

近视患者光学相干断层成像与多焦视网膜电图的变化

强 薇, 张小娟, 曹楠珏, 张 帆, 夏丽坤

作者单位: (110004) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介: 强薇, 女, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 屈光不正。

通讯作者: 夏丽坤, 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 病毒性角膜炎、屈光手术. xialk@sj-hospital.org

收稿日期: 2017-01-16 修回日期: 2017-04-24

Change of optical coherence tomography and multifocal electroretinography in myopia patients

Wei Qiang, Xiao-Juan Zhang, Nan-Jue Cao, Fan Zhang, Li-Kun Xia

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Kun Xia. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. xialk@sj-hospital.org

Received: 2017-01-16 Accepted: 2017-04-24

Abstract

• Myopia is the highest incidence of eye disease in society, it threatened people's eye health seriously. At present, many researchers measure the structural changes of retina which caused by the extension of eye axial due to the refractive error according to the optical coherence tomography (OCT). Besides, multifocal electroretinography (mf-ERG) was used to detect the function of retina in myopia. Global flash mf-ERG can evaluate the function of retina including both outer and inner retina. Some researchers focus on the correlation between structural and functional changes in myopia using OCT and mf-ERG. More researches are needed to clarify the structural and functional changes in myopia.

• **KEYWORDS:** myopia; mid-inner retinal; outer nuclear layer retinal; photoreceptor retina; retinal nerve fiber layer; multifocal electroretinography; global flash multifocal electroretinography

Citation: Qiang W, Zhang XJ, Cao NJ, et al. Change of optical coherence tomography and multifocal electroretinography in myopia patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(6):1073-1076

摘要

近视是生活中最常见的眼科疾病,它严重威胁着人们的眼部健康。目前,很多研究者应用光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)以测量近视的视网膜

结构变化,视网膜结构变化则是由屈光增加引起的眼轴增长导致的。另外,人们利用多焦视网膜电图进行视网膜功能的测量。全局闪光多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mf-ERG)可以同时测量视网膜内层和外层的功能。有些研究者在同一个研究中联合应用OCT和mf-ERG,以便于更好地了解近视引起的结构与功能变化的联系。我们需要更多的研究以了解二者之间的联系。

关键词: 近视; 中间-内层视网膜层; 外核层; 光感受器细胞层; 视网膜神经纤维层; 多焦视网膜电图; 全局闪光多焦视网膜电图

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.6.16

引用: 强薇, 张小娟, 曹楠珏, 等. 近视患者光学相干断层成像与多焦视网膜电图的变化. *国际眼科杂志* 2017;17(6):1073-1076

0 引言

近视作为一种最常见的眼科疾病,严重威胁着人们的眼部健康。近视发病率逐年增加,尤其是在东亚地区^[1-2]。近视,尤其是高度近视,会导致很多的眼部并发症,例如脉络膜视网膜萎缩、黄斑区色素沉着斑、后巩膜葡萄肿、玻璃体后脱离、视网膜脱离、视网膜下出血、脉络膜新生血管,甚至最后失明^[3-4]。大量研究证明,近视会引起患者视网膜结构和功能变化。近视引起的视网膜结构变化主要通过光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)技术^[5],目前的OCT可将视网膜精准地分层,并可对视网膜厚度进行测量。多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mf-ERG)可用于同时测量视网膜多个部位的功能,包括中央区的功能^[6]。联合应用OCT和mf-ERG用于探究近视患者的结构和功能变化以及二者之间的关系,从而为预防近视的并发症、早期干预、早期治疗提供临床依据。

1 OCT在近视中的应用

在近视患者中,随着近视度数的增加,近视患者眼轴增长导致视网膜的机械性拉伸,从而使视网膜厚度发生改变。视网膜结构的变化和程度取决于眼轴增长产生的机械拉伸导致的细胞密度变化和视网膜不同层之间产生的机械约束^[7]。

1.1 OCT测量视网膜厚度 目前绝大部分文献认为,随着近视度数的增长和眼轴的增长,周边视网膜和中心凹周围视网膜明显变薄,而且其厚度与近视度数和眼轴密切相关,周边视网膜和中心凹周围视网膜与眼轴明显负相关,而与等效球镜呈正相关关系^[7-9]。但是目前对于近视患者中心凹区域视网膜的厚度存在争议。一部分文献认为,随着近视度数增长,中心凹区域的视网膜总厚度反而增厚^[7-9],并且与等效球镜负相关。这种现象被认为是眼轴增长所产生的拉伸力主要被周边视网膜承受,以此来保护

中心凹区域的视网膜结构与厚度。部分研究将中心区域的视网膜增厚归咎于光感受器外节的延伸^[10]。另一部分文献则认为,近视患者视网膜厚度不会随近视度数变化和眼轴变化而变化,视网膜厚度与等效球镜和眼轴无明显关系^[11-12]。而有些文献则认为,随着眼轴的增长,产生的拉伸力量导致视网膜变薄^[13-14]。

Kader^[12]研究发现,视网膜总厚度与眼轴无关,但在病理性近视的患者,视网膜厚度随着眼轴增长明显减小。出现这种结果的原因可能是由于病理性近视的患者视网膜萎缩导致厚度明显变薄。今后对于近视患者视网膜厚度随屈光度和眼轴变化的研究中,可将病理性近视与单纯近视的患者进行分组研究比较,以便更好地了解视网膜厚度的变化。

1.2 测量近视患者视网膜中间-内层视网膜层厚度 为了更好地将视网膜结构与功能相联系,部分文献将视网膜分为3层,按从内向外分为中间-内层视网膜(mid-inner retinal, MIR)层、外核层(outer nuclear layer retinal, ONL)、光感受器细胞层(photoreceptor retina, PR)。MIR层被定义为外丛状层(outer plexiform layer, OPL)的外层至视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的外层^[7-9]。MIR层包括受体后视网膜结构,这些结构更容易受到机械延伸力量的影响,从而导致中度和高度近视的患者MIR层厚度变薄。目前研究证实,在近视患者尤其是高度近视患者,周边视网膜MIR层厚度显著变薄,并将周边部视网膜总厚度的变薄主要归咎于MIR层的变薄。MIR层的厚度与近视相关的视网膜功能损伤相关,Wolsley等研究认为MIR层厚度与视敏度密切相关,相比较来说,MIR层厚度与mf-ERG的联系较弱,但在周边视网膜区域,MIR厚度与mf-ERG反应的潜伏期相关,而与振幅无关系^[7-8]。

1.3 OCT 测量 ONL 层的厚度 ONL层即外核层,定义为外限制膜(external limiting membrane, ELM)至OPL层的外层,是视网膜感光细胞视锥、视杆细胞的细胞核所在。ONL层的研究热点主要集中在中心性浆液性视网膜脉络膜病变,ONL层在中心性浆液性视网膜脉络膜病变的早期即可发生,在疾病的整个进程中,只要视网膜下积液存在,ONL层持续损伤,ONL的损害持续在整个中心性浆液性视网膜脉络膜病变的疾病进程中,ONL层的厚度不断变薄,ONL层的厚度与最佳矫正视力和视敏度密切相关^[15-16]。ONL层变薄代表着光感受器细胞的丢失。有研究证实,眼轴的不断增长导致了光感受器细胞密度的降低^[17]。然而目前近视患者ONL层的研究很少见,Matsuo等^[18]在比较抗血管内皮生长因子(anti-vascular endothelial growth factor, VEGF)和光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗近视脉络膜新生血管的研究中提到,在两组治疗方法中,ONL层的厚度均会随着治疗时间逐渐变薄,但PDT组比抗VEGF组变薄更明显,并认为ONL层变薄是因为PDT治疗导致的脉络膜萎缩所致。

1.4 OCT 测量 PR 层的厚度 目前对于PR层的研究不多,PR层厚度的变化存在争议,且对于PR层的定义也不一致。Park的研究将PR层定义为ELM层至色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)内层,主要包括感光细胞内外节。该研究发现,近视患者随着近视度数加深,眼轴变长,视网膜中心凹区域的PR层厚度变薄,并且中心凹

区域PR层厚度与近视度数和眼轴长度密切相关。而周边区域视网膜的PR层不会随近视度数加深而明显变薄。研究认为中心凹区域的PR层变薄是由于眼轴增长使外层视网膜缺血和视网膜循环障碍造成色素上皮营养不良和视锥细胞功能障碍,最终导致视锥细胞密度降低和PR层厚度变薄^[7-8]。

而在Wolsley等研究中则将PR层定义为OPL层的外层至RPE内层,PR层主要包括了感光细胞的细胞核及内外节所在,并且该研究认为PR层在近视患者中厚度无明显变化,甚至认为PR层在中心凹区域有轻微的增厚。但在高度近视患者,中心凹附近的颞上方PR层随着MIR层变薄而变薄。目前对于PR层在近视中变化的研究较少,想要了解PR层的结构变化,需要更多的研究和更大样本量^[7-8]。目前研究认为,PR层厚度与mf-ERG的反应无明显的相关关系。

1.5 OCT 测量近视患者视网膜神经纤维层厚度 目前对于近视患者RNFL层厚度变化存在争议,Hoh等^[19]认为近视患者RNFL层厚度与屈光度和眼轴均无关系。另一部分文献认为,RNFL厚度与屈光度相关,且随屈光度数增加,RNFL层变薄。闵红波等^[20]研究认为,近视屈光度绝对值与RNFL层厚度呈负相关,即随着近视屈光度绝对值的增加,RNFL层厚度减小。且近视度数每增加1.0D,全周RNFL层厚度减少0.954 μm 。Kang等^[21]研究则发现,在新一代OCT中,在放大倍率矫正的情况下,RNFL的厚度与眼轴呈明显负相关,但与屈光度无关。近视不但会导致RNFL层厚度的变化,还会影响RNFL层的分布,并且不同的倾斜角度和旋转角度对分布的影响也不同。随着眼轴的增长,颞侧视盘倾斜和逆钟向转位的近视眼拥有更厚的颞侧RNFL,而视乳头周围上方、鼻上方、下方、鼻下方视网膜的RNFL层变薄。而RNFL层变薄,一方面由于近视患者的眼轴增长所产生的机械牵拉,另一方面则认为近视眼与正常眼相比神经节细胞较少^[21-23]。由于青光眼早期也会引起RNFL层的厚度改变,在诊断青光眼的时候,尤其合并高度近视的患者,一定要注意患者的屈光度带来的RNFL层厚度的改变。

2 视网膜电图在近视中的应用

ERG根据刺激条件不同分为闪光ERG(flash ERG)、局部ERG(pattern ERG)和多焦ERG(multifocal electroretinography, mf-ERG)。闪光ERG主要反映视网膜的整体功能,但对于微小病灶不敏感。局部ERG可以记录局部的视网膜功能,但干扰因素多且需要较长的记录时间。Mf-ERG可同时刺激视网膜的多个部位,反映后极部30°范围内的视网膜功能,需要的时间较短并能对视网膜的异常进行定位^[9]。本文主要讨论mf-ERG在近视中的应用。

Mf-ERG的一阶反应主要反映了感光细胞的功能,尤其是视锥细胞的功能,可用于定量测定黄斑区视网膜的功能^[9]。Wolsley等^[8]的研究认为mf-ERG反应的潜伏期和振幅均与屈光度有明显关联。在高度近视的患者,无论是周边部还是黄斑部的视网膜功能均明显下降,即mf-ERG潜伏期明显延长和振幅较大降低,该研究将mf-ERG反应减弱归咎于视网膜结构的改变,并发现MIR层厚度与mf-ERG反应的潜伏期密切相关。随着高度近视患者近视度数增加,眼轴增长,MIR层厚度变薄,mf-ERG反应潜伏期延长。但无法准确定位到具体视网膜每一层改变为视网

膜的功能变化导致的 mf-ERG 反应的变化。

Song 等^[9]研究表明,随着离心率的增加,P1 振幅密度和 P1 波振幅降低。即从 mf-ERG 的 1 环到 5 环,P1 振幅密度和 P1 波振幅降低,P1 波振幅密度降低在 1 环、2 环、3 环之间尤其明显。随着近视度数增加,P1 波潜伏期在 1~3 环明显延长,但在 4 环和 5 环不明显。所以认为振幅反应比潜伏期更为敏感。研究将 P 波振幅的降低原因归纳为:(1)眼部阻力增加来源于视网膜和电极;(2)Chen 等^[24]认为 P 波振幅降低是因为视网膜细胞响应率降低;(3)由于轴向长度的增加,视网膜下空间的增加或视网膜细胞的形态特性变化导致 mf-ERG 反应减弱^[9]。

Chen 等^[25]和罗俊等^[26]研究表明,mf-ERG 反应的 P1 潜伏期明显延长,近视组与非近视组相比,P1 潜伏期延长了 1.3~3.1 μ s,潜伏期延长被认为不仅仅是由于眼轴增长引起,眼轴增长原因占总方差的 15%,而屈光度原因占 27%。Mf-ERG 反应的 N1 波潜伏期延长,尤其在 1 环更为明显,2~4 环潜伏期延长在高度近视组和超高度近视组较为明显。但 N1 波振幅随着近视程度的增加,在 1 环下降明显。在 mf-ERG 反应中,1 环代表黄斑中心凹 2° 以内的视网膜区域,说明高度近视患者随屈光度增加,视网膜功能,尤其是黄斑区功能下降明显。视觉通路传导路径为光感受器细胞-双极细胞-神经节细胞-高级神经中枢^[27]。光感受器细胞功能下降导致传导路径速度减慢,幅度降低,表现为 Mf-ERG 反应的振幅降低和潜伏期延长。

目前的很多研究采用全局闪光多焦 ERG(global flash mf-ERG)进行视网膜功能的测定。全局闪光 ERG 的图形由 61 个多边形组成,以离心率缩放,在 mf-ERG 刺激之前呈现四个空间频率,分别为 0.24、1.2、2.4、4.8 周期/度的黑白光栅。在全局闪光 mf-ERG 反应可得到直接组分(direct components,DC)和诱导组分(induced components,IC)。DC 振幅测量即从第 1 个波谷到第 1 个波峰的幅度,IC 振幅测量从第 2 个波峰到随后的波谷幅度。DC 潜伏期测量从多焦闪光帧到第 1 个波峰的时间。IC 潜伏期测量从全局闪光帧到第 2 个波峰的时间。

全局闪光多焦 ERG 记录了以黄斑中心凹为中心呈同心圆排列的 6 个环区的视网膜电活动。Chin 研究显示,DC 在低空间频率处振幅较低,振幅随着空间频率增加而增加,随着离心率的增加而减少^[28]。IC 在所有空间频率振幅高,振幅随离心率增加而减少。在低空间频率,DC 振幅较低,且 DC 振幅随着光栅的数量增加而增加,随着离心率增加而降低。IC 振幅在所有空间频率均较高,IC 随着离心率增加而降低。DC 对于空间频率的反应无论是在视网膜中心区域还是周边区域均相同,而 IC 对于空间频率的反应中心凹区域和周边视网膜区域不相同。DC 振幅随着空间频率增加而增加,无论在视网膜中心区域还是周边区域。而对于 IC 来说,在视网膜中心区域,IC 振幅较高,且随着空间频率增加振幅降低。在周边区域,IC 振幅较低,且随着空间频率增加振幅增加。DC 潜伏期随离心率增加而减少,IC 潜伏期随着离心率增加而减少,随着空间频率增加而延长^[28-29]。

DC 振幅主要表示来自光感受器细胞和双极细胞组成的外部视网膜的活动。IC 主要反映来自内部视网膜包括无长突细胞和视网膜神经节细胞的活动^[30-32]。DC 和 IC 随着空间频率(spatial frequencies,SF)增加的不同趋势表明,外部和内部视网膜可以以不同的方式解码和处理空间

频率。视网膜反应的区域性变化可能是由于视杆细胞/视锥细胞不同区域分布的变化,以及视网膜细胞的受体以及受体后结构连接方式的改变^[33]。

3 OCT 和 mf-ERG 在近视中的联合应用

目前对于结构和功能之间联系的研究较少,Kader^[12]研究发现,在病理性近视的患者,mf-ERG 反应的 P1 波振幅明显降低,潜伏期显著延长,且 P1 波振幅降低的幅度与病理性近视视网膜萎缩程度一致,视网膜萎缩程度越重,P1 波振幅降低越多,潜伏期延长时间越多。视网膜厚度在病理性近视的患者中明显变薄,且与视网膜厚度密切相关,视网膜厚度变薄伴随着 P1 振幅降低和潜伏期延长。而在非病理性近视的患者,视网膜厚度与 mf-ERG 反应未发现明显关联。

Wolsley 研究发现,MIR 层厚度与 mf-ERG 反应相关,在周边视网膜区域,MIR 厚度与 mf-ERG 反应的潜伏期相关,而与振幅无关系。Park 的研究同样表明,在周边视网膜区域 MIR 厚度与 mf-ERG 反应相关,且 MIR 层厚度与潜伏期和振幅均有明显关系^[7-8]。Wolsley 和 Park 的研究认为,潜伏期延长和振幅降低代表受体后区域功能的降低,即双极细胞功能降低,而功能降低的原因是受体后区域结果的改变,即 MIR 层厚度变薄。但 mf-ERG 反应的减弱仅仅是因为视网膜结构的变化,与眼轴和屈光度均密切相关。

近视患者随着屈光度的增加,眼轴增长,尤其是病理性近视的患者,发生各种并发症,如近视弧形斑、豹纹状眼底、黄斑部出血、Fuchs 斑;视网膜周边部格子样变性、囊样变性;由于视网膜牵拉,出现玻璃体后脱离、视网膜脱离等并发症^[29]。

4 展望

对于近视的患者,视网膜结构和功能的研究较多,但是二者关系之间的研究很少见,了解视网膜结构与功能的关系可以更好地评价患者视功能,早期预防近视的并发症。

参考文献

- 1 He M, Zheng Y, Xiang F. Prevalence of myopia in urban and rural children in mainland China. *Optom Vis Sci* 2009;86(1):40-44
- 2 Low W, Dirani M, Gazzard G, et al. Family history, near work, outdoor activity, and myopia in Singapore Chinese preschool children. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):1012-1016
- 3 Malakar M, Askari SN, Ashraf H, et al. Optical coherence tomography assisted retinal nerve fibre layer thickness profile in high myopia. *J Clin Diagn Res* 2015;9(2):NC01-3
- 4 Gözümlü N, Cakir M, Gücükoglu A, et al. Relationship between retinal lesions and axial length, age and sex in high myopia. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(3):277-282
- 5 黎晓新,陈玮志. 频域光相干断层扫描:眼底影像检查技术的新时代. *中华眼底病杂志* 2009;25(3):161-163
- 6 Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32(3):433-446
- 7 Park S, Kim SH, Park TK, et al. Evaluation of structural and functional changes in non-pathologic myopic fundus using multifocal electroretinogram and optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 2013;126(3):199-210
- 8 Wolsley CJ, Saunders KJ, Silvestri G, et al. Investigation of changes in the myopic retina using multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and peripheral resolution acuity. *Vision Res* 2008;48(14):1554-1561

- 9 Song AP, Yu T, Wang JR, *et al.* Multifocal electroretinogram in non-pathological myopic subjects: correlation with optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2016;9(2):286-291
- 10 Wu D, Liang J, Ma J. The characteristics of multifocal electroretinogram in normal subjects in China. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2001;37(2):98-103
- 11 Zhao Z, Zhou X, Jiang C, *et al.* Effects of myopia on different areas and layers of the macula: a Fourier - domain optical coherence tomography study of a Chinese cohort. *BMC Ophthalmol* 2015;15:90
- 12 Kader MA. Electrophysiological study of myopia. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(1):91-99
- 13 Cheng SC, Lam CS, Yap MK. Retinal thickness in myopic and non-myopic eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010;30(6):776-784
- 14 吕鲁萍,李兵. 高度近视眼黄斑区视网膜厚度的相关因素分析. *国际眼科杂志* 2014;14(5):863-865
- 15 Hata M, Oishi A, Shimozono M, *et al.* Early changes in foveal thickness in eyes with central serous chorioretinopathy. *Retina* 2013;33(2):296-301
- 16 Nair U, Ganekal S, Soman M, *et al.* Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings in acute central serous chorioretinopathy with visual acuity. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1949-1954
- 17 Li KY, Tiruveedhula P, Roorda A. Intersubject variability of foveal cone photoreceptor density in relation to eye length. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6858-6867
- 18 Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, *et al.* Comparison between anti-vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(2):210-215
- 19 Hoh ST, Lim MC, Seah SK, *et al.* Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia. *Ophthalmology* 2006;113(5):773-777
- 20 闵红波,刘小红,花雷,等. 近视对 OCT 测量视网膜神经纤维层厚度的影响. *眼科新进展* 2012;32(12):1145-1147
- 21 Kang SH, Hong SW, Im SK, *et al.* Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):4075-4083
- 22 Choi SW, Lee SJ. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol* 2006;20(4):215-219
- 23 Leung CK, Mohamed S, Leung KS, *et al.* Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5171-5176
- 24 Chen JF, Elsner AE, Burns SA, *et al.* The effect of eye shape on retinal responses. *Clin Vision Sci* 1992;7(6):521-530
- 25 Chen JC, Brown B, Schmid KL. Delayed mfERG responses in myopia. *Vision Res* 2006;46(8-9):1221-1229
- 26 罗俊,刘双珍,吴小影,等. 高度近视患者多焦视网膜电流图的评估. *国际眼科杂志* 2006;6(6):1339-1341
- 27 葛坚. 眼科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2013:60-63
- 28 Ho WC, Kee CS, Chan HH. Myopic children have central reduction in high contrast multifocal ERG response, while adults have paracentral reduction in low contrast response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3695-3702
- 29 Chin MP, Chu PH, Cheong AM, *et al.* Human electroretinal responses to grating patterns and defocus changes by global flash multifocal electroretinogram. *PLoS One* 2015;10(4):e0123480
- 30 Shimada Y, Bearnse MA, Sutter EE. Multifocal electroretinograms combined with periodic flashes: direct responses and induced components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):132-141
- 31 Chu PH, Chan HH, Ng YF, *et al.* Porcine global flash multifocal electroretinogram: possible mechanisms for the glaucomatous changes in contrast response function. *Vision Res* 2008;48(16):1726-1734
- 32 Sutter EE, Shimada Y, Bearnse MA. Mapping inner retinal function through enhancement of adaptive components in the M-ERG. *Vision Science and its Applications* 1999;1999(2):52-55
- 33 Chu PH, Chan HH, Brown B. Glaucoma detection is facilitated by luminance modulation of the global flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):929-937