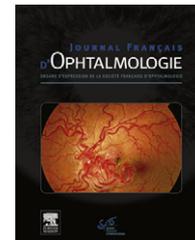




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Perte brutale d'acuité visuelle post-ablation de silicone : à propos de trois patients traités pour déchirure géante[☆]

Sudden visual loss following silicone oil removal: Three patients treated for giant retinal tear

G. Michel^{a,*}, L. Meyer^a, O. Naoun^b

^a Service d'Ophtalmologie, Hôpital Civil de Colmar, France

^b Centre des Maladies et Chirurgie de la Rétine Kléber-Mésange, Strasbourg, France

Reçu le 22 septembre 2008 ; accepté le 9 janvier 2009

Disponible sur Internet le 4 mars 2009

MOTS CLÉS

Silicone ;
Détachement de
rétine ;
Acuité visuelle

Résumé

Introduction. – Nous rapportons trois cas de baisse d'acuité visuelle de survenue précoce et irréversible après ablation de l'huile de silicone.

Patients et méthode. – Trois patients ont été opérés pour détachement de rétine par déchirure géante par vitrectomie-silicone. L'ablation de l'huile de silicone a été effectuée sans complication quelques mois après la chirurgie initiale.

Résultats. – Les trois patients rapportaient dans les suites immédiates de l'ablation de la silicone une baisse brutale d'acuité visuelle. L'examen clinique était normal ainsi que l'angiofluorographie et l'OCT. L'électrorétinogramme et le champ visuel retrouvaient une atteinte fovéolaire dans les trois cas. Le suivi au long cours de ces patients n'apporte aucun élément supplémentaire, aucune amélioration fonctionnelle n'est constatée.

Discussion. – Nous rapportons une complication rare liée à l'utilisation de l'huile de silicone, dont la physiopathologie est mal élucidée. Plusieurs hypothèses ont été proposées. Une modification brutale de la concentration en potassium dans l'espace pré-rétinien lors de l'ablation de l'huile de silicone pourrait aboutir à des lésions maculaires irréversibles. La comparaison de notre série avec celles déjà publiées met en évidence certains facteurs communs, en particulier l'âge jeune des patients et le détachement de rétine par déchirure géante macula à plat.

[☆] Aucun des auteurs n'a d'intérêt commercial ou financier dans l'équipement, le procédé ou le produit présenté.

* Auteur correspondant. Service d'Ophtalmologie, Hôpitaux Civil de Colmar, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar Cedex, France.
Adresse e-mail : g67michel@yahoo.fr (G. Michel).

KEYWORDS

Silicone oil;
Retinal detachment;
Visual acuity

Conclusion. – Une meilleure connaissance de la physiopathologie des déchirures géantes et une étude de suivi plus vaste pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes responsables de cette complication rare.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – We report three cases of sudden visual loss after removal of silicone oil in patients treated for retinal detachment with giant retinal tear.

Patients and methods. – Three patients were operated for retinal detachment associated with giant retinal tear. We performed vitrectomy and silicone oil tamponade. Silicone oil was removed a few months later with no complications.

Results. – All three patients complained of sudden visual loss immediately after removal of silicone oil. Clinical examinations, angiography, and OCT were normal. Electroretinograms and visual field showed central macular dysfunction in all three cases. Long-term follow-up contributed no complementary information or functional improvement.

Discussion. – We report a rare complication due to the use of silicone oil, with no obvious etiology. Several hypotheses were formulated. Sudden changes in potassium concentration in retro-fluid oil may lead to macular dysfunction when silicone oil is removed. A comparison between our patients and other series in the literature raised the suspicion of risk factors for this complication: young age and macula-on retinal detachment associated with giant retinal tear.

Conclusion. – Better knowledge of the physiopathology of giant retinal tears could lead to a better understanding of this rare complication.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Un certain nombre de complications liées à l'utilisation de l'huile de silicone dans la chirurgie du décollement de rétine ont déjà été décrites : cataracte, émulsion, hypertension oculaire, œdème maculaire et membrane épimaculaire [1–12]. Nous rapportons trois cas de baisse d'acuité visuelle de survenue précoce après ablation de la silicone chez des patients traités pour décollement de rétine par déchirure géante.

Patients et méthode

Trois patients ont été opérés entre mai 2006 et novembre 2007 pour décollement de rétine par déchirure géante. Dans les trois cas, la chirurgie a consisté en une vitrectomie à trois voies par la pars plana avec injection de perfluorocarbène liquide (PFCL), échange PFCL-silicone 1300 (Silicone FCI), endo-photocoagulation laser de la déchirure et cryoapplication sur les extrémités de celle-ci. En postopératoire, les patients ont été revus régulièrement pour une évaluation de l'acuité visuelle, du tonus oculaire et un examen du fond d'œil avec OCT maculaire. La technique d'ablation de silicone était la même pour les trois patients : aspiration active à la canule 19 gauges, suivie d'échanges fluide-air successifs (entre 3 et 6) jusqu'à élimination de la majeure partie de l'émulsion. Un contrôle postopératoire était effectué à J1 et J4.

Résultats

Dans les trois cas, une baisse d'acuité visuelle avec sensation de scotome central a été constatée à J1. Devant la

baisse d'acuité visuelle constatée, un bilan associant angiographie, OCT, champ visuel automatisé (Métrovision 24-2) et ERG standard ou multifocal a été pratiqué dans les 15 premiers jours. Dans les trois cas, pour l'œil adelphe, l'acuité visuelle corrigée était à 10/10^e et l'examen clinique était sans particularité.

Patient 1

Un homme, âgé de 43 ans, phaque, emmétrope fut opéré en mai 2006 d'un décollement de rétine total par déchirure géante de l'œil droit, dont les premiers signes fonctionnels dataient de 10 jours. Le suivi postopératoire retrouvait durant toute la période de tamponnement par huile de silicone, une acuité visuelle à 5/10^e avec correction (AC) +4,00. L'œil était « calme », normotone avec une rétine parfaitement réappliquée. L'aspect maculaire était sans particularité avec un profil normal en OCT. L'ablation de l'huile de silicone fut réalisée sans complication au 4^e mois par aspiration active avec échanges fluide-air. Nous avons pratiqué une chirurgie combinée avec phacoémulsification et injection d'un implant en acrylique hydrophobe dans le sac capsulaire. Au contrôle à J1, le patient décrivait un scotome central. L'œil était « calme », l'acuité visuelle à 1/50^e, le tonus oculaire à 16 mmHg, une rétine à plat avec un aspect maculaire normal. Au contrôle à J4, il n'y avait pas d'amélioration fonctionnelle, l'examen était stable. L'OCT et l'angiographie à la fluorescéine étaient normaux (Fig. 1 et 2). Le champ visuel à droite confirmait le scotome central avec un seuil fovéolaire à 0 dB (Fig. 3) alors que le champ visuel de l'œil gauche était normal (Fig. 4). L'ERG standard retrouvait, au niveau de l'œil atteint, un retard des temps de latence et une diminution de l'amplitude pour

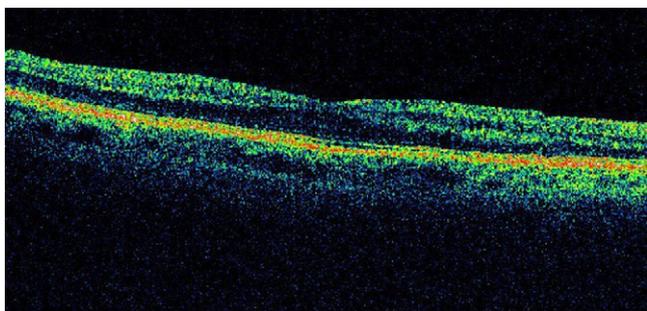


Figure 1. Patient 1. OCT de l'œil droit après ablation de l'huile de silicone. Profil fovéolaire normal.

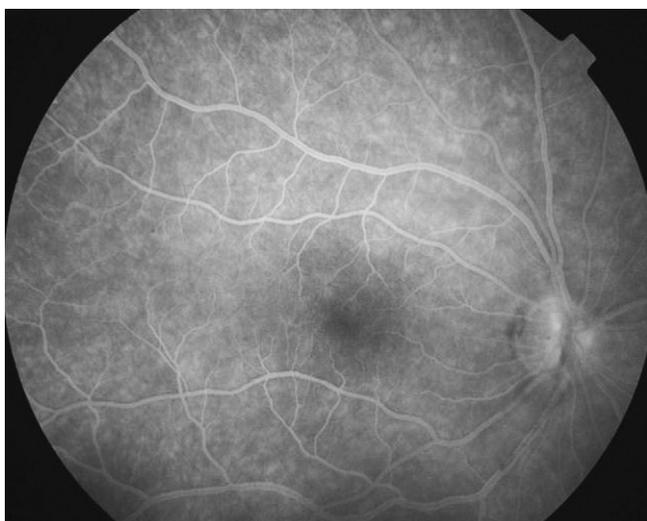


Figure 2. Patient 1. Angiographie à la fluorescéine de l'œil droit après ablation de l'huile de silicone. Temps intermédiaire. Aspect maculaire normal.

les stimulations photopique en blanc et en rouge ainsi qu'au flicker ce qui est en faveur d'une atteinte centro-maculaire (Fig. 5 et 6). L'ERG multifocal n'était pas interprétable en raison d'un signal trop parasité. Le recul actuel est de 18 mois. Il n'y a pas eu d'amélioration de la fonction visuelle. L'aspect maculaire et l'OCT sont inchangés.

Patient 2

Une femme, âgée de 52 ans, phaque, myope de $-3,00$ (longueur axiale 25,19mm) a été opérée en avril 2007 d'un décollement de rétine par déchirure géante de l'œil gauche. La macula n'était pas soulevée. Avant l'ablation du tamponnement, l'acuité visuelle sous silicone était de $4/10^e$ AC $+5,00$. La rétine était totalement réappliquée, l'œil était normotone et le profil fovéolaire était normal à l'OCT sous huile de silicone. L'ablation de l'huile de silicone a été réalisée après 3,5 mois de tamponnement par aspiration active avec échanges fluide-air associée à une phacoémulsification. Elle s'est déroulée sans complication. En postopératoire précoce, la patiente rapportait une baisse importante de son acuité visuelle mesurée à $1/20^e$ Parinaud 14. Le champ visuel montrait une altération majeure de la sensibilité dans les 30^e centraux avec un seuil fovéolaire proche de 0 dB (Fig. 7). L'angiographie à la fluorescéine et l'OCT étaient normaux.

L'ERG multifocal de l'œil droit était morphologie normale avec un pic fovéolaire bien marqué et une absence de déficit périfovéolaire (Fig. 8). En revanche, à gauche, il existait des déficits périfovéolaires importants et une absence de pic fovéolaire bien défini (Fig. 9).

Patient 3

Un homme, âgé de 61 ans, pseudophaque, myope de $-2,50$ (longueur axiale 25,4mm) a été opéré en mai

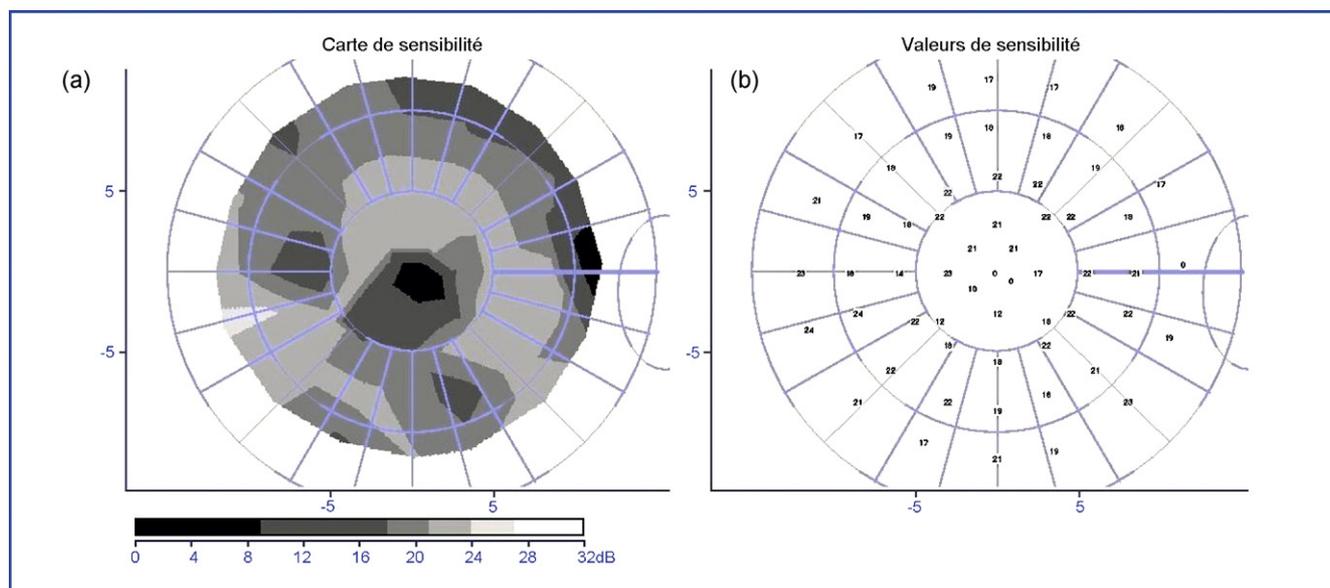


Figure 3. Patient 1. Périmétrie automatisée de l'œil droit. (a) Carte sensibilité. (b) Valeurs de sensibilité. Scotome central avec seuil fovéolaire à 0 dB.

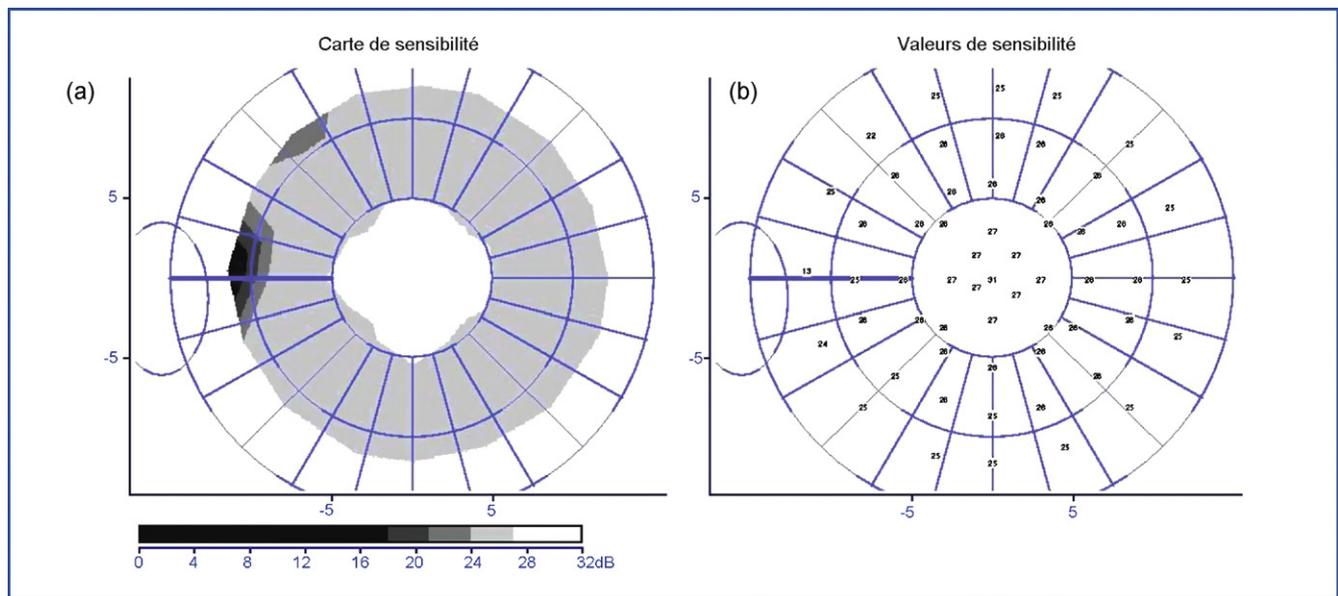


Figure 4. Patient 1. Périmétrie automatisée de l’œil gauche. (a) Carte sensibilité. (b) Valeurs de sensibilité. Aspect normal.

2007. Il présentait un décollement de rétine par déchirure géante, macula non décollée au niveau de l’œil gauche. En postopératoire, l’acuité visuelle sous silicone était de 5/10° AC +4,00, la rétine était totalement réappliquée, l’OCT montrait un profil maculaire normal. L’examen clinique et l’OCT étaient stables jusqu’à l’ablation de l’huile de silicone réalisée à 3 mois. À J1, le patient décrivait un scotome central avec une acuité visuelle à 1/20°. Le champ visuel retrouvait un scotome central. L’angiographie à la fluorescéine et l’OCT étaient normaux. L’ERG multifocal retrouvait au niveau de l’œil gauche un déficit dans les 10° centraux (Fig. 10). Cet aspect est compatible avec le champ visuel et évoque une lésion fovéolaire.

Discussion

Nous rapportons trois cas de baisse brutale d’acuité visuelle inexplicée après ablation d’huile de silicone chez des patients opérés de décollement de rétine par déchirure géante. Newsom *et al.* [13] en 2004 et Cazabon *et al.* en 2005 [14] rapportent respectivement sept et trois cas similaires de baisse brutale d’acuité visuelle après ablation d’huile de silicone. Dans tous les cas, l’examen clinique était normal mais les explorations étaient perturbées. La périmétrie automatisée retrouvait un scotome central dans la majorité des cas et l’ERG multifocal montrait une atteinte centro-maculaire dans la plupart des cas. Le pattern-ERG retrouvait une réduction de l’amplitude du composant P50,

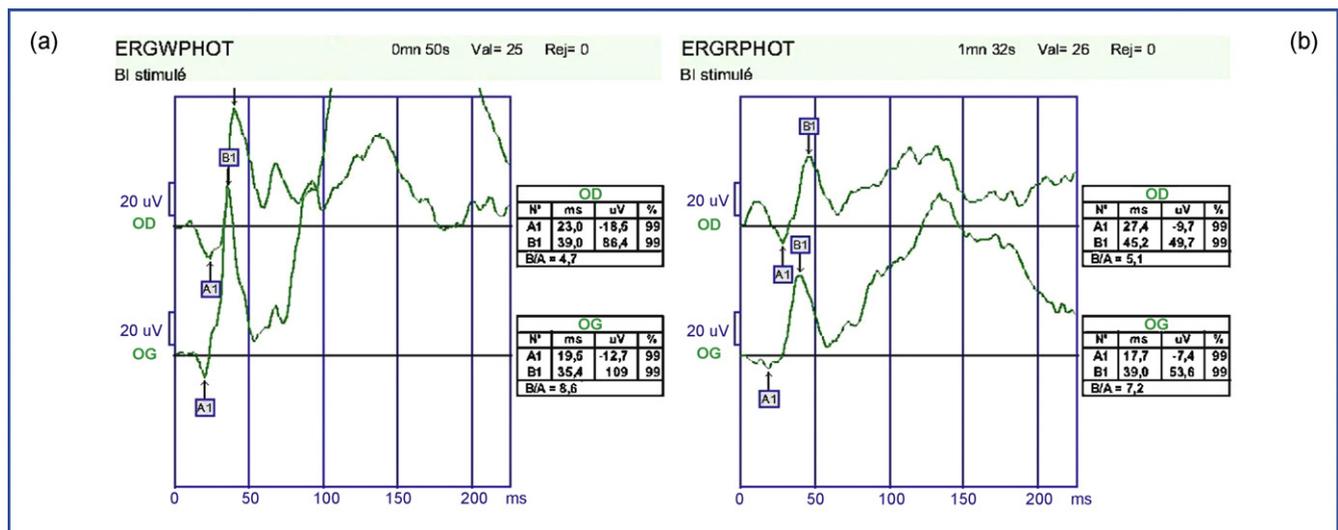


Figure 5. Patient 1. ERG standard photopique blanc (a) et rouge (b). Retard des temps de latence et diminution d’amplitude de l’œil droit par rapport à l’œil gauche.

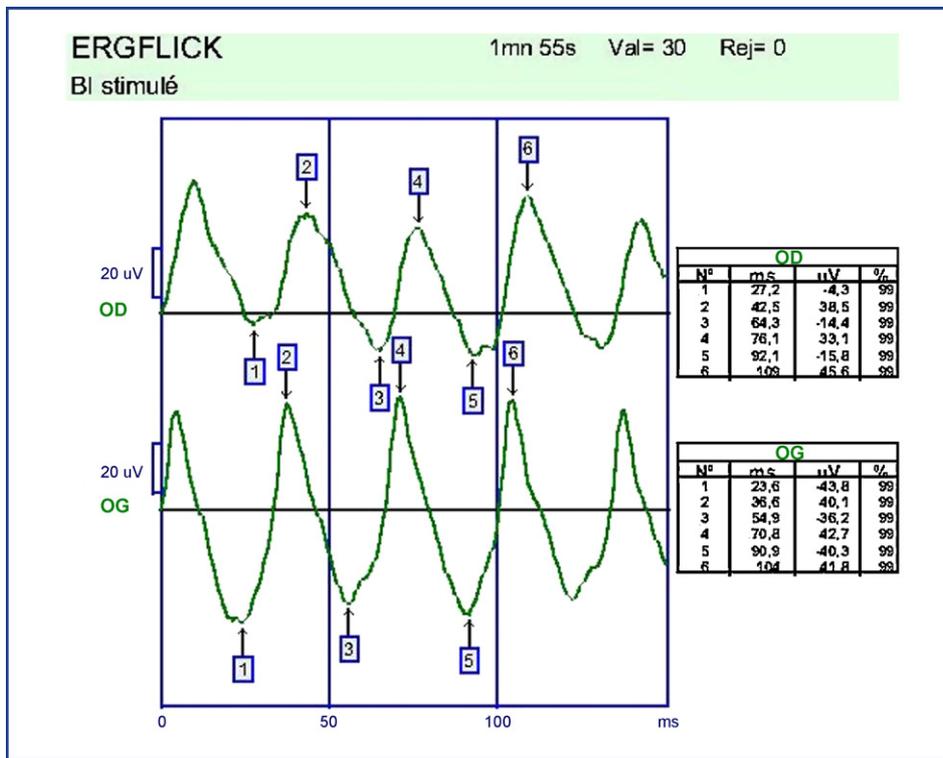


Figure 6. Patient 1. ERG standard Flicker. Retard des temps de latence et diminution d’amplitude de l’œil droit par rapport à l’œil gauche suggérant une atteinte centro-maculaire de l’œil droit.

ce qui suggère un dysfonctionnement maculaire à l’origine de la baisse d’acuité visuelle [15,16]. Les différentes séries publiées sont regroupées dans le **Tableau 1**. Les techniques chirurgicales décrites sont semblables à la nôtre. L’âge moyen est de $46 \pm 11,97$ ans (19–61 ans), 11 hommes et 2 femmes. Dans 10 cas sur 13, il s’agissait de décollements de rétine par déchirure géante. Pour les trois autres cas,

l’un était atteint du syndrome de Stickler et les deux autres avaient de grandes déchirures multiples. Sur les 13 patients, la macula n’était pas soulevée au moment de la chirurgie initiale chez 10 d’entre eux. La durée moyenne de tamponnement était de $3,8 \pm 0,75$ mois (3-5,5), soit relativement courte. L’acuité visuelle moyenne sous silicone était de $6/10^e \pm 0,26$ (0,25–1,3). L’acuité visuelle était

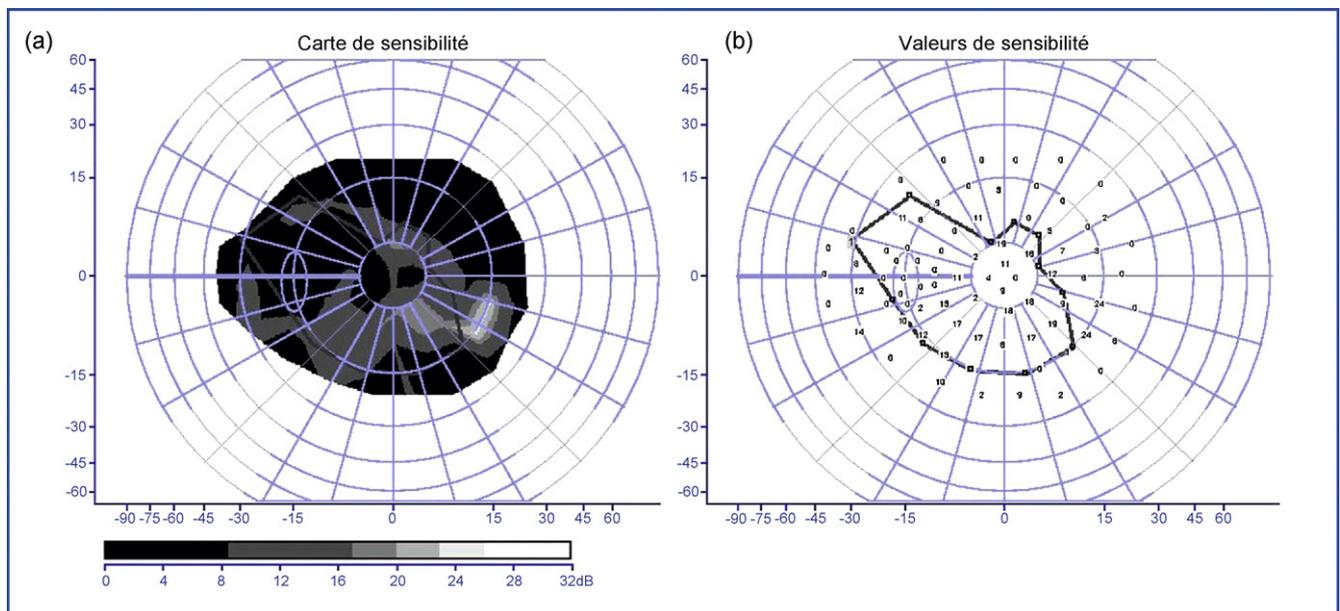


Figure 7. Patient 2. Périmétrie automatisée de l’œil gauche. (a) Carte sensibilité. (b) Valeurs de sensibilité. Altérations majeures de la sensibilité dans les 30° centraux.

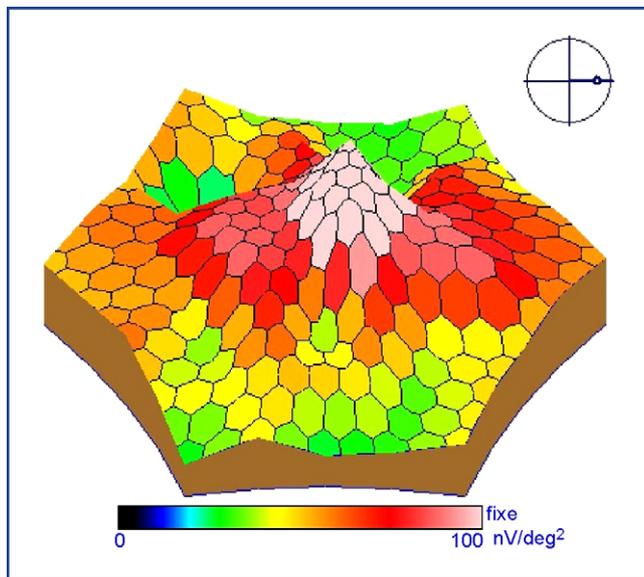


Figure 8. Patient 2. ERG multifocal de l’œil droit. Carte d’amplitude de l’onde P1. Morphologie normale avec pic fovéolaire bien marqué.

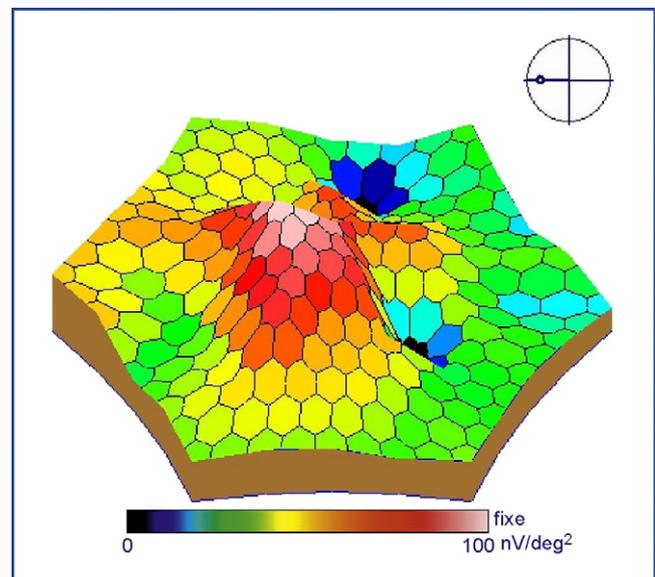


Figure 9. Patient 2. ERG multifocal de l’œil gauche. Carte d’amplitude de l’onde P1. Absence de pic fovéolaire. Déficients péri-fovéolaires importants.

limitée à 2,5/10° chez un patient préalablement amblyope. L’acuité visuelle moyenne après ablation de la silicone était de 1/10° ± 0,07 (0,002–0,25).

À noter pour les trois patients de Cazabon *et al.* [14], l’absence de précision sur le délai entre l’évaluation de l’acuité visuelle et la date d’ablation de l’huile de silicone. Herbert *et al.* [17] soulignent que l’on ne peut exclure dans cette série une toxicité directe de l’huile de silicone durant la période de tamponnement.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques à ces baisses d’acuité visuelle ont été posées. En 2004, Asaria *et al.* [18] ont montré qu’il existait dans le liquide situé entre la rétine et l’huile de silicone une augmentation de la concentration de certaines cytokines fibrogéniques: le

bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) et l’Il6 (Interleukine 6), ainsi que de l’ensemble des protéines. Une dilution brutale de ces facteurs de croissance lors de l’ablation de la silicone pourrait induire des dommages cellulaires majeurs à l’origine d’une altération maculaire. Le principal point commun des patients dans les séries rapportées est le jeune âge. Il pourrait exister chez ces patients jeunes une concentration plus élevée de facteurs de croissances et de protéines et donc un risque accru de toxicité lors de l’ablation de l’huile de silicone. Il s’agissait dans la plupart des cas de décollement rétinien par déchirures géantes. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des déchirures géantes serait intéressante et pourrait peut-être permettre d’expliquer cette complication. Nous ne pouvons

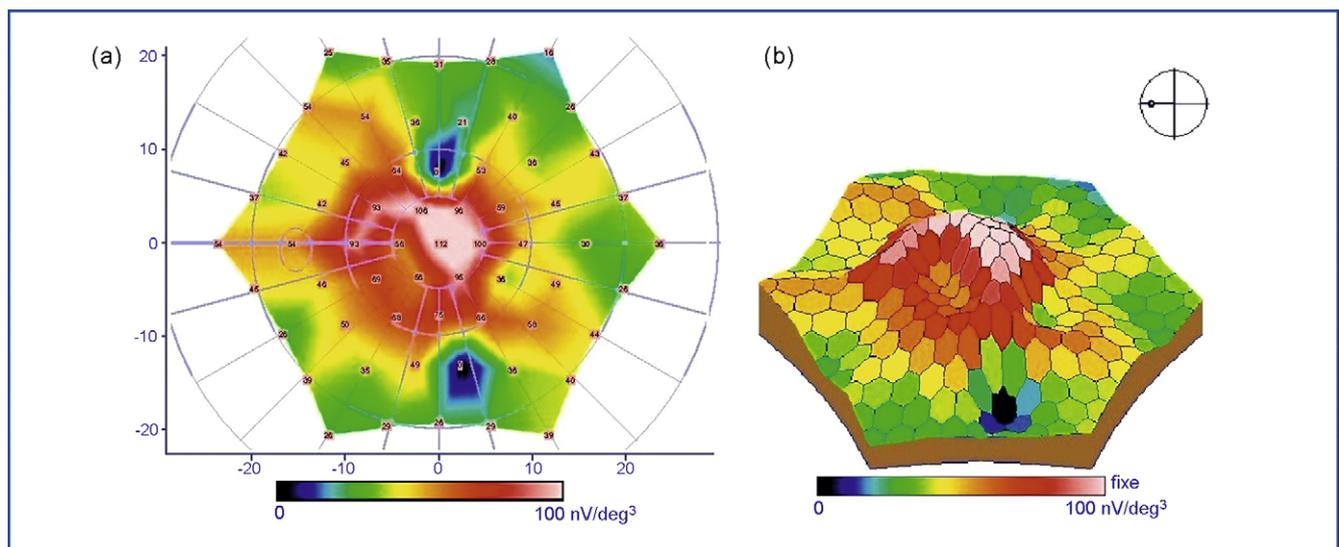


Figure 10. Patient 3. ERG multifocal de l’œil gauche. Carte d’amplitude de l’onde P1. Déficit dans les 10° centraux.

Tableau 1 Comparaison des différentes séries rapportant une baisse d'acuité visuelle post-ablation d'huile de silicone.

	Age (année)	Sexe	Type de déchirure	AV sous silicone	AVf	Champ visuel	Durée du tamponnement (mois)	Macula	Cat
Casabon <i>et al.</i> [14]	45	M	G	6,7/10 ^e	1,7/10 ^e	nc	4	On	O
	55	M	M	6,7/10 ^e	1,7/10 ^e	nc	5	Off	O
Newsom <i>et al.</i> [13]	42	M	G	2,5/10 ^{e**}	1,25/10 ^e	nc	3	On	nc
	45	M	G	5/10 ^e	1,5/50 ^e	SC	4	On	O
	58	F	G	3,3/10 ^e	1,7/1000 ^e	SC	4	On	O
	53	M	G	3,3/10 ^e	3,3/100 ^e	SC	5	On	N
	31	M	G	13,3/10 ^e	2,8/100 ^e	SC	5,5	On	O
	19	M	M*	6,7/10 ^e	1,6/10 ^e	S	3	Off	N
	37	M	G	6,7/10 ^e	2,5/10 ^e	S	3	On	N
Cette étude	57	M	M	6,7/10 ^e	1/20 ^e	SC	3,5	On	N
	43	M	G	5/10 ^e	1/50 ^e	SC	4	Off	O
	61	M	G	5/10 ^e	1/20 ^e	S	3	On	N
	52	F	G	4/10 ^e	1/20 ^e	SC	3,5	On	O

M : masculine ; F : féminin ; G : géante ; M : multiples ; AV sous silicone : acuité visuelle sous silicone (convertie en 10^e) ; AVf : acuité visuelle finale (convertie en 10^e) ; nc : non communiqué ; SC : scotome central ; S : scotome ; Cat : ablation de la silicone combinée à la phacoémulsification (O : oui ; N : non).

* Syndrome de Stickler ; ** Patient amblyope.

enfin exclure un rôle des échanges fluide-air répétés lors de l'ablation de l'huile de silicone. En effet, ces échanges ont été récemment incriminés à l'origine de lésions rétinienne et d'altérations campimétriques lors de chirurgies pour trou maculaire [19]. Cependant cette étiologie semble peu probable ici compte tenu de l'absence de lésion rétinienne visible et de l'absence de déficit du champ visuel évocateur.

Récemment, Herbert *et al.* [20] ont décrit l'apparition d'un scotome central chez des patients chez qui l'huile de silicone n'a pas encore été retirée. L'analyse électrophysiologique suggère également une atteinte maculaire. Il pourrait exister une toxicité rétinienne des molécules de bas poids moléculaire présentes dans l'huile de silicone hautement purifiée [21,22]. Nakamura *et al.* [21] ont démontré que ces molécules diffusent depuis l'huile dans les tissus oculaires et pourraient être à l'origine d'une toxicité sur la rétine. Cependant, l'ablation de l'huile de silicone ne devrait pas être à l'origine d'une aggravation de la perte visuelle.

Une autre hypothèse résiderait dans un déséquilibre majeur au niveau de la concentration en potassium (K⁺) des cellules rétinienne au moment de l'ablation de silicone. De fait, il est actuellement admis que les cellules de Müller jouent un rôle dans la régulation du K⁺ [23,24]. Physiologiquement, en cas d'augmentation du K⁺ intra rétinien, les cellules de Müller le relarguent dans la cavité vitreuse. En présence d'huile de silicone, cette régulation se fera dans le liquide présent entre la bulle de silicone et la rétine. Lors de l'ablation de l'huile de silicone, il est envisageable qu'un changement brutal de l'équilibre potassique puisse être à l'origine d'un signal pro-apoptotique (voie des caspases) pour les cellules neuronales [25,26] entraînant un dysfonctionnement maculaire central.

Nous n'expliquons cependant pas pourquoi cette complication survient chez certains patients, mais reste extrêmement rare.

Conclusion

Nous rapportons trois nouveaux cas de baisse brutale d'acuité visuelle suite à l'ablation d'huile de silicone chez des patients atteints initialement de décollement de rétine par déchirure géante. Il s'agit d'une complication dont l'étiologie n'est pas clairement identifiée. La comparaison de notre série avec celles déjà publiées dans la littérature nous permet de suspecter certains facteurs de risques, en particulier l'âge jeune des patients et le décollement de rétine par déchirure géante macula à plat.

L'huile de silicone reste malgré tout une technique de tamponnement interne pour le moment irremplaçable dans le traitement des décollements de rétine complexes. Une meilleure connaissance de la composition du liquide situé entre la bulle d'huile de silicone et la rétine ainsi qu'une étude plus approfondie de la physiopathologie des déchirures géantes pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes en jeu.

Références

- [1] Abrams GW, Azen SP, Barr CC, Lai MY, Hutton WL, Trese MT, et al. The incidence of corneal abnormalities in the silicone Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:764–9.
- [2] McCuen 2nd BW, de Juan Jr E, Landers 3rd MB, Machemer R. Silicone oil in vitreoretinal surgery. Part 2: results and complications. *Retina* 1985;5:198–205.
- [3] Burk LL, Shields MB, Proia AD, McCuen 2nd BW. Intraocular pressure following intravitreal silicone oil injection. *Ophthalmic Surg* 1988;19:565–9.
- [4] Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology* 1988;95:870–6.
- [5] Nguyen QH, Lloyd MA, Heuer DK, Baerveldt G, Minckler DS, Lean JS, et al. Incidence and management of glaucoma

- after intravitreal silicone oil injection for complicated retinal detachments. *Ophthalmology* 1992;99:1520–6.
- [6] Barr CC, Lai MY, Lean JS, Linton KL, Trese M, Abrams G, Ryan SJ, et al. Postoperative intraocular pressure abnormalities in the Silicone Study. Silicone study report 4. *Ophthalmology* 1993;100:1629–35.
- [7] Franks WA, Leaver PK. Removal of silicone oil-rewards and penalties. *Eye* 1991;5:333–7.
- [8] Larkin GB, Flaxel CJ, Leaver PK. Phacoemulsification and silicone oil removal through a single corneal incision. *Ophthalmology* 1998;105:2023–7.
- [9] Hutton WL, Azen SP, Blumenkranz MS, Lai MY, McCuen BW, Han DP, et al. The effects of silicone oil removal. Silicone Study Report 6. *Arch Ophthalmol* 1994;112:778–85.
- [10] Trigui A, Jlaïel R, Khelif H, Ghorbel I, Feki J. Traitement des décollements de rétine par déchirure géante. Étude rétrospective à propos de 23 cas. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:815–9.
- [11] Kapetanios AD, Donati G, Pournaras CJ. Déchirures géantes idiopathiques : traitement par vitrectomie et tamponnement temporaire par huile de silicone. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:1001–5.
- [12] Larricart P, Le Mer Y, Petit E, Flamand M, Haut J. Les per-fluorocarbones liquides dans le traitement chirurgical des décollements de rétine par inversion rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 1993;16:673–8.
- [13] Newsom RS, Johnston R, Sullivan PM, Aylward GB, Holder GE, Gregor ZJ. Sudden visual loss after removal of silicone oil. *Retina* 2004;24:871–7.
- [14] Cazabon S, Groenewald C, Pearce IA, Wong D. Visual loss following removal of intraocular silicone oil. *Br J Ophthalmol* 2005;89:799–802.
- [15] Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:531–61.
- [16] Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Sethi CS, Limb GA, Khaw PT, et al. Silicone oil concentrates fibrogenic growth factors in the retro-oil fluid. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1439–42.
- [17] Herbert EN, Liew SH, Williamson TH. Visual loss after silicone oil removal. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1667–8.
- [18] Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Sethi CS, Limb GA, Khaw PT, Aylward GW, Charteris DG. Silicone oil concentrates fibrogenic growth factors in the retro-oil fluid. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1439–42.
- [19] Yang SS, McDonald HR, Everett AI, Johnson RN, Junper JM, Fu AD. Retinal damage caused by air-fluid exchange during pars plana vitrectomy. *Retina* 2006;26:334–8.
- [20] Herbert EN, Habib M, Steel D, Williamson TH. Central scotoma associated with intraocular silicone oil tamponade develops before oil removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:248–52.
- [21] Nakamura K, Refojo MF, Crabtree DV, Pastor J, Leong FL. Ocular toxicity of low-molecular-weight components of silicone and fluorosilicone oils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3007–20.
- [22] Pastor JC, Zarco JM, Del Nozal MJ, Pampliega A, Marinero P. Clinical consequences of the use of highly purified silicone oil. Comparative study of highly and less purified silicone oil. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:179–83.
- [23] Newman EA. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Muller) cells. *J Neurosci* 1993;13:3333–45.
- [24] Newman EA. Regulation of potassium levels by Muller cells in the vertebrate retina. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:1028–32.
- [25] Yu SP, Yeh CH, Gottron F, Wang X, Grabb MC, Choi DW. Role of the outward delayed rectifier K⁺ current in ceramide-induced caspase activation and apoptosis in cultured cortical neurons. *J Neurochem* 1999;73:933–41.
- [26] Gerhardt E, Kugler S, Leist M, Beier C, Berliocchi L, Volbracht C, et al. Cascade of caspase activation in potassium-deprived cerebellar granule neurons: targets for treatment with peptide and protein inhibitors of apoptosis. *Mol Cell Neurosci* 2001;17:717–31.