



ΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΗΜΕΡΑ

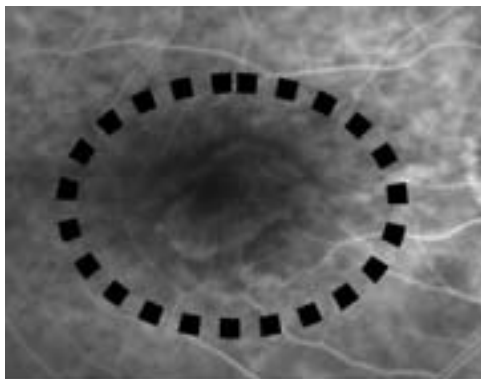
Εισηγητής
Ι . Βέργαδος

ΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΗΜΕΡΑ

**Ρουβάς Α, Θεοδοσιάδης Π, Παπαθανασίου Μ, Χαρώνης Α, Αλωνισιώτης Δ,
Παπαστεργιοπούλου Ε, Βέργαδος Ι .**

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ ΝΟΣΟΚ. ΑΤΤΙΚΟΝ

Η φωτοδυναμική θεραπεία (Φ.Θ.) αρχικά σχεδιάστηκε για την αντιμετώπιση των υποβοθρικών χοριοειδικών νεοαγγειώσεων στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, που μέχρι το 2000 η αντιμετώπισή τους στηριζόταν στην εφαρμογή θερμικού laser 360° γύρω από τη νεοαγγείωση, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, αποσκοπώντας σε μακροπρόθεσμα οφέλη για την οπτική οξύτητα (μετά τον 1° χρόνο) προκαλώντας συχνά όμως απότομη και άμεση μείωση της και φυσικά τις αντιδράσεις του ασθενούς¹ (Εικ. 1).



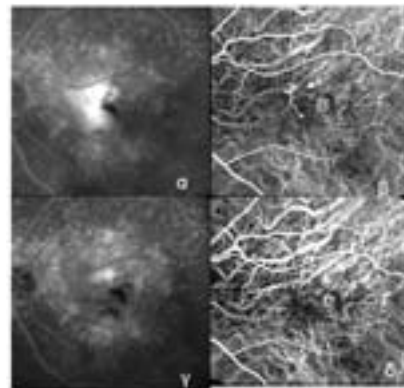
Εικ. 1 Η φλουοροαγγειογραφία αποκαλύπτει κλασική υποβοθρική νεοαγγείωση. Η εφαρμογή του θερμικού laser γίνονταν 3600 εκτός της βλάβης (διακεκομμένη γραμμή).

Από το 2000 και μετά, αρκετές πολυκεντρικές μελέτες (TAP No 1,2... - VIP No 1,2) αναφέρονται τόσο στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου όσο και στον τρόπο δράσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες²⁻⁴.

Αρχικά η φωτοδυναμική θεραπεία φαινόταν να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στις καθ'υπεροχήν κλασικές² και κρύφιες χοριοειδικές νεοαγγειώσεις⁴ ενώ στις καθ'υπεροχήν κρύφιες τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά². Να σημειώσουμε δε ότι όταν μιλάμε για ευνοϊκά αποτελέσματα εννοούμε τη μείωση της πιθανότητας για σοβαρή μείωση της οράσεως (>3 γραμμές Snellen ή 15 γράμματα ETDRS) μετά από 1 χρόνο εφαρμογής φωτοδυναμικής θεραπείας ανά τρίμηνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Το 2003 με την αναφορά της TAP-VIP No1 ξεκαθαρίζεται ότι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ως προς την τελική οπτική οξύτητα είναι το αρχικό μέγεθος της βλάβης βάζοντας σε δεύτερη μοίρα την αρχική οπτική οξύτητα και τη σύνθεση της νεο-

αγγειώσεως⁵. Έτσι οι μικρές αλλοιώσεις (<4 disk areas κατά MPS 7.1mm² => αλλοίωση διαμέτρου ~ 3000μm) ανεξαρτήτου συνθέσεως έχουν ευνοϊκή πρόγνωση με τη φωτοδυναμική θεραπεία, ενώ για τις μεγάλες αλλοιώσεις (≥4 DA) μόνο οι καθ'υπεροχήν κλασικές έχουν ευνοϊκή πρόγνωση (Εικ. 2).

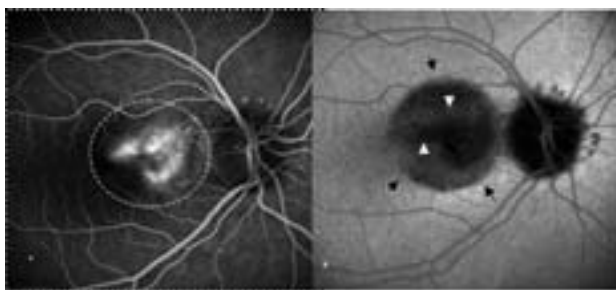


Εικ. 2 α. Ενώ η φλουοροαγγειογραφία αποκαλύπτει χοριοειδική νεοαγγείωση με όψιμη διαρροή η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη αποκάλυπτει μικρή χοριοειδική νεοαγγείωση με τροφοφόρο αγγείο χοριοειδούς (βέλος) **β. γ.** 3μηνες μετά παραμένει ελάχιστη όψιμη διαρροή της χρωστικής ενώ δεν καταγράφεται στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη η αρχική βλάβη με το τροφοφόρο αγγείο

Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας, πέρα από το θεωρητικό μοντέλο της εκλεκτικής φωτοθρόμβωσης⁶⁻¹², με την πάροδο του χρόνου εφαρμογής της μεθόδου ολοένα και πληθαίνουν οι παθολογοανατομικές αναφορές από ασθενείς που υπεβλήθησαν στη θεραπεία¹³⁻¹⁶. Η εργασία "καταπέλτης" κατά της φωτοθρομβώσεως, ήταν του Geliskent και συνεργατών¹⁷ όπου σε 3 δείγματα από χειρουργική εξαίρεση χοριοειδικών μεμβρανών που υποβλήθηκαν σε φωτοδυναμική θεραπεία και 3 μέρες μετά (λίγο πριν τη χειρουργική εξαίρεση) ενώ η φλουοροαγγειογραφία έδειχνε απόλυτο υποφθορισμό στην περιοχή της βλάβης, στο ανατομικό παρασκευάσμα δεν υπήρχαν αποφραγμένα αγγεία. Επομένως ο απόλυτος υποφθορισμός στη φλουοροαγγειογραφία δεν οφείλεται σε απόφραξη της βλάβης αλλά σε ισχαιμία στο επίπεδο των χοριοτριχοειδών. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με την υπόθεση που είχε κάνει ο Flower το 2001, σχετικά με τη δυναμική του νεοαγγειακού συμπλέγματος, όπου ανάλογα με την πίεση

δίθησης του υπερκείμενου χοριοειδικού συμπλέγματος η ισχαιμία στα χοριοτριχοειδή είναι ή δεν είναι ικανή να αποφράξει το υπερκείμενο νεοαγγειακό σύμπλεγμα¹⁸. Αυτός υποθέτει ο συγγραφέας μπορεί να είναι και ο κύριος ή ο επικουρικός μηχανισμός δράσης (πλέον της φωτοθρόμβωσης) της φωτοδυναμικής αγωγής.

Ακόμα παρά τη θεωρητική εκλεκτικότητα της μεθόδου επί της βλάβης και μόνο, ο υποφθορισμός που παρατηρείται τόσο στην φλουοροαγγειογραφία αλλά κυρίως στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη 7-10 μέρες μετά τη θεραπεία^{19,20} και που αντιστοιχεί ακριβώς στα όρια του στόχου της φωτοδυναμικής που εφαρμόστηκε, αποδόθηκε σε ισχαιμία των υγιών χοριοτριχοειδών με συνέπεια, όπως αποδείχθηκε αργότερα, να αυξάνεται η παραγωγή του VEGF²¹ (ιδίως αν γινόταν χρήση ανεξέλεγκτα υπερβολικά μεγάλων στόχων). Αυτό εικάζεται ότι ήταν και ο βασικός παράγοντας επανδρασθηριοποίησης των αλλοιώσεων στους 2-3 μήνες από την εφαρμογή της προηγούμενης συνεδρίας με αποτέλεσμα την ανάγνη επανάληψης της θεραπείας. (Εικ. 3).



Εικ. 3 α. Στη φλουοροαγγειογραφία καταγράφεται κλασική εξυβοθρική χοριοειδική νεοαγγείωση στο θηλεωχωρικό δεμάτιο (βέλη). Ο στόχος της φωτοδυναμικής που εφαρμόστηκε απεικονίζεται με την διακεκομμένη γραμμή. **β.** 10 ημέρες μετά, στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη εκτός από τον υποφθορισμό στην περιοχή της βλάβης (άσπρα βέλη) καταγράφεται υποφθορισμός εκτός της βλάβης που αντιστοιχεί στον στόχο της φωτοδυναμικής λόγω ισχαιμίας των υγιών χοριοτριχοειδών (μαύρα βέλη)

Τέλος οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φωτοδυναμικής συνοφίζονται στον παρακάτω πίνακα .

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ

ο ΠΑΡΟΔΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΡΑΣΕΩΣ (17%)

ο ΟΞΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΟΡΑΣΕΩΣ

1% (TAP για p.classic, minimally classic CNV)

4.4% (VIP για occult CNV)

Λόγω:

- ο Υποαμφ/κής αιμορραγίας
- ο Ορώδης υπέγερση νευροεπιθηλίου και ανώμαλος χοριοειδικός υποφθορισμός
- ο Ανεξήγητη αιτία

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ

ο ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ

ο ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΟ ΕΓΚΑΥΜΑ

ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΗΝ ΜΕΣΗ (μόνο κατά την διάρκεια εγχύσεως)

Σε αντίθεση με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς η Φ.Θ. έχει αρκετά καλύτερα αποτελέσματα στη χοριοειδική νεοαγγείωση λόγω **μυωπίας** όπου εδώ μιλάμε για: 1) εφαρμογή και σε παραβοθρικές - εξωβοθρικές αλλοιώσεις, 2) πολύ λιγότερο αριθμό επαναλήψεων (και 1 συνεδρία ίσως να είναι αρκετή), 3) σταθεροποιητική αυξητική τάση στην όραση^{22,25}. Σε αντίθεση με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες στη μυωπία αποτελούν

η μικρή ηλικία, η αρχική οπτική οξύτητα και το μικρό μέγεθος της βλάβης^{26,27}.

Ακόμα στη χοριοειδική νεοαγγείωση σε έδαφος **αγγειοειδών ταινιών** τα αποτελέσματα της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι απογοητευτικά^{28,29}. Τελικά οι ασθενείς καταλήγουν παρά την επιτυχημένη φωτοδυναμική θεραπεία και το αρχικό (μετά 2-4 εβδομάδες) ικανοποιητικό αποτέλεσμα, στην ανάπτυξη αγγειώδη ιστού με σχετικά χαμηλά ποσοστά διατήρησης λειτουργικής οράσεως (<1/10). Η άσχημη πορεία μάλλον πρέπει να αναζητηθεί στο κακό υπόστρωμα της νόσου με συγκεκριμένη δυναμική πορεία παρά στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου³⁰.

Ακόμη ευνοϊκά αποτελέσματα συνοδεύουν την εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας σε χοριοειδικές νεοαγγείωσεις από **ιδιοπαθή αίτια**^{31,32} ή λόγω **χρόνιας κεντρικής ορώδους χοριοαμφ/πάθειας**³³⁻³⁵.

Για την τελευταία οντότητα πρέπει να αναφέρουμε ότι η φωτοδυναμική θεραπεία είναι αποτελεσματική στο "κλείσιμο" των σημείων διηθήσεως της χρωστικής, συνήθως, με μια μόνο συνεδρία (Εικ. 4). Εδώ εκμεταλλευόμαστε την ισχαιμία που προκαλεί η φωτοδυναμική στα υγιά χοριοτριχοειδή, που στην περίπτωση της χρόνιας κεντρικής ορώδους εμφανίζουν αυξημένη υπερδιήθηση (όπως καταγράφεται στην αγγειογραφία με ινδοκυανίνη στο 80% των περιπτώσεων) με συνέπεια τη δημιουργία τυπικών ή άτυπων σημείων διηθήσεως της χρωστικής (στη φλουοροαγγειογραφία), με εκτεταμένες απορρυθμίσεις του μελαγχρόου επιθηλίου, που οδηγούν σε χρόνια (πέρα των 6μηνών) συλλογή υποαμφ/κού υγρού, με τις γνωστές καταστροφικές συνέπειες στο νευροεπιθηλίο (ατροφία Μ.Ε., φωτοϋποδοχών κλπ)

Οι ατροφίες του Μ.Ε. που παρατηρήθηκαν μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία στα περιστατικά με χρόνια κεντρική ορώδη χοριοαμφ/πάθεια, χωρίς ιδιαίτερες συνέπειες στην όραση, μάλλον πρέπει να αποδωθούν στην ηλικία της πληθυσμιακής ομάδας που αναφερόμαστε³⁴. Συγκεκριμένα ο αντίκτυπος της ισχαιμίας που προκαλεί στα υγιά χοριοτριχοειδή η φωτοδυναμική θεραπεία, στα κύτταρα του Μ.Ε. είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας. Όσο πιο υγιές είναι το Μ.Ε. τόσο πιο έντονα θα "δυσαναχετίσουν" αν σταματήσει έστω και προσωρινά η φυσιολογική αιματική ροή στα χοριοτριχοειδή. Ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες που το Μ.Ε. τελεί ήδη "υπό καθεστώς ισχαιμίας" (λόγω των αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων, γήρανση κυττάρων Μ.Ε., κλπ) η ισχαιμία των χοριοτριχοειδών δεν αντανάκλα άμεσα σε ατροφία του Μ.Ε. ή και αν συμβαίνει αυτή, δεν έχει διευκρινιστεί αν πρόκειται για συνέπεια της φωτοδυναμικής ή φυσική εξέλιξη της νόσου σε ένα ήδη "γερασμένο" Μ.Ε. που εμφάνισε (αφού τελούσε για κάποιο χρονικό διάστημα στην ξηρά μορφή) εξιδρωματική εκφύλιση της ωχράς³⁶.

Επίσης ευνοϊκό αποτέλεσμα έχει η εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην **πολυποειδή αγγειακή χοριοειδοπάθεια** με μείωση των εξιδρωματικών φαινομένων (αιμορραγίες, υπέγερση του νευροεπιθηλίου κ.λπ.) και σταθεροποίηση ή αύξηση της οπτικής οξύτητας^{37,38}. Επειδή σε πρόσφατη δημοσίευση τα επίπεδα του VEGF και PEDF είναι να μην μεγαλύτερα σε σχέση με τους φυσιολογικούς οφθαλμούς αλλά πολύ μικρότερα από ότι στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς⁴¹ μάλλον η αντιμετώπιση της πολυποειδούς αγγειακής χοριοειδοπάθειας δεν θα πρέπει να στηριχτεί στην ενδοϋαλοειδική έγχυση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων,

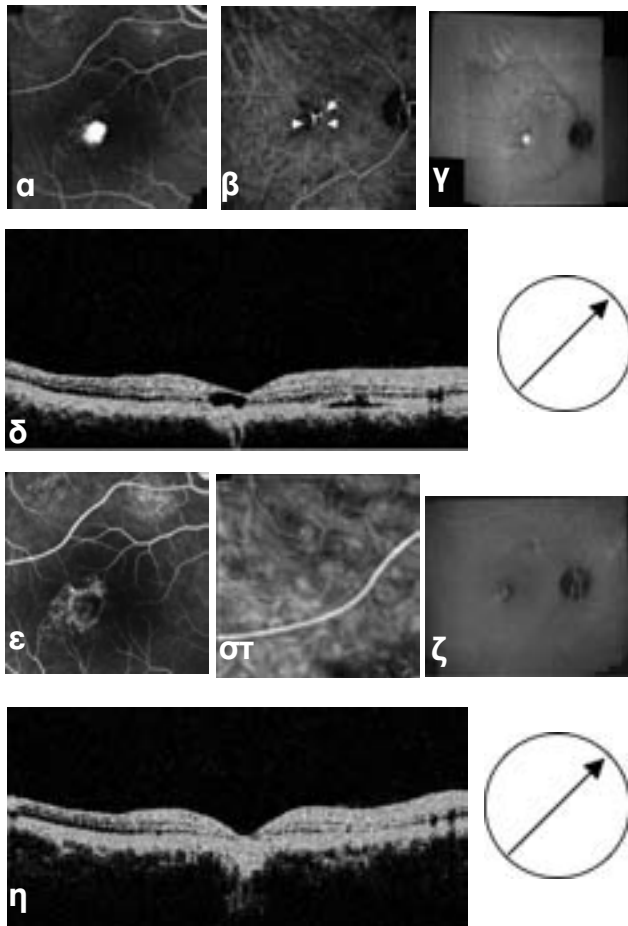
Τέλος η εφαρμογή της Φ.Θ. στο **αιμαγγείωμα του χοριοειδούς** σε ένα ή πολλούς μη επικαλυπτόμενους στόχους με διαφορετική απόδοση ενέργειας (διπλάσια ή τριπλάσια από τη χρησιμοποιούμενη στις μελέτες TAP-VIP) συνοδευόμενη από εμφανή λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα^{39,40}.

Επειδή η εισήγηση αυτή για τη φωτοδυναμική θεραπεία γράφεται στην εποχή που πλέον όσον αφορά την ηλικιακή εκφύλιση

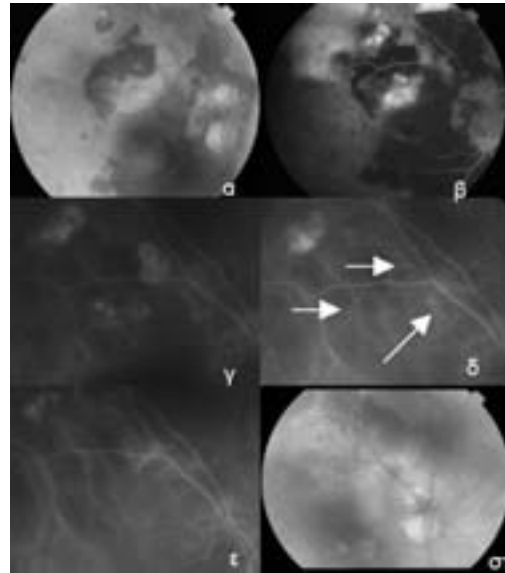
ση της ωχράς κηλίδας βρισκόμαστε στην εποχή των αντιαγγειογενετικών παραγόντων που σαφέστατα εξασφαλίζουν, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, καλύτερα λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα σε σχέση με τη φωτοδυναμική θεραπεία⁴²⁻⁴⁵, πρέπει να πούμε ότι ο ρόλος της φωτοδυναμικής στην ηλικιακή εκφύλιση περιορίζεται μόνο στην πολύ μικρή κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση (τουλάχιστον ως 1^η θεραπευτική προσέγγιση) ή σε συνδυασμό με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.

Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να διευκρινιστεί στο μέλλον που και αν πλεονεκτεί σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες⁴⁶: α) στη μειωμένη συχνότητα των επανλήψεων, β) στα καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα, γ) στα καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα.

Τέλος θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς εμφανίζει αρκετά κλινικά αλλά και φλουοροαγγειογραφικά ευρήματα με άλλες εξιδρωματικές ωχροπάθειες κυρίως με τη χρόνια κεντρική ορώδη χοριοαμφ/παθεια⁴⁷ και την πολυποειδή αγγειακή χοριοειδοπάθεια⁴⁸ (Εικ. 4, 5). Σε αυτές τις περιπτώσεις



Εικ. 4 α. Η φλουοροαγγειογραφία αποκαλύπτει υπερφθορισμό που θα μπορούσε να θεωρηθεί και κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση β. Η ινδοκυανίνη υψηλής ταχύτητας αποκαλύπτει 3 σημεία διηθήσεως (βέλη) σε περιοχή που ήδη παρουσιάζει ατροφία χοριοτριχοειδών – Μ.Ε. γ. Στις μεσαίες φάσεις φαίνονται και οι χαρακτηριστικοί υπερφθορισμοί του χοριοειδους ενώ το OCT (δ) αποκαλύπτει ένδο-υποαμφ/κό υγρό σε 2 περιοχές. 8 μήνες μετά από την εφαρμογή 1 συνεδρίας φωτοδυναμικής αγωγής παρατηρείται αγγειογραφικά εξαφάνιση της διαρροής (ε, στ, ζ), ενώ στο OCT δεν καταγράφεται πλέον υγρό (η).



Εικ. 5 α. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού με εκτεταμένες αιμορραγίες σε διάφορα επίπεδα στον αμφιδή. β. Η φλουοροαγγειογραφία δεν είναι διαφωτιστική ως προς την πραγματική αιτία της βλάβης. γ. Η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη αποκαλύπτει νεόπλαστα δίκτυα στο επίπεδο των χοριοτριχοειδών με πολλαπλές ανευρυσματικές απολήξεις (πολύποδες). Η διάγνωση είναι **πολυποειδής αγγειακή χοριοειδοπάθεια** δ. 3 μήνες μετά από την εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας σε δυο στόχους έχει υποστρέψει το πλησίον της ωχράς δίκτυο (βέλη) ε. 3 μήνες μετά την επανάληψη της θεραπείας έχουν υποστρέψει σημαντικά οι βλάβες ενώ η έγχρωμη φωτογραφία παρουσιάζει σημαντική βελτίωση των εξιδρωματικών φαινομένων στ.

όπου ο κλινικός οφθαλμίατρος υποψιαστεί μια από αυτές τις παθήσεις θα πρέπει να μην βασιστεί μόνο στα ευρήματα της φλουοροαγγειογραφίας ή της οπτικής τομογραφίας αλληλουχίας (OCT) αλλά να προβεί στην διενέργεια αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη όπου θα ξεκαθαρίσει για ποια νοσολογική οντότητα πρόκειται, προς αποφυγήν άσκοπης χρήσης των αγγειογενετικών παραγόντων τη στιγμή που η φωτοδυναμική θεραπεία, για αυτές τις δυο συγκεκριμένες παθήσεις, έχει εμφανίσει ικανοποιητικά και σε μακρόν χρόνον ανατομικά και λειτουργικά αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, et al. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1285-65.
2. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report 1. Arch Ophthalmol 1999 Oct;117(10):1329-45
3. TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-years results of 2 randomized clinical trials--TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001 Feb;119(2): 198-207
4. VIP Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-years results of a randomized clinical trial including lesions with

- ocult with no classic choroidal neovascularization - report 2. *Am J of Ophthalmology* 2001 May;131(5):541-560
5. Effect of lesion size, visual acuity and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration: TAP and VIP report no.1 *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-18
 6. Schmidt-Erfurth U, Birmgruber R, Hasan T. Photodynamic therapy in ocular vascular disease. *Laser Physics* 1998;8:191-8.
 7. Gaffney J, West D, Arnold F, et al. Differences in the uptake of modified low density lipoproteins by tissue cultured endothelial cells. *J Cell Sci* 1985;79:317-25.
 8. Allison BA, Pritcard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994;69:833-9.
 9. Fogelman AM, Berliner JA, Van Lenten BJ, et al. Lipoprotein receptors and endothelial cells. *Sem Thromb Hemost* 1988;14:206-9
 10. Kramer M, Kenney AG, Delori F, et al. Imaging of experimental choroidal neovascularization (CNV) using liposomal benzoporphyrin derivatived monoacid (BPD-MA) angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S236.
 11. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy in experimental choroidal melanoma using lipoprotein-derived benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994;101:89-99.
 12. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. *Lasers Surg Med* 1995;17:178-88.
 13. Schnurrbusch U.E.K. et al. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1086-91
 14. Ghazi NG, et al. Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy. *Retina* 2001;21(5):478-86
 15. Moshfeghi D.M. et al. Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy. *Am J Ophthalmology* 2003;135:343-350
 16. Scupola A, Ventura L, Tiberti AC, D'Andrea D, Balestrazzi E. Histological findings of a surgically excised myopic choroidal neovascular membrane after photodynamic therapy A case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Feb 17
 17. Gelissen F, Lafaut BA, Inhoffen W, Voelker M, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Clinicopathological findings of choroidal neovascularisation following verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Feb;88(2):207-11.
 18. Flower RW, von Kerczek C, Zhu L, et al. Theoretical investigation of the role of choriocapillaris blood flow in treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;132:85-93.
 19. Ursula Schmidt-Erfurth, et al. Photodynamic Effects on Choroidal Neovascularization and Physiological Choroid Investigative *Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43:830-841
 20. Stephan Michels and Ursula Schmidt-Erfurth. Sequence of Early Vascular Events after Photodynamic Therapy Investigative *Ophthalmology and Visual Science*. 2003;44:2147-2154
 21. Ursula Schmidt-Erfurth et al. Influence of Photodynamic Therapy on Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), VEGF Receptor 3, and Pigment Epithelium-Derived Factor Investigative *Ophthalmology and Visual Science*. 2003;44:4473-4480
 22. Verteporfin in Photodynamic Therapy [VIP] Study Group (2001) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial - VIP report no. 1 *Ophthalmology* 108,841-852
 23. Gelissen F, Inhoffen W, Hermann A, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Nov;242(11):926-30. Epub 2004 Jul 17
 24. Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Lai WW, Chong KK. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol*. 2004 Oct;88(10):1315-9.
 25. Schnurrbusch UE, Jochmann C, Wiedemann P, Wolf S. Quantitative assessment of the long-term effect of photodynamic therapy in patients with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Mar 15
 26. Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, Rosenblatt I, Shani L, Yassar Y, Priel E, Kramer M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol*. 2004 Oct;138(4):602-7.
 27. Ergun E, Heinzl H, Stur M. Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):434-8.
 28. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):1-6
 29. Menchini U, Virgili G, Intorini U, Bandello F, Ambesi-Impombato M, Pece A, Parodi MB, Giacomelli G, Capobianco B, Varano M, Brancato R. Outcome of choroidal neovascularization in angioid streaks after photodynamic therapy. *Retina*. 2004 Oct;24(5):763-71.
 30. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, Gotsis S, Karagiannis DA, Moschos M. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol*. 2005 Jan-Feb;15(1):69-73.
 31. Chan WM, ET AL. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: one-year results from a prospective case series. *Ophthalmology*. 2003 Dec;110(12):2395-402.
 32. Wachtlin J, Wehner A, Heimann H, Foerster MH. Photodynamic treatment with verteporfin for patients with idiopathic choroidal neovascularization. Two-year results. *Ophthalmologie*. 2004 May;101(5):489-95
 33. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003 Dec;23(6):752-63.
 34. Chan WM, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003 Dec;87(12):1453-8.
 35. Yannuzzi LA, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003 Jun;23(3):288-98
 36. Schnurrbusch UEK, Welt K, Horn L-C, Wiedemann P, et al. Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1086-1091
 37. Lee SC, Seong YS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW Photodynamic

- therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmologica*. 2004 May-Jun;218(3):193-201
38. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, Wong TH. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology*. 2004 Aug;111(8):1576-84.
39. Michels S, Michels R, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow-up. *Retina*. 2005 Sep;25(6):697-703
40. Jurklics B, Anastassiou G, Ortmans S, Schuler A, Schilling H, Schmidt-Erfurth U, Bornfeld N. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jan;87(1):84-9.
41. Jian-Ping Tong et al. Aqueous Humor Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Pigment Epithelium-Derived Factor in Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Choroidal Neovascularization. Volume 141, Issue 3, Pages 456-462 (March 2006)
42. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. VEGF Inhibition Stud in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
43. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. Boyer, M.D., Peter K. Kaiser, M.D., Carol Y. Chung, Ph.D., and Robert Y. Kim, M.D., for the MARINA Study Group* October 5, 2006 vol. 355 no. 14
44. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration David M. Brown, M.D., Peter K. Kaiser, M.D., Mark Michels, M.D., Gisele Soubrane, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., Robert Y. Kim, M.D., Judy P. Sy, Ph.D., and Susan Schneider, M.D., for the ANCHOR Study Group* *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
45. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Robert L. Avery, MD, Dante J. Pieramici, MD, Melvin D. Rabena, BS, Alessandro A. Castellarin, MD, Ma'an A. Nasir, MD, Matthew J. Giust, CRA *Ophthalmology* 2006
46. Jeffrey S. Heier, MD; David S. Boyer, MD; Thomas A. Ciulla, MD; Phillip J. Ferrone, MD; J. Michael Jumper, MD; Ronald C. Gentile, MD; Debbi Kotlovker, MS; Carol Y. Chung, PhD; Robert Y. Kim, MD; for the FOCUS Study Group Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Year 1 Results of the FOCUS Study *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-1542
47. Spaide RF, et al. Central Serous Chorioretinopathy in Younger and Older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-2080
48. Ladas ID, Rouvas A et al. Polypoidal choroidal vasculopathy as exudative Age-related Macular Degeneration in Greek population. *Eye* May 2004;18:455-459