

IMI 2023 Περίληψη

Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI Taskforce Chair

School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

Τα πιο πρόσφατα ερευνητικά θέματα που καλύφθηκαν σε προηγούμενες σειρές Λευκών Αναφορών του IMI, εξετάστηκαν από επιστήμονες του χώρου και τα ευρήματα συνοψίστηκαν στην Περίληψη του IMI για το 2023.

Ορισμοί Μυωπίας

Αν και η πρώτη Λευκή Αναφορά του IMI που αναφέρθηκε στους ορισμούς της μυωπίας, έθεσε ως διαθλαστικό όριο για τη μυωπία την ≤ -0.50 D και για την υψηλή μυωπία τις ≤ -6.00 D, αναγνώρισε τις προκλήσεις και τους περιορισμούς των σταθερών ορίων, συνιστώντας τη δυνατότητα προσαρμογής των κριτηρίων ανάλογα με τις ανάγκες της κάθε έρευνας. Αντί να υποχρεώνει τη χρήση της κυκλοπληγίας, ο ορισμός της μυωπίας μπορεί εναλλακτικά να ορίζεται και σε συνθήκες «χαλάρωσης της οφθαλμικής προσαρμογής», καθώς δεν έχουν όλοι οι κλινικοί πρωτοβάθμιας οφθαλμικής φροντίδας πρόσβαση σε κυκλοπληγικά σκευάσματα σε πολλά μέρη του κόσμου. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, αναγνωρίζεται ότι τα αποτελέσματα της διάθλασης διαφέρουν με τη χρήση και χωρίς τη χρήση κυκλοπληγίας: αν και ένα υψηλότερο διαθλαστικό όριο μπορεί να είναι καταλληλότερο για τη μυωπία σε μη κυκλοπληγικές μελέτες, δεν ισχύει το ίδιο για την υψηλή μυωπία. Η χρήση διορθωτικών αλγορίθμων, μπορεί επίσης να αποτελέσει μια κατάλληλη μέθοδο για την κανονικοποίηση των διαφορών μεταξύ των δύο μεθόδων. Ωστόσο, στις πιο πρόσφατες μελέτες, υπήρχε σύμπτωση σχετικά με την τιμή της -0.50 D για τη μυωπία και -6.00 D για την υψηλή μυωπία ενώ διέφεραν ως προς τη χρήση του συμβόλου ισότητας \leq είτε $<$ εντός του ορισμού.

Στην αρχική Λευκή Αναφορά του IMI σχετικά με τους ορισμούς της μυωπίας, εμφανίστηκε ο ορισμός της «προ-μυωπίας». Πρόσφατα, υπήρξε ένας αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων που ανέφεραν την προ-μυωπία. Ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων για την έναρξη της μυωπίας κατά τη διάρκεια της προ-μυωπικής περιόδου προσφέρει τη δυνατότητα για πρώιμη παρέμβαση. Παρόλο που απαιτείται περισσότερη έρευνα, συμπεριλαμβανομένων διαχρονικών μελετών, για την πλήρη κατανόηση της σπουδαιότητας αυτής της φάσης, αναφέρεται ότι η προ-μυωπία αποτελεί στην Ταϊβάν και την Κίνα την πιο κοινή διαθλαστική κατάσταση σε παιδιά προσχολικής και πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης. Οι συνεχιζόμενες μελέτες, διερευνούν παρεμβάσεις όπως η χρήση ατροπίνης για την προ-μυωπία, με υποσχόμενα αποτελέσματα σε μικρές μελέτες, αλλά υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έρευνα με δεδομένα από μεγαλύτερες δοκιμές.

Πειραματικά μοντέλα Εμμετροποίησης και Μυωπίας

Η έρευνα σε ζωικά μοντέλα συνέβαλε καθοριστικά στη διαμόρφωση της κατανόησής μας για τις στρατηγικές ανάπτυξης και θεραπείας της μυωπίας. Οι ενημερώσεις περιλαμβάνουν;

- *Μονοπάτια οπτικής επεξεργασίας*; αν και η αλληλουχία των συνδέσεων των κυττάρων από τον αμφιβληστροειδή προς τον σκληρό δεν είναι πλήρως κατανοητή, η έρευνα συνεχίζεται προκειμένου να χαρακτηριστούν τα μονοπάτια οπτικής επεξεργασίας, με πρόσφατη έρευνα σε νεοσσούς που υποδεικνύει ότι η ιντερλευκίνη 6 και η λουμικάνη μπορεί να έχουν ρόλο στην οπτικά καθοδηγούμενη ανάπτυξη των οφθαλμών.
- *Χρονική ενσωμάτωση Μυωπογονικών Ερεθισμάτων*; σύντομες περίοδοι ανεμπόδιστης όρασης ή σκότους σε μαρμोजέτες (μαϊμούδες) μπορούν να μετριάσουν την μυωπική ανάπτυξη των οφθαλμών ως απόκριση στην υπερμετρωπική αφεστίαση, υπογραμμίζοντας τη μη γραμμική φύση της αφεστίασης.
- *Περιφερικός Αμφιβληστροειδής ως Στόχος Ελέγχου της Μυωπίας*: η μυωπική αφεστίαση στην περιφέρεια, πέραν των 20 μοιρών από το κεντρικό βοθρίο, δεν καθοδηγεί σταθερά τη διαθλαστική ανάπτυξη στους πιθήκους.
- *Φαρμακευτικές Θεραπείες*; η τοπική καφεΐνη ήταν αποτελεσματική στον έλεγχο της μυωπίας σε πιθήκους, υπήρξε όμως μελέτη που χρησιμοποίησε 2% τοπική καφεΐνη σε παιδιά από το Βιετνάμ και δε υπήρξε καμία επίδραση.
- *Καρδιαδιανός ρυθμός, Ντοπαμίνη και ένταση φωτισμού*; μελέτες σε διάφορα ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων των νεοσσών και των ποντικών, υποστηρίζουν τον ρόλο της ντοπαμίνης στον έλεγχο της μυωπίας, με πιθανές επιπτώσεις στη θεραπεία με τη χρήση συνδυασμών levodopa και carbidopa. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα σε ποντίκια με έλλειψη

μελανοψίνης υποδεικνύουν τη σημασία της στη διαθλαστική ανάπτυξη και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της μυωπίας, ενώ οι μελέτες σε πιθήκους αποδεικνύουν ότι ο μειωμένος περιβαλλοντικός φωτισμός επηρεάζει την εμμετρωποίηση.

- **Διαμήκης χρωματική εκτροπή (Longitudinal Chromatic Aberration):** Πειράματα σε σκιουράκια που χρησιμοποιούν διαμήκη χρωματική εκτροπή, δηλαδή, μικρά μήκη κύματος («μπλε») που εστιάζουν μπροστά από μεγαλύτερα μήκη κύματος («κόκκινα»), έδειξαν ότι η χρωματική προσομοίωση της μυωπικής αφεστίασης μπορεί να οδηγήσει σε εξουδετέρωση ενός μυωπογενούς περιβάλλοντος, τονίζοντας τον σημαντικό ρόλο των χρωματικών ερεθισμάτων στην εμμετρωποίηση.
- **Φωτισμός «στενής φασματικής ζώνης»:**
 - ο Τα «κόκκινα» και «κιτρινο-πορτοκαλί» μήκη κύματος, έχουν βρεθεί ότι προκαλούν υπερμετρωπία σε σκιουράκια και μαϊμούδες, αλλά τα αποτελέσματά τους ποικίλλουν σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα, γεγονός που καθιστά δύσκολη την κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας τους.
 - ο Χαμηλά μήκη κύματος; το μπλε φως έχει εμφανίσει δυνατότητα επιβράδυνσης στην εξέλιξη της μυωπίας σε νεοσσούς και ινδικά χοιρίδια, ενώ η προσοχή των ερευνητών, πρόσφατα, έχει στραφεί προς το ιώδες φως, με μελέτες να υποδηλώνουν της πιθανές αντι-μυωπογενείς του επιδράσεις μέσω της νευροψίνης (OPN5) (της πρωτεΐνης των φωτούποδοχών, ευαίσθητη στο υπεριώδες φως).
- **ON vs. OFF μονοπάτια (οδοί) επεξεργασίας:** Οι φωτούποδοχείς (ραβδία και κωνία) ανταποκρίνονται στο φως με τη διαδικασία υπερπόλωσης. Τα ON και OFF μονοπάτια είναι σημαντικά για την ανίχνευση των αυξομειώσεων της φωτεινότητας. Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια υποδεικνύουν ότι η διατάραξη της οδού ON οδηγεί σε μεγαλύτερα ελλείμματα στην λειτουργία της όρασης και την ενεργοποίηση της ντοπαμίνης, σε σχέση με τη διατάραξη της οδού OFF. Επιπρόσθετα, η παρουσία διπολικών κυττάρων αποκλειστικά για τα κωνία μικρού μήκους κύματος («μπλε»), υποδηλώνει ότι η εμμετρωποίηση μπορεί να βασίζεται περισσότερο στην αντίθεση μικρών μήκους κύματος που διεκπεραιώνεται μέσω της διαδρομής ON.
- **Διασύνδεση Κολλαγόνου Σκληρού χιτώνα:** Καθώς τα άτομα γερνούν, η εμμετρωποίηση σταματάει λόγω της σταδιακής ακαμψίας που επέρχεται στους φυσικούς δεσμούς κολλαγόνου του σκληρού. Σε ζωικά μοντέλα, όπως τα σκιουράκια και τα ινδικά χοιρίδια, οι μέθοδοι επιτάχυνσης της διασύνδεσης κολλαγόνου ήταν αποτελεσματικές στη διαχείριση της μυωπίας, αλλά συσχετίστηκαν με παθολογίες στον αμφιβληστροειδή. Ο συνδυασμός μπλε φωτός – ριβοφλαβίνης έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αποτελεσματικά διασύνδεση χωρίς παθολογία σε πιθήκους και κουνέλια, αλλά η αποτελεσματικότητά του στη διαχείριση της μυωπίας δεν έχει αξιολογηθεί.

Κλινικές Δοκιμές

Συμμετέχοντες: Ο αριθμός των προοπτικών κλινικών μελετών για τη διαχείριση της μυωπίας αυξάνεται. Η απόκλιση από τα συνιστώμενα κριτήρια, όπως αναφέρεται στη σελίδα 7 της Σύνοψης του 2023 (IMI Digest) θα οδηγήσει γενικά στην υπό- είτε την υπέρ- εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μια θεραπείας, καθώς οι διαφορές στις προσεγγίσεις καθιστούν δυσκολότερη τη σύγκριση μεταξύ των μελετών.

Σχεδιασμός μελέτης: Οι δημοσιευμένες μελέτες γίνονται μεγαλύτερες και πιο σύνθετες στον σχεδιασμό τους, ωστόσο οι μελέτες δείχνουν μειωμένη αποτελεσματικότητα μετά από 1 έτος, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μακροπρόθεσμες μελέτες (τουλάχιστον 2 ετών). Λόγω ηθικών διλημάτων για τη συμπερίληψη μιας ομάδας ελέγχου, ομάδες ελέγχου από προηγούμενες μελέτες μπορούν να ληφθούν υπόψη αν υπάρχει αντιστοιχία για σημαντικές συμμεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλλο, η εποχή (για μικρότερες μελέτες) το διαθλαστικό σφάλμα, το αξονικό μήκος, η έκθεση στο περιβάλλον, η γονική μυωπία και η φυλή/εθνικότητα. Μεγαλύτερες, πολλαπλές μελέτες είναι σπάνιες, αλλά βοηθούν στην αξιόπιστη γενίκευση.

Αποτελέσματα: Αυτά κατηγοριοποιούνται σε πρωτογενή (διαθλαστικό σφάλμα και αξονικό μήκος), δευτερογενή (υποκειμενικές αναφορές από τον ασθενή και στοιχεία σχετικά με τη συμμόρφωσή του με τη θεραπεία) και διερευνητικά μέτρα (συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής διάθλασης και του πάχους του χοριοειδούς). Οι πρόσφατες εξελίξεις υποστηρίζουν την αναφορά τόσο της **ποσοστιαίας** όσο και της **απόλυτης** μείωσης στην επιβράδυνση της εξέλιξης της μυωπίας, τονίζοντας τη σημασία των διαστημάτων εμπιστοσύνης και των προσχεδιασμένων αναλύσεων των υπο-ομάδων για την ακριβή ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τον σχηματισμό νέων υποθέσεων.

Παρεμβάσεις Διαχείρισης της Μυωπίας

Τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί ο αριθμός των εξειδικευμένων οπτικών προϊόντων για τη διαχείριση της μυωπίας και υπάρχουν περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων προϊόντων και συνδυασμών. Στοιχεία από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αποκαλύπτουν:

- Δεδομένα από πολυετείς μελέτες με χρήση γυαλών οράσεως για τη διαχείριση της μυωπίας και διπλεσιακών φακών επαφής εμφανίζουν συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα για μεγαλύτερες δοκιμαστικές περιόδους (>1 έτος) και με μεγαλύτερα παιδιά (έως 15 ετών).
- Ο οπτική οξύτητα και η λειτουργία της όρασης παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστες από τις θεραπείες. Η οπτική οξύτητα με φακούς επαφής με κέντρο μακρινής όρασης (center distance), γυαλιά σχεδιασμού DIMS και HAL και διαφορετικές δόσεις ατροπίνης είναι συγκρίσιμη με τις ομάδες ελέγχου. Η μείωση στην οπτική οξύτητα μέσω της περιφερικής περιοχής «θεραπείας» των γυαλιών ελέγχου της μυωπίας είναι μικρότερη από μία γραμμή.

- Για την Ορθοκερατολογία (ΟΚ), μικρότερες ζώνες θεραπείας (δηλαδή, μικρότερη διάμετρος οπίσθιας Οπτικής Ζώνης) παρουσιάζουν καλύτερη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της μυωπίας. Η Ορθοκερατολογία μπορεί να είναι μια ιδιαίτερα ωφέλιμη επιλογή για όσους έχουν Ανισομετρωπία, καθώς υπάρχει μεγαλύτερη επίδραση του ελέγχου στον πιο μυωπικό οφθαλμό.
- Η Ορθοκερατολογία, σε συνδυασμό με Ατροπίνη συγκέντρωσης 0.01% έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την Ορθοκερατολογία μόνο, αλλά η Ατροπίνη σε συνδυασμό με πολυεστιακούς φακούς επαφής δεν προσφέρει πρόσθετη αποτελεσματικότητα.
- Η θεραπεία με ερυθρό φως (red light therapy) κερδίζει δημοτικότητα στην Κίνα και οι μελέτες δείχνουν υψηλή αποτελεσματικότητα, σημαντικό είναι όμως να εδραιωθεί η ασφάλεια της θεραπείας. Το ιώδες φως φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στον έλεγχο της μυωπίας, όπως παρατηρήθηκε σε μια μόνο μελέτη.
- Διαφορετικές θεραπείες φαίνονται ασφαλείς, ωστόσο είναι απαραίτητες οι μακροχρόνιες δοκιμές για την επιβεβαίωση της ασφάλειάς τους.

Βιομηχανικά και Ηθικά ζητήματα

Ασφάλεια: Από τα τρέχοντα στοιχεία, φαίνεται ότι τα παιδιά δεν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τους φακούς επαφής σε σύγκριση με τους ενήλικες. Αν και τα γυαλιά μπορεί να είναι ασφαλέστερα από άποψη μόλυνσης, η λειτουργία της όρασης π.χ. η περιφερική ευαισθησία αντίθεσης, η προσωπική αντίληψη και η ικανοποίηση κατά την καθημερινή χρήση θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Η ατροπίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί κυκλοπληγία και φωτοφοβία αν χορηγηθεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Σε σχέση με τις θεραπείες φωτός επί του παρόντος, υπάρχει έλλειψη ολοκληρωμένων δεδομένων και αξιολόγηση της ασφάλειας.

Αποτελεσματικότητα: Η αξονική επιμήκυνση είναι η προτιμώμενη μέτρηση για την πρωτογενή έκβαση της θεραπείας, λόγω της ισχυρότερης συσχέτισης με τις διαταραχές της όρασης, της ακρίβειας μέτρησης, και της μη επίδρασης από πιθανή προσαρμογή του ασθενή και από αλλαγές στον κερατοειδή που μπορεί να προκληθούν από την ολονύκτια χρήση των φακών επαφής ορθοκερατολογίας.

Ρυθμιστικό καθεστώς: Η ρυθμιστική διαδικασία έγκρισης για τη θεραπεία διαχείρισης της μυωπίας ποικίλλει ανά τον κόσμο. Ο FDA απαιτεί τυπικά δεδομένα 3 ετών από μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, με παρακολούθηση 1 έτους μετά τη διακοπή της θεραπείας για την αξιολόγηση πιθανής ανάκαμψης της μυωπίας. Άλλοι οργανισμοί διαφέρουν ως προς τη διαδικασία αξιολόγησης ή την αποδοχή των ευρημάτων. Το εύρος των προϊόντων που έχουν εγκριθεί για την επιβράδυνση της εξέλιξης της μυωπίας και διατίθεται στο εμπόριο σε διάφορες χώρες έχει αυξηθεί από τις αναφορές του IMI το 2019 και έπειτα.

Οδηγίες Κλινικής Διαχείρισης

Συγκριτική αποτελεσματικότητα θεραπειών: Υπάρχει μια αυξανόμενη συζήτηση σχετικά με την καταλληλότερη μέθοδο αναφοράς και σύγκρισης των αποτελεσμάτων της θεραπείας μεταξύ διαφόρων παρεμβάσεων. Η διακύμανση των χαρακτηριστικών της ομάδας ελέγχου, της διάρκειας της μελέτης και του χρόνου χρήσης/χορήγησης της θεραπείας, καθιστά τα δεδομένα της ομάδας ελέγχου δύσκολα συγκρίσιμα μεταξύ των μελετών. Κατά συνέπεια, η αναφορά της ποσοστιαίας αποτελεσματικότητας, η οποία είναι σχετική με την ομάδα ελέγχου, μπορεί να αποφέρει παραπλανητικά συμπεράσματα κατά τη σύγκριση των κλινικών μελετών. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει συγκρίνει άμεσα διαφορετικές μεθόδους θεραπείας εντός της ίδιας δοκιμής, χρησιμοποιώντας πανομοιότυπες ομάδες ελέγχου. Αυτές οι συγκριτικές μελέτες έχουν αποκαλύψει παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας σε όλες τις θεραπείες.

Σε αντίθεση με την ποσοστιαία αποτελεσματικότητα, η οποία περιορίζεται από παράγοντες της μελέτης όπως η διάρκεια και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, η Αθροιστική Απόλυτη Μείωση του Αξονικού μήκους (Cumulative Absolute Reduction in Axial length, CARE) υπολογίζει την απόλυτη μείωση στην αξονική επιμήκυνση, επιτρέποντας τις συγκρίσεις σε διαφορετικές μελέτες. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μετρική, μια μελέτη ανασκόπησης συνέκρινε την αποτελεσματικότητα τριών παρεμβάσεων: της χρήσης γυαλιών, πολυεστιακών μαλακών φακών επαφής (MFSCs) και ορθοκερατολογίας, χωρίς να καταλήξει στην ανωτερότητα κάποιας θεραπείας. Πρόσφατες δοκιμές, συμφώνησαν με αυτό το αποτέλεσμα, παρουσιάζοντας συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα διαχείρισης μεταξύ MFSCs και Ορθοκερατολογίας, καθώς επίσης μεταξύ MFSCs και φακών επαφής με σχεδιασμό εκτεταμένου βάθους εστίασης (EDOF). Εκτός από την αποτελεσματικότητα, οι επαγγελματίες οφθαλμικής φροντίδας θα πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τις προσωπικές τους δεξιότητες, τη διαθεσιμότητα των θεραπειών στη χώρα τους, τις προτιμήσεις και την ικανότητα του ασθενούς και των γονέων, καθώς και τους ρυθμιστικούς κανονισμούς κατά την επιλογή ενός πλάνου θεραπείας για έναν ασθενή.

Μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων: Ο χρόνος χρήσης και/ή η συμμόρφωση βρέθηκε ότι είναι μια πιθανή οδός για τη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με μεγαλύτερα οφέλη για μεγαλύτερους χρόνους χρήσης. Οι στρατηγικές συνδυασμού προσφέρουν μια εναλλακτική μέθοδο για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των υπαρχουσών θεραπειών, αλλά τα αποτελέσματα είναι μικτά, με ορισμένες μελέτες να δείχνουν όφελος ενώ άλλες να μην εμφανίζουν κανένα όφελος από το συνδυασμό θεραπειών. Συνιστάται η προληπτική θεραπεία όλων των νεαρών μυωπών, ιδιαίτερα εκείνων κάτω των 12 ετών.

Περίληψη

Η έρευνα για τη μυωπία επεκτείνεται ραγδαία. Οι ορισμοί του IMI υιοθετούνται ευρέως και συνεχίζουν να βελτιώνονται και να προσαρμόζονται. Μελέτες σε ζώα ρίχνουν φως στους μηχανισμούς οπτικής ανάδρασης και οπτικής επεξεργασίας που επηρεάζουν την ανάπτυξη των ματιών, ενώ οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους διερευνούν πολλά υποσχόμενες νέες θεραπείες. Παρόλο που απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διαπίστωση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν τη συνταγογράφηση του προληπτικού ελέγχου της μυωπίας στην κλινική πράξη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Λευκή Αναφορά (IMI White Paper) συνοψίστηκε από τη Διευθύντρια Προγράμματος IMI, Dr Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom. Ο πλήρης κατάλογος των μελών της ομάδας εργασίας του IMI και οι πλήρεις λευκές αναφορές του IMI βρίσκονται στο myopiainstitute.org. Το κόστος δημοσίευσης και μετάφρασης της κλινικής περίληψης, υποστηρίχθηκε από δωρεές από τις εταιρείες: BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa, and Oculus.

ΑΝΑΦΟΡΑ

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.64.6.7>.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org