



Atle Østern, Øyeavdelingen,
Oslo universitetssykehus

Hvorfor er ikke netthinnen bedre konstruert?

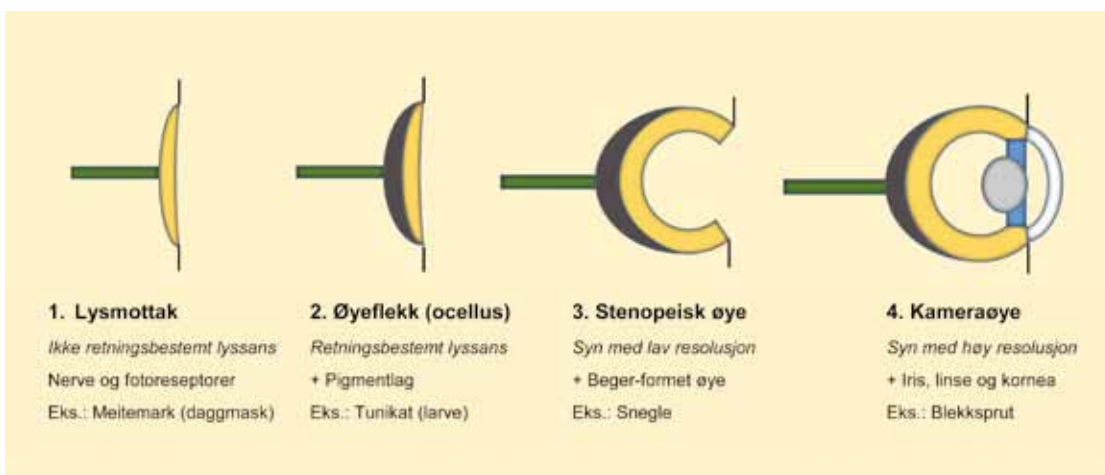
Amotio retinae kan gi permanent synsskade. Blekkspruter (bläckfisker) har også kameraøyne som minner om menneskets. De får aldri netthinneløsning! Forskjellen skyldes dramatiske anatomiske endringer som inntraff før vertebrater oppstod. Denne artikkelen handler om denne tidlige prosessen i dyrs utviklingshistorie, som fremdeles får medisinske følger for mennesker.

Blant dyr finner vi en fascinerende variasjon av visuelle organer. Funksjonelle behov, anatomi og optikk har påvirket hvilken utforming øyne har fått. Mer kompliserte øyne har oppstått separat i ulike dyregrupper, gjennom såkalt konvergent evolusjon (figur 1).

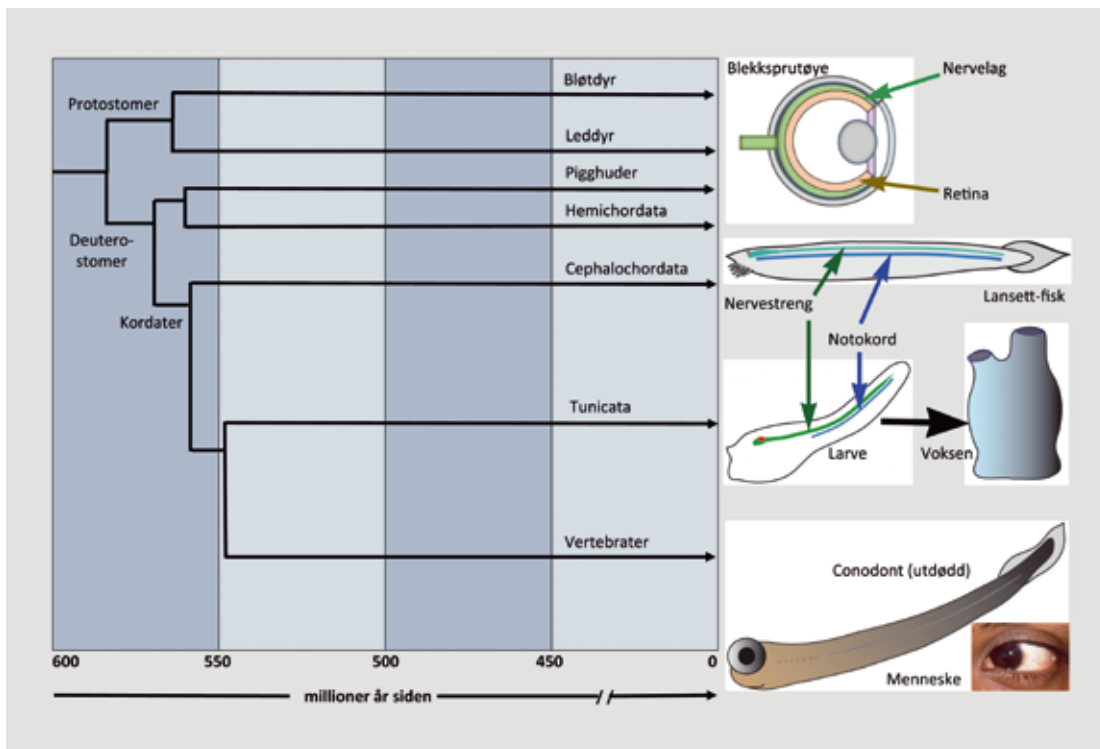
Det biokjemiske grunnlag for syn er likevel felles for alle dyr. Fotopigmenter er essensielle. Startpunktet for opsiner var duplisering av en transmembranøs G-proteinkoblet reseptor. Opsiner lot seg binde til et konvertibelt kromofor, en retinalde-

hyd-ligand. Dette skjedde først hos encellede eukaryoter.

Multicellede dyr oppstod for ca. 700 millioner år siden. Det var etter en ekstrem kuldeperiode da jorda var dekket av is. Syn kan sammen med lokosjon ha vært helt sentralt



Figur 1: Fire stadier i øyets evolusjon hos dyr. Stadium 2 ledet i en egen utviklingslinje også frem til sammensatte fasett-øyne hos insekter og andre leddyr. (Illustrasjon: Atle Østern).



Figur 2: Utviklingslinjer til relevante dyregrupper. (Illustrasjon: Atle Østern).

for den store oppblomstringen av dyrearter etter hvert, blant annet i den såkalte «kambriske eksplosjon». De første dyr med vev og organer var radially symmetriske, det vil si med en dorsal og en ventral side. Nålevende eksempler er nesledyr (cnidaria), slik som maneter. Noen maneter har kamera-liknende øyne, men som ikke er koblet til et nervesystem.

Det neste trinnet var en monumental morfologisk endring for omkring 650 millioner år siden: Bilaterale dyr (bilateria) har en tosidig symmetrisk kropp, med en distinkt fremre og bakre del langs en akse. Venstre og høyre side speiler hverandre. Flertallet av nålevende dyrearter er bilaterale. Fundamentalt kan man dele de inn i to hovedgrupper (figur 2):

- **Protostomer** inkluderer blant annet *mollusca* (det vil si bløtdyr slik som snegler og blekkspruter) og *arthropoda* (leddyr) med sammensatte øyne (der eksempler er insekter, krepsdyr og edderkopper).
- **Deuterostomer** omfatter *echinodermata* (pigghuder/tagghudingar som sjøstjerner, sjøpølser og sjøliljer), *hemichordata* (som kraegeormer/ollonmaskar) og *chordata*

(kordater eller ryggstrengdyr). *Vertebrater* (virveldyr eller ryggradsdyr) og derav mennesker er klassifisert som kordater.

Det er flere viktige forskjeller mellom protostomer og deuterostomer. La oss se nærmere på disse:

Invagineringen i blastoporen under den embryologiske gastruleringsfasen blir til munnpartiet hos protostomer og til endetarmsåpningen hos deuterostomer. Fluer inntar faktisk mat gjennom en åpning som tilsvarende anus hos mennesker!

Nyere forskning viser at Hox-gener koder for samme segmenterte inndeling av kroppen i et fremre, midtre og bakre parti hos alle bilaterale dyr. Kordater adskiller seg fra andre dyr ved at kroppen er dreid 180 grader rundt hovedaksen. Det betyr at maven til en flue er genetisk sett ekvivalent med ryggen hos mennesker!

Utseendemessig ganske like kameraøyne hos blekkspruter (protostom) og mennesker (deuterostom) har ikke samme embryologiske opprinnelse. Hos blekkspruter dannes de fra ektoderm. Oppbygningen er mer «logisk», med fotoreseptorene posisjonert foran gangliocellene

(figur 2). Lys svekkes dermed ikke før det når retina. Det er en fordel for bilde-resolusjonen. Blekkspruter er fargeblinde, men detekterer polarisert lys. Hos mennesker utgår øynene fra mesoderm og endoderm. Lagfordelingen er omvendt. Fotoreseptorenes sensitive ende er rettet bort fra innkommende lys. Lyset spres litt av ganglioceller og øvrige vevslag på veien mot staven og tapene, men som sannsynligvis kompenseres av Müller-celler. Tilheftingen til retinalt pigmentepitel (RPE) er relativt svak slik at netthinnen kan løsne. Synsnervens perforasjon av netthinnen forårsaker den blinde flekk i synsfeltet.

Hvorfor har det blitt slik? I de følgende avsnitt skal vi se nærmere på de nyeste hovedteoriene.

Det er grunn til å tro at den felles stamfar for protostomer og deuterostomer liknet ormer (maskar). Som enkelte nålevende ormer hadde den en felles kroppsåpning for kloakk og fødeinntak. Den hadde kanskje noen simple eller symmetriske bilaterale øyeflekker, kontrollert av Pax 6-gener (stadium 2 i figur 1). I disse øyeflekker fantes både mikrovilli-baserte rhabdomeriske fotoreseptorer og cilierte

fotoreseptorer. De har henholdsvis R- og C-opsiner, med avvikende signalsystemer. Disse to typer fotoreseptorer må ha utviklet seg fra en felles form (figur 3). Vertebrater bruker vesentlig cilierte celler for fotoresepsjon og rhabdomeriske for circidianske rytmer, mens det er motsatt hos protostomer. Fra en enda tidligere progenitor-celle stammer også RPE og gliale celler som har RGR-opsiner.

De første deuterostomer filtrerte næringspartikler og plankton gjennom en nydannet sekundær munn. Overflødig vann ble drenert ut gjennom faryngeale gjellespalter. Gjellespalter opptrer fremdeles forbigående i begynnelsen av menneskets fosterutvikling.

Kordater oppstod for minst 560 millioner år siden. Nevraltuben lukket seg til et hult rør. Notokord, bygd opp av glykoproteiner og kollagen, ga longitudinal avstiving av kroppsaksen (figur 2). Sammen med myotomer og en post-anal hale effektiviserte dette svømming. Kroppen ble som nevnt tilsynelatende inverteert. Kanskje beveget primitive kordater seg opp/med i vannet eller på siden langs havbunnen. Det forekommer hos noen nålevende fiskearter. Munnen vendte da feil vei relativt sett. For å rettstille mun-

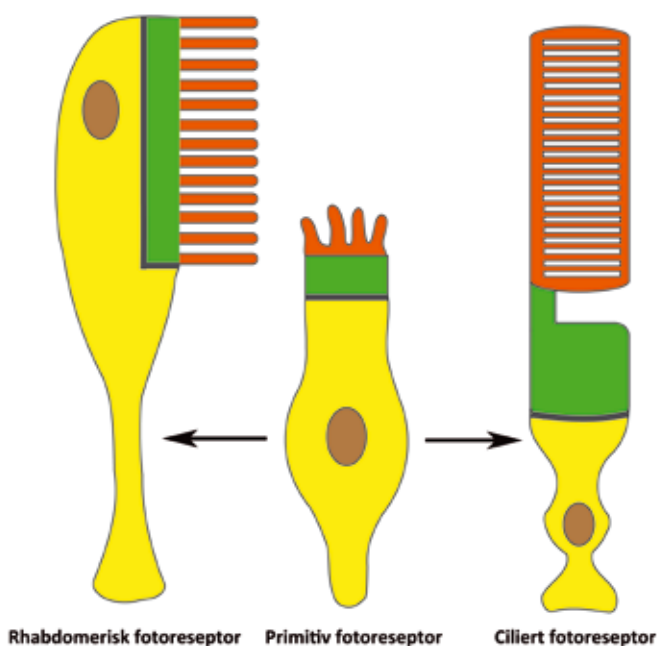
nen nedover ble fremre del av hodet dreid i forhold til resten av kroppen. Dette kan ha ført til en vridning av det som skulle bli frontallappen og synsorganene. Det kan forklare hvorfor synsnervebanene er krysset hos vertebrater, inkludert mennesker.

De første kordater hadde sannsynligvis enkelte samlede lysfølsomme ciliære fotoreseptorer på innsiden av veggen til nevraltuben anteriort. På utsiden av veggen satt rhabdomeriske fotoreseptorer som også var lyssensitive med koblinger til nervebunter (figur 4, stadium 1). For et transparent dyr var dette kanskje tilstrekkelig. Den mest primitive kordat, lansettfisker har fremdeles bare 4 grupper av fotoreseptorer plassert fremst langs den dorsale midtlinjen (figur 2). Kap-pedyr eller tunikater er nærmere i slekt med vertebrater. Deres larver er fiskeliknende, med tydelig hale. De har én ocellus med everterte fotoreseptorer. Som voksne gjennomgår de en total metamorfose til en blind sekkeformet organisme som ofte er fastsittende (figur 2).

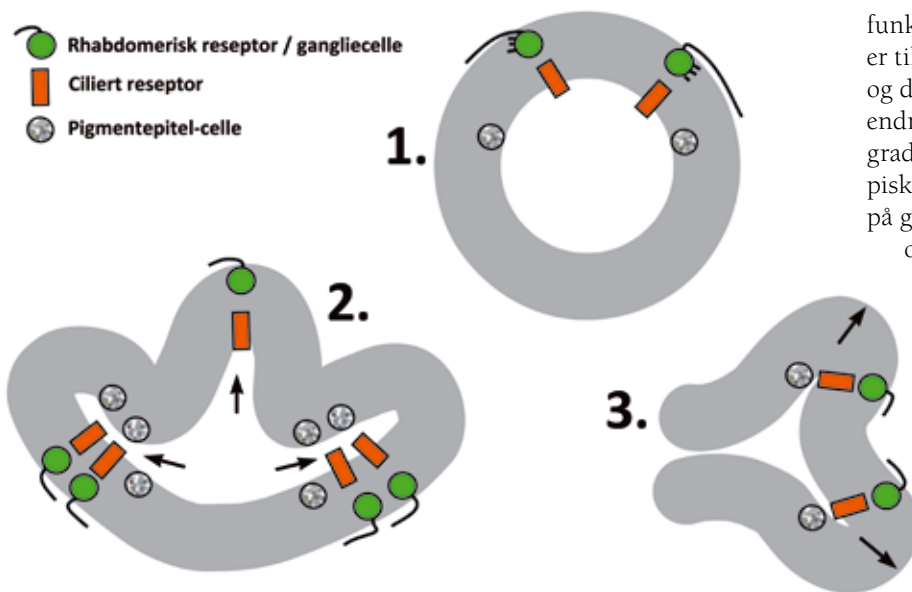
Det neste skrittet var utvikling av doble øyne gjennom duplikasjon. Disse ble forskjøvet til siden som parvis lateral evaginering av nevraltuben i det området som skulle

bli diencephalon. Dette reflekteres i menneskers tidlige fosterutvikling (figur 4, stadium 2). Drivkraften kan ha vært redusert penetrans av lys på grunn av en større overliggende hjerne og senere også bruskdannelse i hoderegionen. Sensitiviteten ble ved denne prosessen forbedret. De optiske vesiklers indre overflater var i nær kontakt med hverandre. Cilierte fotoreseptorer, som var lokalisert proksimalt i disse, hadde høyere sensitivitet og bedre evne til mørkeadaptasjon enn rhabdomeriske celler. Derfor ble de til tapper (og staver), med synaptiske signaliseringsmekanismer. Rhabdomeriske reseptorer, som lå mer distalt og nærmere den senere corpus vitreum, ble omdannet til ganglieceller. Med øyenes forflytning utover økte lengden til gangliecellenes projiserende aksoner frem til den primitive hjerneregionen. Konsekvensen var at fotoreseptorer ble lokalisert anteriort for RPE, men posterior for ganglieceller (figur 4, stadium 3). Etter hvert fylte linse, produsert fra ektoderm, opp det optiske beger. Sluttresultatet var kameraøyne hos vertebrater, for mer enn 500 millioner år siden. Inicialt var det 5 distinkte opsiner, men bare som tapper. Staver ble senere sekundært derivert av en av disse. Det ga bedret skotopisk syn. Etter dette har det tilkommet få endringer av retinas basale plan, struktur og respons til fotoreseptorer. Conodonter, en type primitive vertebrater som dukket opp for ca. 485 millioner siden, hadde store øyne og smal ål-liknende kropp (figur 2). Godt syn var åpenbart viktig. Det gjorde vertebrater i stand til å navigere, unngå rovdyr og finne mat.

I vertebraters embryologiske nevraltube observeres i tillegg en dorsal utposning (figur 4, stadium 2). Dette kan generere et tredje seende eller lyssensitivt parietaløye i pannen. Et slikt visuelt organ kan advare om farer ovenfra. Dette er beholdt blant annet hos enkelte reptil-arter. Hos mennesker finnes det som en rest i form av assosierte intracerebrale glandula pinealis som gjennom



Figur 3: Fotoreseptorer hos dyr. Den midtre er evolusjonært utgangspunkt for begge typer. Fargete felt angir ekvivalente cellestrukturer. (Illustrasjon Atle Østern).



Figur 4: Stadier av evolusjonær (og embryologisk) utvikling av øyne. Transversale snitt med dorsalside oppad. Stadium 3 viser en av to bilaterale optiske vesikler. (Illustrasjon: Atle Østern)

funksjon og overlevelsessevne. Synet er til enhver tid tilpasset adferden og det miljøet der dyret lever. Alle endringer skjer derfor som relativt gradvis modifisering av eldre fenotypiske trekk. Resultatene kan likevel på grunn av samme mekanistiske og optiske betingelser bli ganske

like. Naturlovene gjelder over alt. Av den grunn kan man spekulere over om også eventuelle utenomjordiske vesener kan ha doble kameraøyne (som «E.T.» i Spielbergs film)?

Prosesser som fant sted for mellom 500 og 600 millioner år siden har altså bestemt det menneskelige øyets anatomi og potensial for sykdomstilstander. Konsekvensene må dagens oftalmologer kjempe med i sitt daglige arbeid.

melatonin-produksjon regulerer døgnrytmer.

Blekkspruters retina er altså mer robust. Vertebrater kunne aldri

utvikle en slik netthinne. Utgangspunktet var et annet. Evolusjon som prosess kan ikke radikalt endre anatomien uten å kompromittere

Kilder: www.oftalmolog.com

Kilder:

Bell G. The Evolution of Life. *Oxford University Press* (2015).

de Lussanet et al. An ancestral axial twist explains the contralateral forebrain and the optic chiasm in vertebrates. *Animal Biology*. 62:2, 193-216 (2012).

Gerhart J. Mini Review: The deuterostome ancestor. *Journal of Cellular Physiology*. 209:3, 677-683 (2006).

Lamb T. Evolution of Phototransduction. Vertebrate Photoreceptors and Retina. *Prog Retin Eye Res*. 36, 52-119 (2013).

Lowe C. et al. Review: The deuterostome context of chordate origins. *Nature*. Vol. 520, 456-465 (2015).

Nilson D. Eye evolution and its functional basis. *Visual Neuroscience*. 30, 5-20 (2013).

Miyamoto N. et al. Hemichordate neurulation and the origin of the neural tube. *Nature communications*. 4:2713 (2013).

Satoh N. et al. Chordate evolution and the three-phylum system. *Proceedings of the Royal Society*. 281: 1794 (2014).

Schwab I. Evolution's witness: How eyes evolved. *Oxford University Press* (2012).

Yong E. Naturens mesterverk: Hvorfor fikk vi øyne? *National Geographic Norge*. 5, 18-44 (2016).