příbuzných k definitivnímu stanovení diagnózy.

Genetické poradenství je důležité následně pro stanovení rizika opakování onemocnění podle principů dědičnosti, pro plánování potomstva, jak u nemocného, tak i příbuzných. V současné době při zjištění rizika pro potomstvo je rodina seznámena s možnostmi prenatální diagnostiky cestou odběru choriových klků či plodové vody s cílem zjistit, zda plod dané onemocnění zdědil, a podle výsledků na žádost rodičů je možné ukončení těhotenství. V současné době při riziku onemocnění potomka se partneři mohou rozhodnout také pro podstoupení cyklu umělého oplodnění s provedením preimplantační diagnostiky embryí, tzv. PGT-M (preimplantační genetické testování monogenních chorob) s cílem zavedení zdravého embrya a vyhnutí se rozhodování o ukončování gravidity při pozitivním nálezů u plodu či opakovaným abortům. Dále genetik společně s oftalmologem podává informace o informačních zdrojích, probíhajících klinických či výzkumných studiích, podpůrných organizacích a eventuálně léčbě daného onemocnění.

3.2 Syndromické retinopatie

V současné době je známo přes 80 syndromů spojených s onemocněním sítnice. Mnoho těchto onemocnění je způsobeno mutacemi v jednom genu. Celkem 17 % syndromů tvoří heterogenní skupinu asociovanou s více kauzálními geny. Mezi nejčastější syndromické retinopatie patří Bardetův–Biedlův, Joubertové a Usherův syndrom. Mnohé z těchto syndromů se manifestují postižením dalších orgánových systémů, např. opožděním vývoje, dále jsou přítomny ušní, skeletální, renální, kardiovaskulární a další anomálie. Některé z nejčastějších syndromů jsou shrnuty níže, další jsou uvedeny v [tabulce 3.1](#) (4).

3.2.1 Alströmvův syndrom

Alströmvův syndrom je vzácná komplexní genetická porucha, s prevalencí méně než jeden případ na 1 000 000 obyvatel (4). Alströmvův syndrom je spojený se širokou škálou symptomů postihujících více orgánových systémů a v současné době se řadí mezi ciliopatie (5). Je způsoben mutací v genu *ALMS1* (2p13.1), který kóduje ALMS1 protein. Ten je přítomen ve většině tkání těla, obvykle v nízké koncentraci. V buňkách hraje ALMS1 proteiny roli v procesu buněčného dělení. ALMS1 protein byl také nalezený v řasinkách buněk, které se podílejí na pohybu buňky a participují na různých chemických signálních drahách.

Tab. 3.1 Syndromické choroby sítnice

Syndrom (MIM/Reference)	Gen	Dědičnost	Hlavní oční příznaky	Hlavní extraokulární příznaky
Abetalipoproteinemie (#200100)	<i>MTTP</i>	AR	RP	- malabsorpce tuků - neurodegenerace - akantocytóza
Aicardiho syndrom (#304050)	Xp22 abnormality	XD	- chorioretinopatie - mikroftalmie - atrofie optiku - kolobom optického nervu - katarakta	- ACC - PGR - mikrocefalie - ID - skeletální anomálie - neoplazie
Alagillův syndrom (#118450)	<i>JAG1</i>	AD	- hypoplazie iris - zadní embryotoxon - mikrokornea - anomálie optického disku - peripapilární retinální depigmentace - chorioretinopatie	- jaterní onemocnění - charakteristické faciální rysy - renální a skeletální poruchy - ID - selhání orgánové
Alportův syndrom	<i>COL4A5</i>	XD	- skvrnitá retinopatie - katarakta - myopie - korneální abnormality	- porucha sluchu - renální onemocnění
Alströmvův syndrom	<i>ALMS1</i>	AR	- cone-rode dystrofie - makulární dystrofie - katarakta	- DD - malý vzrůst - obezita - porucha sluchu - kardiální, hepatální, skeletální, renální a endokrinní poruchy
Deficit alpha-methylacyl-CoA Racemasy AMACRD (#614307)	<i>AMACR</i>	AR	RP	neurodegenerace

Syndrom (MIM/Reference)	Gen	Dědičnost	Hlavní oční příznaky	Hlavní extraokulární příznaky
Autoimunní polyendokrinní syndrom typ I, s/bez reverzibilní metafyzéální dysplazie (#240300)	<i>AIRE</i>	AD AR	• RP • keratopatie • keratokonjunktivitida	• autoprotilátky • anémie • jaterní, gastrointestinální, zubní, kožní, endokrinní příznaky • hypogonadismus
Bardetův–Biedlův syndrom (#209900, #615981, #600151, #615982, #615983, #615984, #615985, #615986, #615987, #615988, #615988, #615989, #615990, #615991, #615992, #15993, #615994, #615995, #615996, #617119, #617406)	<i>BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, MKKS, BBS7, TTC8, PTHB1, BBS10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, WDPCP, SDCCAG8, LZTFL1, BBIP1, IFT27, IFT174, C8ORF37, CEP164</i>	AR	• RP • strabismus • katarakta	• ID • malý vzrůst • obezita • hypogonadismus • renální onemocnění • polydaktylie
Cerebelární atrofie s pigmentární retinopatií	<i>MSTO1</i>	AR	• retinální dystrofie	• cerebelární atrofie • ID • postnatální růstová retardace
Kongenitální poruchy glykosylace (CDG) (#212065, #317082, #613861, #608799, #300896)	<i>PMM2, NUS1, DHDDS, DPM1, SLC35A2</i>	AR	• RP	• selhání orgánů • mikrocefalie • ID • neurodegenerace • kardiální, hepatální, gastrointestinální, renální a hematologické poruchy
Kongenitální poruchy glykosylace s poruchou fukosylace 2 CDGF2 (#618324)	<i>FCSK</i>	AR	• makulární dystrofie • atrofie optiku • strabismus	• selhání orgánů • ID • hypotonie • neurodegenerace • gastrointestinální anomálie
Kranioektodermální dysplazie 4 CED4 (#614378)	<i>WDR19</i>	AR	• RP	• skeletální anomálie • malý vzrůst • respirační, hepatální a renální poruchy
Neuronální ceroid lipofuscinóza (CLN) (#256730, #204500, #204200, #256731, #601780, #610951, #600143, #610127, #614706)	<i>PPT1, TPP1, CLN3, CLN6, MFSD8, CLN8, CTSD, GRN</i>	AR	• RP • cone-rod dystrofie • atrofie optiku	• mikrocefalie • ID • neurodegenerace
Cohenův syndrom (#216550)	<i>VPS13B</i>	AR	• retinální dystrofie • atrofie optiku • strabismus • myopie	• ID • DD • mikrocefalie • malý vzrůst • obezita • skeletální, kardiální hemato-logické a endokrinní poruchy