

dzonych w różnych ośrodkach, stosujących dotychczas dowolną ocenę kliniczną nowotworów.

Wydaje się, że celowe byłoby nawiązanie bliższej współpracy okulistów z patomorfologami wykonującymi badania gałek ocznych w celu uzyskiwania szerszej informacji histologicznej, obejmującej obok typu cytologicznego także wielkość guza, zajęcie twardówki i naczyń żylnych, przebiecie błony Brucha, zawartość barwnika itp., tym bardziej, że tradycje takie w Polsce istnieją<sup>14</sup>. Wskazane byłoby też zaniechanie stosowanego jeszcze w niektórych ośrodkach rozcinania nieutrwalonej gałki ocznej w celu makroskopowego stwierdzenia obecności guza. Uniemożliwia to bowiem późniejszą dokładną analizę histologiczną.

#### PIŚMIENICTWO

1. Callender G. R.: Malignant melanotic tumors of the eye, a study of histologic types in 111 cases. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm.* 36: 131-142 (1931).
2. Davidorf F. H., Lang J. R.: Small malignant melanomas of the choroid. *Amer. J. Ophthalm.* 78: 788-794 (1974).
3. Gamel J. W., McLean I. W.: Modern developments in

histopathologic assesment of uveal melanomas. *Ophthalmology* 91: 679-684 (1984).

4. Harmer M. H., Oesterhuis J. A.: TNM classification of ophthalmic tumors. (International Union Against Cancer, Geneva 1985).
5. Lang G. K.: Ophthalmic tumors. (w:) Spiessl B., Beahrs O. H., Hermanek P.: TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM-classification of malignant tumors, 272-301 (Springer, Berlin 1989).
6. McLean I. W., Foster W. D., Zimmerman L. E.: Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *AMA Arch. Ophthalm.* 95: 48-58 (1977).
7. Naumann G. O. H., Apple D. J.: Pathology of the Eye (Springer, New York 1985).
8. Paul E. V., Parnell B. L., Fraker M.: Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int. Ophthalm. Clin.* 2: 387-402 (1982).
9. Shammah H. F., Blodi F. C.: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *AMA Arch. Ophthalm.* 95: 63-69 (1977).
10. Sobański J., Zeydler L., Goetz J.: Über die Therapie des intraocularen Melanoma Malignum. *Klin. Mbl. Augenhk.* 146: 70-76 (1965).

11. Zimmerman L. E., Sobin L. H.: Histological typing of tumors of the eye and its adnexa. (World Health Organization, Geneva 1980).
12. Zimmerman L. E.: Malignant melanoma of the uveal tract. (w:) Spencer W. H.: Ophthalmic pathology, t. III, 2072-2139 (Saunders, Filadelfia 1986).

Praca wpłynęła: 2.10.1989 (nr 5621).

NEOWASKULARYZACJA siatkówki jest zmianą patologiczną, której poświęca się coraz więcej uwagi w okulistyce. Występuje ona bowiem w przebiegu szeregu schorzeń oka (tab. I), które są jednymi z najważniejszych przyczyn ślepoty na świecie<sup>15</sup>. W większości z tych schorzeń neowaskularyzacja stanowi główną zmianę patologiczną, która odpowiedzialna jest za wystąpienie najcięższych powikłań, takich jak krwotoki siatkówkowe, zwióknienie przedsiatkówkowe ciała szklanego oraz odwarstwienie siatkówki. Dlatego też od dawna prowadzone są intensywne badania kliniczne i doświadczalne nad ustaleniem jej patogenety.

Tabela I. Przyczyny neowaskularyzacji siatkówkowej

- Choroby powodujące niedokrwienie siatkówki:
  1. Cukrzyca
  2. Zakrzep żyły siatkówkowej
  3. Choroba Eales'a
  4. Retinopatia wcześniaków
  5. Zespoły zwiększonej lepkości krwi: białaczka przewlekła, makroglobulinemia, kriglobulinemia, policytymia
  6. Hemoglobinopatie SS, SC, AC, talasemia
  7. Zatory siatkówkowe (np. talk, w chor. reumatycznej)
  8. Zespół luku aorty
  9. Zwężenie tętnicy szyjnej
  10. Przetoka tętniczko-jamniasta
- Choroby zapalne z przypuszczalnym niedokrwieniem siatkówki:
  1. Zapalenie naczyńki (np. toksoplazmoza)
  2. Sarkoidoza
  3. Zmiany zapalne naczyń siatkówki
  4. Malaria
- Różne:
  1. Witreoretinopatia wysiękowa rodzinna
  2. Zespół nietrzymania barwnika
  3. Długotrwałe odwarstwienie siatkówki
  4. Stwardnienie rozsiane
  5. Fotokoagulacja
  6. Zwyródnienie barwnikowe siatkówki
  7. Promieniowanie jonizujące

W prawie wszystkich schorzeniach, w przebiegu których stwierdza się neowaskularyzację siatkówkową, obserwuje się uprzednio wystąpienie obszarów niedokrwienia siatkówki spowodowanych obliteracją układu kapilarnego. Dlatego też uważa się, że neowaskularyzacja ta jest niespecyficzną odpowiedzią tkanki siatkówkowej na zaburzenia perfuzji kapilarnej<sup>16, 23</sup>. Należy przy tym zaznaczyć, że neowaskularyzacja nie jest zupełnie odrębnym procesem chorobowym, a raczej nadmiernie wyrażoną i nieprawidłowo przebiegającą postacią procesu rozwoju unaczynienia siatkówki<sup>1</sup>.

Uszkodzenie układu kapilarnego siatkówki powodujące jego obliterację może doprowadzić do powstania w niej dwóch rodzajów zmian naczyniowych: anastomoz tętniczko-żylnych (zwanymi też IRMA — *intraretinal microvascular abnormalities*) oraz neowaskularyzacji. Zmiany te różnią się zasadniczo biorąc pod uwagę mechanizm ich powstawania, obraz kliniczny i fluoroangiograficzny oraz mogące wystąpić powikłania. Anastomozy tętniczko-żylny są bezpośrednim odczynem na obliterację kapilarów i rozwijają się na granicy prawidłowej siatkówki

Z Kliniki Okulistycznej AM w Lublinie, kierownik: prof. dr med. Kazimierz Gerkowicz

Reprint requests to: Doc. dr med. Marek Prost, ul. Chmielna 1; 20-079 Lublin, Poland

MAREK PROST

## Patogeneza neowaskularyzacji siatkówkowej

PATHOGENESIS OF RETINAL NEOVASCULARIZATION

Presented are the causes and actual opinions on the pathogenesis of retinal neovascularization. The ischaemic hypothesis of neovascularization is particularly discussed; it is commonly accepted to day as the most probable hypothesis.

HASELA: neowaskularyzacja siatkówkowa, patogeneza

KEY WORDS: retinal neovascularization, pathogenesis

i obszarów pozbawionych perfuzji. Są to prawidłowe naczynia włosniczkowe, które uległy tylko znacznemu rozszerzeniu. Ściany tych anastomoz zachowują prawidłową budowę typową dla kapilarów siatkówki i dlatego w czasie angiografii fluoresceinowej nie wykazują one przecieku barwnika przez ścianę.

W przypadku neowaskularyzacji siatkówkowej dochodzi do rozwoju nieprawidłowych naczyń niezależnie od prawidłowego układu kapilarnego. Naczynia te rozwijają się początkowo w obrębie siatkówki, a następnie na jej powierzchni. Często przebiegają one błoną graniczną wewnętrzną siatkówki i rozrastają się w ciełe szkliste. W przeciwieństwie do anastomoz tętniczko-żylnych naczynia te mają nieprawidłową budowę ściany, co powoduje, że dochodzi do znacznego przecieku surowicy krwi do przestrzeni okołonaczyniowej oraz do częstego występowania krwotoków. Rozwojowi neowaskularyzacji towarzyszy rozwój tkanki włóknistej i glejowej prowadzący do powstania błon włóknisto-naczyniowych w ciełe szkliste lub na powierzchni siatkówki, które kurcząc się powodują jej odwarstwienie.

Powstanie nowych naczyń w ustroju nie powoduje zazwyczaj powikłań i jest często ważnym ogniwem w procesie gojenia uszkodzonych tkanek. W oku natomiast neowaskularyzacja powoduje powstanie zmian, które uniemożliwiają jego prawidłową funkcję.

Rozwijające się w przebiegu neowaskularyzacji siatkówkowej nieprawidłowe naczynia powstają poprzez proliferację dojrzałych komórek śródbłonka istniejących już naczyń siatkówki. Wyjątkiem jest tylko retinopatia wcześniaków, w której proliferacja włóknisto-naczyniowa powstaje z tkanki mezenchymalnej. Dojrzałe komórki śródbłonka zachowują bowiem zdolność do wstecznego różnicowania się do pierwotnej mezenchymy naczyniowej, która może przekształcać się w komórki śródbłonka, pericyty, komórki mięśni gładkich i fibroblasty<sup>1</sup>. Zostało to potwierdzone badaniami klonowanych komórek śródbłonka w hodowlach tkankowych<sup>2</sup>. W hodowlach tych pojedyncze komórki śródbłonka namnażając się tworzyły kanały naczyniowe, które łącząc się formowały sieć kapilarów. Mikroskopowo były one przy tym bardzo podobne do tych jakie istnieją w organizmie<sup>3</sup>. Wskazuje to na to, że wszystkie informacje potrzebne do utworzenia kapilarów (a więc i do neowaskularyzacji) zawarte są w pojedynczej komórce

śródbłonka. Musi jednak istnieć jakiś czynnik, który powoduje rozpoczęcie tych przemian.

Pierwszym objawem mikroskopowym rozpoczynającej się neowaskularyzacji jest fragmentacja i liza błony podstawowej włósniczki oraz otaczającej jej substancji pozakomórkowej w miejscu gdzie ma nastąpić proliferacja komórek śródbłonka<sup>22</sup>. Przez otwory dochodzi do migracji proliferujących komórek śródbłonka. Tworzą one sznury komórkowe, które wnikać coraz głębiej w tkanki wskutek lizy substancji pozakomórkowej<sup>23</sup>. Sznury te ulegają kanalizacji tworząc naczynia, które stopniowo łączą się ze sobą<sup>1, 19</sup>. Zmiany te rozwijają się zazwyczaj z naczyń postkapilarnych lub też z małych żyłek siatkówki<sup>24</sup>. Komórki śródbłonka mogą też różnicować się poprzez mezenchymę do fibroblastów i tworzyć tkankę włóknistą wokół nowopowstałych naczyń<sup>1</sup>.

Utworzone naczynia składają się z komórek śródbłonka, błony podstawowej oraz pericytów<sup>24</sup>. W śródbłonku brak jest jednak charakterystycznych połączeń, które obecne są w prawidłowych kapilarach siatkówki. W tych ostatnich komórki śródbłonka połączone są przy pomocy połączeń typu *zonula occludens*, które tworzą tzw. barierę naczyniowo-siatkówkową wewnętrzną zapobiegającą dyfuzji substancji wielko- i średnicząsteczkowych z krwi do przestrzeni pozakomórkowych w siatkówce. W przypadku neowaskularyzacji w nowoutworzonych naczyniach stwierdza się połączenia typu pośredniego, zaś w dłuższej istniejących — połączenia typu *macula occludens*<sup>24</sup>. Oba te połączenia nie stanowią bariery dla substancji średnio- i wielkocząsteczkowych i dlatego w angiografii fluoresceinowej widoczny jest znaczny przeciek barwnika. Możliwe, że brak tych połączeń powoduje również łatwe powstawanie krwotoków z tych naczyń.

Jak wspomniano powyżej same komórki śródbłonka zdolne są wytworzyć sieć kapilarów i musi istnieć jakiś czynnik inicjujący rozpoczęcie neowaskularyzacji. W świetle obecnych poglądów zarówno rozwój prawidłowego unaczynienia siatkówki (np. w życiu płodowym), jak i neowaskularyzacji, jest regulowany przez wytwarzanie czynników pobudzających z jednej strony i czynników hamujących z drugiej<sup>2</sup>. W prawidłowej tkance czynnik ten są w równowadze. Niewielkie zaburzenia tej równowagi stymulują rozwój prawidłowych naczyń, natomiast przy dużych zmianach dochodzi do nadmiernego wzrostu naczyń czyli neowaskularyzacji. W chwili obecnej większą rolę w powstawaniu neowaskularyzacji przypisuje się czynnikiem pobudzającym. Obserwacje kliniczne oraz badania doświadczalne wykazały, że w niedokrwienej tkance siatkówkowej wskutek zaburzenia przemiany materii dochodzi do wzmożonej produkcji jednej lub paru substancji zdolnych do wywołania neowaskularyzacji<sup>3, 19, 25, 26, 27</sup>. Substancja ta została nazwana czynnikiem naczyniotwórczym lub czynnikiem angiogenezy<sup>28</sup>. Pod wpływem tej substancji dochodzi do wzrostu naczyń zazwyczaj w najbliższym sąsiedztwie niedokrwionej tkanki; może ona jednak dyfundować do bardziej odległych części oka np. tarczy nerwu II lub komory przedniej i tam powodować neowaskularyzację. Wydaje się przy tym, że różne naczynia w ustroju wykazują różną wrażliwość na działanie czynników naczyniotwórczych. Najbardziej skłonne do wzrostu są naczynia tętniczo-ścięgnowe, mniej naczynia na tarczy nerwu II, a najmniej naczynia samej siatkówki<sup>29</sup>. Obserwacje kliniczne wykazały także, że w siatkówce neowaskularyzacja rozwija się przede wszystkim na granicy obszarów niedokrwionych i prawidłowych, a więc w miejscu gdzie znajdują się uszkodzone włósniczki. Dlatego postuluje się, że do roz-

woju naczyń dochodzi gdy czynniki naczyniotwórcze działają na uszkodzony śródbłonek naczyniowy<sup>19, 22</sup>. Inną zmianą ułatwiającą powstanie neowaskularyzacji jest upośledzenie odpływu żylnego, który przypuszczalnie sprzyja gromadzeniu się czynników naczyniotwórczych w tkankach<sup>3</sup>.

Czynniki naczyniotwórcze mogą powstawać tylko w siatkówce, w której pomimo zaburzeń zachowana jest w jakimś stopniu przemiana materii. W przypadku martwych naczyń siatkówkowej i ustania przemiany materii (np. w zatorze tętnicy środkowej siatkówki) uwalnianie czynników naczyniotwórczych zostaje przerwane<sup>1, 22</sup>.

Podana powyżej, tzw. niedokrwienna hipoteza neowaskularyzacji, została sformułowana po raz pierwszy przez *Michaelsona* w 1948 roku a następnie rozwinięta dzięki pracom takich autorów jak *Ashton*, *Wise*, *Henkind* i *Patz*. Przeprowadzone w ostatnich latach obserwacje kliniczne oraz badania doświadczalne wydają się potwierdzać słuszność tej teorii. W większości retinopatii proliferacyjnych (np. cukrzycowej, wcześniaków, choroby *Eales'a*, zakrzepie żyły środkowej siatkówki, zakrzepie gałęzi żyły siatkówkowej) obecność obszarów obliteracji kapilarów poprzedza wystąpienie neowaskularyzacji<sup>19, 20, 21, 27</sup>. Stwierdzono również, że intensywność neowaskularyzacji jest wprost proporcjonalna do wielkości obszarów niedokrwienia siatkówki<sup>20, 27</sup>.

Za słuszność hipotezy niedokrwiennej przemawiają również wyniki badań klinicznych nad leczeniem retinopatii proliferacyjnych przy pomocy fotokoagulacji. Stwierdzono mianowicie, że najlepsze wyniki można osiągnąć nie po zniszczeniu proliferujących naczyń, ale po koagulacji obszarów niedokrwionej siatkówki<sup>5, 19, 22</sup>.

Hipotezę niedokrwienną potwierdzają również przeprowadzone ostatnio badania doświadczalne. Do rozwoju tych badań przyczyniło się odkrycie w 1971 roku przez *Folkmana* i współpr. czynnika wydzielnego przez tkankę nowotworową, który pobudza wrastanie do niej naczyń z otaczających tkanek<sup>7</sup>. Został on nazwany TAF (*tumor angiogenesis factor*). Prace te spowodowały, że podobnych substancji zaczęto poszukiwać w tkankach oka. Wykazały one, że prawidłowa siatkówka człowieka i zwierząt ma zdolność wywoływania neowaskularyzacji po wszczepieniu jej do kieszonek rogówkowej lub na błonę kosmówkowo-omoczniołą zarodka kurzego<sup>6, 24</sup>. Obie te metody są w chwili obecnej najczęściej stosowanymi metodami badania czynności naczyniotwórczej tkanki<sup>24</sup>. W niedokrwionej tkance siatkówkowej dochodzi do znacznego (ok. 3-krotnego) zwiększenia tej czynności<sup>20, 22</sup>. Obecności czynników naczyniotwórczych nie stwierdzono natomiast w nieunaczynionej siatkówce u zwierząt, u których część siatkówki fizjologicznie nie posiada naczyń<sup>6, 22</sup>. Próby izolacji czynników naczyniotwórczych wykazały, że mają one ciężar cząsteczkowy od 50 000 do 100 000 daltonów, są odporne na działanie RNAzy i DNAzy, wrażliwe na działanie trypsyny a ich aktywną część jest anionem<sup>22</sup>. Czynniki te mają podobny ciężar cząsteczkowy i identyczną budowę antygenową jak TAF<sup>19, 22</sup>. Stwierdzono także, że czynniki naczyniotwórcze mają zdolność aktywacji prokolegazy, co prowadzi do rozkładu substancji pozakomórkowej<sup>24</sup>.

W gałce ocznej występują również czynniki hamujące neowaskularyzację. Obecność ich stwierdzono w prawidłowym cieleszklisłym, płynie komory przedniej oraz w soczewce<sup>2, 22, 27</sup>. U chorych z retinopatią cukrzycową proliferacyjną dochodzi natomiast w cieleszklisłym do spadku zawartości czynników hamujących i wzrostu czyn-

ników naczyniotwórczych, które przypuszczalnie dyfundują z siatkówki<sup>19</sup>.

Jak wynika z przedstawionych danych czynniki warunkującymi powstawanie neowaskularyzacji siatkówkowej są: obecność żywej tkanki siatkówkowej, występowanie obszarów niedokrwienia (a tym samym niedotlenienia siatkówki), upośledzony odpływ żylny oraz obecność uszkodzonych włósniczek. Oprócz tego na łatwiejszy rozwój proliferacji wpływają także niektóre czynniki anatomiczne. Do rozwoju proliferacji dochodzi szczególnie w miejscach, w których rozrost ich napotyka na najmniejsze przeszkody, np. na tarczy nerwu II (gdzie nie ma błony granicznej wewnętrznej) oraz wzdłuż dużych naczyń (gdzie błona jest najcieńsza)<sup>19, 22</sup>. Rozrastające się naczynia wykorzystują również pewne struktury anatomiczne jako rusztowanie do dalszego rozwoju. Na przykład w retinopatii wcześniaków rusztowaniem takim jest często *tunica vasculosa lentis*. W całkowitym odwarstwieniu tynnym ciała szklistego lub po wtrektomii z powodu braku takiego rusztowania neowaskularyzacja rozwija się rzadko.

Hipoteza niedokrwienna neowaskularyzacji jest w chwili obecnej powszechnie uznawana jako najbardziej prawdopodobna, ponieważ w oparciu o nią można wyjaśnić przebieg zmian u chorych i wyniki badań doświadczalnych. Niektórzy autorzy wysunęli jednak i inne teorie. Proliferację naczyń obserwuje się także w stanach zapalnych np. w długotrwałym zapaleniu naczyniówki, sarkoidozie, *pars planitis*. W części tych schorzeń występuje co prawda obliteracja naczyń, ale nie można wykluczyć, że w niektórych z nich neowaskularyzacja wywołana jest przez czynniki uwalniane w zmienionej zapalnie tkance<sup>22</sup>.

Inną hipotezę wysunął *Hayreh*, który twierdzi, że neowaskularyzacja wywołana jest nie przez czynniki wydzielniane w niedokrwionej tkance, ale przez składniki osocza krwi przesiąkające z naczyń siatkówki wskutek zniszczenia w nich bariery naczyniowo-siatkówkowej przez hipoksję lub zapalenie<sup>12</sup>.

*Ben Ezra* w oparciu o własne badania doświadczalne wysunął hipotezę, że mediatorami w powstawaniu neowaskularyzacji są niektóre prostaglandyny, szczególnie PGE<sub>2</sub>. Równocześnie inne prostaglandyny (PGF<sub>1</sub>) mają właściwości hamowania wzrostu naczyń. Tak więc w ujęciu tej hipotezy zarówno rozwój, jak i hamowanie neowaskularyzacji, byłoby regulowane przez prostaglandyny, które uwalniane są w różnych stanach patologicznych (niedotlenienie, zapalenie, działanie czynników chemicznych i fizycznych).

Według *Imre'go* czynnikiem wywołującym proliferację naczyń jest kwas mlekowy gromadzący się w czasie przemian beztlenowych<sup>14</sup>. Doświadczenia jego nie zostały jednak potwierdzone przez innych autorów<sup>9</sup>.

Ostatnio wysunięto hipotezę, że neowaskularyzacja jest rodzajem procesu regeneracyjnego pozostającego pod kontrolą układu nerwowego<sup>4</sup>.

Jak wynika z niniejszego przeglądu w ostatnich latach doszło do znacznego postępu w badaniach nad patogenozą neowaskularyzacji siatkówkowej. Pomimo tego istota tego procesu nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniona i jej poznanie wymagać będzie dalszych intensywnych badań.

## PISMIENICTWO

1. Ashton N.: Oxygen and the growth and development of retinal vessels. *Amer. J. Ophthalmol.* 62: 412-435 (1966).
2. Ashton N.: The pathogenesis of retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 86: 1695-1699 (1979).
3. Ben Ezra D.: Neovascularization. Triggering factors and possible mechanism. *Surv. Ophthalmol.* 24: 167-176 (1980).
4. Cassel G. H., Groden L. R.: New thoughts on ocular neovascularization: A neurally controlled regenerative process? *Ann. Ophthalmol.* 16: 138-141 (1984).
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 85: 82-106 (1978).
6. Federman J. L., Brown G. C., Feldberg N. T., Felton S. M.: Experimental ocular angiogenesis. *Amer. J. Ophthalmol.* 89: 231-237 (1980).
7. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G.: Isolation of tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.* 133: 275-288 (1971).
8. Folkman J., Haudenschild C.: Angiogenesis in vitro. *Nature* 288: 551-556 (1980).
9. Gerke E., Spitznas M., Brodde O. E.: The role of lactic acid in retinal neovascularization. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 200: 78-84 (1976).
10. Glaser B. M., D'Amore P. A., Michels R. G., Brunson S. K., Fenselau A. H., Rice T. A., Patz A.: The demonstration of angiogenic activity from ocular tissues. *Ophthalmology* 87: 440-446 (1980).
11. Hamilton C. W., Chandler D., Klintonworth G. K., Macherer R.: A transmission and scanning electron microscopic study of surgically excised preretinal membrane proliferations in diabetes mellitus. *Amer. J. Ophthalmol.* 94: 473-488 (1982).
12. Hayreh S. S.: Ocular neovascularization. *Int. Ophthalmol.* 2: 27-32 (1980).
13. Henkind P.: Ocular neovascularization. *Amer. J. Ophthalmol.* 85: 287-301 (1978).
14. Imre G.: Studies on the mechanism of retinal neovascularization. Role of lactic acid. *Brit. J. Ophthalmol.* 48: 75-82 (1964).
15. Jampol L. M., Goldbaum M. H.: Peripheral proliferative retinopathies. *Surv. Ophthalmol.* 25: 1-14 (1980).
16. Kissun R. D., Hill C. R., Garner A., Phillips P., Kumar S., Weiss J. B.: A low-molecular-weight angiogenic factor in cat retina. *Brit. J. Ophthalmol.* 66: 165-169 (1982).
17. Krill A. E., Archer D., Newell F. W.: Photocoagulation in complications secondary to branch vein occlusion. *AMA Arch. Ophthalmol.* 85: 48-60 (1971).
18. Laatikainen L., Blach R. K.: Behaviour of the iris vasculature in central retinal vein occlusion. A fluorescein angiographic study of vascular response of the retina and the iris. *Brit. J. Ophthalmol.* 61: 272-277 (1977).
19. Margal L. E., Brown G. C., Augsburger J. J., Parrish R. K.: Neovascular glaucoma following central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 88: 1095-1102 (1981).
20. Michels R. G., Gass J. D. M.: The natural course of retinal branch vein obstruction. *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol.* 78: 166-172 (1974).
21. Miller H., Mille B., Zonis S., Nir I.: Diabetic neovascularization: Permeability and ultrastructure. *Invest. Ophthalmol.* 25: 1338-1342 (1984).
22. Patz A.: Studies on retinal neovascularization. *Invest. Ophthalmol.* 19: 1133-1138 (1980).
23. Patz A.: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Amer. J. Ophthalmol.* 94: 715-743 (1982).
24. Prost M.: Metody badania czynności naczyniotwórczej tkanek. *Klin. oczna* 92: 69-71 (1980).
25. Prost M.: Experimental studies on the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *J. Brit. Ophthalmol.* 72: 363-367 (1988).
26. Shahabuddin S., Kumar S.: Quantitation of angiogenesis factor in bovine retina and tumour extract by means of radioimmunoassay. *Brit. J. Ophthalmol.* 67: 286-291 (1983).
27. Shimizu K., Kobayashi Y., Muraoka K.: Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 88: 601-610 (1981).
28. Taylor C. M., Weiss J. B., Kissun R. D., Garner A.: Effect of oxygen tension on the quantities of procollagenase-activating angiogenic factor present in the developing retina. *Brit. J. Ophthalmol.* 70: 162-165 (1986).
29. Williams G. A., Eisenstein R., Schumacher B., Hsiao K. C., Grant D.: Inhibitor of vascular cell growth in the lens. *Amer. J. Ophthalmol.* 97: 366-371 (1984).

Praca wpłynęła: 8.09.1987 (nr 5232).