

先天白内障の検査法に関する研究

研究分担者 佐藤美保 浜松医科大学 眼科学教室 准教授

研究要旨：弱視の評価と訓練

A. 研究目的

先天白内障は放置すれば重症な視力障害をきたす。早期に混濁した水晶体を除去したうえで、コンタクトレンズや眼鏡による屈折矯正を行うが、片眼性の場合には強力な弱視治療を必要とする。また、コンタクトレンズ装用が困難な低年齢児では、視力の改善は見込めない。一方で、人工的水晶体の挿入は屈折矯正を容易にするが、合併症や経年的な屈折変化のために、乳幼児には勧められない。

また、先天白内障の術後には、続発性緑内障や、網膜はく離といった合併症もまれではない。対象が乳幼児であるため、成人では可能な検査も十分に行えないことがある。

そこで、乳幼児の眼の機能的および形態学的な評価が重要となってくる。これまでの乳児の視力評価方法としては、VEPやPL視力検査が行われてきたが、いずれも特殊な装置を必要とし、検査時間が長くかかったり、検査のための鎮静が必要だったりする。

成人に対する検査方法は急速に発達している。それらの中には小児への応用が可能なものもでてきている。特にOCTは網膜の形態をとらえることのできる画期的な装置であるが、記録時間の短縮にともない、注意力の持続しない小児においても撮影が可能となってきた。

本研究の目的は、先天白内障術後の視力改善を目的とした小児検査方法の検討である。

B. 研究方法

1) 形態学的研究。

日本人小児の角膜厚の測定：斜視以外の眼科的異常のない小児に対して、斜視手術の際に中心角膜厚測定を行い、日本人小児の基礎データを得る

2) ビデオ撮影による眼位および中間透光体異常の早期発見の試み

ビデオ（ソニーHDR-XR500V）にて暗室での瞳孔反応撮影を行い、視反応の早期評価への有用性を評価する。

正常乳幼児で、対光反射を記録する。撮影によ

り得られる情報および、検査可能な下限の年齢を探ることを目標とした。

3) OCTを用いた、固視点観察

遠視性弱視、不同視弱視、形態覚刺激遮断弱視の小児で、固視点をOCTを用いて記録する。固視点位置と、弱視の関連性について検討する。

（倫理面への配慮）

1) に関しては、学内倫理委員会にて承認をえた。

2) および3) に関しては、通常の診療の一環として用いる検査であり、身体に触れることのない検査方法である。検査の安全性は確認されているため、個人情報管理に注意をはらうことを家族に伝え同意をえる。同意を得ない場合でも診療に影響がないことをつたえるため、倫理面での問題はないものと考ええる。

C. 研究結果

1) 日本人小児の、平均中心角膜厚は、白人よりも薄く、黒人よりも厚いことが明らかとなった。

2) 家庭用ビデオを用いた、乳幼児の前眼部検査は、対光反射のみならず眼位や角膜、水晶体などの異常を発見するのに役立つ可能性があると思われた。

3) OCTによって、固視点を詳細に観察することが可能であり、不同視弱視の弱視眼に固視点異常を伴うものがあることがあきらかになった。

D. 考察

1) 角膜厚について

先天白内障術後の眼圧測定は重要であるが、眼圧は角膜厚によって影響される。その角膜厚には人種差があるため、欧米からの報告に基づいた校正では不十分なことがある。われわれのデータを用いることで、異常な角膜厚をもつ症例の眼圧の校正基準となる。

2) ビデオ撮影による眼科健診について

近年の家庭用ビデオ撮影装置は、暗室でも撮影が十分可能であることから、瞳孔の撮影および観察

に十分に対応可能である。離れたところからのビデオ撮影は、乳児を泣かすことなく可能であることから、他の眼科検査に先だって行うことにより、有用な情報を得る可能性がある。

特に、瞳孔からの反射 (red reflex)、角膜反射を確認することで、眼位および中間透光体の観察までが可能である。今後、瞳孔の大きさや縮瞳の程度を解析することによって、新生児期の重篤な視力障害の早期発見に利用できる可能性がある。

3) OCTによる固視点観察

固視点の異常がある場合に、弱視治療に対する反応性が不良なのかどうかを確認する必要がある。

さらに、片眼性先天白内障患者の術後固視点についても検討が必要である。

E. 結論

従来、小児では不可能とおもわれていた検査も、装置の改善、記録時間の短縮などによって容易に小児で使うことが可能になってきている。

成人様の検査装置を小児に応用することによって、小児視機能の詳細な検討が可能になっていくと思われる。

現時点では成人用でしかない装置でも、小児用に応用できるようにサイズの小型化などがすすむことを希望する。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient. Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Kazuhiko Nakamura, Miho Sato (他 9 名) Newscienceletters 462 267-271 (2009)
- Central corneal thickness in Japanese children. Akiko Hikoya, Miho Sato (他 4 名) Jpn J Ophthalmol 53, 7-11(2009)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

先天白内障にも有用と思われる成人の検査、手術法に関する研究

研究分担者 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨：視機能発達に影響がある程度の小児白内障は、迅速に診断し的確な治療が必要である。しかも手術法、特に眼内レンズを挿入するか否かに関してはいまだ議論の分かれるところであるが、近年乳幼児に対しての眼内レンズ挿入の成功例が多数報告されている。本研究では、小児白内障症例のよりよい視機能獲得を目指して、成人白内障の検査、治療法の中で、小児にも有用性の高いと思われるものを列挙する。

A. 研究目的

先天あるいは小児白内障の治療指針を確立することを目標とする。本研究は、実際の手術経験を基に、成人で使用している手術法、手術器具、術式などの内、小児白内障治療にも利用できる物を提示することが目的である。

B. 研究方法

自験例および他施設報告の症例からの検討である。

C. 研究結果

当院の過去の症例と他施設報告より考察した。術式は、水晶体吸引術＋後嚢切開＋絨毛様体前部硝子体切除術が基本であり、眼内レンズ挿入術は現在も意見の分かれるところである。眼軸長はA-modeもしくはZeiss社 IOL master で測定していた。水晶体吸引後、または眼内レンズ挿入する場合は嚢その後、毛様体から25G硝子体カッターを挿入し、後嚢切開と前部硝子体切除を施行していた。眼内レンズはPMMAもしくはアクリルレンズを使用していた。

D. 考察

小児白内障手術には成人とは異なった特徴が多数ある。特に術後炎症、高率な後発白内障、成長とともに起こる屈折変化、眼内レンズの

固定などが重要である。これらを懸念し、特に乳幼児では、眼内レンズを挿入しない術式が主流であった。しかし、近年、乳幼児に対する眼内レンズ挿入の有用性が確立してきている。眼内レンズの材質も、PMMAだけでなくアクリルも度数が幅広く用意され多くの施設で使用されてきている。また、眼内レンズの度数を決める際に最も重要な眼軸測定は、従来のA-modeによる測定よりも、IOL masterを使用することで、長時間の固視が望めない乳幼児でも誤差の少ない測定ができる。創孔閉鎖不全、術後炎症、後発白内障を予防するために、成人でも広く使用されている25G硝子体カッターを使用した後嚢切開、前部硝子体切除は、低侵襲手術として有用である。また、インジェクターを使用したフォールダブルアクリルレンズを挿入すれば強角膜創を小さくする事もできる。

E. 結論

成人の白内障（硝子体手術）で使用されるIOL mater、フォールダブルアクリルレンズ、インジェクター、25G硝子体カッターを使用した後嚢切開、前部硝子体切除は小児白内障の治療に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

II. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天白内障の手術に関する研究

研究分担者 黒坂 大次郎 岩手医科大学眼科学講座教授

研究要旨：白内障術後の屈折変化に眼軸長以外の要素が関与するか検討する目的で、3種類のアクリルレンズ（シングルピース 2種、スリーピース 1種）を挿入された加齢白内障眼 49 眼の術後早期屈折変化を検討した。術後の屈折変化は、最大でも $-0.35D$ であり、術後早期から安定していた。シングルピースアクリルレンズでは、術後眼内レンズの位置変化などによる屈折変化は少なく、小児白内障術後の屈折変化には、眼軸長以外の要素の影響は少ないことが示唆された。これらのデータは、小児の IOL 挿入を検討する上で有用であると思われた。

A. 研究目的

小児白内障手術において眼内レンズを挿入した場合、術後に著しい近視化を来たし術後の屈折矯正などに問題となることがある。これは、小児では成長により眼軸長が伸長し屈折が変化するためと考えられている。しかしながら、眼軸長の変化しない加齢白内障患者での術後にも眼内レンズの術後の固定位置の変化などによる屈折変化が生じることが知られている。従って、小児白内障術後の屈折変化には、眼軸長変化に加え加齢白内障術後にも生じる眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化の要素が関与するものと思われる。最近、種々のシングルピースアクリルレンズが登場し、小児白内障にも臨床応用されているが、その眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化はあまり検討されていない。

そこで我々は、小児白内障手術で使用されることの多いシングルピースアクリルレ

ンズ、スリーピースアクリルレンズの術後早期屈折変化を眼軸長の変化しない加齢白内障術後例で検討し、これらの眼内レンズの固定位置の変化などによる屈折変化がどの程度のものであるのか検討した。

B. 研究方法

小切開白内障手術を施行し、ZCB00(シングルピースアクリルレンズ)、SN60AT(シングルピースアクリルレンズ)、またはYA60BBR (スリーピースアクリルレンズ)を挿入された 49 眼(男性 4 例 7 眼、女性 25 例 42 眼)を対象とした。術式は点眼麻酔ならびにテノン嚢下麻酔後、上方からの強角膜切開を作成し、coaxial phacoで行った。矯正視力、角膜屈折力は、術前、術翌日、術後 1 週間、術後 1 ヶ月、術後 3 ヶ月のデータを用い視力安定時期、角膜屈折力が等価球面值に与える影響について検討を行った。等価球面值、及びその変化量につ

いては、術翌日、術後1週間、術後1ヶ月、術後3ヶ月での屈折値を用い、等価球面值をもとめた。術翌日の等価球面值を基準値とし、術後1週間、術後1ヶ月ならびに術後3ヶ月での等価球面值との差を等価球面值の変化量（各時期の等価球面值－術翌日等価球面值）とし各IOL群間と経時的に比較検討した。

患者からは、インフォームドコンセントを取得し倫理面への配慮を行なった。

C. 研究成果

矯正視力は、各IOL群とも術前から術翌日で有意に改善し術後1週間から術後3ヶ月は変化がなかった。角膜屈折力は、術前と比較し、術翌日から術後3ヶ月まで変化がなく安定し、各IOL群間で有意差は認めなかった。等価球面值の変化量は、ZBC00群は、術後1週、術後1ヶ月目、術後3ヶ月にそれぞれ、 -0.30 ± 0.52 D、 -0.33 ± 0.52 D、 -0.22 ± 0.51 D、SN60AT群では、 -0.03 ± 0.47 D、 -0.10 ± 0.41 D、 -0.16 ± 0.42 D、YA60BBR群では、 -0.37 ± 0.24 D、 -0.38 ± 0.35 D、 -0.35 ± 0.36 Dであった。術後1週、術後1ヶ月、術後3ヶ月において各IOL群間で有意差を認めなかった。また、各IOL群の等価球面值の変化量において術後1週、術後1ヶ月、術後3ヶ月の経時変化は、有意ではなかった(図)。

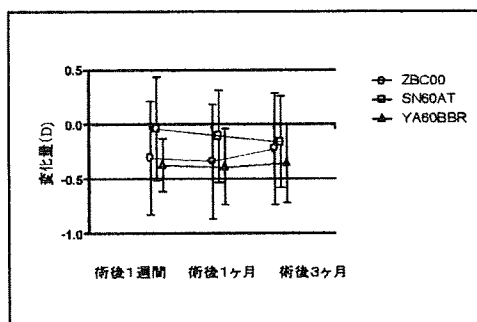


図 4 等価球面值の変化量 (D)

D. 考察

術翌日と術後1週間、術後1ヶ月、術後3ヶ月での各IOL群の矯正視力・角膜屈折力は安定しており、各IOL群間において有意差は認めなかった。各IOL群とも術前に比し、術後は視力が回復し良好な視力が得られ、手術早期の視力予後は良好であった。等価球面值の変化量については、今回のデータからは、術後1週間、術後1ヶ月ならびに術後3ヶ月の変化量は最大でもYA60BBR群の -0.35 Dと小さく、また、1週日以降の変化量はほぼ一定で安定し、いずれのIOL群でも術後早期から安定していた。また、加齢白内障での等価球面值の変化には、角膜屈折力の変化・眼内レンズの移動・光学部の形状回復などが影響すると思われるが、今回の結果ではこれらの影響は少ないと考えられた。このデータは、小児のIOL挿入術後の屈折変化を検討する上で有用であると思われた。

E. 結論

加齢白内障におけるシングルピースアクリルレンズの術後早期の屈折変化は少なく、小児においても眼内レンズ固定位置の変化などに伴う屈折変化は少ないと思われた。これらのデータは小児のIOL挿入を検討する上で有用である。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

早川 真奈、木村 桂、濱端 久仁子、黒坂 大次郎. TECHNIS 1 piece(ZCB 00)の術後早期成績の検討. IOL&RS(印刷中)

2. 学会発表

早川 真奈、濱端 久仁子、木村 桂、黒坂 大次郎. TECHNIS 1 peace の術後早期成績の検討. 第 24 回日本眼内レンズ屈折手術学会総会. 2009 年 6 月 27 日、東京国際フォーラム.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

眼内レンズ光学部の非球面性が術後視機能に及ぼす影響

研究分担者 大鹿哲郎 筑波大学教授

研究要旨：先天白内障の手術療法においては、どのような光学特性の眼内レンズを使用するかが問題となる。本研究では、眼内レンズの光学特性が術後視機能に与える影響を調べるため、両眼白内障手術症例において、非球面眼内レンズと球面眼内レンズを一眼ずつ挿入し、術後視機能を詳細に比較検討した。非球面眼内レンズは、明視域を犠牲にすることなく、全屈折の球面収差を低減し、暗所でのコントラスト感度を上昇させた。

A. 研究目的

先天白内障を手術的に治療するにあたり、屈折の矯正方法として眼内レンズを用いる場合、どのような光学特性を持つ眼内レンズを挿入すればよいのかが、問題となる。本研究では、現在臨床的に使用できる球面眼内レンズと非球面眼内レンズについて、成人における術後の視機能を詳細に比較検討した。

B. 研究方法

両眼白内障患者41名82眼において、超音波水晶体乳化吸引術を行い、一眼に非球面眼内レンズ（Tecnis ZA9003, AMO）を、他眼に球面眼内レンズ（AR40e, AMO）を挿入した。術後2日、1週、1ヵ月に、矯正視力、コントラスト感度（暗所15 lux, 薄暮70 lux, 明所180 lux）、波面収差、前房深度、眼内レンズの偏位と傾斜、瞳孔径（暗所3 lux, 明所250 lux）、前囊切開窓面積、後囊混濁、全距離視力を測定した。

（倫理面への配慮）

研究は倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則って行われた。患者は研究の内容について詳細な説明を受けた後、文書にて同意した。

C. 研究結果

矯正視力、前房深度、眼内レンズの偏位と傾斜、瞳孔径、前囊切開窓面積、後囊混濁の程度には、非球面眼内レンズと球面眼内レンズの両群間で有意差はなかった。角膜の高次収差には群間で差はなかったが、全屈折の球面収差は、非球面眼内レンズ群で有意に低い値であった。全屈折のコマ収差には差がみられなかった。暗所視でのコントラスト感度が、3, 6, 12 cpdにおいて、非球面眼内レンズ群で有意に高い値となった。薄暮視および明所視でのコントラスト感度には両群間で差はみられなかった。0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 5.0mで測定した全距離視力では、両群間で有意な差はみられな

かった。

D. 考察

非球面眼内レンズ挿入眼の術後視機能を評価した研究はこれまでもあるが、同一患者での両眼比較、非球面眼内レンズと球面眼内レンズが同じ素材、同じ形状、同じメーカーである、同一術者が一週間以内に同一手技で手術を行う、といった厳密なスタディデザインでの研究報告は非常に少なかった。今回の研究は、これらの問題点を解決し、バイアスを排除したものであり、得られた結果も妥当なものである。非球面眼内レンズと球面眼内レンズは、日中の視機能には有意な差がないが、夜間のコントラスト感度に有意な差があった。また、全距離視力に両群間の差がなかったことから、非球面眼内レンズは明視域に影響を与えないものと考えられた。

E. 結論

非球面眼内レンズは、明視域を犠牲にすることなく、全屈折の球面収差を低減し、暗所でのコントラスト感度を上昇させる。この結果は、先天白内障の治療にも有用と考えられる。

F. 健康危険情報

該当する危険あり（詳細）なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohtani S, Miyata K, Samejima T, Honbou M, Oshika T: Intra-individual comparison of aspherical and spherical intraocular lenses of same material and platform. *Ophthalmology* 2009;116:896-901.
Ohtani S, Gekka S, Honbou M, Kataoka Y, Minami K, Miyata K, Oshika T: One-year prospective inpatient comparison of aspherical and spherical intraocular lenses in patients with bilateral cataract. *Am J Ophthalmol* 2009;147:984-989.

2. 学会発表

黄 蓉, 平岡孝浩, 石井祐子, 大鹿哲郎:
Normal level of mesopic contrast sensitivity with
and without glare of OPTEC6500. 第 63 回日本臨
床眼科学会, 福岡市 2009/10.

なし.

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
東 範行・平岡美依奈		東 範行、平岡美依奈	未熟児網膜症眼底アトラス	エルゼヴィア	東京	2009	
東 範行	未熟児網膜症		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
東 範行	網膜裂孔		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
佐藤美保 Jhon D Ferris, Peeter EJ Davis	動画でわかる斜視の手術	佐藤美保	動画でわかる斜視の手術	中山書店	東京	2010	
佐藤美保	眼科診療と視能訓練士 アメリカでの斜視診療経験		これでいいのだ斜視診療	文光堂	東京	2009	225-228

雑誌

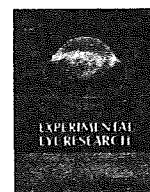
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N.	Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals.	Jpn J Ophthalmol.	53	384-388	2009
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N.	Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography.	Am J Ophthalmol.	148	544-550	2009
Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	1377-82	2009

Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N.	Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology	116	2442-2447	2009
Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N.	Congenital rotated macula with good vision and binocularity.	Jpn J Ophthalmol	53	452-454	2009
Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N.	Analysis of pathology in type I Stickler syndrome.	Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol	247	715-718	2009
Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H.	Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells.	Biol Pharm Bull	32	999-1003	2009
Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajiho H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H.	CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun	390	1129-1135	2009
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T.	Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype.	J Clin Endocrinol Metab.	95	756-764	2010
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery.	Am J. Ophthalmol	149	in press	2010
伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行	液晶視力表システムチャートSC-2000によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果	眼臨紀	3	70-73	2010

伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行	国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴	眼臨紀	3	in press	2010
東 範行	未熟児網膜症の最新の医療	医療	62	in press	2010
東 範行	黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用	医学のあゆみ	226	965-972	2008
東 範行	未熟児網膜症の診断と治療	日本眼科医会		in press	2010
平岡美依奈・東 範行	未熟児網膜症	Current Therapy	27	902-906	2009
東 範行	未熟児網膜症診療－最近の考え方	あたらしい眼科	26	433	2009
東 範行	II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期	あたらしい眼科	26	473-480	2009
Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T.	Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats.	Exp Eye Res.		Epub ahead of print	2009
Kosaki R, Maeda N, Hayashi H, Fujikado T, Okamoto S.	Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia.	J Refract Surg.	25	331-8	2009
Kitaguchi Y, Fujikado T, Kusaka S, Yamaguchi T, Mihashi T, Tano Y.	Imaging of Titanium:Sapphire Laser Retinal Injury by Adaptive Optics Fundus Imaging and Fourier-Domain Optical Coherence Tomography.	Am J Ophthalmol.	148	97-104	2009
Shimojyo H, Kitaguchi Y, Asonuma S, Matsushita K, Fujikado T.	Age-related changes of phoria myopia in patients with intermittent exotropia.	Jpn J Ophthalmol.	53	12-7	
Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y.	Higher-Order Aberrations due to the Posterior Corneal Surface in Patients with Keratoconus.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	50	2660-5	

Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, Takai Y, Takamoto K, Nakayama K, Hayakawa M, Terasaki H	Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab	Retina	29	579-585	2009
Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Machida S, Terasaki H	Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys.	Experimental Eye Research	88	92-98	2009
Hikoya A, Sato M, Tsuzuki K, Koide YM, Asaoka R, Hotta Y.	Central corneal thickness in Japanese children.	Jpn J Ophthalmol	53 (1)	7-11	2009
Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Kazuhiko Nakamura, Miho Sato(他9名)	A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient.	Neuroscience letters	462	267-271	2009
佐藤美保, 大平明彦, 大井長和	わからない症例・相談したい症例 動揺視を自覚する潜伏眼振	神経眼科	26巻3号	321-324	2009
佐藤美保	斜視と眼精疲労	日本医事新報	4456	75-74	2009
佐藤美保	弱視研究の新たな波	視覚の科学	30巻2号	27-34	2009
根岸貴志, 佐藤美保	直筋への通糸と眼球への縫着	眼科手術	22巻3号	370-372	2009
根岸貴志, 佐藤美保	結膜切開と直筋の同定	眼科手術	22巻2号	210-211	2009
佐藤美保	幼小児の眼鏡	あたらしい眼科	26巻6号	741-746	2009
西村香澄, 彦谷明子, 佐藤美保, 嘉島信忠, 尾花明, 堀田喜裕	外傷性下直筋断裂に対する下斜筋短縮前方移動術の効果	眼科臨床紀要	2巻3号	249-255	2009
黒坂大次郎	小児白内障の治療	日本の眼科	80巻4号	439-442	2009
早川真奈, 木村桂, 濱端久仁子, 黒坂大次郎	TECHNIS 1 piece(ZCB 00)の術後早期成績の検討.	IOL&RS	(印刷中)		

Ohtani S, Miyata K, Samejima T, Honbou M, Oshika T	Intraindividual comparison of aspherical and spherical intraocular lenses of same material and platform	Ophthalmology	116	896-901	2009
Ohtani S, Gekka S, Honbou M, Kataoka Y, Minami K, Miyata K, Oshika T	One-year prospective intrapatient comparison of aspherical and spherical intraocular lenses in patients with bilateral cataract	Am J Ophthalmol	147	984-989	2009
Ishii Y, Okamoto C, Hiraoka T, Okamoto F, Oshika T	Mesopic contrast sensitivity and ocular higher-order aberrations in eyes with conventional spherical intraocular lenses	Am J Ophthalmol	148	298-302	2009
Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T	Anterior ocular biometry using 3-dimensional optical coherence tomography	Ophthalmology	116	882-889	2009
Huang R, Kaji Y, Fukuda J, Oshika T	Experimental use of estriol for visualizing the vitreous body in the anterior chamber after posterior capsule rupture in animal models	J Cataract Refract Surg	35	1260-1265	2009



Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys

Yukihide Kurimoto^a, Mineo Kondo^{a,*}, Shinji Ueno^a, Takao Sakai^a, Shigeki Machida^b, Hiroko Terasaki^a

^a Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

^b Department of Ophthalmology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 August 2008

Accepted in revised form 15 October 2008

Available online 1 November 2008

Keywords:

electroretinogram
photopic negative response (PhNR)
asymmetry
macula
focal
monkey

ABSTRACT

The photopic negative response (PhNR) is a slow, negative-going wave of the photopic electroretinogram (ERG) that appears after the b-wave. Recent studies have shown that the PhNR originates from the spiking activities of inner retinal neurons including the ganglion cells and their axons. The aim of this study was to determine whether there is any asymmetry in the amplitude of the PhNR elicited from the upper and lower macular areas, and between the nasal and temporal macular areas in rhesus monkeys. To accomplish this, we recorded focal macular PhNRs that were elicited by red hemi-circular stimuli presented on a blue background. We show that the PhNR from the upper macular area was significantly larger than that of the lower macular area, and the PhNR of the nasal macula was significantly larger than that of the temporal macula. These asymmetries were present in the focal PhNR elicited by both brief and long duration stimuli, and the asymmetries were completely eliminated by an intravitreal injection of tetrodotoxin (TTX). These results suggest that the upper–lower and nasal–temporal asymmetries of PhNR in the primate retina are mainly caused by TTX-sensitive spiking activities of inner retinal neurons.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The photopic negative response (PhNR) is a slow, negative-going wave of the photopic electroretinogram (ERG) that appears after the b-wave. Studies by Frishman and colleagues have demonstrated that the PhNR originates from the spiking activity of inner retinal neurons including the retinal ganglion cells and their axons (Rangaswamy et al., 2007; Viswanathan et al., 1999, 2000). The PhNR has been used in clinical studies to evaluate the inner retinal function objectively in several diseases, including glaucoma (Colotto et al., 2000; Drasdo et al., 2001; Machida et al., 2008; Viswanathan et al., 2001), optic nerve diseases (Gotoh et al., 2004; Miyata et al., 2007; Rangaswamy et al., 2004), and retinal vascular diseases (Chen et al., 2006; Kizawa et al., 2006; Machida et al., 2004). In these studies, the PhNRs were elicited mainly by full-field stimuli, and there have been only a few studies where the PhNR were elicited from localized retinal areas (Clotto et al., 2000; Fortune et al., 2003; Viswanathan et al., 2000). In addition, there have been only two studies of the focal PhNR with simultaneous fundus monitoring (Kondo et al., 2008; Machida et al., 2008).

We have recently developed a new recording system of focal PhNR (Kondo et al., 2008), which was modified from Miyake et al., 1988. In this system, the examiner can monitor the position of the stimulus spot on the fundus precisely during the recordings. In

addition, a red stimulus spot was used on a blue background illumination, because a recent study showed that this color combination was most effective in eliciting large PhNRs especially for weak to moderate stimulus intensities (Rangaswamy et al., 2007). With this system, we found that the amplitude of the PhNR of the focal ERG was relatively large in the macular area (Kondo et al., 2008). However, we did not examine whether there were any regional variations or asymmetry in the amplitude of the PhNR in the macular area of monkeys. We believe that when the focal macular PhNRs are recorded from normal and diseased retinas, it is important to know whether there are any regional variations or asymmetries in the focal macular PhNR.

Thus, the purpose of this study was to determine whether the focal PhNRs recorded from the upper and lower macular areas, and nasal and temporal macular areas using a hemi-circular stimulus were symmetrical. We show that there were distinct asymmetries of the PhNR amplitude in both the vertical and horizontal directions in monkeys. We examined how these asymmetries of the focal PhNR change after the spiking activities of the inner retinal neurons are blocked by an intravitreal injection of tetrodotoxin (TTX) in monkeys.

2. Methods

2.1. Animals

Five eyes of five rhesus monkeys (*Macaca mulata*) were studied. The animals were sedated with an intramuscular injection of

* Corresponding author. Tel.: +81 52 744 2271; fax: +81 52 744 2278.
E-mail address: kondomi@med.nagoya-u.ac.jp (M. Kondo).

ketamine hydrochloride (7 mg/kg initial dose; 5–10 mg/kg per h maintenance dose) and xylazine (0.6 mg/kg). The respiration and heart rate were monitored, and hydration was maintained with slow infusion of lactated Ringer solution. The cornea was anesthetized with topical 1% tetracaine, and the pupils dilated with topical 0.5% tropicamide, 0.5% phenylephrine HCl, and 1% atropine. All experimental and animal care procedures adhered to the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research, and were approved by the Institutional Animal Care Committee of the Nagoya University.

2.2. Stimulus and observation system

Our system for recording focal PhNRs has been described in detail (Kondo et al., 2008). Briefly, an infrared fundus camera was modified to observe the fundus and stimulate the retina. Light emitting diodes (LEDs) were incorporated into the camera to be used for the stimulus and background illuminations. The infrared television fundus camera (Kowa VX-10, Tokyo, Japan) was modified to obtain a Maxwellian stimulating system. The image from this fundus camera was fed to a television monitor with a 45° view of the posterior pole of the eye. The position of the stimulus spot on the fundus could be moved by the examiner with a joystick, and the position was monitored on the television monitor (Fig. 1, upper trace).

A red LED ($\lambda_{\max} = 627$ nm; L XK2-PD12-S00, Philips Lumileds, San Jose, CA, USA) was used as the stimulus source, and a blue LED ($\lambda_{\max} = 450$ nm; L450, Epitex, Kyoto, Japan) was used for the background illumination that covered a retinal area of 45°. A hemi-circular red stimulus (15° in diameter) was used (Fig. 1, lower trace).

The luminance of blue background was fixed at 100 scot cd/m^2 , which is known to be high enough to suppress the rod photoreceptors. The luminance of the red stimulus spot was 55 phot cd/m^2 , and the stimulus durations were 10 and 150 ms. We have already shown that the responses recorded with this system were focal when the luminance of the red stimulus spot was ≤ 55 phot cd/m^2 and presented on a steady blue background of 100 scot cd/m^2 (Kondo et al., 2008). The strength of the brief flashes of 10 ms was 0.55 phot $\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ in energy units. The stimulus repetition rate was fixed at 2 Hz.

The luminances of the stimulus and background were measured at the position of corneal surface, and then converted to the value at the retinal surface. These luminances were measured with a photometer (Model IL 1700; International Light, Newburyport, MA, USA).

2.3. Recording and analyses

ERGs were picked-up with a Burian-Allen bipolar contact lens electrode (Hansen Ophthalmic Development Labs, Iowa City, USA), and the ground electrode was attached to the ipsilateral ear. The responses were amplified, and the band pass filters were set at 0.5 and 1000 Hz. The ERGs were digitized at 5 kHz, and 100–300 responses were averaged for each response (MEB-9100, Neuropack, Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

The amplitude of the PhNR was measured from the baseline to the bottom of the negative trough after the b-wave for the brief flashes of 10 ms, or was measured from the positive peak of the b-wave to the negative trough after the b-wave for the long duration

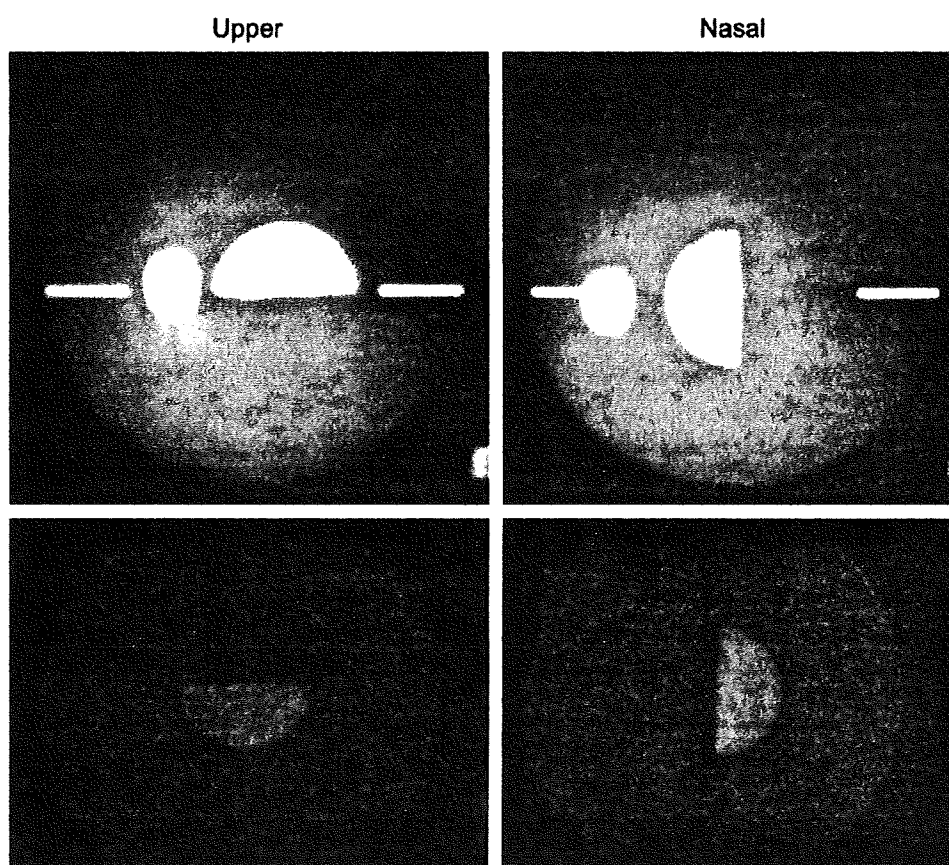


Fig. 1. Stimulus configuration for stimulating localized areas of the macula. Upper trace: Infrared fundus image of the monkey retina. The 15° hemi-circular stimulus is positioned on the upper (left) and nasal macula (right) of a rhesus monkey. Lower trace: Image of the red stimulus spot on the blue background. This image was photographed by a digital camera at the position of monkey's eye.

flashes of 150 ms as done in previous studies (Rangaswamy et al., 2007; Viswanathan et al., 1999). The amplitudes of the a- and b-waves were measured from the baseline to the first negative trough and from the negative trough to the next positive peak, respectively.

2.4. Injection of tetrodotoxin (TTX)

The intravitreal injection techniques have been described in detail (Hood et al., 1999; Kondo et al., 2008; Ueno et al., 2004, 2006; Viswanathan et al., 1999). The TTX was injected into the vitreous with a 30-gauge needle inserted through the pars plana approximately 3 mm posterior to the limbus. The TTX (Kanto Chemical, Tokyo Japan) was dissolved in sterile saline, and 0.05–0.07 ml was injected. The intravitreal concentrations of TTX was 4 μ M assuming that the monkey's vitreous volume is 2.1 ml.

Because the effect of TTX is maximal at about 60 min after the drug injection, recordings were begun about 60 min after the injections, and studies were completed within 3 h. The results that are shown were recorded from eyes not previously treated.

2.5. Statistical analyses

The data were analyzed with the Stat View ver.5 computer software. The amplitude of each ERG component (a-wave, b-wave, and PhNR) from the upper and lower macular areas, or from the nasal and temporal macular areas were compared using paired *t*-tests. A difference was considered statistically significant when $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Asymmetry between upper and lower macular areas

Representative focal macular ERGs recorded from upper and lower macula areas in a rhesus monkey (monkey #4) are shown in

Fig. 2A. The focal ERGs for brief-flashes (10 ms) and long-flashes (150 ms) are presented in the upper and lower traces, respectively. At first glance, the focal ERGs from the upper and lower macula areas appear nearly the same. But when the two waveforms were superimposed, the amplitude of the PhNR was slightly larger in the upper macular than in the lower macular areas for both brief and long duration stimuli (right most column of Fig. 2A).

The amplitudes of the PhNRs recorded from upper and lower macular areas for five different animals are plotted in Fig. 2B. The amplitudes from the upper macular area were larger than that recorded from the lower macular area in all five animals, although there was a large variation in the PhNR amplitude among the five animals. The mean (\pm SEM) PhNR amplitude of the upper macular area was $3.3 \pm 0.4 \mu$ V which was 27% larger than that of lower macula at $2.6 \pm 0.4 \mu$ V for brief-flashes ($P < 0.05$). Similarly, the mean (\pm SEM) PhNR amplitude of the upper retina was $5.4 \pm 0.7 \mu$ V which was 20% larger than that of lower retina at $4.5 \pm 0.5 \mu$ V for long duration stimuli ($P < 0.01$).

The mean (\pm SEM) of the amplitudes for the a-wave, b-wave, and PhNR are plotted in Fig. 2C. We noted that not only the PhNR amplitude, but also the a-wave amplitude was significantly larger in the upper macula than in the lower macula for brief-flashes ($P < 0.05$).

3.2. Asymmetry of PhNR recorded from nasal and temporal macular areas

Representative focal macular ERGs recorded from nasal and temporal retinas in the same monkey shown in Fig. 2A (monkey #4) are shown in Fig. 3A. We found that the amplitude of the PhNR recorded from the nasal macular area was slightly larger than the PhNR of temporal macular area for both brief and long duration stimuli in all five animals (Fig. 3B). For short duration stimuli, the mean (\pm SEM) PhNR amplitude of the nasal macular area was $3.3 \pm 0.4 \mu$ V, which was 27% larger than that of temporal macular

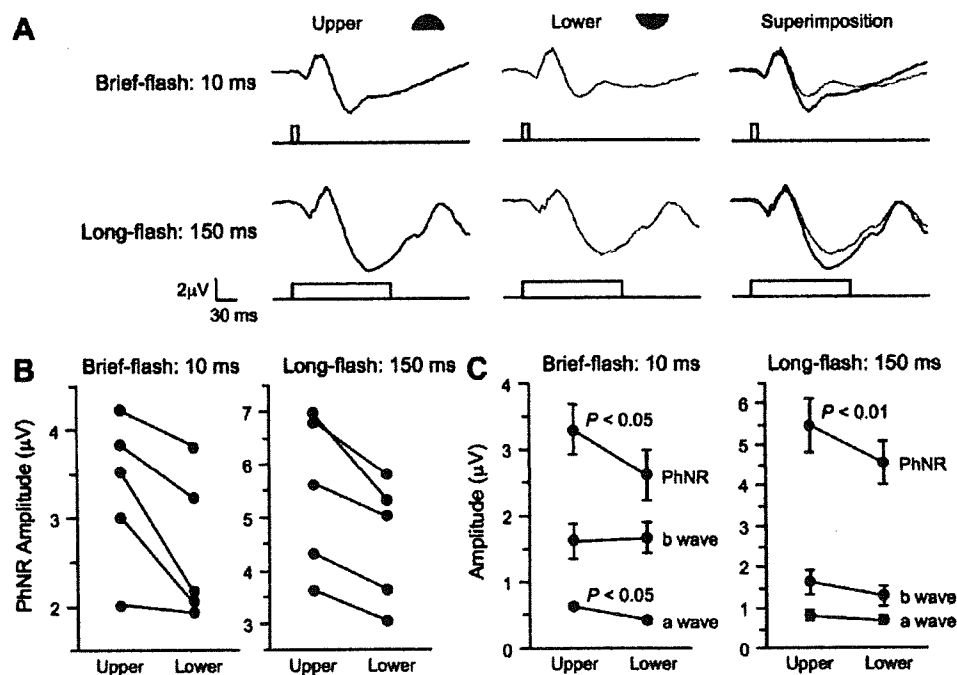


Fig. 2. Focal macular ERGs. (A) Representative focal macular ERGs recorded from the upper and lower macular areas in a rhesus monkey. ERGs for short duration (10 ms) and long duration (150 ms) stimuli are presented in the upper and lower traces, respectively. (B) Plot of the PhNR amplitude from five different monkeys. (C) Mean (\pm SEM) of the amplitudes for the a-wave, b-wave, and PhNR recorded from upper and lower macular areas for five monkeys. Note that the PhNR of upper macula is significantly larger than that of the lower macula.

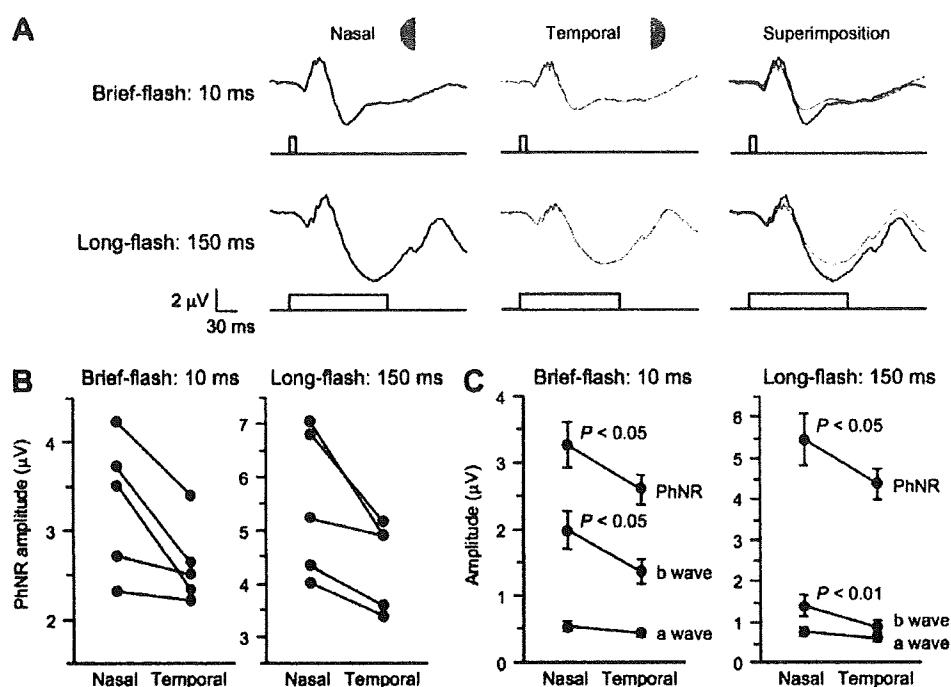


Fig. 3. Focal macular ERGs recorded from the nasal and temporal macular areas. (A) Representative focal macular ERGs recorded from nasal and temporal macular areas in a rhesus monkey. ERGs for short duration (10 ms) and long duration (150 ms) stimuli are presented in the upper and lower traces, respectively. (B) Plot of the PhNR amplitudes from five different monkeys. (C) Mean (\pm SEM) of the amplitudes for the a-wave, b-wave, and PhNR recorded from nasal and temporal maculae for five monkeys. Note that the PhNR of nasal macula is significantly larger than that of temporal macula.

area at $2.6 \pm 0.2 \mu\text{V}$. For long duration stimuli, the mean (\pm SEM) PhNR amplitude of the nasal macular area was $5.5 \pm 0.6 \mu\text{V}$ which was 25% larger than that of temporal macular area at $4.4 \pm 0.4 \mu\text{V}$. All of these differences were statistically significant ($P < 0.05$).

The mean (\pm SEM) of the amplitudes for a-wave, b-wave, and PhNR are plotted in Fig. 3C. Not only the PhNR, but the b-wave was also significantly larger in the nasal macula than in the temporal macula for both short and long duration stimuli ($P < 0.05$).

3.3. Effect of TTX on upper-lower asymmetry

We next wanted to determine how TTX-sensitive neural activities contributed to the asymmetry of PhNR in monkeys. For this, we recorded the focal macular ERGs from different retinal locations before and after an intravitreal injection of TTX in two monkeys. Focal macular ERGs recorded from the upper and lower macular area before and after an intravitreal injection of TTX from a monkey (#4) are shown in Fig. 4A. As shown in Fig. 2, the PhNR amplitude was slightly larger in the upper macula than in the lower macula before the TTX injection (black waveforms). After the injection of TTX, the amplitudes of PhNR were greatly reduced for both short and long duration stimuli (blue and red waveforms).

The component removed by the TTX was isolated by subtracting the post-TTX response from the pre-TTX response (green and orange waveform). We found that the amplitude of TTX-sensitive negative component was 55 and 33% larger in the upper macula than in the lower macula for both short and long duration stimuli, respectively (third column from the left). In another monkey (monkey #5), the amplitude of this TTX-sensitive negative component was 35 and 23% larger in the upper macular area than in the lower macular area for both brief and long-flashes, respectively (Fig. 4B).

Interestingly, waveforms of the remaining ERGs after TTX from upper and lower areas became identical (second column from the

left of Fig. 4A). This was also true for another animal (monkey #5, blue and red waveforms of Fig. 4B).

3.4. Effect of TTX on nasal-temporal asymmetry

We also studied the effect of TTX on the nasal-temporal asymmetry of the PhNR in two monkeys. Focal macular ERGs recorded from the nasal and temporal macular areas before and after intravitreal TTX injection (monkey #4) are shown in Fig. 5A. As in Fig. 4, the amplitudes of PhNR were greatly reduced after the TTX injection for both short and long duration stimuli.

The component removed by TTX was isolated by subtracting the post-TTX response from the pre-TTX response. We found that the amplitude of the TTX-sensitive negative component was 42 and 31% larger in the nasal macula than in the temporal macula for both short and long duration stimuli, respectively (third column from the left). In another monkey (monkey #5), the amplitude of TTX-sensitive negative component was 23 and 22% larger in the nasal macula than in the temporal macula for both short and long duration stimuli, respectively (Fig. 5B).

Again, waveforms of the remaining ERGs after TTX from nasal and temporal areas became identical (second column from the left of Fig. 5A), and overlapped for two monkeys (second column from the left of Fig. 5A, and blue and red waveforms of Fig. 5B).

4. Discussion

Our results demonstrated that there were significant asymmetries in the amplitude of PhNR in the macular area of monkeys. The PhNR of upper macula was larger than that of lower macula, and the PhNR of nasal macula was larger than that of temporal macula. These asymmetries of the PhNR were present for both short and long duration stimuli. The degree of the differences in the PhNR amplitude was dependent on the stimulus duration and locations, and ranged from 20 to 27% for the stimuli used in this study. To the

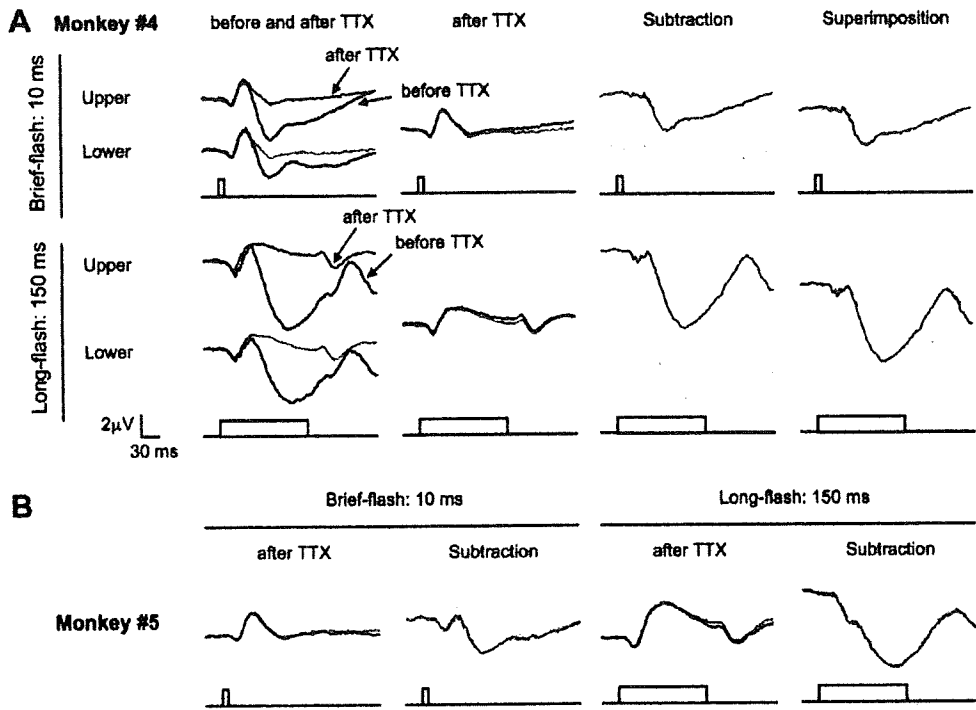


Fig. 4. Effect of tetrodotoxin (TTX) on the PhNR. (A) Representative focal ERGs recorded from the upper and lower macular areas before and after an intravitreal injection of TTX in a monkey (#4). ERGs elicited by short duration stimuli are shown in the upper trace, and ERGs elicited by long duration stimuli are shown in the lower traces. Subtracted TTX-sensitive components are also shown in the third and fourth rows from the left. (B) Results from another monkey (#5). Waveforms after TTX and subtracted TTX-sensitive components from upper and lower maculae are superimposed.

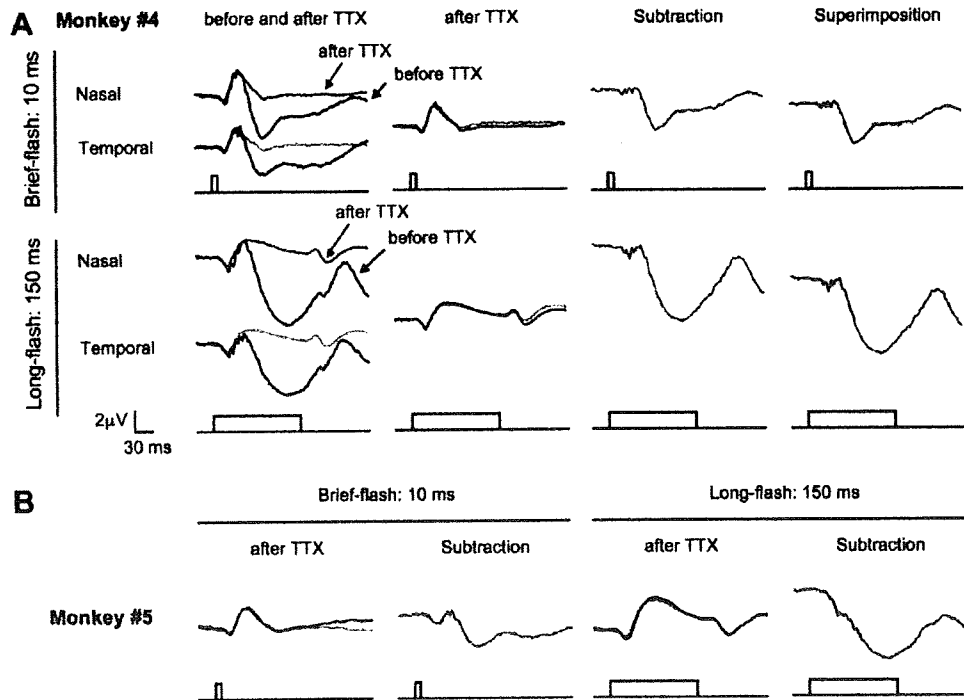


Fig. 5. Effect of tetrodotoxin (TTX) on the PhNR. (A) Representative focal ERGs recorded from the nasal and temporal macular areas before and after intravitreal injection of TTX in monkey #4. The ERGs to short duration stimuli are shown in the upper traces, and ERGs to long duration stimuli are shown in the lower traces. The subtracted TTX-sensitive components are shown in the third and fourth rows from the left. (B) Results from another monkey (#5). Waveforms after TTX and subtracted TTX-sensitive components from nasal and temporal maculae are superimposed.

best of our knowledge, this is the first demonstration that there is upper–lower and nasal–temporal asymmetries of the PhNR amplitudes in primates.

The asymmetries in the amplitudes were observed not only in the PhNR but also in the a- and b-waves of the focal macular ERGs (Figs. 2 and 3). One question then arises as to whether the larger PhNRs in the superior and nasal macular areas may be due to the larger signal inputs transmitted to the inner retina. To exclude this possibility, we blocked the spiking activities of inner retinal neurons by intravitreal injection of TTX. The results showed that after TTX, there was no apparent asymmetry in the waveforms of focal macular ERGs between the superior and inferior macular areas, and between nasal and temporal macular areas (Figs. 4 and 5). In contrast, subtracted TTX-sensitive components showed distinct upper–lower and nasal–temporal asymmetries. These findings were consistent for the two different monkeys tested. These results suggested that the larger PhNRs at the upper and nasal macular areas were not due to the larger signal inputs transmitted to the inner retinal neurons, but were mainly caused by TTX-sensitive spiking activity of inner retinal neurons.

Our results of asymmetry in the PhNR amplitude are in agreement with previous histological studies in humans (Curcio and Allen, 1990) and monkeys (Perry and Cowey, 1985; Silveira et al., 1989, 1993). They reported that the ganglion cell density of the upper retina is higher than that of lower retina, and ganglion cell density of nasal retina was higher than that of the temporal retina, including macular area. Curcio and Allen (1990) reported that the ganglion cell density is about 15% higher in the nasal retina than at equivalent eccentricities in temporal retina from 0.4 to 2.0 mm eccentricity in human retinas. They also found that the ganglion cell density is approximately equal between upper and lower retinas at the eccentricities of 0.4–2 mm, but the upper retina has 65% higher ganglion cell density than inferior retina at eccentricities of 2–4 mm. When we consider the size of a stimulus spot of 15°, which corresponds to a retinal area of 2.8–3.0 mm from the fovea, it is reasonable to interpret that the asymmetry of PhNR amplitude found in this study was mainly caused by the asymmetry of ganglion cell density.

Our results are also in agreement with other electrophysiological studies. The amplitude of pattern ERG, which is also thought to reflect the activity of ganglion cells and axons (Baker et al., 1988; Maffei and Fiorentini, 1981; Maffei et al., 1985), was larger in the upper retina than in the lower retina (Graham et al., 1994; Yoshii and Päärmann, 1989). In addition, the amplitude of the pattern ERG was greater in the nasal retina than in the temporal retina (Bopp, 1982; Porrello and Falsini, 1999; Yoshii and Päärmann, 1989). These findings combined with a recent study comparing the PhNR and pattern ERG in monkeys (Viswanathan et al., 2000) supported the idea that the PhNR and pattern ERG may be of similar cellular origin.

It is known that another inner retinal ERG component, the oscillatory potentials (OPs), shows a distinct nasal–temporal asymmetry in the retina of humans (Bears et al., 2000; Miyake et al., 1989; Wu and Sutter, 1995) and monkeys (Rangaswamy et al., 2003, 2006). In contrast to PhNR, the OPs are larger in the temporal retina than in the nasal retina. Recent studies found that this nasal–temporal asymmetry of OPs was greatly reduced in monkeys after an intravitreal injection of TTX (Rangaswamy et al., 2003), monkeys with experimental glaucoma (Rangaswamy et al., 2006), and patients with glaucoma (Fortune et al., 2002). This nasal–temporal asymmetry in OPs is thought to be related to summation or subtraction of an optic nerve head component (ONHC) with local retinal component, depending upon the distance of the local region stimulated from the optic nerve head (Bears et al., 2000; Zhou et al., 2007).

Hood et al. (1999) also studied the variation in the waveforms of fast multifocal ERG in rhesus monkeys. They found that intravitreal

injection of TTX eliminated the variation and asymmetry in the waveforms of fast multifocal ERG across the retina. From these results, they suggested that the waveform variation and asymmetry in the fast multifocal ERG are mainly caused by TTX-sensitive inner retinal neurons.

What is the clinical relevance of this study? The focal PhNR has been used to assess inner retinal function of local areas in clinical situations (Drasdo et al., 2001; Machida et al., 2008). In the clinic, the focal PhNR may be separately recorded from upper and lower retinas, or from nasal and temporal retinas in patients with optic nerve diseases or glaucoma. In such occasions, it is important to remember that there are asymmetries in the PhNR amplitude in normal subjects. Furthermore, investigations are needed to study how local PhNRs are affected and how the asymmetry of PhNR changes in clinical diseases.

Acknowledgements

We thank Professor Yozo Miyake of Shukutoku University and Professor Duco I. Hamasaki for discussions on the manuscript. We also thank Mr Masao Yoshikawa, Hidetaka Kudo, and Ei-ichiro Nagasaka of Mayo Corporation for technical help. Grant support: Health Sciences Research Grants (H16-sensory-001) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and Ministry of Education, Culture, Science and Technology (no. 1859193 and 18390466). The authors have no proprietary interests.

References

- Baker Jr., C.L., Hess, R.R., Olsen, B.T., Zrenner, E., 1988. Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *J. Physiol.* 407, 155–176.
- Bears Jr., M.A., Shimada, Y., Sutter, E.E., 2000. Distribution of oscillatory components in the central retina. *Doc. Ophthalmol.* 100, 185–205.
- Bopp, M., 1982. Predominance of the nasal hemiretina in the pattern electroretinogram of the human eye. *Pflügers Arch.* 392, 50.
- Chen, H., Wu, D., Huang, S., Yan, H., 2006. The photopic negative response of the flash electroretinogram in retinal vein occlusion. *Doc. Ophthalmol.* 113, 53–59.
- Colotto, A., Falsini, B., Salgarello, T., Iarossi, G., Galan, M.E., Scullica, L., 2000. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 2205–2211.
- Curcio, C.A., Allen, K.A., 1990. Topography of ganglion cells in human retina. *J. Comp. Neurol.* 300, 5–25.
- Drasdo, N., Aldehbi, Y.H., Chiti, Z., Mortlock, K.E., Morgan, J.E., North, R.V., 2001. The S-cone PhNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 1266–1272.
- Fortune, B., Bears Jr., M.A., Cioffi, G.A., Johnson, C.A., 2002. Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43, 2638–2647.
- Fortune, B., Wang, L., Bui, B.V., Cull, G., Dong, J., Cioffi, G.A., 2003. Local ganglion cell contributions to the macaque electroretinogram revealed by experimental nerve fiber layer bundle defect. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 4567–4579.
- Gotoh, Y., Machida, S., Tazawa, Y., 2004. Selective loss of the photopic negative response in patients with optic nerve atrophy. *Arch. Ophthalmol.* 122, 341–346.
- Graham, S.L., Wong, V.A., Drance, S.M., Mikelberg, F.S., 1994. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35, 3347–3356.
- Hood, D.C., Frishman, L.J., Viswanathan, S., Robson, J.G., Ahmed, J., 1999. Evidence for a ganglion cell contribution to the primate electroretinogram (ERG): effects of TTX on the multifocal ERG in macaque. *Vis. Neurosci.* 16, 411–416.
- Kizawa, J., Machida, S., Kobayashi, T., Gotoh, Y., Kurosaka, D., 2006. Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 50, 367–373.
- Kondo, M., Kurimoto, Y., Sakai, T., Koyasu, T., Miyata, K., Ueno, S., Terasaki, H., 2008. Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 3544–3550.
- Machida, S., Gotoh, Y., Tanaka, M., Tazawa, Y., 2004. Predominant loss of the photopic negative response in central retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 137, 938–940.
- Machida, S., Toba, Y., Ohtaki, A., Gotoh, Y., Kaneko, M., Kurosaka, D., 2008. Photopic negative response of focal electroretinograms in glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Epub ahead of print].
- Maffei, L., Fiorentini, A., 1981. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 211, 953–955.
- Maffei, L., Fiorentini, A., Bisti, S., Holländer, H., 1985. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp. Brain Res.* 59, 423–425.