

# Estudio comparativo del grosor retinal con tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con retardo del desarrollo visual funcional y niños normales

FERNANDO AGUIRRE, ENCARNACIÓN MENGUAL, JOSÉ RAMÓN HUESO, MANUEL MOYA

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Comparar por tomografía de coherencia óptica (OCT) si hay diferencias entre el espesor de la retina en el área macular externa en pacientes con visión normal respecto de pacientes con retraso del desarrollo funcional visual y revisar las bases histológicas y fisiológicas de la retina durante el desarrollo visual en los niños.

**MÉTODOS:** Se estudiaron 92 ojos, 67 normales y 24 con retraso en el desarrollo visual funcional, se excluyeron niños con enfermedades oculares o generales, incluidos los errores de refracción, ambliopía o tratamiento anterior para la ambliopía. Se analizaron las cuatro áreas del anillo macular externo por tomografía de coherencia óptica.

**RESULTADOS:** Todas las zonas mostraron espesores mayores en el grupo de los ojos con retraso en el desarrollo visual funcional (5-11  $\mu\text{m}$ ). Las diferencias en zonas inferiores y nasales fueron estadísticamente significativas. Las diferencias fueron mucho mayores en los niños varones. Al considerar todos los exámenes en su conjunto se apreció una tendencia a la baja en el espesor de la retina con la edad.

**CONCLUSIÓN:** En nuestra muestra, las retinas de los ojos con retraso en el desarrollo visual funcional han demostrado ser más gruesas. Estas diferencias fueron más evidentes en el género masculino.

**PALABRAS CLAVE:** Tomografía de coherencia óptica, retina, alteraciones del desarrollo infantil, agudeza visual.

## Comparative study of retinal thickness using optic coherence tomography (OCT) in patients with delayed visual functional development vs normal children

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To compare optical coherence tomography if there are differences between the retinal thickness in eyes with macular normal vision and eye late in the visual functional development. We review the histological and physiological bases of the retina's visual development in children.

**METHODS:** We studied 92 eyes, 67 normal and 24 with developmental delay visual functional, excluding children with general or eye diseases, including refractive errors, or amblyopia eye treatment before. We analyzed the four areas of the outer ring macular optical coherence tomography.

**RESULTS:** All areas showed similar thickness greater in the group of eyes with visual functional developmental delay (5-11  $\mu\text{m}$ ). The differences in the external nasal and inferior areas outside of the macula were statistically significant. The differences were much higher in males. There was a downward trend in retinal thickness with age when considering the results of all examinations.

**CONCLUSIONS:** In our sample, the retinas of the eyes with visual functional developmental delay proved to be thicker than normal eyes. These differences were more obvious in the males.

**KEYWORDS:** optical coherence tomography, retina, child development disorders, visual acuity.

Recibido: 1 junio 2009  
Aceptado: 26 junio 2009  
Autor para correspondencia:  
Fernando Aguirre Balsalobre  
Hospital Universitario San  
Juan de Alicante  
C/ Britania, nº 18,  
bloque 2, 4º F.  
03540 Alicante, España.  
+34639370057  
Email: faguir88@hotmail.com

No hay intereses financieros  
en este trabajo.

**E**n la práctica clínica habitual frecuentemente nos encontramos con niños de cinco o seis años de edad que presentan una agudeza visual disminuida sin que se pueda demostrar ninguna anomalía ocular, alteraciones de refracción o ambliopía. Clínicamente sabemos que durante el seguimiento sin tratamiento la agudeza visual alcan-

za niveles normales, por lo que se les considera como niños que han tenido un bajo percentil durante el desarrollo de la visión o, lo que es lo mismo, retraso fisiológico del desarrollo visual.

Al nacer todas las estructuras del sistema visual están prácticamente formadas y preparadas para ser funcionales. Aun así, existen diferencias respecto de los adultos ya que es un sistema in-

maduro y las conexiones neuronales necesitan ser reafirmadas<sup>1-2</sup>. De hecho, basándose en el nistagmo optoquinético, se sabe que la agudeza visual en un recién nacido sano es tan sólo de 20/670 (menor del 5% de la visión de un adulto normal)<sup>3</sup>.

A pesar del buen punto de partida, el desarrollo posnatal es fundamental para una buena visión en la edad adulta. Este desarrollo ocurre fundamentalmente durante los primeros siete u ocho años de edad, siendo las primeras etapas las más críticas. Algunos factores personales y nutricionales pueden mejorar este desarrollo<sup>4-7</sup>. Se sabe que dietas carentes de ciertos nutrientes provocan una visión deficiente<sup>8</sup>. Algunos de ellos incluso son capaces de controlar la apoptosis de los fotorreceptores al comienzo del desarrollo<sup>9-10</sup>.

El reflejo de fijación visual se desarrolla en las primeras dos o tres semanas de vida, los objetos de interés entonces se fijan en ambas fóveas, considerándose que es estable a los tres años de edad. Posteriormente se mejora la habilidad para localizar objetos en el espacio real, esto es estable hacia los cuatro años. La agudeza visual va gradualmente aumentando y perfeccionándose hasta los siete u ocho años de edad, siendo a los tres o cinco años cuando normalmente se alcanza una agudeza visual del 100%<sup>11</sup>.

Se considera que estos parámetros son estables cuando el cerebro pierde la mayor parte de su plasticidad, de modo que la maduración cortical no puede ser modificada de modo importante<sup>12-13</sup>. No obstante, algunos autores argumentan que el completo desarrollo de la función visual puede extenderse hasta los catorce años<sup>14</sup>. Otros afirman que ciertos aspectos visuales, particularmente la segregación de texturas, no son adquiridos hasta los catorce o dieciocho años<sup>15-16</sup>. Mediante resonancia magnética funcional se sabe que un niño de nueve años tiene la misma organización retinotópica que un adulto<sup>17</sup>.

Nuestro objetivo consistió en medir mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) el grosor retinal de las

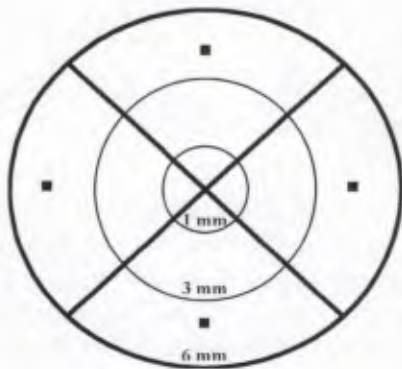
cuatro áreas del anillo macular externo en niños con un desarrollo visual normal y niños no ambliopes pero con un retraso del desarrollo visual funcional, estableciendo si existen diferencias estadísticamente significativas en su grosor retinal.

## Material y métodos

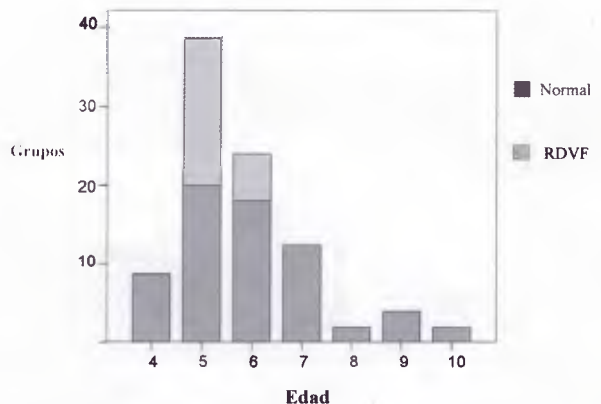
Se estudiaron 92 ojos de niños de entre cuatro y diez años de edad procedentes de la Campaña para la Prevención de la Ambliopía que se lleva a cabo en nuestro distrito sanitario. Cuando se detectaba una anomalía visual en un niño éste era citado en la consulta de oftalmología para un estudio más extenso. En todos los sujetos se analizó la zona externa macular mediante OCT utilizando el Stratus OCT v.4.0 (Carl Zeiss Meditech, Dublín, AC). Todos los procedimientos de examen fueron realizados por el mismo individuo. Usamos el modo de escaneo denominado *Fast macular retinal thickness* y los datos analizados por el subprograma *Retinal thickness tabular output report*.

Basándonos en un estudio preliminar<sup>18</sup>, en el cual usamos el mismo método de escaneo y análisis, sólo se estudió el anillo macular externo, área comprendida entre dos círculos concéntricos centrados en la fóvea de tres y seis milímetros de diámetro. Este anillo está dividido en cuatro zonas: superior, inferior, nasal y temporal (fig. 1). En el estudio preliminar se analizaron las diez medidas del área macular dadas por el programa en 108 ojos. De ellos 67 ojos padecían visión disminuida (supuestas ambliopías de diverso origen) y 41 presentaban visión normal. En el análisis de subgrupos se hallaron diferencias en el grosor retinal del anillo macular externo entre ojos normales y ojos con visión disminuida no justificada por causa alguna.

La medida de la agudeza visual fue obtenida con la escala Snellen y se consideraron retrasos del desarrollo aquellos con una visión monocular bilateral menor de 0,9 que no estuviesen asociados a ninguna patología objetivable (cata-



**Figura 1.** Zonas maculares evaluadas por el dispositivo centrado en la fóvea. Se indican los diámetros de las circunferencias. Zonas evaluadas en el presente estudio.



**Figura 2.** Número de ojos por año de edad. Se dividen las barras según la pertenencia a grupos. RDVF: Retraso del desarrollo visual funcional.

Tabla 1.

Grosor retinal (en micrómetros) según el grupo de visión y T de Student para la comparación de medias.

Área	Grupo	N	Media	Desviación típica	t	Sig. (P) Dos colas	IC 95%
Tm	Normal	68	215,57	18,193	-1,116	0,267	-12,655 / 3,552
	RDVF	24	220,13	13,807			
Sp	Normal	68	226,13	15,048	-1,827	0,071	-13,901 / 0,583
	RDVF	24	232,79	16,208			
Ns	Normal	68	244,54	17,393	-2,749	0,007	-18,731 / -3,014
	RDVF	24	255,42	14,316			
In	Normal	68	224,00	14,939	-2,078	0,041	-13,938 / -0,312
	RDVF	24	231,13	12,892			

RDVF: retraso del desarrollo visual funcional. Tm: área temporal externa. Sp: área superior externa. Ns: área nasal externa. In: área inferior externa.

ratas, errores refractivos y estrabismos entre otros). Ninguna agudeza visual fue menor de 0,4.

Se excluyeron a los pacientes con enfermedades sistémicas, anomalías oculares o tratamientos oculares previos (tampoco refracción u oclusiones). Se rechazó a un niño no colaborador. Todas las exploraciones obtuvieron una puntuación mayor de cinco. Todos los padres aceptaron la inclusión en el estudio, el cual siguió las directrices de la Declaración de Helsinki para los estudios con sujetos humanos.

Finalmente fueron analizados 92 ojos de los cuales 68 eran normales y 24 presentaban retraso del desarrollo visual funcional (fig. 2). En el grupo de ojos con visión normal hubo más ojos de niños (48, 70,6%) que de niñas (20, 29,4%) y hubo casi el mismo número de ojos derechos que izquierdos (33, 48,5% y 35, 51,5% respectivamente). La edad media fue de 6,21 años con una desviación estándar de 1,34.

En el grupo de ojos con retraso del desarrollo visual funcional hubo el mismo número de ojos de niños que de niñas (doce en cada uno), siendo la edad media de 5,17 años con una desviación estándar de 0,38 (eran niños de cinco y seis años de edad).

Para el análisis estadístico se usaron los test de comparación de medias (T de Student si las variables mostraban distribución normal) y análisis multivariantes con el programa SPSS 13.0.

## Resultados

Al analizar aisladamente el grupo de ojos con visión normal no encontramos diferencias entre ambos ojos o género ni se observó ninguna tendencia con la edad. En

los ojos con retraso del desarrollo visual funcional (RDVF) tampoco se apreciaron diferencias según la edad, género o lateralidad.

Se compararon los grosores retinales medios de las cuatro áreas en ojos normales y en los casos de RDVF (tabla 1). No se demostró una distribución no normal. Todas las áreas mostraron un mayor espesor en el grupo de ojos con RDVF (5-11  $\mu\text{m}$ ) respecto de los ojos con una agudeza visual mayor de 0.8 (fig. 3), haciendo que podamos rechazar la hipótesis nula para las áreas nasal externa e inferior externa de la mácula ya que son estadísticamente significativas. El área superior externa no alcanza dicha significación pero se aproxima mucho ( $P=0.071$ ).

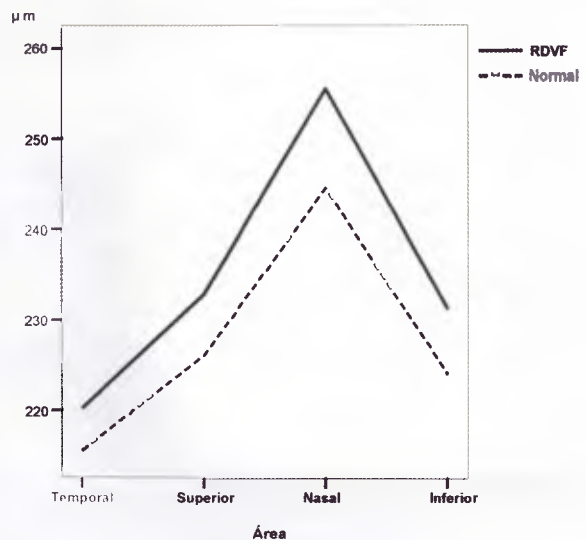


Figura 3. Grosos retinales en los ojos con visión normal y en los que presentan RDVF (retraso del desarrollo visual funcional).

**Tabla 2.**  
Grosor retinal (en micrómetros) y T de Student según la edad.

Área	Grupo de edad	N	Media	Desviación típica	t	Sig. (P) Dos colas
TmO	4 y 5	42	217,90	14,983	0,582	0,562
	+ 5	50	215,80	18,965		
SpO	4 y 5	42	230,43	16,747	1,456	0,149
	+ 5	50	225,72	14,283		
NsO	4 y 5	42	251,10	16,144	1,921	0,058
	+ 5	50	244,26	17,686		
InO	4 y 5	42	229,19	12,692	2,026	0,046
	+ 5	50	223,06	15,787		

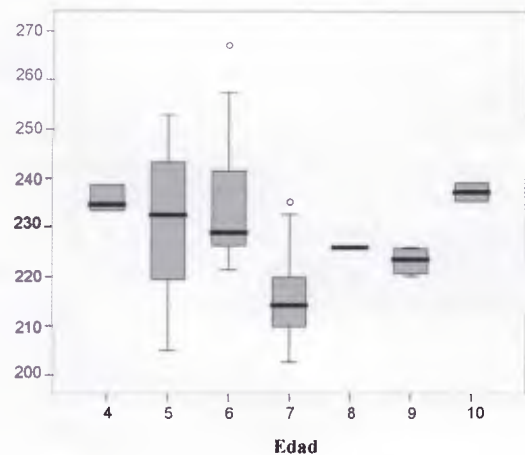
Tm: área temporal externa. Sp: área superior externa. Ns: área nasal externa. In: área inferior externa.

Analizamos a los niños y a las niñas aisladamente. En el caso de los varones se generó un conjunto de cincuenta ojos en donde las áreas nasal y superior externas fueron estadísticamente significativas (superior: 12,1  $\mu\text{m}$ ,  $P=0,007$ ; nasal: 13,7  $\mu\text{m}$ ,  $P=0,012$ ). En el caso de las niñas no hubo diferencias estadísticas (pequeños grupos de 12 y 20 ojos).

A continuación se estudió el efecto de la edad. La regresión logística demostró relación entre la edad y la pertenencia a los grupos. A más edad hay un menor riesgo de encontrar RDVF.

Como se ha comentado, los niños con RDVF tenían cinco o seis años de edad y no se observaron diferencias entre esos dos grupos de edad. El conjunto de ojos con visión normal (4-10 años) tampoco mostró tendencia alguna en sus espesores retinales según la edad. Pero como ambos grupos están constituidos realmente sólo por ojos sin patología alguna decidimos analizar la tendencia del espesor retinal considerando a ambos grupos como un único conjunto. Si se compara cada año de edad de forma aislada se generan grupos muy pequeños lo que hace que los resultados no sean fiables ni varolables. Por ello, se realizó un punto de corte a los cinco años de edad según la edad media, generando dos grupos (tabla 2). En las cuatro áreas los grososres retinales fueron mayores en el grupo de menor edad (2-7  $\mu\text{m}$ ). Todas las variables del estudio no probaron tener una distribución normal. La zona inferior mostró una diferencia de 13  $\mu\text{m}$  ( $P=0,046$ ). La zona nasal no llegó a alcanzar la significación estadística pero se aproximó. Si el punto de corte se realizaba según la mediana, a los seis años, estas diferencias se incrementaban y la significación estadística se alcanzaba en todas las áreas.

Los resultados arriba descritos indican la existencia de un menor espesor retinal en los ojos de niños mayores, tal



**Figura 4.** Grosor retinal del anillo externo macular según la edad.

y como se aprecia en la ilustración (fig. 4), en donde se observa un decremento del espesor retinal desde los cuatro años de edad hasta los siete.

## Discusión

Anteriormente realizamos un estudio en pacientes con presumible ambliopía, donde no encontramos resultados estadísticamente significativos, pero cuyo análisis de subgrupos dibujó la escena del presente trabajo<sup>18</sup>.

A lo largo del proyecto se realizó un análisis de la reproducibilidad de la OCT utilizada en sujetos adultos sanos. Se comprobó que existe una baja variabilidad (la peor fue de 3,82 micrómetros para diferentes días y diferentes exploradores), similar a estudios parecidos realizados con el mismo instrumento<sup>19-22</sup>. Esto proporciona solidez a los resultados ya que exceden dicho valor. El examen de las

retinas de ojos sanos mostró resultados similares a los encontrados por otros autores en niños<sup>23</sup>.

Como los valores normales para personas de menos de 18 años no están incluidos en la base de datos de la OCT debemos comentar algunos aspectos del grupo de edad con visión normal. En estos ojos no se han visto diferencias en el grosor retinal según la edad, el género o el lado de la exploración, siendo los espesores medios encontrados muy similares a los del adulto normal, lo que coincide con otros estudios<sup>24</sup>.

No obstante, como los ojos con RDVF no son realmente ojos enfermos se comparó el grosor retinal de los niños de cuatro y cinco años respecto del de los niños de seis o más (dos grupos generados por la media de edad), independientemente de la agudeza visual. Se encontraron diferencias en el grosor retinal según lo cual los niños de cuatro y cinco años de edad tienen espesores retinales mayores respecto de los de seis o más. Más allá, observando los resultados se puede dibujar una línea inicialmente decreciente del grosor retinal en los niños desde los cuatro hasta los siete años para entonces ascender relativamente, aunque esta última afirmación no se puede asegurar debido a la escasez de ojos en los grupos de ocho, nueve y diez años.

Se evaluó el grosor retinal en ojos de niños con visión normal y en aquellos que a pesar de no mostrar ninguna anomalía mostraban una agudeza visual disminuida, lo que denominamos RDVF. Los valores fueron mayores en todas las áreas evaluadas en los ojos con RDVF, con diferencias entre 5 y 11  $\mu\text{m}$ , más del 4,3% del grosor normal.

Respecto del efecto del género en las mediciones sólo se puede afirmar que en los casos de RDVF, al menos en los pertenecientes al género masculino, los grosos maculares son mayores respecto de los ojos con visión normal. Esta tendencia se repite en el caso de las niñas pero sin significación estadística, por ello no se puede descartar al género como un factor de interacción.

La media de edad en los casos de RDVF fue un año menor que en los sujetos normales. Esto parece lógico porque a edades tempranas es posible encontrar un RDVF, ya que estos con el tiempo alcanzan una visión normal. Así es mostrado en la regresión logística. Además, en cada año de edad aisladamente los grosos retinales siguen siendo mayores en los ojos con RDVF. Todo ello es consistente con el hecho de que el grosor retinal sea mayor en los niños menores respecto de los niños mayores.

En humanos, se sabe que durante el periodo fetal existe una migración celular desde la fovea a zonas perifoveales<sup>25</sup> y que hay una progresiva y muy rápida pérdida de células nerviosas retinales (apoptosis) al final de la gestación<sup>26</sup>, que puede llegar a ser del 70%<sup>27</sup>.

Además, se sabe que en niños con bajo peso al nacimiento tienen posteriormente peor visión<sup>28-29</sup>. También se

constató que el grosor macular y la capa de fibras nerviosas peripapilar son diferentes según la edad gestacional al nacimiento. Hay autores que han encontrado una relación directamente proporcional entre el grosor retinal a los seis años de edad (medido con OCT) con el peso y el diámetro cefálico al nacimiento<sup>30</sup>. Los estudios histopatológicos en animales han mostrado que estos hallazgos reflejan una reducción en el grosor de la capa nuclear interna y de los fotorreceptores<sup>31</sup>.

En modelos animales se ha observado que durante el periodo fetal acontece una pérdida de células ganglionares que continúa durante el periodo neonatal y que puede llegar a ser del 35%<sup>32</sup>. Sengelaub *et al.* no sólo confirmaron estas afirmaciones sino que sentenciaron que esta pérdida neuronal continúa en la edad adulta<sup>33</sup>.

Subsecuentemente, varios autores han estudiado en animales el desarrollo de las diferentes estirpes celulares de la retina. En la rata, la retina central madura antes que la periférica<sup>34</sup> sin que exista cruce de axones en el quiasma en la primera generación de células ganglionares, lo que es típico de sistemas visuales primitivos<sup>35</sup>.

En esta misma línea, Rapaport *et al.* han dedicado muchos años al estudio del desarrollo celular en la retina. En 1992 descubrieron que en el mono las células ganglionares más pequeñas se desarrollan al principio y confirmaron en 1995 que las primeras células ganglionares en aparecer son las tipo  $\gamma$ , luego las  $\beta$  y finalmente, las  $\alpha$ <sup>36-37</sup>. Recientemente, en el año 2004, los mismos autores describieron en la rata las etapas del desarrollo de los diferentes tipos celulares retinales. Según este trabajo, las primeras células en aparecer son las ganglionares, seguidas de las horizontales, posteriormente los conos, luego las células amacrinas, después los bastones, más tarde las células bipolares y, por último, las células de la glia y entre éstas las células de Müller<sup>38</sup>.

Así, pues, a la luz de estos trabajos podemos especular sobre el no totalmente conocido desarrollo celular de la retina durante la infancia y su correlación con la visión alcanzada, los cuales en condiciones normales mantendrían una estrecha relación. Lo que ocurre durante la infancia en la retina, según se deduce de las citas anteriores, es que hay una constante distribución y redistribución de las células retinales con posibles fases de multiplicación y otras de muerte celular programada.

Este hecho puede tener la explicación lógica de que la visión, durante el desarrollo de un sujeto sin patología, mejora a medida que se optimizan las conexiones y la actividad retinal. Mientras ocurrirían estos procesos la celularidad disminuiría y con ello el grosor retinal, extrapolándose estos hechos a los humanos, según los hallazgos descritos por Sengelaub *et al.* en animales<sup>33</sup>.

De este modo, parece que en el desarrollo visual de un niño normal la pérdida celular retinal y la adquisición de

unos grosos maculares similares a los de un adulto dependerá de cada individuo (al igual que el crecimiento corporal general), pudiendo ser que la estabilidad de la plasticidad cerebral acontezca en estos niños normales pero con peor visión respecto de la mayoría de los niños de su edad, cuando sean mayores que los otros niños, ya que en la madurez no presentan deficiencias visuales.

De este modo, al analizar conjuntamente ambos tipos de niños en desarrollo se describe una tendencia descendente de los espesores retinales hasta los siete años de edad, que es observada de forma mucho menos acusada al analizar por separado a los niños con buena visión. Todos estos hallazgos deberán ser confirmados con nuevos estudios.

### Agradecimiento

Los autores agradecen a los niños y los padres el haber tomado parte en este estudio.

### Referencias

- Burkhalter A, Bernardo KL, Charles V. Development of local circuits in human visual cortex. *J Neurosci* 1993; 13: 1916-31.
- Chattoopadhyaya B, Di Cristo G, Higashiyama H, Knott GW, Kuhlman SJ, Welker E, Huang ZJ. Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *J Neurosci* 2004; 24: 9598-611.
- Cruz M. *Pediatría*. Barcelona: Romagraf, 1976.
- Moya M. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en el desarrollo de la función visual. En: *Actualización en oftalmología pediátrica*. Badalona: EUROMEDICE Ediciones Médicas, 2003.
- Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 163-74.
- Hoffman DR, Theuer RC, Castaneda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, Morale SE, Wiedemann LE, Birch EE. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr* 2004; 134: 2307-13.
- Lambot MA, Depasse F, Noel JC, Vanderhaeghen P. Mapping labels in the human developing visual system and the evolution of binocular vision. *J Neurosci* 2005; 25: 7232-7.
- Neuringer M, Connor WE. n-3 fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. *Nutr Rev* 1986; 44: 285-94.
- Polit L, Rotstein N, Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids* 2001; 36: 927-35.
- Rotstein NP, Politi LE, German OL, Girotti R. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2252-9.
- American Academy of Ophthalmology. Oftalmología pediátrica. En: *Pediatric ophthalmology and strabismus*. Barcelona: Elsevier, 2008, p. 199-202. (Curso de ciencias básicas y clínicas; 6).
- Doshi NR, Rodriguez ML. Amblyopia. *Am Fam Physician* 2007; 75: 361-7.
- Magrann I. Amblyopia: etiology, detection, and treatment. *Pediatr Rev* 1992; 13: 7-14.
- Skoczinski AM, Norcia AM. Late maturation of visual hyperacuity. *Psychol Sci* 2002; 13: 537-41.
- Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 502-5.
- Rieth C, Sireteanu R. Texture segmentation and "pop-out" in infants and children: the effect of test field size. *Spat Vis* 1994; 8: 173-91.
- Conner IP, Sharma S, Lemieux SK, Mendola JD. Retinotopic organization in children measured with fMRI. *J Vis* 2004; 4: 509-23.
- Aguirre-Balsalobre F M-VE, Hueso-Abáncens JR. Comparación de ojos normales y ambliopes utilizando OCT. *Acta Estrabológica* 2006; 35: 83-90.
- Browning DJ, Fraser CM. Intraobserver variability in optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 477-9.
- Hsu SY, Tung IC, Sheu MM, Tsai RK. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness measurements using optical coherence tomography. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 447-51.
- Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1716-24.
- Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandedello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1330-7.
- Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2351-7.
- Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 193-8.
- Provis JM, van Driel D. Retinal development in humans: the roles of differential growth rates, cell migration

and naturally occurring cell death. *Aust NZ J Ophthalmol* 1985; 13: 125-33.

26. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J Comp Neurol* 1985; 233: 429-51.

27. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol* 1985; 238: 92-100.

28. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 447-52.

29. Powlis A, Botting N, Cooke RW, Stephenson G, Marlow N. Visual impairment in very low birthweight children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997; 76: F82-87.

30. Wang XY, Huynh SC, Rochtchina E, Mitchell P. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 505-7.

31. Loeliger M, Duncan J, Louey S, Cock M, Harding R, Rees S. Fetal growth restriction induced by chronic placental insufficiency has long-term effects on the retina but not the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3300-8.

32. Potts RA, Dreher B, Bennett MR. The loss of ganglion cells in the developing retina of the rat. *Brain Res* 1982; 255: 481-6.

33. Sengelaub DR, Dolan RP, Finlay BL. Cell generation, death, and retinal growth in the development of the hamster retinal ganglion cell layer. *J Comp Neurol* 1986; 246: 527-43.

34. Harman AM, Sanderson KJ, Beazley LD. Biphasic retinal neurogenesis in the brush-tailed possum, *Trichosurus vulpecula*: further evidence for the mechanisms involved in formation of ganglion cell density gradients. *J Comp Neurol* 1992; 325: 595-606.

35. Reese BE, Colello RJ. Neurogenesis in the retinal ganglion cell layer of the rat. *Neuroscience* 1992; 46: 419-29.

36. Rapaport DH, Fletcher JT, LaVail MM, Rakic P. Genesis of neurons in the retinal ganglion cell layer of the monkey. *J Comp Neurol* 1992; 322: 577-88.

37. Rapaport DH, Rakic P, LaVail MM. Spatiotemporal gradients of cell genesis in the primate retina. *Perspect Dev Neurobiol* 1996; 3: 147-59.

38. Rapaport DH, Wong LL, Wood ED, Yasumura D, LaVail MM. Timing and topography of cell genesis in the rat retina. *J Comp Neurol* 2004; 474: 304-24.