

(2)

# Skojarzone chirurgiczno-farmakologiczne leczenie makulopatii cukrzycowej

## *Combined surgical and pharmacological treatment of diabetic maculopathy*

Jacek Robaszkiewicz<sup>1</sup>, Katarzyna Chmielewska<sup>1</sup>, Joanna Wierzbowska<sup>1</sup>, Małgorzata Figurska<sup>1</sup>,  
Małgorzata Frontczak-Baniewicz<sup>2</sup>, Andrzej Stankiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

<sup>2</sup> Z Zakładu Ultrastruktury Komórki Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Gajkowska

### Summary:

There are at least three avenues of investigation that support the theoretical value of vitrectomy for the treatment of DME, based on (1) vitrectomy with ILM peeling for the relief of traction on the macula, (2) vitrectomy to improve oxygenation of the macula leading to decreased vascular permeability with subsequent resolution or decrease in DME, and (3) ILM peeling to remove a part of the Müller cell endfeet and the horizontal gliosis. Visual improvement could be due to the induction of a higher over-expression of GFAP at the Müller cells level. It is likely that the proliferation of GFAP-stained gliofibrils, observed in these cells, preserves the blood-retinal barrier, reinforces architectural cohesion, and opposes the installation of the edema. In addition, the search for a specific pharmacological treatment is ongoing on the basis of new findings regarding the involvement of cytokines and growth factors in the formation of macular edema. Vascular endothelial growth factor (VEGF), inhibitors are currently being investigated in clinical studies. However, endogenous VEGF is required for visual function. Growing body evidence indicates that VEGF acts also on nonvascular cells, it plays survival role on Müller cells and photoreceptors. Therefore anti-VEGF therapies should be administered with caution.

### Słowa kluczowe:

witrektomia z usunięciem ILM, endotamponada gazowa SF<sub>6</sub>, komórki Müllera, gliozja siatkówkowa, inhibitory VEGF.

### Key words:

vitrectomy with ILM removal, gas SF<sub>6</sub> endotamponade, Müller cells, retinal gliosis, VEGF inhibitors.

## 1. Wstęp

Neuroplastyczność oznacza zdolność do reorganizowania się neuronów poprzez tworzenie nowych połączeń synaptycznych. Pozwala to komórkom nerwowym kompensować następstwa urazu i choroby oraz przystosować swoją aktywność do zmian w mikrośrodkowisku. Pomysł ten został podniesiony po raz pierwszy w 1892 roku przez Santiago Ramony Cajal (1), po czym popadł w zaniechanie na pół wieku. Ten wielki hiszpański neuroanatom, który wspólnie z Camillo Golgi otrzymał w 1906 roku nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny, zwrócił uwagę na ważny i istotny klinicznie fakt, że układ nerwowy, włączając siatkówkę, dorosłego człowieka, jest bardzo plastyczny. Pierwszą osobą, która użyła pojęcia plastyczność neuronowa, był polski neurofizjolog Jerzy Konorski.

W długo trwającej cukrzycy dochodzi do remodelingu komórki siatkówki w następstwie zachwiania bariery krew-siatkówka (2). Obserwowane przez klinicystów zmiany na dnie oka dotyczą jedynie mikrokrążenia siatkówkowego, proliferacji komórkowych na powierzchni siatkówki oraz zmian degeneracyjnych w nabłonku barwnikowym. Chociaż proces neurodegradacji tkanki siatkówkowej może być już bardzo zaawansowany, to pozostaje niewychwytalny w badaniu klinicznym. Szczególnie istotne zmiany zachodzą w obrębie komórek glejowych siatkówki – astrocytach

i komórkach Müllera, które pośredniczą w utrzymaniu komunikacji między neuronami, mikrokrążeniem siatkówkowym i ciałem szklistym (3). Naruszenie bariery krew-siatkówka inicjuje proces powstawania cukrzycowego obrzęku siatkówki. Dochodzi do pogrubienia błony granicznej wewnętrznej siatkówki, patologicznych adhezji na złączu szklistkowo-siatkówkowym, które są przyczyną trakcji. Mechaniczne, powtarzalne pociąganie siatkówki przez trakcje szklistkowo-plamkowe powoduje wzrost przepuszczalności uszkodzonego już przez cukrzycę łoża naczyniowego siatkówki.

## 2. Witrektomia z usunięciem ILM oraz endotamponadą krótko działającym gazem SF<sub>6</sub>

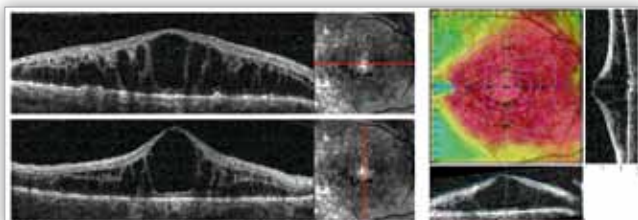
Istnieją obecnie przynajmniej trzy kierunki badań potwierdzających teoretyczną wartość witektomii w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki. Są to:

- witektomia z usunięciem ILM – zwalnia trakcje szklistkowo-plamkowe,
- witektomia z usunięciem ILM – poprawia oksygenację siatkówki, zwiększając pasaż cieczy wodnistej do wewnętrznych warstw siatkówki,
- mechanicznie usunięta ILM – zawiera szczytowe fragmenty wypustek końcowych komórek Müllera, co prowadzi do poprawy wydolności bariery krew-siatkówka.

W piśmiennictwie szeroko dyskutowane jest zagadnienie uwalniania biomechanicznych trąkcyj w plamce dzięki witraktomii. Schepens i wsp. w 1984 r. rozważali rolę ciała szklistego i trąkcyj szkliskowo-siatkówkowych w torbielowatym obrzęku plamki (4). Nasrallah i inni w 1988 roku obserwowali wycofanie się cukrzycowego obrzęku plamki w przypadku spontanicznego odłączenia żelu szkliskowego od siatkówki (5). W 1992 roku Lewis i wsp. donieśli o powodzeniu witraktomii i peelingu „pogrubiałej błony ciała szklistego” w oczach z cukrzycowym obrzękiem plamki (6). W naszym badaniu chcemy potwierdzić koncepcję, że uwolnienie przeziernych przednio-tylnych trąkcyj, zazwyczaj z obecnością błon nasiatkówkowych i towarzyszącym przyłączeniem szkliskki, zmniejsza obrzęk siatkówki w DME. Chociaż większość przypadków obrzęku plamki nie wykazuje wyraźnych trąkcyj szkliskowo-plamkowych, to jest możliwe jednak, że są one subkliniczne. Szczególnie w przypadkach, gdy ILM na złączu szkliskowo-siatkówkowym ma pogrubiałą wygląd, a żel szkliskowy, obkurczając się stopniowo, może wykazywać przezierny, lecz istotne klinicznie, pociąganie plamki.

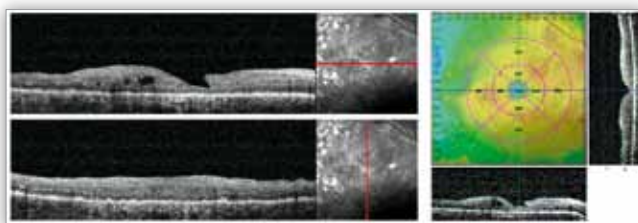
Ponadto witraktomia z usunięciem ILM umożliwia meliorację płynu obrzękowego do komory ciała szklistego. Nie ogranicza perfuzji tkanki siatkówkowej, pozwala natomiast na odprowadzenie nadmiaru przesącza z mikrokrążenia siatkówkowego. Pooperacyjne wczesne badania angiograficzne naszych pacjentów wykazały utrzymujący się rozlany przeciek, jednakże bez gromadzenia się płynu w tkance siatkówki. Wytwarzamy jakby nową drogę pasażu płynu dzięki usunięciu pogrubiałej ILM. Odciąża to nabłonek barwnikowy, a przekierowany bogatoenergetyczny płyn odżywia wewnętrzne struktury gałki ocznej.

Endotamponada gazowa SF6 stwarza możliwość przedłużonego, wymuszonego pneumatycznie drenażu do komory szkli-



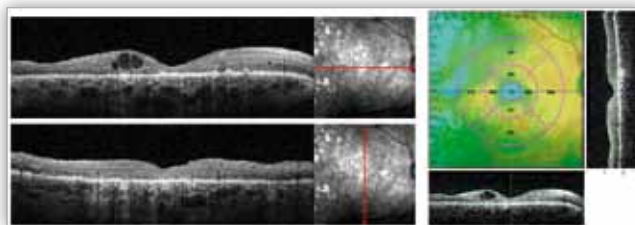
**Ryc. 1.** SOCT – skan poprzeczny oraz grubość centralnej siatkówki przed operacją (materiał własny). Vod = 21 liter ETDRS CRT 970  $\mu\text{m}$ , objętość plamki o średnicy 6000  $\mu\text{m}$  17,93  $\mu\text{l}$ .

**Fig. 1.** SOCT – radial scan and central retina thickness before surgery (own material), Vod = 21 letters ETDRS CRT 970  $\mu\text{m}$ , macular volume with 6000  $\mu\text{m}$  diameter 17,93  $\mu\text{l}$ .



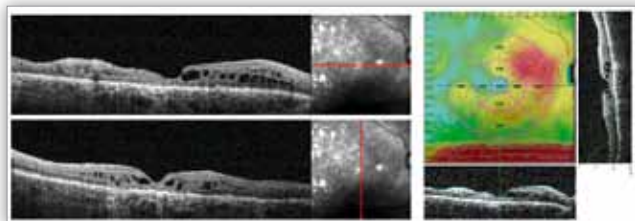
**Ryc. 2.** Dwa tygodnie po operacji (materiał własny). Vod = 35 liter ETDRS cc -1,0 Dsph CRT 136  $\mu\text{m}$ , objętość plamki o średnicy 6000  $\mu\text{m}$  9,59  $\mu\text{l}$ .

**Fig. 2.** 2 weeks after surgery (own material), Vod = 35 letters ETDRS cc -1,0 Dsph CRT 136  $\mu\text{m}$ , macular volume with 6000  $\mu\text{m}$  diameter 9,59  $\mu\text{l}$ .



**Ryc. 3.** Sześć tygodni po operacji (materiał własny). Vod = 50 liter ETDRS cc -1,0 Dsph CRT 121  $\mu\text{m}$ , objętość plamki o średnicy 6000  $\mu\text{m}$  8,15  $\mu\text{l}$ .

**Fig. 3.** 6 weeks after surgery, Vod=50 letters ETDRS cc -1,0 Dsph CRT 121  $\mu\text{m}$ , macular volume with 6000  $\mu\text{m}$  diameter 8,15  $\mu\text{l}$ .



**Ryc. 4.** Sześć miesięcy po operacji (materiał własny). Vod = 54 liter ETDRS cc -0,75 Dsph CRT 118  $\mu\text{m}$ , objętość plamki o śr. 6000  $\mu\text{m}$  9,34  $\mu\text{l}$ . Pacjentka jest kandydatką do ponownej endotamponady gazowej SF6.

**Fig. 4.** 6 months after surgery (own material), Vod= 54 letters ETDRS cc-0,75 Dsph CRT 118  $\mu\text{m}$ , macular volume with 6000  $\mu\text{m}$  diameter 9,34  $\mu\text{l}$ , Patient is eligible candidate into secondary endotamponade with gas SF6.

stej we wczesnym okresie pooperacyjnym. Pozwala na zbliżenie warstw siatkówki i daje szansę na komórkową reorganizację siatkówki w tylnym biegunie w odpowiedzi na usunięcie błony granicznej wewnętrznej. Oba procesy przyczyniają się do redukcji obrzęku w plamce, odtworzenia połączeń synaptycznych między neuronami i poprawy funkcji wzrokowej centralnej siatkówki. Wydaje się, że korzystny wpływ mogłaby przynieść przedłużona tamponada gazowa do czasu wytworzenia się nowych połączeń neuronalnych i glejowych. Jednakże proces remodelingu siatkówki jest powolny, dlatego w praktyce doraźna interwencja w przypadku nawrotu obrzęku plamki może się okazać skuteczniejsza (ryc. 1-4).

### 3. Interakcje glejowo-siatkówkowe

Badania Yvette Ducournau wykazały, że w siatkówce zasadniczo występują dwa typy gliozy (7). Horyzontalna, związana z proliferacją astrocytów na wewnętrznej powierzchni siatkówki, która prowadzi do powstawania błon nasiatkówkowych. Gliozę wertykalną natomiast, związaną z hipertrofią komórek Müllera, jest indukowana odwarstwieniem siatkówki. Zwiększa ona spójność tkanki siatkówkowej. Nielezione odwarstwienie siatkówki ostatecznie powoduje jej sztywność i niemożność przyłożenia do nabłonka barwnikowego. Komórki Müllera rozciągają się na całej grubości siatkówki i stanowią strukturalne rusztowanie stabilizujące jej neuronalną architekturę. Końcowe wypustki komórek Müllera podtrzymują ILM (ryc. 5), a części szczytowe tworzą ELM i otaczają jądra fotoreceptorów. Hipoksja siatkówki powoduje wzrost ekspresji GFAP w jej wewnętrznych warstwach, wywołując proliferację astrocytów. GFAP (glial fibrillary acidic protein) jest kwaśnym białkiem filamentów

pośrednich, które występuje w komórkach glejowych. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu architektury tkanki nerwowej oraz integralności bariery krew–mózg (8). Jednakże horyzontalna proliferacja astrocytów na powierzchni siatkówki nie zapobiega tworzeniu się torbielowatego obrzęku w zewnętrznych jej warstwach. Inaczej jest w przypadku odwarstwienia siatkówki. Hipoksja odwarstwionych zewnętrznych warstw siatkówki inicjuje dodatkowo wertykalną gliozę. Obserwuje się hipertrofię komórek Müllera, która ma wpływ na całość struktury siatkówki. Usunięcie ILM może wywoływać podobny efekt jak odwarstwienie siatkówki (9). Nasze ultrastrukturalne badania wykonane za pomocą mikroskopu elektronowego dowodzą, że wraz z ILM usuwamy jednocześnie niewielkie fragmenty wypustek komórek Müllera (ryc. 6). Wywołuje to reakcję odczynową, pobudzając w nich produkcję GFAP (10). Poprawia się spistość tkanki, umożliwiając odtworzenie połączeń synaptycznych między neuronami siatkówki utraconymi na skutek jej obrzęku (11,12). Zwiększenie liczby wypustek glejowych otaczających naczynia włosowate, dzięki glejowemu systemowi rozpoznawania śródbłonna, poprawia szczelność bariery krew–siatkówka (3). Neuryty preferują kierunek wzrostu wzdłuż

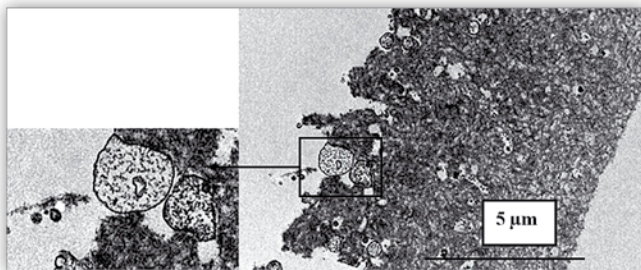
hipertroficznych pni komórek Müllera. Te glejowe komórki przechodzą gwałtowne, znaczące molekularne zmiany. Część z tych procesów ma związek z gojeniem się tkanki, inne mogą odgrywać funkcję ochronną dla neuronów. Komórki Müllera posiadają efektywny system neutralizacji glutamianu, co chroni neurony przed ekscytotoksycznym uszkodzeniem. Jednak nie tylko buforują mikrośrodowisko jonowe, lecz także zawierają ogromne rezerwy energetyczne, które mogą chronić neurony w czasie niedokrwienia siatkówki. Ponadto produkują czynniki neurotroficzne, takie jak: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), neurotrofiny NT-3 i NT-4/5 oraz ważny z praktycznego punktu widzenia VEGF (13). Rosnąca liczba dowodów wskazuje na to, że funkcja VEGF nie jest specyficzna tylko naczyniowo. Wykazano, że czynnik ten pośredniczy w proliferacji, różnicowaniu i przeżyciu komórek glejowych siatkówki i fotoreceptorów (14). Szeroka ekspresja VEGF i jego receptora w dojrzałej siatkówce zdecydowanie podkreślają rolę sygnalizacji VEGF w homeostazie siatkówkowej.

#### 4. Hamowanie pooperacyjnej reakcji gojenia na powierzchni siatkówki – iniekcje leków anti-VEGF i steroidów

Ten mechanizm działania mogą ograniczać nadmiernie nasilone procesy gojenia przebiegające na powierzchni siatkówki. Możliwe jest, że nawrót obrzęku płamki nie wynika ze wzrostu przecieku, lecz jest konsekwencją zahamowania drenażu płynu śródsiatkówkowego do komory ciała szklistego. Iniekcje leków anti-VEGF i steroidów mogą działać w mechanizmie zahamowania procesu gojenia lub spowolnienia go. Jednak efekt działania leków jest przemijający. Dodatkowo całkowity brak VEGF wpływa niekorzystnie na neurony, komórki glejowe i komórki śródbłonna. Uszczelnienie naczyń włosowatych pogłębia hipoksję tkanki i sprzyja zwiększeniu obszarów pozbawionych perfuzji włośniczkowej. Dlatego pooperacyjne stosowanie leków anti-VEGF w cukrzycy musi być bardzo ostrożne i ograniczone raczej do leków o dużej częstotliwości, niepenetrujących do siatkówki, lecz mających punkt uchwytu na jej powierzchni. Postępowanie mające na celu neutralizację nadmiaru VEGF w komorze ciała szklistego i na powierzchni siatkówki nie pozbawia tego neurotroficznego czynnika w tkance siatkówkowej. Nie poczyniliśmy jeszcze obserwacji nt. zastosowania steroidów dokomorowo, ale mamy nadzieję, że okażą się one skuteczne w przypadkach opornych na leczenie. Steroidy powinny penetrować do wnętrza tkanki siatkówkowej w celu poprawy szczelności naczyń włosowatych i nabłonka barwnikowego poprzez wzrost ekspresji białek budujących połączenia ciasne tight-junctions (15).

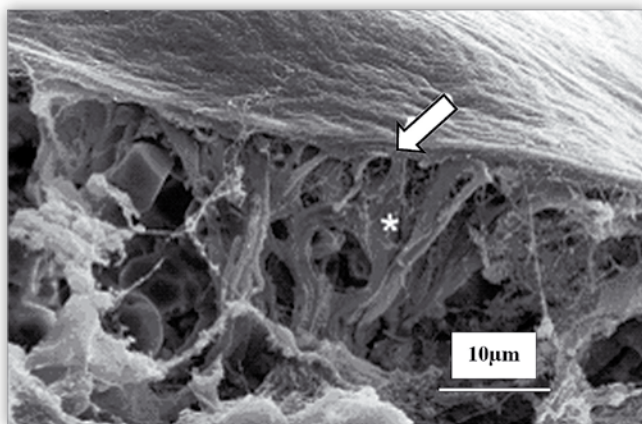
#### 5. Leczenie laserowe i cytoprotekcja nabłonka barwnikowego

W fazie nieodwracalnego uszkodzenia przepuszczalności naczyń mikrokrążenia siatkówkowego laserowe próby ograniczenia przecieku przynoszą więcej szkody niż sama choroba. Nie poprawiają utlenowania tkanki siatkówkowej, ograniczają perfuzję tkanki oraz niszczą nieodwracalnie nabłonek barwnikowy, powodując trwałe ubytki w polu widzenia. Za pomocą lasera należy niszczyć precyzyjnie, na podstawie mapy angiografii fluoresceinowej, jedynie obszary bez perfuzji włośniczkowej, które są głównym źródłem syntezy indukowanego hipoksją VEGF. Jest on odpowiedzialny za wzrost przepuszczalności naczyń, lecz jest także czynnikiem troficznym dla neuronów i komórek



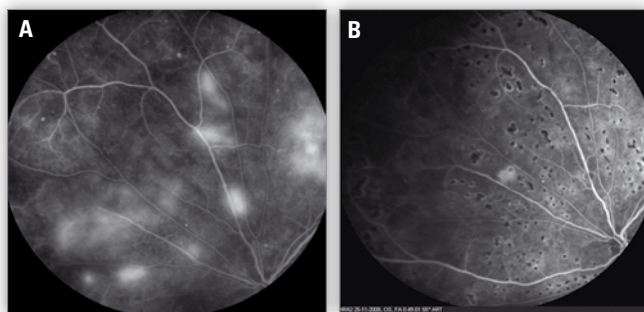
**Ryc. 5.** Pogrubiała (7-8  $\mu\text{m}$ ) ILM usunięta podczas witrektomii z powodu cukrzycowego obrzęku płamki. Fragment wypustek końcowych komórek Müllera (strzałka). Uszkodzenie komórek Müllera indukuje w nich reakcje naprawcze (wertykalna gliozę), (material własny).

**Fig. 5.** Thickened (7-8  $\mu\text{m}$ ), removed ILM during vitrectomy in diabetic macular edema. Part of the Müller cell endfeet (arrow). Müller cell aggression could be the initial signal that induces repairing process (vertical gliosis) (own material).



**Ryc. 6.** Przekrój siatkówki. ILM jest 1-mikronową bezkomórkową strukturą (strzałka), która nie odrasta po usunięciu. Końcowe wypustki komórek Müllera (gwiazdka) (7).

**Fig. 6.** A retina cut. ILM is 1-micron thickness structure, non-cellular (arrow), which cannot grow back after removing. Müller cell endfeet (asterisk).



**Ryc. 7.** Angiografia fluoresceinowa przed operacją – rozlany przeciek z naczyń (A), i 6 tygodni po operacji z celowaną endofotokoagulacją siatkówki – ogniska proliferacji nabłonka barwnikowego siatkówki (B) (materiał własny).

**Fig. 7.** Fluorescein angiography before surgery – diffuse leakage from vessels (A) and 6 weeks after surgery with aimed endophotocoagulation – areas of proliferation retinal pigment epithelium (B) (own material).

glejowych siatkówki. Niestety, przedłużające się niedotlenienie indukuje również zwiększoną syntezę metaloproteinaz tkankowych MMP (matrix metalloproteinases), które powodują degradację białek macierzy pozakomórkowej oraz proteolizę czynnika pochodzącego z nabłonka barwnikowego PEDF (pigment epithelium-derived factor). W warunkach fizjologicznych obecność PEDF w tkance i we krwi hamuje wzrost nowych naczyń. Jest on najsilniejszym dotychczas poznany czynnikiem antyangiogennym (16). Jego niedobór w retinopatii cukrzycowej pozwala komórkom śródbłonna stymulowanym VEGF na niekontrolowaną proliferację i inwazję do obszarów niedotlenionej tkanki. Powstają nowe, patologiczne naczynia. Klinicznie manifestuje się to rozwojem nowotworstwa na tarczy nerwu wzrokowego NVD (new vessels at disc) i na powierzchni siatkówki NVE (new vessels elsewhere) (17). Odpowiednio dobrana moc lasera podczas endofotokoagulacji wywołuje proliferację nabłonka barwnikowego (ryc. 7) i, być może, wzrost produkcji PEDF przez otaczający ognisko pobudzony nabłonek barwnikowy (18).

## 6. Podsumowanie

Witrektomia z usunięciem ILM może funkcjonować nie tylko dzięki mechanicznemu usunięciu patologicznej tkanki glejowo-kolagenowej z powierzchni siatkówki i drenażowi płynu obrzękowego do komory ciała szklonego, lecz także inicjacji odpowiedzi molekularnej w obrębie komórek Müllera. Pozwala to siatkówce przeciwdziałać obrzękowi tkanki skuteczniej niż tylko w mechanizmie proliferacji astrocytów w jej wewnętrznych warstwach. Zdolność komórek Müllera do gromadzenia GFAP i utrzymania bariery krew-siatkówka umożliwia proces synaptogenezy w obrębie rozdzielonych przez obrzęk warstw siatkówki oraz odtworzenie przepływu aksoplazmy. Proces ten jest powolny i tłumaczy, dlaczego poprawa funkcjonalna trwa sześć miesięcy i dłużej, zanim osiągnie najwyższy poziom. Ograniczeniem poprawy ostrości wzroku w długiej obserwacji są:

- postęp mikroangiopatii cukrzycowej z powodu niewyrównania metabolicznego cukrzycy i nadciśnienia tętniczego,
- zwyrodnienie torbielowate plamki wyjściowo, które ogranicza możliwość synaptogenezy z powodu nieodwracalnej destrukcji komórek Müllera i neuronów,
- nadmierne procesy gojenia na powierzchni siatkówki, które hamują drenaż do komory ciała szklonego.

Potrzebne są dalsze obserwacje w celu ustalenia precyzyjnych wskazań do witekтомii z usunięciem ILM, wyodrębnienia podgrup pacjentów, u których wykonanie witekтомii przynosi korzyści, oraz tych, u których wydaje się nieskuteczna, a także wypracowania algorytmu postępowania pooperacyjnego. Sądzi- my, że wczesne i kompleksowe zastosowanie witekтомii z usunięciem ILM, iniekcji dokomorowych inhibitorów VEGF i steroi- dów oraz oszczędnej fotokoagulacji siatkówki przyniesie efekt synergistyczny i poprawi wyniki leczenia makulopatii cukrzyco- wej, zapobiegnie rozwojowi powikłań retinopatii cukrzycowej, pozwalając zachować użyteczną ostrość wzroku u pacjentów z tą chorobą prowadzącą do ślepoty.

## Piśmiennictwo:

1. Ramón Y, Cajal S: *The Structure of the Retina*. Springfield IL: Charles C. Thomas Publisher 1972.
2. Jaffe GJ, Ashton P, Pearson A: *Intraocular Drug Delivery*. Medical 2006, 27-34.
3. Marc RE: *Functional neuroanatomy of the retina*. Duane`s Ophthalmology 2009, 42-43.
4. Schepens ChL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL: *Role of the vitreous in cystoid macular edema*. Survey of Ophthalmology 1984, 28, 499-504.
5. Nasrallah FP, Jalkh AE, van Coppenolle F et al.: *The role of the vitreous in diabetic macular edema*. Ophthalmology 1988, 95, 1335-1339.
6. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV: *Vitreotomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction*. Ophthalmology 1992, 99, 753-759.
7. Ducournau D, Ducournau Y: *Systematic ILM Peeling. 20 Years of Experience*. European Vitreoretinal Encyklopedia 2008.
8. Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, Chiu FC, Cowan NJ, Kuchelapati R, Raine CS: *GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination*. Neuron 1996, 17(4), 607-615.
9. Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, Grosche J, Reichenbach A, Wolburg H: *Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects*. Ophthalmology 2004, 111(2), 238.
10. La Heij EC et al.: *Immunohistochemical analysis of the ILM peeled with ICG*. Am J Ophthalmol 2005, 140(6), 1123-1125.
11. Kono T et al.: *Immunohistochemical study of retinal Muller cell response in experimental ERM formation*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1998, 102(1), 22-27.
12. Tari SR et al.: *Functional and structural measurements for the assessment of internal limiting membrane peeling in idiopathic macular pucker*. Retina 2007, 27(5), 567-572. 11-16.
13. Sethi ChS, Lewis GP, Fisher SK, Leitner WP, Mann DL, Luthert PJ, Charteris DG: *Glial Remodeling and Neural Plasticity in Human Retinal Detachment with Proliferative Vitreoretinopathy*. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2005, 46, 329-342.
14. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA: *Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for survival role on muller cells and photoreceptors*. Public Library of Science 2008, 3(11), e 3554.
15. Erickson KK, Sundstrom JM, Antonetti DA: *Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions*. Angiogenesis. 2007, 10(2), 103-117.

16. Marciniak K, Butwicka A, Nowak JZ: *PEDF – endogenny czynnik o silnym działaniu neuroprotektoryjnym, neurotrofi cznym i antyangiogennym*. Postępy Hig Med Dośw 2006, 60, 387-396.
17. Reiter CD, Hamilton MM, King CR, Brough DE, Wei LL, Carrión ME: *MMP-9 modulates Pigment Epithelium-Derived Factor control of angiogenesis via proteolysis*. Poster presented at the Association of Research for Vision in Ophthalmology (ARVO) 2006.
18. Hattenbach LO, Beck KF, Pfeilschifter J, Koch F, Ohrloff Ch, Schacke W: *Pigment-Epithelium-Derived Factor Is Upregulated in Photocoagulated Human Retinal Pigment Epithelial Cells*. Ophthalmic Research 2005, 37, 341-346.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.05.2009 r. (1150)  
Zakwalifikowano do druku 20.12.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Jacek Robaszkiewicz  
Klinika Okulistyczna WIM MON  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa



## WROCŁAW, 18-20 listopada 2010

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej  
we Wrocławiu

zaprasza na Międzynarodową Konferencję

### Okulistyka – kontrowersje farmakoterapii i chirurgii”

która odbędzie się we Wrocławiu w dniach 18-20 listopada 2010 r.

Forma spotkania:

debaty i dyskusje panelowe dotyczące najbardziej kontrowersyjnych  
problemów we współczesnej okulistyce.

W imieniu Organizatorów:

Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki AM we Wrocławiu  
Marta Misiuk-Hojło

Więcej informacji na stronie internetowej konferencji:  
[www.okulistyka-kontrowersje.pl](http://www.okulistyka-kontrowersje.pl)

Biuro Organizacyjne:

InspireCongress Sp. z o.o.  
ul. Nowowiejska 38, 50-315  
Wrocław  
tel.: +48 (71) 780 90 52,  
faks: +48 (71) 780 90 54  
e-mail: [biuro@inspirecongress.pl](mailto:biuro@inspirecongress.pl)

