

Lidija Križančič Bombek<sup>1</sup>

## Vid: sinaptično povezovanje med nevroni mrežnice in obdelava signalov

*Vision: Synaptic Connections between Retinal Neurons and Signal Processing*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fotoreceptorji, bipolarne celice, horizontalne celice, amakrine celice, ganglijske celice, *on-center* receptivno polje, *off-center* receptivno polje

Živčne celice mrežnice se med seboj povezujejo vodoravno in navpično. Vhodni svetlobni dražljaji, ki jih sprejmejo fotoreceptorji, se delno obdelujejo že v prvi sinapsi na mrežnici – sinapsi med fotoreceptorjem in bipolarno celico. To obdelavo omogoča razporeditev fotoreceptorjev v receptivna polja, v katerih so centralni fotoreceptorji povezani z bipolarno celico neposredno, medtem ko so periferni fotoreceptorji z njo povezani posredno preko horizontalnih celic. Zaradi zaviralnega živčnega prenašalca  $\gamma$ -aminomaslene kisline, ki ga izločajo horizontalne celice, se bipolarna celica v centru receptivnega polja na osvetlitev fotoreceptorjev na periferiji odzove nasprotno, kot bi se odzvala na osvetlitev fotoreceptorjev v centru receptivnega polja. Glede na nabor receptorjev na njihovih membranah in učinke, ki jih ima glutamat na membranski potencial, bipolarne celice delimo na *on-center* ter *off-center* bipolarne celice. Prve se ob signalih s fotoreceptorjev depolarizirajo, druge pa hiperpolarizirajo. Na svojih terminalnih končičih bipolarne celice izločajo glutamat v sinapse z ganglijskimi celicami. Kompleksnost mrežnice dopolnjujejo različne vrste amakrinih celic, ki lateralno povezujejo bipolarne in ganglijske celice v notranjem mrežastem skladu mrežnice. Zaradi razlik v razporeditvi in gostoti fotoreceptorjev na različnih delih mrežnice, stekanju informacij s fotoreceptorjev k določenim bipolarnim celicam ter med-sebojne komunikacije in povezovanja med mnogimi različnimi vrstami bipolarnih, amakrinih in ganglijskih celic mrežnica omogoča določeno mero združevanja in obdelave podatkov o osvetlitvi, kontrastu, barvi itd., še preden informacije prenese v možgane.

### ABSTRACT

KEY WORDS: photoreceptors, bipolar cells, horizontal cells, amacrine cells, ganglion cells, *on-center* receptive field, *off-center* receptive field

Retinal neurons are interconnected vertically as well as horizontally. Light signals received by photoreceptors are partially processed at the first synapse in the retina, namely the synapse between photoreceptors and bipolar cells. Processing is achieved through spatial distribution of photoreceptors into receptive fields consisting of a center and an antag-

<sup>1</sup> Asist. dr. Lidija Križančič Bombek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; lidija.krizancic@uni-mb.si

onistic surround. Central photoreceptors make contacts with bipolar cells directly whereas peripheral photoreceptors are wired to bipolar cells indirectly via horizontal cells. Because horizontal cells secrete inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid, the illumination of the surround photoreceptors causes the bipolar cell to respond oppositely, as if the central photoreceptors were illuminated. Regarding the type of postsynaptic receptors and the effects of the neurotransmitter glutamate secreted by photoreceptors on the bipolar cells, the latter can be divided into two groups. On-center bipolar cells respond to photoreceptor stimulation with depolarization, whereas off-center bipolar cells respond with hyperpolarization. All bipolar cells secrete glutamate into their synapses with ganglion cells. The complexity of the retina is further increased by different types of amacrine cells which laterally interconnect bipolar and ganglion cells in the inner plexiform layer of the retina. Due to differences in arrangement, density and convergence of photoreceptors on different parts of the retina as well as communication between various types of bipolar, amacrine and ganglion cells, the retina enables a certain degree of integration and processing of the visual information before it is conveyed to the brain.

## UVOD

Živčne celice (nevroni) mrežnice med seboj komunicirajo preko kemičnih sinaps, ki jim omogočajo povezovanje in usklajeno delovanje, kljub temu da med seboj niso v neposrednem stiku. Med posameznimi celicami je namreč sinaptična špranja, preko katere se signal prenese v obliki molekul živčnega prenašalca, ki se sprosti iz presinaptične celice, z difuzijo prečka sinaptično špranjo in se veže na specifične receptorje na membrani postsinaptične celice. Molekule živčnega prenašalca se sintetizirajo v presinaptični celici in se shranijo v mešičkih terminalnih končičev ali aksonov celice. Ob vzdraženju presinaptične celice se na njeni membrani odprejo kalcijevi kanali, odvisni od napetosti, skozi katere pride vanjo dotekati ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , ki predstavljajo signal za zlivanje (eksocitozo) mešičkov z zunajcelično membrano in izločanje živčnega prenašalca v sinaptično špranjo. Zaradi vezave živčnega prenašalca na receptorje, ki so običajno hkrati tudi kanali, uravnava ni z ligandi, pride na postsinaptični celici do sprememb v membranski prevodnosti za določene ione, kar privede do njenega odziva v obliki spremembe membranskega poten-

ciala in/ali aktivacije različnih celičnih signalnih poti.

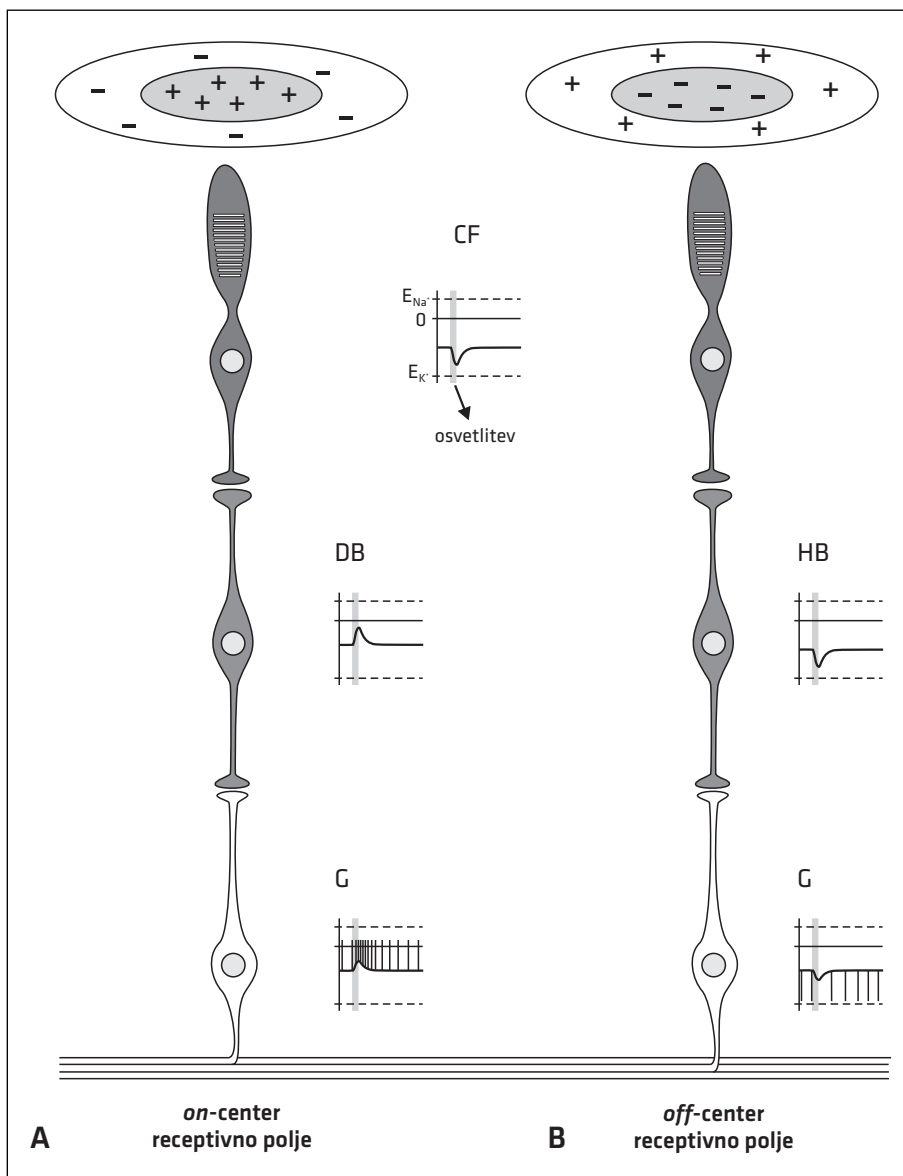
Sinaptične povezave živčnih celic in prenos informacij v mrežnici potekajo tako v navpični smeri od fotoreceptorjev preko bipolarnih do ganglijskih celic kakor tudi lateralno preko horizontalnih in amakrinih celic. Vsaka vrsta celic se na dražljaje odziva na specifičen način, kar je odvisno od nabora kanalov na njeni membrani ter od biokemičnih procesov v njeni citoplazmi. Glavni namen obstoja različnih vrst celic ni preprosto prenašanje signalov od fotoreceptorja do ganglijske celice, ampak združevanje in obdelava signalov iz večjega števila fotoreceptorjev na takšen način, da električni odgovor ganglijske celice odraža natančen časovni in prostorski vzorec svetlobnih dražljajev, ki so vzdražili fotoreceptorje na mrežnici.

Biokemični procesi, ki se ob osvetlitvi dogajajo v fotoreceptorjih, so že bili podrobneje opisani, zato bo v pričujočem prispevku poudarek na prenosu informacij med nevroni mrežnice ter njihovem medsebojnem povezovanju v funkcionalne skupine, imenovane receptivna polja, ki omogočajo obdelavo in združevanje informacij s posameznih fotoreceptorjev (1).

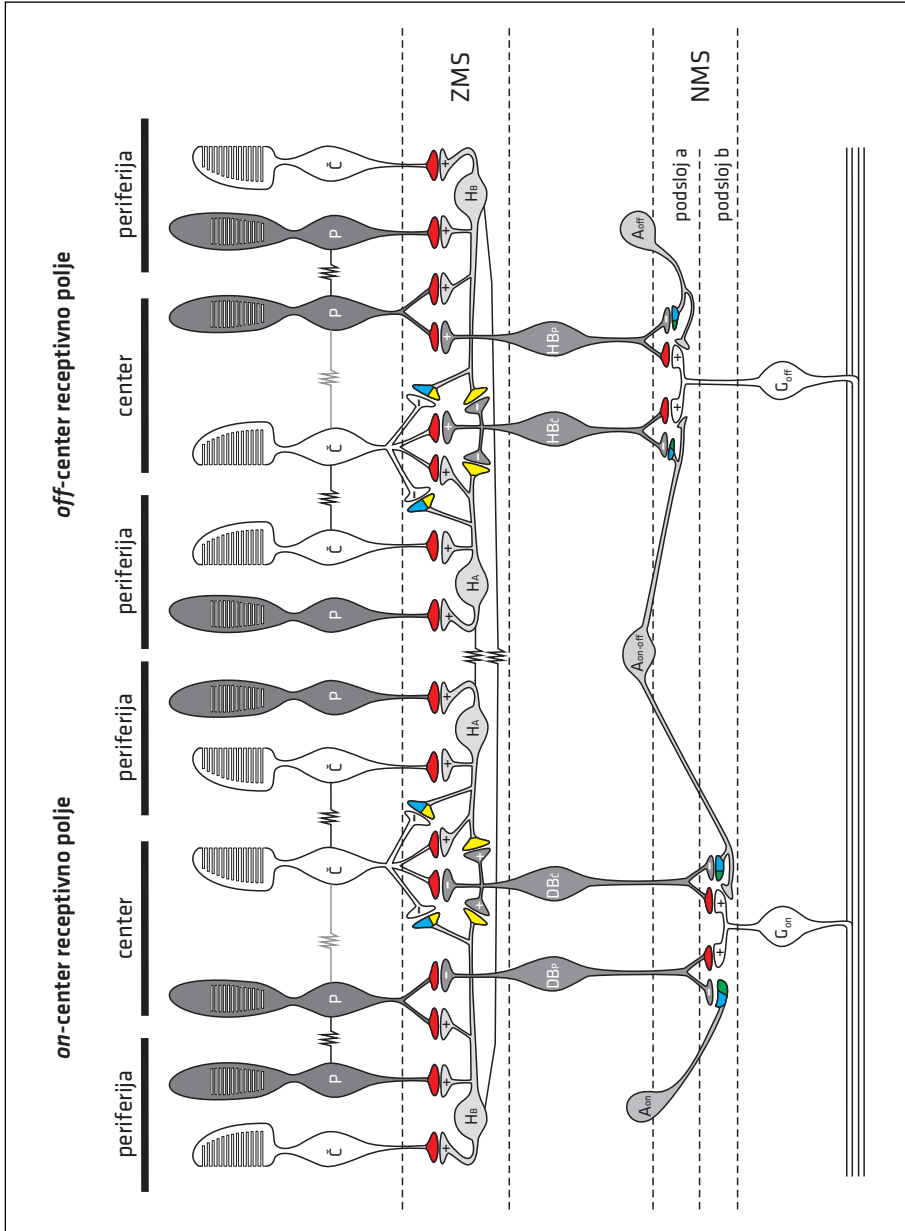
## SINAPTIČNO POVEZOVANJE MED NEVRONI MREŽNICE

V temi so fotoreceptorji relativno depolarizirani pri membranskem potencialu oko -

li  $-40\text{ mV}$ , kar jim omogoča nenehno bazalno izločanje glutamata. Ob osvetlitvi po fototransdukcijski kaskadi pride do hiperpolarizacije fotoreceptorjev, katere jakost je



**Slika 1.** Navpični prenos informacij v receptivnem polju tipa *on-center* (A) in *off-center* (B) ob osvetlitvi centra posameznega receptivnega polja. CF - fotoreceptor v centru receptivnega polja, DB - bipolarna celica, ki se ob osvetlitvi depolarizira (depolarizirajoča bipolarna celica), HB - hiperpolarizirajoča bipolarna celica, G - ganglijska celica,  $E_{\text{Na}^+}$  - ravnotežni membranski potencial za ione  $\text{Na}^+$ ,  $E_{\text{K}^+}$  - ravnotežni membranski potencial za ione  $\text{K}^+$ .



**Slika 2.** Plasti mrežnice in medcelične povezave. P – paličnica, Č – čepnica, NMS – notranji mrežasti sklad, ZMS – zunanji mrežasti sklad, H – horizontalna celica (tip A in B), HB – hiperpolarizirajoča bipolarna celica, DB – depolarizirajoča bipolarna celica (črki P in Č pomenita, da se na označeno bipolarno celico stekajo informacije pretežno s paličnic oz. čepnic), A – amakrina celica (tipi on, off in on-off), G – ganglijska celica (tipa on-center in off-center). Z rdečo so označene sinapse, v katerih je živčni prenašalec glutamat, z modro sinapse, kjer je prenašalec  $\gamma$ -aminomaslena kislina, z zeleno sinapse s prenašalcem glicinom ter z rumeno sinapse, v katerih živčni prenašalec ni določen. Z – so označene sinapse, v katerih pride do nasprotnoznačne spremembe membranskega potenciala na postsinaptični membrani glede na presinaptično, s + pa tiste, v katerih polarizacija postsinaptične in presinaptične membrane enaka. Simbol  $\Lambda$  označuje električne povezave med celicami preko presledkovnih stikov.

odvisna od jakosti svetlobnega dražlja - ja (2). Posledica omenjene hiperpolarizacije je zmanjšano izločanje glutamata iz fotoreceptorjev, kar ima na bipolarne celice različne učinke. Kljub temu da je uporaba histoloških tehnik barvanja tkiv omogočila razlikovanje velikega števila bipolarnih celic, ki se razlikujejo po svoji morfološki zgradbi (predvsem razvejanosti dendritov), številu fotoreceptorjev, s katerimi se povezujejo, ter legi dendritov v različnih plasteh notranjega mrežastega sklada (slika 1), kjer tvorijo sinapse z ganglijskimi celicami, lahko glede na učinek glutamata, izločenega iz fotoreceptorjev, na bipolarne celice slednje delimo v dve skupini (3-5). Bipolarne celice, v katerih zmanjšano izločanje glutamata iz fotoreceptorjev po osvetlitvi povzroči depolarizacijo celične membrane, so poimenovali bipolarne celice tipa *on-center* (slika 1A), tiste, v katerih pride do hiperpolarizacije, pa bipolarne celice tipa *off-center* (slika 1B) (6, 7). Razlike v odzivu bipolarnih celic izvirajo iz dejstva, da imajo bipolarne celice na svojih postsinaptičnih membranah različne vrste glutamatnih receptorjev, o katerih bo govora v poglavju »Glutamat in glutamatni receptorji«.

Nevriti fotoreceptorjev ter dendriti bipolarnih in horizontalnih celic tvorijo sinapse v plasti mrežnice, imenovani zunanji mrežasti sklad (angl. *outer plexiform layer*) (8). V notranjem mrežastem skladu (angl. *inner plexiform layer*) bipolarne celice tvorijo sinapse z ganglijskimi in amakrinimi celicami. Končni deli aksonov različnih vrst bipolarnih celic se končujejo v različnih plasteh notranjega mrežastega sklada, kar je odvisno od tega, s katerimi amakrinimi in ganglijskimi celicami se povezujejo. Dendriti bipolarnih celic tipa *on-center* se povezujejo z ganglijskimi celicami tipa *on-center* v bližnjem sloju notranjega mrežastega sklada, imenovanem podsloj b (angl. *sublamina b*), medtem ko se bipolarne celice tipa *off-center* povezujejo z ganglijskimi celicami tipa *off-center* v bolj oddaljenem sloju,

imenovanem podsloj a (angl. *sublamina a*) (slika 2).

Na dendritih bipolarnih celic prevladujejo receptorji za glutamat, ki ga izločajo fotoreceptorji, na njihovih aksonih pa se nahajajo receptorji za živčne prenašalce  $\gamma$ -aminomasleno kislino (angl.  *$\gamma$ -aminobutyric acid*, GABA) (receptorji tipov A, B in C), dopamin in glicin, ki jih izločajo amakrine celice. Na svojih terminalnih končičih, kjer tvorijo sinapse z ganglijskimi celicami, bipolarne celice izločajo živčni prenašalec glutamat (9, 10).

## GLUTAMAT IN GLUTAMATNI RECEPTORJI

V mrežnici igra osrednjo vlogo spodbujevalni živčni prenašalec glutamat, ki ga živčne celice sintetizirajo iz amonijaka in  $\alpha$ -keto-glutarata (ena glavnih komponent Krebsovega cikla) ter uporabljajo v sintezi beljakovin, drugih aminokislin in nekaterih živčnih prenašalcev, npr. GABA. Le redke živčne celice s pomočjo membranskih glutamatnih prenašalcev, odvisnih od ATP, shranjujejo glutamat v sinaptičnih mešičkih in ga uporabljajo kot signalno molekulo (11-13). Imunocitokemične raziskave so pokazale, da so v vretenčarski mrežnici fotoreceptorji, bipolarne in ganglijske celice kakor tudi nekatere amakrine celice imunoreaktivne na protitelesa proti glutamatu, vendar glutamat kot živčni prenašalec izločajo predvsem fotoreceptorji in bipolarne celice, v ostalih celicah pa je glutamat znotrajcelični metabolit (14, 15). Izmenjava informacij med fotoreceptorji in bipolarnimi celicami poteka preko uravnavanja količine izločenega glutamata iz fotoreceptorjev, ki se veže na glutamatne receptorje na bipolarnih celicah (16).

Glutamatne receptorje delimo v dve veliki skupini: ionotropne glutamatne receptorje (iGluR), ki neposredno uravnavajo prevodnost lastnih ionskih kanalov, ter metabotropne glutamatne receptorje (mGluR), ki lahko posredno preko znotrajceličnih sekun-

darnih sporočevalnih molekul uravnavajo prevodnost drugih ionskih kanalov na celični membrani ali potek nekaterih celičnih signalnih poti. Zaradi različnih receptorjev na postsinaptični membrani bipolarnih celic je tako že na ravni prve sinapse na mrežnici, torej med fotoreceptorji in bipolarnimi celicami, omogočeno delno združevanje in obdelava vidnih informacij.

### Ionotropni glutamatni receptorji

Vezava glutamata na iGluR, ki jih najdemo na bipolarnih celicah tipa *off-center*, neposredno uravnava prevodnost ionskega kanala, ki je sestavni del teh receptorjev in se nahaja v centralnem delu receptorja med homomernimi ali heteromernimi podenotami, iz katerih je receptor sestavljen. Posledica takšnega neposrednega uravnavanja prevodnosti kanalov je zelo hiter prenos informacij med nevroni. iGluR se delijo na dva podtipa. Prvi so N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptorji, na katere se lahko vežejo glutamat ali njegov agonist N-metil-D-aspartat ter antagonisti. Glutamat poveča prevodnost neselektivnega kanala, katerega prevodnost za ione  $\text{Ca}^{2+}$  je večja kot za ione  $\text{Na}^+$ . Na receptorju sta razen vezavnega mesta za glutamat prisotni tudi ločeni vezavni mesti za glicin ter ione  $\text{Mg}^{2+}$ , ki sta pomembni za aktivacijo receptorja, ter vezavni mesti za ione  $\text{Zn}^{2+}$  in poliamine, ki uravnavata njegovo delovanje. Glutamatni NMDA-receptorji so prisotni na membranah ganglijskih celic in nekaterih amakrinih celic.

Drugi podtip iGluR so ne-NMDA-receptorji, na katere se lahko vežejo glutamat in njegovi agonisti (npr. kainat in AMPA) ter antagonisti. Vsak receptor sestavlja več podenot. Te obdajajo centralo ležeči, relativno neselektivni ionski kanal, ki je bolj prevoden za ione  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$  kakor za ione  $\text{Ca}^{2+}$ . Ob vezavi glutamata na receptor se prevodnost kanala poveča. Ne-NMDA-receptorje na svojih postsinaptičnih membranah izražajo horizontalne celice, bipolarne celice

tipa *off-center*, amakrine celice in ganglijske celice (17).

### Metabotropni glutamatni receptorji

Druga velika skupina glutamatnih receptorjev so mGluR, ki sami nimajo kanalov za ione, temveč ob vezavi glutamata aktivirajo znotrajcelične signalne poti, preko katerih posredno zmanjšajo prevodnost nekaterih kationskih kanalov na celični membrani. Najdemo jih na bipolarnih celicah tipa *on-center*, pa tudi na fotoreceptorjih, kjer kot avtoreceptorji uravnavajo izločanje glutamata iz fotoreceptorjev (18).

Vezava glutamata na mGluR6 bistveno zmanjša ali celo popolnoma zavre odgovor bipolarne celice tipa *on-center* na svetlobni dražljaj (19). Signalizacija poteka preko citoplazemske beljakovine  $G_o$ , ki deluje kot sekundarni sporočevalec, in ob vezavi glutamata na mGluR6 zmanjša prevodnost neselektivnih kationskih kanalov, imenovanih TRPM1 (20–22). To so kanali iz družine TRP-kanalov (angl. *transient receptor potential channels*), ki so prevodni za katione in se odzovejo na dražljaj s prehodno depolarizacijo. Njihove funkcije so zelo raznolike, saj so razen pri vidu udeleženi tudi v drugih čutilnih sistemih, kot je okus, zaznavanje temperature, sluh in osmoregulacija. Čeprav so sprva domnevali, da so neselektivni kationski kanali uravnavani neposredno s cikličnim GMP (cGMP), so kasneje ugotovili, da je za inhibicijo toka, ki ga v bipolarnih celicah tipa *on-center* povzroči glutamat, nujna beljakovina  $G_o$  in ne odsotnost cGMP (23, 24). Ta naj bi bil poleg ionov  $\text{Ca}^{2+}$  odgovoren zgolj za modulacijo delovanja kanalov. Druga beljakovina, za katero se je izkazalo, da je nujno potrebna za odziv bipolarnih celic tipa *on-center* na dražljaje, je proteoglikan niktalopin, ki ima strukturno vlogo in omogoča nastanek ustreznih kompleksov mGluR6-receptorjev ter TRPM1-kanalov kakor tudi regulatorno vlogo, saj vpliva na delovanje TRPM1-kanalov (25, 26).

## VRSTE NEVRONOV NA MREŽNICI, NJIHOVA ORGANIZACIJA IN DELOVANJE RECEPTIVNIH POLJ

### Bipolarne celice

V centralni fovei, ki predstavlja le manjši del mrežnice, je skoncentrirana večina čepnic, ki se povezujejo z desetimi izmed do sedaj poznanih in opisanih enajstih vrst bipolarnih celic pri človeku. Od tega je sedem vrst bipolarnih celic takšnih, da se nanje stekajo informacije iz večjega števila čepnic ali kombinacije čepnic in paličnic in jih imenujemo difuzne bipolarne celice. Pri treh vrstah bipolarnih celic informacije prihajajo iz posameznih čepnic. Gre za pritlikave bipolarne celice (angl. *midget bipolar cells*) in bipolarne celice, povezane s čepnicami, občutljivimi na kratke valovne dolžine svetlobe (angl. *blue-cone specific bipolar cells*) (27, 28). Le ena vrsta bipolarnih celic je povezana s paličnicami, a je teh bipolarnih celic številčno največ, saj izven centralne fovee paličnice prevladujejo (29, 30).

Do nedavnega je veljalo prepričanje, da bipolarne celice na dražljaje s fotoreceptorjev lahko odgovorijo le s tonično depolarizacijo ali hiperpolarizacijo celične membrane, novejša raziskava pa kažejo, da so različne vrste bipolarnih celic ob svetlobnih dražljajih sposobne hitrega prehodnega zvišanja koncentracije ionov  $Ca^{2+}$  (31). Poleg kalcijevih kanalov, odvisnih od napetosti, so na celičnih membranah prisotni tudi kanali, odvisni od napetosti, ki so prevodni za ione  $K^+$  in  $Na^+$  (32–34). Ti v normalnih okoliščinah najverjetneje ne sodelujejo pri nastanku akcijskih potencialov, ampak vplivajo na ojačanje odgovora bipolarnih celic na svetlobne dražljaje. Izjema so natrijevi kanali, občutljivi na tetrodotoksin, ki so jih odkrili pri talnih vevericah na bipolarnih celicah tipa *on-center*, s pomočjo katerih so kot odgovor na svetlobne dražljaje sposobne tvoriti akcijske potenciale po načelu »vse ali nič« (35).

Kljub veliki morfološki raznolikosti bipolarnih celic jih funkcionalno delimo na

bipolarne celice tipa *on-center* in bipolarne celice tipa *off-center*, ki se vsake povezujejo s svojim tipom ganglijskih celic. Najpomembnejši vidik obstoja dveh skupin bipolarnih celic je razcepitev vidnega signala v dva ločena kanala, imenovana kanal tipa »*on-center*«, ki vključuje bipolarne in ganglijske celice tipa *on-center*, ter kanal tipa »*off-center*« s pripadajočimi bipolarnimi in ganglijskimi celicami tipa *off-center*. Po obeh kanalih tečejo informacije v možgane vzporedno. Prvi kanal omogoča zaznavanje predmetov, ki so svetlejši od ozadja, drugi kanal pa zaznavanje tistih predmetov, ki so temnejši od ozadja. Gre za način zaznavanja zaporednih kontrastov vidnih informacij (4).

Drugi pomemben vidik obstoja dveh skupin bipolarnih celic je zaznavanje sočasnih (vzporednih) kontrastov, ki ga omogoča razporeditev fotoreceptorjev v receptivna polja. Vsako polje sestavljata dva dela, približno krožen centralni del ter periferija, ki ga obdaja v obliki kolobarja. V centralnem delu receptivnega polja fotoreceptorji tvorijo sinapse s pripadajočo bipolarno celico neposredno, v periferiji istega receptivnega polja pa so fotoreceptorji povezani s fotoreceptorji v centralnem delu receptivnega polja posredno preko interneuronov, imenovanih horizontalne celice. Slednje z izločanjem zaviralnega živčnega prenašalca GABA omogočajo, da se prenese informacija o osvetlitvi perifernih fotoreceptorjev do bipolarne celice nasprotnoznačno, kar imenujemo lateralna inhibicija. Glede na vrsto bipolarnih celic v centru receptivnega polja jih delimo na *on-center* in *off-center* receptivna polja (slika 1).

Organizacija receptivnih polj po načelu lateralne inhibicije je možna tudi z neposredno inhibicijo bipolarnih celic z živčnima prenašalcema GABA in glicinom, ki ju izločajo horizontalne in amakrine celice. Omenjena živčna prenašalca povečata prevodnost kloridnih kanalov na membrani bipolarne celice in povzročita znižanje ali

zvišanje njenega membranskega potenciala, kar je odvisno od gradienta ionov  $\text{Cl}^-$  preko membrane (36, 37). Najpogosteje je učinek inhibicije bipolarnih celic z GABA hiperpolarizirajoč s prehodno in dolgotrajno komponento. Prva je posledica vezave GABA na receptorje tipa  $\text{GABA}_A$ , druga pa na receptorje tipa  $\text{GABA}_C$ . Čeprav sta na večini bipolarnih celic prisotna oba tipa receptorjev, so receptorji  $\text{GABA}_C$  odgovorni za približno 70–80 % zaviralnih učinkov (38).

### Horizontalne celice

Pri človeku so v zunanjem mrežastem skladu prisotni trije morfološki tipi horizontalnih celic, ki ustvarjajo lateralne povezave med nevroni mrežnice. Med seboj se razlikujejo po razvejanosti dendriškega debla ter številu in vrsti povezav s fotoreceptorji (39).

V temi fotoreceptorji nenehno izločajo glutamat, ki poveča prevodnost kationskih kanalov na horizontalnih celicah in povzroča, da je njihov membranski potencial v temi relativno depolariziran. Ob osvetlitvi se fotoreceptorji hiperpolarizirajo in zmanjšajo lastno izločanje glutamata, to pa posledično pripelje do zapiranja kationskih kanalov na horizontalnih celicah in do njihove hiperpolarizacije (slika 3). Kationski kanali na horizontalnih celicah so tipa AMPA/kainatni glutamatni receptorji in se odprejo ob vezavi L-glutamata ali njegovih agonistov AMPA oz. kainata (40). Na membranah horizontalnih celic so prisotni tudi metabotropni receptorji, ki ob vezavi glutamata nanje povzročajo lokalne biokemične spremembe v bližnji citoplazmi in spremembe prevodnosti nekaterih kanalov za ione  $\text{K}^+$  in  $\text{Ca}^{2+}$  (41, 42).

Horizontalne celice istega morfološkega tipa se med seboj povezujejo s presledkovnimi stiki (angl. *gap junctions*) na svojih dendritih, ki omogočajo lateralni pretok majhnih ionov in molekul. Kanali presledkovnih stikov so zgrajeni iz različnih homomernih ali heteromernih koneksinskih podenot, odvisno od proučevane živalske vrste, ki skupaj s sestavinami zunajcelične in zno-

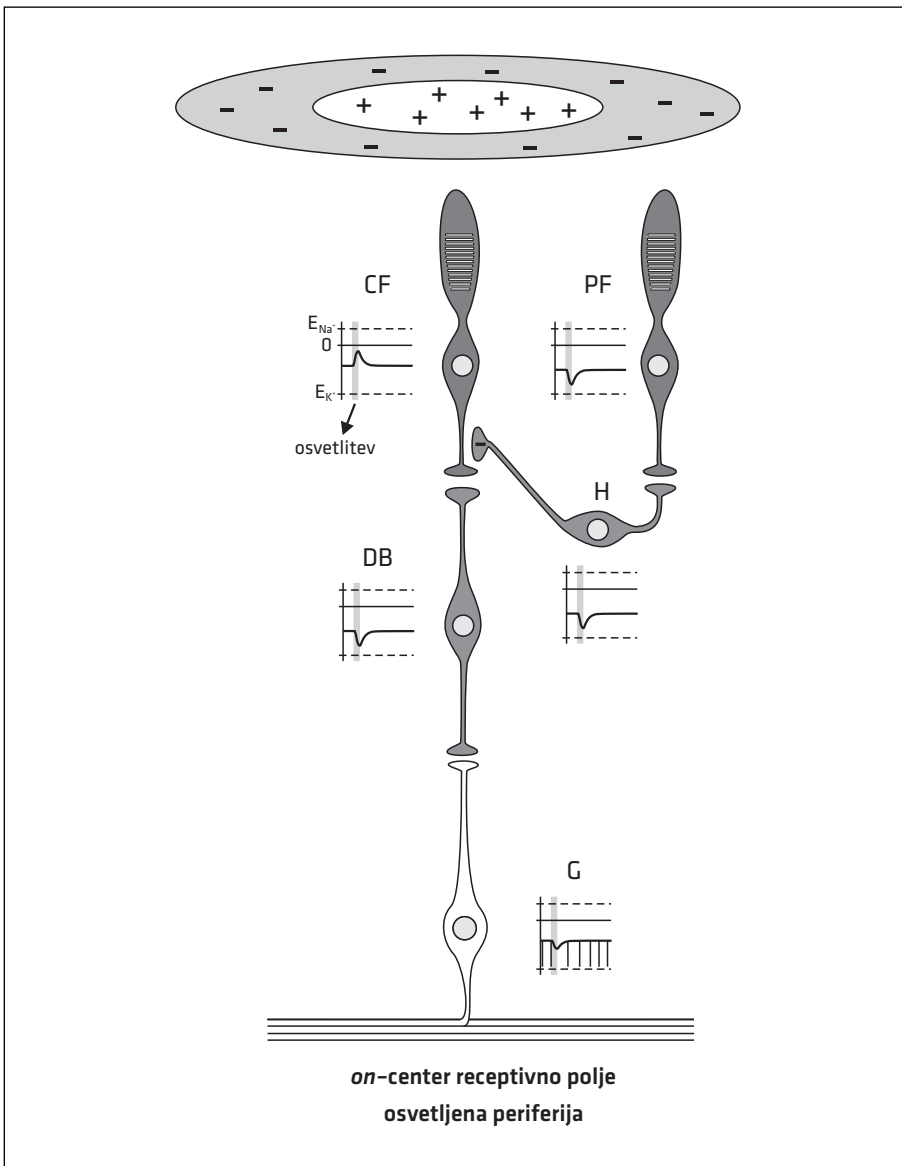
trajcelične raztopine ter z nevromodulatornimi molekulami, kot so dopamin, dušikov oksid, retinojska kislina in protoni, določa jo razlike v prepustnosti kanalov in nekatere njihove specifične lastnosti (38). Vsaka horizontalna celica dobiva dve vrsti vhodnih signalov, ki prihajajo neposredno s fotoreceptorjev preko kemičnih sinaps in posredno s sosednjih horizontalnih celic preko presledkovnih stikov. Ta način povezovanja jim omogoča, da tvorijo obsežna receptivna polja, ki dosežejo tudi fotoreceptorje brez neposrednega sinaptičnega stika z določeno horizontalno celico.

Glavni živčni prenašalec, ki ga izločajo horizontalne celice, je GABA (43). Njegov glavni učinek je inhibicija fotoreceptorjev v centralnem delu receptivnega polja bipolarnih celic. Poleg tega pa se veže tudi na različne vrste GABA-receptorjev na postsinaptičnih membranah nekaterih bipolarnih celic, od katerih so pri človeku pomembni receptorji  $\text{GABA}_A$  (44). Učinek GABA na *off-center* bipolarnih celic je zaviralen, na *on-center* bipolarnih celic pa spodbujevalen, saj vsebujejo različne vrste prenašalcev  $\text{Cl}^-$ , na katere GABA deluje (36).

### Amakrine celice

V notranjem mrežastem skladu vsebuje mrežnica veliko število različnih vrst interneuronov, imenovanih amakrine celice, katerih odrastki se končujejo v istem ali v različnih podslojih notranjega mrežastega sklada. Povezujejo se z različnimi vrstami bipolarnih in ganglijskih celic, kar ima za posledico njihovo veliko morfološko in fiziološko raznolikost. Glavne naloge amakrinih celic so združevanje (integracija) in prilagajanje (modulacija) signalov z bipolarnih celic ter posredovanje obdelanih signalov ganglijskim celicam. Glede na velikost njihovega dendriškega debla (polja) jih lahko ločimo na takšne z zelo majhnim (30–150  $\mu\text{m}$ ), majhnim (150–300  $\mu\text{m}$ ), srednjim (300–500  $\mu\text{m}$ ) in širokim (< 500  $\mu\text{m}$ ) dendriškim poljem (36).





**Slika 3.** Lateralna inhibicija fotoreceptorja v centru receptivnega polja s horizontalnimi celicami ob osvetlitvi periferije receptivnega polja. CF – centralni fotoreceptor, PF – periferni fotoreceptor, H – horizontalna celica, DB – depolarizirajoča bipolarna celica (tipa *on-center*), G – ganglijska celica,  $E_{Na^+}$  – ravnotežni membranski potencial za ione  $Na^+$ ,  $E_{K^+}$  – ravnotežni membranski potencial za ione  $K^+$ .

Do danes so raziskovalci opisali od 22 do več kot 30 različnih vrst amakrinih celic pri posameznih vrstah vretenčarjev. Podobno velja tudi za človeka, a bo zaradi velikega števila in raznolikosti amakrinih celic tukajš-

nja razlaga omejena le na najboljše raziskane amakrine celice (41).

Amakrine celice tipa AII prenašajo informacije s paličnic in čepnic v *on-center* ter *off-center* poteh na mrežnici. Njihovo

dendritsko polje običajno meri 30–70  $\mu\text{m}$ , terminalni končiči pa se končujejo v obeh podslajih notranjega mrežastega sklada (42). V podslaju b vsaka amakrina celica AII tvori sinapse z večjim številom bipolarnih celic tipa *on-center*, povezanih s paličnicami. V teh sinapsah je živčni prenašalec glutamat. Razen kemičnih sinaps so na dendritih amakrinih celic AII prisotne tudi električne povezave v obliki presledkovnih stikov, zgrajenih iz koneksina Cx36, z drugimi amakrinimi celicami AII ter z bipolarnimi celicami tipa *on-center*, ki prinašajo informacije s čepnic (45). Signali se skozi presledkovne stike med celicami AII širijo v obeh smereh, kar omogoča njihovo usklajeno delovanje. Prevodnost presledkovnih stikov med AII in bipolarnimi celicami tipa *on-center* uravnava dušikov oksid preko aktivacije encima gvanilil ciklaze, ki zviša koncentracijo cGMP, ta pa zmanjša medsebojno povezanost celic (46). V podslaju a se amakrine celice tipa AII preko inhibitornih sinaps povezujejo z *off-center* bipolarnimi celicami na eni strani ter *off-center* ganglijskimi celicami na drugi strani.

### Ganglijske celice

Na mrežnici je pri človeku okoli 120 milijonov fotoreceptorjev (100–120 milijonov paličnic in 6–8 milijonov čepnic). Informacije iz vseh fotoreceptorjev posameznega receptivnega polja se stekajo k eni ganglijski celici, zato je število slednjih bistveno manjše od števila fotoreceptorjev. Ganglijskih celic je na mrežnici okoli 1–1,6 milijona, kar pomeni, da se informacije iz povprečno okoli 60–120 paličnic in 4–8 čepnic stekajo k eni ganglijski celici, ki njihovo združeno informacijo prevaja v možgane. Pri človeku je opisanih okoli 18 različnih vrst ganglijskih celic, izmed katerih so najpomembnejše P- in M-ganglijske celice (3).

Receptivna polja ganglijskih celic so približno krožna z manjšim krožnim centrom in periferijo v obliki kolobarja. Na osvetlitev se oba dela receptivnega polja odzivata

antagonistično, kar omogočajo lateralne povezave fotoreceptorjev predvsem preko horizontalnih celic, kot je opisano v poglavju »Horizontalne celice«. V velikosti receptivnih polj so med osrednjim in perifernim delom mrežnice velike razlike. V predelu centralne fovee, kjer je ostrina vida največja, so receptivna polja majhna in njihovi centri tipično merijo le nekaj kotnih minut, medtem ko so na periferiji mrežnice receptivna polja ganglijskih celic velika (centri receptivnih polj merijo 3–5°, kar predstavlja na mrežnici krog premera okoli 0,75–1,25 mm in je posledično ostrina manjša kot v njenem osrednjem delu). Receptivna polja v centralni fovei imajo majhno konvergenco (število fotoreceptorjev, ki nosijo informacije na posamezno ganglijsko celico, je majhno) in fotoreceptorji so vitkejši, kar omogoča, da je na tem območju njihova gostota večja kot v perifernem delu mrežnice (7).

Število *on-center* in *off-center* receptivnih polj ganglijskih celic na mrežnici je približno enako. Vsak fotoreceptor iz centra receptivnega polja na mrežnici pošilja informacije o svoji osvetlitvi preko različnih vrst bipolarnih celic (*on-center* ter *off-center*) v pripadajoče ganglijske celice. Na tak način navpične povezave fotoreceptorjev, bipolarnih in ganglijskih celic tvorijo dve vzporedni poti za prenos informacij v možgane, kar poveča učinkovitost vidnega sistema.

Vsako področje na mrežnici vsebuje več podvrst funkcionalno različnih ganglijskih celic, ki vzporedno prenašajo informacije z istih fotoreceptorjev. Večina ganglijskih celic pri primatih spada v dve funkcionalno različni skupini: M ali magnocelularne (velike, lat. *magni*) in P ali parvocelularne (majhne, lat. *parvi*) ganglijske celice, ki so oboje lahko *on-center* ali *off-center*.

Ganglijske celice tipa M merijo v premeru okoli 10  $\mu\text{m}$  in predstavljajo približno 40 % vseh ganglijskih celic. Njihovo počasno prevajanje doseže hitrost okoli 8 m/s. Imajo velika receptivna polja in se na trajajočo osvetlitev odzivajo prehodno. Optimal -

no zaznavajo velike predmete in so sposobne slediti hitrim spremembam svetlobnega dražljaja. Zdi se, da so povezane z analizo globalnih lastnosti dražljaja (npr. predmeta, ki ga gledamo) in njegovega gibanja (10).

Ganglijske celice tipa P merijo 10–15  $\mu\text{m}$  in predstavljajo okoli 55 % vseh ganglijskih celic. Po aksonih prevajajo signale s hitrostjo okoli 14 m/s. Njihova receptivna polja so manjša in se selektivno odzivajo na specifične valovne dolžine svetlobe. Odgovorne so za dojetje oblik in barv. Z njimi naj bi analizirali podrobnosti vidne slike, čeprav so v to analizo vključene tudi nekatere ganglijske celice tipa M (10). Ganglijske celice vodijo informacijo z mrežnice v talamični lateralni genikulatni jedri, superiorni kolikulus in pretektum, od tam pa dalje v vidno skorjo.

## OBČUTLJIVOST IN KONVERGENCA

Pri vseh vidnih nalogah, razen pri zaznavanju šibke svetlobe, se čepnice odrežejo bolj od paličnic. Čepnice zagotavljajo večjo ostrino vida in omogočajo boljšo ločljivost slike, hkrati pa so sposobne zaznavanja hitrejših sprememb slike (boljša časovna ločljivost). Za razliko od paličnic nam sistem čepnic omogoča razločevanje barv. Kljub temu da so paličnice bolj občutljive za svetlobne dražljaje od čepnic, nam omogočajo le črno-beli vid (akromatski). Razlike med delovanjem obeh vrst fotoreceptorjev so delno posledica njihovih značilnosti, delno pa so posledica povezovanja fotoreceptorjev med seboj in z drugimi vrstami živčnih celic na mrežnici.

Vsebnost vidnih pigmentov, občutljivih na svetlobo (fotopigmentov), je v paličnicah večja kot v čepnicah, kar jim omogoča, da sprejmejo več svetlobnih dražljajev. Še pomembneje pa je, da paličnice sprejete dražljaje ojačijo močneje kot čepnice. Tako lahko že posamezni foton v paličnici sproži njeno vzdraženje, medtem ko mora čepnica absorbirati na desetine ali celo stotine

fotonov, preden se podobno močno vzdraži (47, 48). Ojačenje dražljajev poteka na ravni biokemijskih reakcij, ki jih v posameznem fotoreceptorju sproži sprejeti svetlobni dražljaj.

Razen občutljivosti za svetlobo je za sistem paličnic značilna velika konvergenca signalov, kar pomeni, da veliko število fotoreceptorjev tvori sinapse z nekaj internevroni (bipolarnimi celicami), ki vstopne informacije, dobljene od fotoreceptorjev in horizontalnih celic, združujejo in kot enotni odgovor posredujejo preko amakrinih celic ganglijski celici. Pri paličnicah je na primer okoli 1.500 fotoreceptorjev povezanih z okoli 100 on-center bipolarnimi celicami, te pa preko 5 amakrinih celic z ganglijsko celico (46).

Bistvo konvergenca je v tem, da omogoča seštevanje učinkov s strani posameznih fotoreceptorjev zaznane svetlobe na ravni bipolarnih celic, kar poveča verjetnost in jakost vzdraženja bipolarne celice in nato ganglijske celice (povečanje občutljivosti). Za možgane to pomeni sposobnost zaznavanja šibkih svetlobnih dražljajev oz. celo posameznih fotonov (47). V nasprotju s paličnicami imajo čepnice majhno konvergenco. Na področju foveole, ki predstavlja osrednji del centralne fovee s premerom okoli 0,2 mm, kjer so paličnice povsem odsotne, čepnice pa močno zgoščene (približno 50 na 100  $\mu\text{m}$ ) in nekoliko manjše kot drugje na mrežnici, konvergenca ni, saj tam posamezna bipolarna celica dobi informacijo od posameznega fotoreceptorja.

Razen velike konvergenca je pri paličnicah za njihovo usklajeno delovanje in veliko občutljivost njihovih receptivnih polj pomembno tudi lateralno električno povezovanje preko presledkovnih stikov, ki so zgrajeni iz podenotne koneksina Cx35/36. Električno povezovanje med čepnicami ter med paličnicami in čepnicami je bistveno manjše kot povezovanje med paličnicami (49).

## PROSTORSKA IN ČASOVNA LOČLJIVOST FOTORECEPTORJEV

Kljub temu da je paličnic približno 20-krat več kot čepnic, ima sistem čepnic boljšo prostorsko ločljivost iz več razlogov. Prvič, ker pri paličnicah informacije iz velikega števila fotoreceptorjev konvergirajo proti posameznim bipolarnim in nato ganglijskim celicam, ki razlike v vzburljenju posameznih fotoreceptorjev povprečijo, za razliko od sistema čepnic, kjer je konvergenca bistveno manjša, ali je na določenih področjih mrežnice celo ničelna. Drugič, čepnice so na področju fovee zgoščene in nekoliko ožje, kar dodatno poveča njihovo gostoto (50). In tretjič, zaradi razmaknjenosti ganglijskih aksonov je slika v centralni fovei najmanj popačena.

Čepnice in paličnice se na svetlobne dražljaje odzivajo s stopenjsko (graduirano) spremembo membranskega potenciala v odvisnosti od jakosti dražljaja. Paličnice se odzivajo počasi, tako da se učinki vseh fotonov, ki jih fotoreceptor absorbira v približno 100 ms, seštejejo. Na ta način se lahko paličnice odzovejo na majhno število fotonov, ne morejo pa razločevati med svetlobnimi dražljaji, ki se spreminjajo s frekvenco,

višjo od okoli 12 Hz. Odziv čepnic na drugi strani je dosti hitrejši, saj lahko zaznajo svetlobne spremembe do frekvence približno 55 Hz, vendar mora biti pri tem svetloba dovolj močna. Časovno ločljivost fotoreceptorjev oz. fuzijsko frekvenco definiramo kot najvišjo frekvenco spreminjanja oz. menjavanja svetlobnih dražljajev, pri kateri še lahko ločimo posamezne svetlobne dražljaje. Pri nekoliko višji frekvenci menjavanja svetlobnih dražljajev ne ločimo več posameznih dražljajev, temveč jih dojemamo kot neprekinjen dražljaj. Fuzijska frekvenca je močno odvisna od valovne dolžine in jakosti svetlobe, spreminja se pod vplivom prisotnosti nekaterih snovi in se razlikuje med različnimi živalskimi vrstami (51–54).

## ZAKLJUČEK

Svetlobne dražljaje, ki jih sprejmejo fotoreceptorji, mnoge različne celice na mrežnici obdelujejo in združujejo v manjše število delno obdelanih informacij. Te nato zapustijo oko in potujejo po vidnem živcu v možgane, kjer poteka vrsta bolj zapletenih korakov njihove obdelave in nam omogoča tudi prepoznavanje oblik, gibanja, globine itd.

## LITERATURA

1. Križančić Bombek L. Mrežnica, fotoreceptorji in fototransdukcija. *Zdrav Vestn.* 2013; 52 (4): 433–47.
2. Baylor DA, Fuortes MG. Electrical responses of single cones in the retina of the turtle. *J Physiol.* 1970; 207 (1): 77–92.
3. Kolb H. Morphology and circuitry of ganglion cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–36. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11555/>
4. Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JH. Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature.* 1986; 322 (6082): 824–5.
5. Wu SM. Synaptic organization of the vertebrate retina: general principles and species-specific variations: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51 (3): 1263–74.
6. Werblin FS, Dowling JE. Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J Neurophysiol.* 1969; 32 (3): 339–55.
7. Nelson R. Visual responses of ganglion cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–60. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/>
8. Kuehnel W. *Color atlas of cytology, histology, and microscopic anatomy.* New York: Thieme; 2003.
9. Wan QF, Heidelberger R. Synaptic release at mammalian bipolar cell terminals. *Vis Neurosci.* 2011; 28 (1): 109–19.
10. Tessier-Lavigne M. Visual processing by the retina. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science.* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 509–23.
11. Naito S, Ueda T. Adenosine triphosphate-dependent uptake of glutamate into protein I-associated synaptic vesicles. *J Biol Chem.* 1983; 258 (2): 696–9.
12. Fykse EM, Fonnum F. Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake. *Neurochem Res.* 1996; 21 (9): 1053–60.
13. Yang JH, Wu SM. Characterization of glutamate transporter function in the tiger salamander retina. *Vision Res.* 1997; 37 (7): 827–38.
14. Kalloniatis M, Tomisich G. Amino acid neurochemistry of the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18 (6): 811–66.
15. Jojich L, Pourcho RG. Glutamate immunoreactivity in the cat retina: a quantitative study. *Vis Neurosci.* 1996; 13 (1): 117–33.
16. Terada N, Ohno N, Saitoh S, et al. Immunoreactivity of glutamate in mouse retina inner segment of photoreceptors with *in vivo* cryotechnique. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57 (9): 883–8.
17. Connaughton V. Glutamate and glutamate receptors in the vertebrate retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–30. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11526/>
18. Hirasawa H, Shiells R, Yamada M. Metabotropic glutamate receptor regulates transmitter release from cone presynaptic terminals in carp retinal slices. *J Gen Physiol.* 2002; 119 (1): 55–68.
19. Slaughter MM, Miller RF. 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retina research. *Science.* 1981; 211 (4478): 182–5.
20. Dhingra A, Jiang M, Wang TL, et al. Light response of retinal ON bipolar cells requires a specific splice variant of Galpha(o). *J Neurosci.* 2002; 22 (12): 4878–84.
21. Koike C, Obara T, Uriu Y, et al. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (1): 332–7.
22. Koike C, Numata T, Ueda H, et al. TRPM1: A vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. *Cell Calcium.* 2010; 48 (2–3): 95–101.
23. Nawy S, Jahr CE. Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature.* 1990; 346 (6281): 269–71.
24. Nawy S. The metabotropic receptor mGluR6 may signal through G(o), but not phosphodiesterase, in retinal bipolar cells. *J Neurosci.* 1999; 19 (8): 2938–44.
25. Gregg RG, Kamermans M, Klooster J, et al. Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J Neurophysiol.* 2007; 98 (5): 3023–33.
26. Cao Y, Posokhova E, Martemyanov KA. TRPM1 forms complexes with nyctalopin *in vivo* and accumulates in postsynaptic compartment of ON-bipolar neurons in mGluR6-dependent manner. *J Neurosci.* 2011; 31 (32): 11521–6.
27. Nelson R, Connaughton V. Bipolar cell pathways in the vertebrate retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–52. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11521/>

28. Mariani AP. Bipolar cells in monkey retina selective for the cones likely to be blue-sensitive. *Nature*. 1984; 308 (5955): 184–6.
29. Boycott BB, Wässle H. Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *Eur J Neurosci*. 1991; 3 (11): 1069–88.
30. Kolb H. Outer plexiform layer. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–18. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11518/>
31. Dreosti E, Esposti F, Baden T, et al. In vivo evidence that retinal bipolar cells generate spikes modulated by light. *Nat Neurosci*. 2011; 14 (8): 951–2.
32. Cui J, Pan ZH. Two types of cone bipolar cells express voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in the rat retina. *Vis Neurosci*. 2008; 25 (5–6): 635–45.
33. Ma YP, Cui J, Pan ZH. Heterogeneous expression of voltage-dependent Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channels in mammalian retinal bipolar cells. *Vis Neurosci*. 2005; 22 (2): 119–33.
34. Connaughton VP, Maguire G. Differential expression of voltage-gated K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> currents in bipolar cells in the zebrafish retinal slice. *Eur J Neurosci*. 1998; 10 (4): 1350–62.
35. Saszik S, DeVries SH. A mammalian retinal bipolar cell uses both graded changes in membrane voltage and all-or-nothing Na<sup>+</sup> spikes to encode light. *J Neurosci*. 2012; 32 (1): 297–307.
36. Kolb H, Nelson R, Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a Golgi study. *Vision Res*. 1981; 21 (7): 1081–114.
37. Connaughton VP, Behar TN, Liu WL, et al. Immunocytochemical localization of excitatory and inhibitory neurotransmitters in the zebrafish retina. *Vis Neurosci*. 1999; 16 (3): 483–90.
38. Zhang J, Slaughter MM. Preferential suppression of the ON pathway by GABAC receptors in the amphibian retina. *J Neurophysiol*. 1995; 74 (4): 1583–92.
39. Kolb H, Fernandez E, Schouten J, et al. Are there three types of horizontal cell in the human retina? *J Comp Neurol*. 1994; 343 (3): 370–86.
40. Peng YW, Blackstone CD, Hugarin RL, et al. Distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina. *Neuroscience*. 1995; 66 (2): 483–97.
41. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 1992; 318 (2): 147–87.
42. Farsaii M, Connaughton V. All amacrine cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–22. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11555/>
43. Yang XL. Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Prog Neurobiol*. 2004; 73 (2): 127–50.
44. Vardi N, Sterling P. Subcellular localization of GABAA receptor on bipolar cells in macaque and human retina. *Vision Res*. 1994; 34 (10): 1235–46.
45. Feigenspan A, Teubner B, Willecke K, et al. Expression of neuronal connexin36 in All amacrine cells of the mammalian retina. *J Neurosci*. 2001; 21 (1): 230–9.
46. Mills SL, Massey SC. Differential properties of two gap junctional pathways made by All amacrine cells. *Nature*. 1995; 377 (6551): 734–7.
47. Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. Energy, quanta, and vision. *J Gen Physiol*. 1942; 25 (6): 819–40.
48. Baylor DA, Lamb TD, Yau KW. Responses of retinal rods to single photons. *J Physiol*. 1979; 288: 613–34.
49. Zhang J, Wu SM. Connexin35/36 gap junction proteins are expressed in photoreceptors of the tiger salamander retina. *J Comp Neurol*. 2004; 470 (1): 1–12.
50. Mustafi D, Kevany BM, Genoud C, et al. Photoreceptor phagocytosis is mediated by phosphoinositide signaling. *FASEB J*. 2013; 27 (11): 4585–95.
51. Kalloniatis M, Luu C. Temporal resolution. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The organization of the retina and visual system* [internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citirano 2013 Nov 26]. p. 1–14. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11559/>
52. Hecht S, Shlaer S. Intermittent stimulation by light: V. The relation between intensity and critical frequency for different parts of the spectrum. *J Gen Physiol*. 1936; 19 (6): 965–77.
53. Pearson P, Timney B. Differential effects of alcohol on rod and cone temporal processing. *J Stud Alcohol*. 1999; 60 (6): 879–83.
54. Lisney TJ, Rubene D, Rózsa J, et al. Behavioural assessment of flicker fusion frequency in chicken *Gallus gallus domesticus*. *Vision Res*. 2011; 51 (12): 1324–32.