

(29)

Zastosowanie nowych barwników w chirurgii okulistycznej

Novelty of vital dyes in ophthalmic surgery

Robert Rejda, Agnieszka Oleszczuk, Anna Mańkowska, Magdalena Kiczyńska, Zbigniew Zagórski, Tomasz Żarnowski

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski

Summary: The aim of this paper is to present recent developments in the area of novelty of vital dyes in intraocular surgery. The authors present the advantages and disadvantages of several vital dyes currently used in ophthalmic surgery. Vital dyes are used to allow better intraoperative visualization of both the anterior and posterior segments. Indocyanine green and trypan blue are the most frequently used and the most efficacious dyes for staining the important anatomic areas but often are associated with significant side effects. These dyes are used in cataract and vitreo-retinal surgery. Other dyes including rhodamine 6G, E68, bromophenol blue, light green and Chicago blue are still under preclinical assessment.

Słowa kluczowe: barwniki, uwidacznianie odcinków oka – przedniego i tylnego, działania niepożądane.

Key words: dyes, visualization of anterior segment of the eye, visualization of posterior segment of the eye, side effects.

Barwniki znajdują coraz szersze zastosowanie w chirurgii okulistycznej. Używane są w celu uzyskania śródoperacyjnej wizualizacji struktur zarówno przedniego odcinka gałki ocznej, jak i tylnego. Najczęściej stosowanymi substancjami są zieleń indo-

cyjaninowa i błękit trypanu. Poza nimi zastosowanie znalazły również błękit metylenowy, fiolet gencjany, rodamina, błękit bromofenolu, zieleń Janusa, błękit alcianu, jasna zieleń czy też czerwień neutralna. Ich krótką charakterystykę przedstawiamy w tabeli I.

Nazwa barwnika/ Dye name	Nazwa chemiczna/ Chemical name	Zastosowanie ogólne/ General usage	Struktura barwiona/ Dyed anatomical structure
Błękit metylenowy/ Methylene blue	chlorek metyltioniny C16H18CIN3S/ Methylthionine chloride C16H18CIN3S	barwienie Grama, Wrighta i Jennera oraz leczenie methemoglobinemii/ Gram, Wright, Jenner stains and methemoglobineia treatment	siatkówka/ Retina
Fiolet gencjany/ Gentian violet	kryształ fioletu lub fiolet metylu 10B/ Crystal violet or methylviolet 10B	czynnik przeciwgrzybiczy/ Antifungal factor	torebka przednia/ Anterior capsule
Rodamina/ Rodamine		wybarwia Mycobacterium/ Stains Mycobacterium	ERM, torebka przednia/ ERM, anterior capsule
Błękit bromofenolu/ Bromphenol blue	tetrabromofenosulfotaleina/ Tetrabromophenosulphotaleine	wskaźnik pH w zakresie 3-4.6; marker procesów elektroforezy/ pH 3-4.6; electrophoresis marker	ERM, torebka przednia/ ERM, anterior capsule
Jasna zieleń SF/ Light green SF	zieleń triarylmetanu/ Triarylmethane green	barwienie kolagenu, składnik barwienia Papanicolaou/ Collagen staining, ingredient of Pap stain	ERM, torebka przednia/ ERM, anterior capsule
Czerwień neutralna/ Neutral red	czerwień toluenu lub barwnik eurodyny/ Toluene red or eurodyne stain	barwi jądra komórkowe, tkanki embrionalne/ Stains cell nuclei and embrional tissues	siatkówka/ Retina
Zieleń Janusa/ Janus green		barwi przyżyciowo mitochondria oraz tkanki embrionalne/ Stains mitochondria in vivo and embrional tissues	siatkówka/ Retina
Błękit alcjanu/ Alcian blue	barwnik ftalocyjaniny zawierający miedź/ Phthalocyanine stain containing copper	barwi kwaśne mukopolisacharydy/ Stains acidic mucopolysaccharides	siatkówka/ Retina
Błękit Chicago/ Chicago blue	dimetoksybenzydina-zawiera kwas sulfonowy/ Dimethoxybenzidine-contains sulphonic acid		ERM, torebka soczewki/ ERM, lens capsule

Tab. I. Charakterystyka barwników.

Tab. I. Dye characteristics.

Zieleń indocyjaninowa (ICG)

ICG jest barwnikiem trójkarboksycjaninowym o absorpcji spektralnej od 800 nm do 810 nm. Po raz pierwszy zastosowano ją w diagnostyce schorzeń dróg żółciowych (1). W okulistyce po raz pierwszy została zastosowana w roku 1970 w angiografii błony naczyniowej. Następnie zaczęto jej używać do barwienia torebki soczewki podczas kapsuloreksji w trakcie operacji zaawansowanej zaćmy. Jako pierwsza została zastosowana do barwienia błony granicznej wewnętrznej (ILM) podczas operacji otworu plamki. ICG jest barwnikiem hydrofilnym i dodatkowo wybarwia bezkomórkowy kolagen. Z kolei błony przedsiatkówkowe (ERM) nie ulegają barwieniu. Ogólny pogląd jest taki, że barwnik ten poprawia widoczność ILM, jednocześnie pozwalając wyodrębnić ERM (2). ICG wykazuje działanie fotosensytyzujące na siatkówkę, dlatego też może być fitotoksyczna, podczas gdy dożylna aplikacja ICG uważana jest za bezpieczną, stosowanie jej w celu wizualizacji struktur oka w chirurgii okulistycznej jest kontrowersyjne ze względu na efekty uboczne obserwowane zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w zastosowaniu klinicznym (1). Stąd też dawkowanie barwnika jest ograniczane do minimum.

Błękit trypanu (trypan blue – TB)

W chirurgii witreoretinalnej TB jest używany do barwienia błon przedsiatkówkowych oraz ILM podczas operacyjnego leczenia otworów plamki. Jego zastosowanie w barwieniu ILM podczas operacji otworu plamki opisali w Polsce po raz pierwszy Pel-Przybyszewska i wsp (3). TB nie tylko pozwala na łatwiejszą identyfikację błon przedsiatkówkowych, ale umożliwia też całkowite jej usunięcie. Obszar zajmowany przez błonę przedsiatkówkową jest zwykle większy niż obszar szacowany oftalmoskopowo. Dzięki barwieniu możliwe jest jego dokładne uwidocznienie i usunięcie. Dotyczy to szczególnie rozwiniętych błon, które barwią się lepiej niż błony w stadium początkowym. Prowadzone są badania nad toksycznością TB zarówno na modelu zwierzęcym, jak i tkankach ludzkich. Potencjalna toksyczność tego barwnika niesie ze sobą konieczność stosowania niższych skutecznych stężeń.

Zastosowanie barwników w chirurgii zaćmy

Barwniki są stosowane w celu ułatwienia kapsuloreksji w przebiegu operacji zaawansowanej zaćmy, podczas których barwienie torebki przedniej pozwala na uzyskanie kontrastu

Nazwa barwnika/ Dye name	Zalety/ Advantages	Wady/ Disadvantages
Błękit trypanu/ Trypan blue	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niska cena/ Low price 2. Intensywnie i jednolicie barwi torebkę soczewki/ Intensely and homogeneously stains lens capsule 3. Dostępny w postaci gotowej do użycia/ Ready to use 4. Posiada dużą masę molekularną; nie powoduje rozplywu ciała szklistego/ High molecular weight, does not cause leaking of vitreous 5. Nie maskuje zwłóknienia torebki przedniej/ Does not mask anterior lens fibrosis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barwi również boczne wejście (side port) i tunel rogówkowy (corneal tunnel)/ Also stains side port and corneal tunnel
Zieleń indocyjaninowa/ Indocyanin green	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intensywnie i jednolicie barwi torebkę na błyszczący, zielony kolor/ Intensely and homogeneously stains capsule in shiny green color 2. Mniej intensywnie barwi boczne wejście i tunel/ Less intense staining of side port and tunnel 3. Duża masa cząsteczkowa; brak wyciekania ciała szklistego/ High molecular weight; no leaking of vitreous 4. Nie maskuje zwłóknienia torebki przedniej/ Does not mask anterior capsule fibrosis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wysoka cena, dlatego korzystne jest użycie jej w kilku przypadkach jednego dnia/ Expensive – more beneficial to use it in multiple cases on one day 2. Dostępna w postaci liofilizowanej; wymagane przygotowanie roztworu/ Available lyophilized, requires solution preparation
Fiolet gencjany/ Gentian violet	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niska cena; łatwo dostępny/ Low price, easily accessible 2. Intensywnie i jednolicie barwi na fioletowo torebkę/ Stains capsule intensely and homogeneously in violet color 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wymagane przygotowanie roztworu/ Requires preparation of solution 2. Barwi bardzo intensywnie boczne wejście i tunel/ Stains intensely side port and tunnel
Fluoresceina/ Fluoresceine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niska cena/ Low price 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barwienie, mimo intensywności nie jest jednolite/ Staining not homogenous despite its intensity 2. Używany podtorebkowo barwi również przednie włókna kory, przez co kontrast jest mniej intensywny; wydostaje się podczas CCC/ Used subcapsularly, also stains anterior lens fibres which makes contrast less intense; leaks during CCC 3. Ma niską masę cząsteczkową i dlatego może migrować do ciała szklistego/ Low molecular weight and can migrate to vitreous
Krew autologiczna/ Autologous blood		<ol style="list-style-type: none"> 1. Minimalnie i niejednolicie barwi torebkę/ Minimally and heterogeneously stains capsule 2. Podczas iniekcji podtorebkowej wydostaje się w czasie CCC/ During subcapsular injection leaks during CCC

Tab. II. Zalety i wady barwników stosowanych do barwienia torebki przedniej (11).

Tab. II. Advantages and disadvantages of dyes used to stain anterior capsule (11).

między torebką przednią a znajdującą się pod nią zmętniałą soczewką. Vijay i wsp. stosowali w tym celu 0,1% TB, 0,5% ICG, 0,001% fiolet gencjany (GV), 2% fluoresceinę (FS) oraz krew autologiczną pacjentów (4). Tabela II przedstawia zalety poszczególnych metod barwienia, a także ich wady. Yi-Sheng i wsp. podają, że satysfakcjonujące barwienie torebki przedniej można uzyskać już przy stężeniach 0,25% dla ICG, 0,1% – dla MB, 0,01 – dla GV, 0,1% – dla TB oraz 1,25% – dla FS (5). Autorzy badali również wpływ ww. barwników na komórki śródbłonna rogówki królików podczas ekspozycji trwającej 1 minutę. ICG w stężeniu 0,25%, MB – 0,2%, GV – 0,01%, TB – 0,4% oraz FS – 10% nie spowodowały znaczącego uszkodzenia komórek endotelium rogówki. Znaczna toksyczność tych barwników była obserwowana przy stężeniach, takich jak: ICG – 0,5%, MB – 0,5% oraz 0,1% dla GV (6). Tabela II

Zastosowanie barwników w chirurgii witreoretinalnej Usunięcie błony granicznej wewnętrznej (ILM)

Ostatnie badania prowadzone przez Parka i wsp. dowodzą, że peeling ILM w przebiegu operacji usunięcia błon przedsiatkówkowych może prowadzić do uzyskania lepszej ostrości wzroku i wiązać się z mniejszym ryzykiem ich nawrotu w porównaniu z usunięciem błon bez peelingu ILM (7). W badaniach tych uczestniczyło 44 pacjentów – 24 spośród nich (55%) przeszło pars plana witrektomię bez peelingu ILM (grupa nr 1), 20 pacjentów (45%) natomiast poddano witrektomii z peelikiem ILM (grupa nr 2). Ostrość wzroku poprawiła się lub pozostała niezmieniona w 79% operowanych oczu w grupie nr 1 i w 100% w grupie nr 2. Aczkolwiek nie stwierdzono istotności statystycznej w poprawie widzenia o 2 rzędy lub więcej oraz o 5 rzędów i więcej. W badaniu tym w grupie nr 2 nie obserwowano pooperacyjnego nawrotu pomarszczenia płamki, podczas gdy w grupie nr 1 u 21% pacjentów obserwowano nawracające pomarszczenie płamki oraz pociąganie ILM i płamkowych naczyń siatkówkowych (7). Maguire i wsp. zauważyli, że miofibroblasty pojawiają się ze zwiększoną częstotliwością w błonach nawracających w porównaniu z częstotliwością ich pojawiania się w pierwotnych błonach idiopatycznych. Usunięcie ILM podczas operacji pomarszczenia płamki może powodować usunięcie matrycy dla komórek proliferujących, jak również miofibroblastów i innych komórek proliferujących, które mogą powodować nawracające pomarszczenie płamki lub przetrwałe pociąganie płamki (8).

Toksyczność „barwników klasycznych”

W czasie ostatnich kilku lat ICG została szeroko zaadoptowana do barwienia ILM, szczególnie w operacjach otworu płamki (2,9). Ostatnie doniesienia świadczą jednak o działaniu toksycznym tego barwnika. Engelbrecht i wsp. (10) stwierdzili zmiany atroficzne komórek RPE w obszarze uprzedniego otworu płamki powstałe wskutek bezpośredniego kontaktu barwnika z RPE. Obecnie zaleca się podawanie perfluorodekaliny w celu zapobiegania przedostawaniu się ICG do przestrzeni podsiatkówkowej i zabezpieczenia RPE przed toksycznym działaniem ICG w przebiegu operacji otworu płamki.

Gandorfer i wsp. stwierdzili obecność błon plazmatycznych komórek Müllera oraz degenerację komórek zwojowych siatkówki (RGC) w preparatach histopatologicznych siatkówek po

przeprowadzeniu barwienia ILM za pomocą ICG (9). Haritoglou i wsp. stwierdzili gwałtowny wzrost absorpcji ICG rozpoczynającej się przy 600 nm w wyniku rozpuszczenia ICG w roztworze soli fizjologicznej (BSS i BSS Plus). W praktyce klinicznej istnieje nałożenie między spektrum absorpcji ICG a krzywą emisji źródła światła, czego wynikiem jest możliwość wystąpienia efektu fotosensytyzującego, szczególnie wówczas, gdy stężenie ICG jest wyższe. Efekt ten jest mniej prawdopodobny w miarę obniżania stężenia ICG lub wtedy, gdy barwnik ten jest rozpuszczany w 5% glukozie (11). Kodjikian i wsp. badali efekt toksyczny ICG (każdy w stężeniach 0,005%, 0,05% i 0,5%) oraz TB (w stężeniach 0,05%, 0,06%, 0,1%, 0,15% i 0,5%) na komórki RPE. Mimo dokładnego wypłukania po aplikacji znaczna ilość nie w pełni rozpuszczalnej ICG oraz zieleni infracyjaninowej jest zatrzymana po operacji. TB ma lepszą rozpuszczalność w wodzie niż ICG, jest więc zatrzymywana w większym stopniu. Stąd też przewlekła cytotoksyczność TB jest porównywalna do ICG w podobnych stężeniach (12). Wiele innych doniesień świadczy o toksycznym działaniu TB. Narayanan i wsp. stwierdzili w badaniach, że komórki siatkówki neurosensorycznej (R28) są bardziej wrażliwe na TB niż ludzkie komórki RPE *in vitro* (ARPE-19). ARPE-19 nie wykazały reakcji toksycznej na TB, natomiast komórki R28 eksponowane na 0,1% TB, naświetlane i bez obecności światła, wykazały znaczną redukcję aktywności dehydrogenazy mitochondrialnej (13). Jin i wsp. prowadzili badania nad toksycznym działaniem TB oraz ICG na RGC. RGC nie przejawiały toksycznych zmian w ekspozycji krótkoterminowej (10-30 minut) na TB oraz ICG. W ekspozycji długoterminowej (3 dni) oba barwniki były neurotoksyczne w zależności od dawki i czasu ekspozycji (14).

Fiolet gencjany w roztworach o stężeniach 0,01% i 0,001% nie wykazywał ewidentnych efektów toksycznych powodujących zmiany histopatologiczne. Jakkolwiek może on powodować obrzęk rogówki (15).

Badania nad barwnikami nowej generacji

Podczas doboru nowych substancji, które mogą być potencjalnie zastosowane jako barwniki okulistyczne, pod uwagę są brane następujące kryteria:

1. wysoka zdolność absorpcji,
2. wysoka rozpuszczalność w wodzie – niezależnie od stężenia,
3. wysoka stabilność fotochemiczna,
4. minimalna toksyczność w ciemności,
5. bardzo dobra zdolność absorpcji w stosunku do wybranej tkanki.

Haritoglou i wsp. testowali 6 barwników, takich jak: jasna zieleń (LG SF), E68, błękit bromofenolu (BPB), błękit Chicago (CB), rodaminę 6G (R6G) oraz błękit roduliny (BB3) (tab. III). Barwniki w stężeniach 1,0%, 0,5%, 0,2% i 0,05% testowano na torebkach soczewek usuniętych śródoperacyjnie, błonach przedsiatkówkowych usuniętych podczas operacji pomarszczenia płamki, a także usuniętych oczach świńskich. Toksyczność barwników była oceniana za pomocą testu kolorymetrycznego (MTT) mierzącego zahamowanie proliferacji komórek nabłonka barwnikowego (ARPE-19 i pierwotne ludzkie komórki nabłonka barwnikowego). Autorzy określili, że maksymalna, długofalowa absorpcja światła na barwników zawiera się w przedziale 527-655 nm w stężeniu

	1%	0,5%	0,2%	0,05%	
LGSF	++	+	(+)	(+)	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	+				ERM
E68	++(+)	++	++	(+)	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	++	++	++	++	ERM
BPB	++(+)	++	++	+	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	++	++	++	++	ERM
CB	++(+)	++	++	++	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	++	+	+	(+)	ERM
Rodamina C6	+++	+++	+++	++(+)	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	+++	++	++	++	ERM
RDB-3B	++(+)	++(+)	++(+)	++	Torebka soczewki/ Anterior capsule
	+++	++	++	++	ERM

Tab. III. Rezultaty barwienia torebki przedniej oraz ERM. Efekty barwienia oznaczone są jako bardzo dobre (+++), dobre (++) , zadowalające (+) oraz nieobecne (16).

Tab. III. Results of anterior capsule and ERM staining. Staining results are described as very good (+++), good (++) , satisfactory (+) or absent (16).

0,05%. R6G i BB3 wywołały niepożądane efekty na proliferację komórek ARPE-19 w stężeniu 0,2%, przez co zostały wyłączone z przyszłych badań w zakresie pierwotnych komórek RPE. Pozostałe 4 barwniki nie wykazywały toksycznego efektu na komórki ARPE-19, a także proliferację pierwotnych komórek RPE w stężeniach 0,2% i 0,02%. Toksyczny wpływ na żywotność komórek miały LGSF (0,2%) i CB (0,2% i 0,02%). Dwa barwniki (E68 i BPB) nie przejawiały toksyczności *in vitro* (16). Thaler i wsp. na podstawie badań nad toksycznością R6G w komórkach zwojowych siatkówki szczurów stwierdzili, że bezpieczna dawka tego barwnika nie powinna przekroczyć 0,02% (17).

Jackson i wsp. (18) testowali barwniki na siatkówkach cielęcych. Autorzy określali minimalne stężenie używanego barwnika, który zadowalająco barwił siatkówkę. Następnie za pomocą analizy komputerowej (CIE94) szacowano różnicę koloru między siatkówkami barwioną i niebarwioną. Barwniki o zadowalających właściwościach barwiących testowano odnośnie toksyczności na komórkach RPE i komórkach zwojowych siatkówki. Testowano barwniki, takie jak: błękit alcjaju, dwuetyloksydikarbocyaninę, błękit Evansa, szybką zieleń, fluoresceinę, zieleń Janusa, błękit metylenowy, zieleń naftolu, czerwień neutralną, żółć procjanu, róż bengalski oraz TB. Zadowalające efekty barwiące dawało pięć barwników spośród ww. – błękit Evansa, róż bengalski, zieleń naftolu, czerwień neutralna i błękit trypanu (MVC kolejno 0,02%, 0,01%, 0,1%, 0,002% i 0,01%). Barwniki te nie wykazywały toksyczności, z wyjątkiem 48% redukcji żywotności komórek gleju eksponowanych na róż bengalski w odniesieniu do negatywnej kontroli (sól fizjologiczna) (18).

Barwniki są ważnymi substancjami stosowanymi w wielu typach zabiegów chirurgicznych okulistyce. Obecnie stosowane barwniki są skuteczne, jednak często obciążone toksycznością bądź efektami ubocznymi. Spośród wielu tysięcy barwników okulistycznych z pewnością zostaną zidentyfikowane takie, które będą równie skuteczne, a bardziej bezpieczne niż substancje obecnie stosowane w chirurgii okulistyce.

Piśmiennictwo:

1. Yam HF, Kwok AK, Chan KP et al.: *Effect of indocyanine green and illumination on gene expression in human retinal pigment epithelial cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44, 370-377.
2. Kwok AK, Li WW, Pang CP et al.: *Indocyanine green staining and removal of internal limiting membrane in macular hole surgery: histology and outcome.* Am J Ophthalmol 2001, 132, 178-183.
3. Pel-Przybyszewska E, Szkudlarek E, Szkudlarek A, Nawrocki J: *Trypan blue staining in treatment of macular hole.* Klin Oczna 2004, 106, (3 Suppl), 503-505.
4. Vijay K. Dada, Namrata Sharma, Rajeev Sudan, Harinder Sethi, Tanuj Dada, Mayank S. Pangtey: *Anterior capsule staining for capsulorhexis in cases of white cataract.* J Cataract Refract Surg 2004, 30, 326-333.
5. Yi-Sheng Chang, Shih-Ya Tseng, Sung-Huei Tseng: *Comparison of dyes for cataract surgery. Part 2: Efficacy of capsule staining in a rabbit model.* J Cataract Refract Surg 2005, 31, 799-804.
6. Yi-Sheng Chang, Shih-Ya Tseng, Sung-Huei Tseng, Ying-Ting Chen, Jing-Hsing Hsiao: *Comparison of dyes for cataract surgery. Part 1: Cytotoxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model.* J Cataract Refract Surg 2005, 31, 792-798.
7. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A: *Macular Pucker Removal with and without Internal Limiting Membrane Peeling: Pilot Study.* Ophthalmology 2003, 110, 62-64.
8. Maguire AM, Smiddy WE, Nanda SK et al.: *Clinicopathologic correlation of recurrent epiretinal membranes after previous surgical removal.* Retina 1990, 10, 213-222.
9. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA et al.: *Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage.* Am J Ophthalmol 2001, 132, 431-433.
10. Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg et al.: *Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling.* Am J Ophthalmol 2002, 133, 89-94.
11. Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M et al.: *Light-absorbing properties and osmolarity of indocyanine-green depending on concentration and solvent medium.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2003 June, 44, 2722-2729.
12. Kodjikian L, Richter T, Halberstadt M et al.: *Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green, and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005 Sep, 243(9), 917-925.
13. Narayanan R, Kenney MC, Kamjoo S et al.: *Trypan blue: effect on retinal pigment epithelial and neurosensory retinal cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 Jan, 46(1), 304-309.
14. Jin Y, Uchida S, Yanagi Y et al.: *Neurotoxic effects of trypan blue on rat retinal ganglion cells.* Exp Eye Res 2005 Oct, 81(4), 395-400.
15. Unlu K, Askunger A, Soker S et al.: *Gentian violet solution for staining the anterior capsule.* J Cataract Refract Surg 2000 Aug, 26(8), 1228-1232.

16. Haritoglou C, Yu A, Freyer W et al.: *An evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 Sep, 46(9), 3315-3322.
17. Thaler S, Haritoglou C, Chorągiewicz T et al.: *In vivo toxicity study of rhodamine 6G in the rat retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008 May, 49(5), 2120-2126.
18. Jackson TL, Griffin L, Vote B, Hillenkamp J, Marshall J: *An experimental method for testing novel retinal vital stains*. Exp Eye Res 2005 Oct, 81(4), 446-454.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.08.2009 r. (1143)
Zakwalifikowano do druku 20.03.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Robert Rejda
Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Chmielna
120-079 Lublin



**WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY
MINISTERSTWA OBRONY NARODOWEJ**

00-909 Warszawa, ul. Szaserów 128 tel./fax 68-16-575
prof. dr hab. n. med. Andrzej STANKIEWICZ
KIEROWNIK KLINIKI



Klinika Okulistyki WIM oraz Stowarzyszenie AMD
zapraszają na

VI Sympozjum AMD

Termin

16 października 2010 r. godz. 10.00-15.30

Miejsce

Hotel Marriott w Warszawie

Temat główny

Postępy w terapii ANTY-VEGF

Nowoczesna diagnostyka i szersze wskazania do leczenia

Strategia terapii anti-VEGF w wysiękowej postaci AMD

Nowości w leczeniu obrzęku płamki

Co nowego w diagnostyce i profilaktyce AMD

Szczegółowe informacje i rejestracja uczestników na stronie internetowej www.amd.org.pl
telefonicznie (22) 515 80 01

Liczba miejsc ograniczona, decyduje kolejność zgłoszeń.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego i Naukowego