

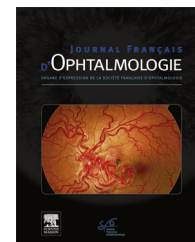


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



COMMUNICATION DE LA SFO

## Le phénomène de neige visuelle<sup>☆</sup>



The visual snow phenomenon

O. Zambrowski<sup>a,b,\*</sup>, I. Ingster-Moati<sup>a,c</sup>,  
C. Vignal-Clermont<sup>d</sup>, M.P. Robert<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup> Service d'ophtalmologie, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

<sup>c</sup> UFR de médecine université Paris 7 Diderot, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France

<sup>d</sup> Fondation ophtalmologique Adolphe-de-Rothschild, 25-29, rue Manin, 75019 Paris, France

<sup>e</sup> COGNAC-G, UMR 8257, CNRS-IRBA, université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France

Reçu le 4 juin 2014 ; accepté le 25 août 2014

Disponible sur Internet le 14 octobre 2014

### MOTS CLÉS

Neige visuelle ;  
Phénomène  
entoptique du champ  
bleu ;  
Migraine ;  
Palinopsies ;  
Photopsies

### Résumé

**Introduction.** — La neige visuelle (*visual snow*) est un symptôme décrit par certains patients et souvent mal connu des ophtalmologistes. Il s'agit de la perception permanente d'une vision granitée ou neigeuse, parfois associée à des palinopsies, à une perception exagérée du phénomène entoptique du champ bleu et à une photophobie. Nous rapportons une série de patients souffrant du phénomène de neige visuelle, afin d'en préciser les caractéristiques et d'en discuter la physiopathologie.

**Patients et méthodes.** — Étude prospective des patients ayant été diagnostiqués entre septembre 2010 et décembre 2012 avec un phénomène de « neige visuelle ». Chez chacun d'entre eux ont été réalisés un interrogatoire formalisé, un test à la grille d'Amsler, un champ visuel automatisé des 20° centraux, un test 15 Hue désaturé de la vision des couleurs, un électro-rétinogramme global, multifocal et pattern et des potentiels évoqués visuels flash et damiers (Métrovision®). La réalisation d'une imagerie cérébrale n'était pas systématique.

**Résultats.** — Douze patients âgés de 9 à 48 ans ont été inclus (six hommes et six femmes, 85 % d'étudiants). Les signes associés au phénomène de neige visuelle étaient variables : palinopsies (50 %), phénomène entoptique du champ bleu permanent (40 %), photophobie (30 %), migraines (30 %) ; dans 20 % des cas existait la notion d'une prise de toxiques associée au début des symptômes.

<sup>☆</sup> Communication orale présentée lors du 120<sup>e</sup> congrès de la Société française d'ophtalmologie en mai 2014.

\* Auteur correspondant. Service d'ophtalmologie, centre hospitalier inter-communal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France.

Adresse e-mail : [olivia.zambrowski@chicreteil.fr](mailto:olivia.zambrowski@chicreteil.fr) (O. Zambrowski).

**KEYWORDS**

Snow vision;  
Entoptic  
phenomenon;  
Migraine;  
Palinopsia;  
Photopsia

**Discussion.** — Cette étude met en évidence le caractère typique et reproductible des symptômes décrits par les patients rapportant un phénomène de neige visuelle, ce qui lui confère une forte présomption de substratum organique. La physiopathologie du phénomène demeure incertaine ; l'hypothèse d'un abaissement du seuil de perception des images entoptiques ne permet d'expliquer que partiellement les symptômes rapportés.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

**Introduction.** — Visual snow is a symptom described by some patients and poorly recognized by ophthalmologists. It consists in the permanent perception of a textured or a snowy vision, sometimes associated with palinopsia, exaggerated perception of the blue field entoptic phenomenon and photophobia. We report a group of patients suffering from visual snow in order to precise its characteristics and discuss its pathophysiology.

**Materials and methods.** — Prospective study of patients diagnosed between September 2010 and December 2012 with a visual snow phenomenon. For each patient, a formal ophthalmologic examination, an Amsler grid test, an automated visual field (central 20°), a color vision test (15 Hue), a full field, a pattern and a multifocal electroretinogram as well as flash and pattern visual evoked potentials (Métrovision®) were performed. A brain imaging was not systematically performed.

**Results.** — Twelve patients aged 9–48 old were included (six men and six women, 85% of students). Several signs were variably associated with the visual snow phenomenon: palinopsia (50%), constant blue field entoptic phenomenon (40%), photophobia (30%), migraine (30%); in 20% of cases, an initial toxic intake was found (20%).

**Discussion.** — This study highlights the reproducibility of typical symptoms described by patients reporting the visual snow phenomenon. This feature strongly supports the organic origin of the phenomenon. The pathophysiology of this phenomenon, however, remains unclear; the hypothesis of a lower threshold for perception of entoptic images cannot entirely account for the reported symptoms.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Certains patients consultent en ophtalmologie pour des symptômes variés, mais cependant très stéréotypés, que les anglo-saxons ont regroupés sous le nom de *visual snow* — «neige visuelle». Alors que de nombreux sites et associations de patients sont dédiés à ce phénomène, la littérature scientifique consacrée à ce sujet est particulièrement pauvre, en sorte qu'il reste mal connu des ophtalmologistes. Les symptômes sont alors souvent mal compris et la normalité des examens complémentaires entraîne parfois un rejet de ces patients en souffrance et un nomadisme médical.

Le symptôme cardinal est la perception d'une vision granitée ou neigeuse, que les patients comparent souvent à la vision du bruit blanc sur un ancien écran de télévision déréglé. S'y associent souvent des palinopsies, une perception exagérée du phénomène entoptique du champ bleu, une photophobie. Par palinopsies, on entend une persistance anormale de l'image atténuée d'un objet dans le champ de vision central, plusieurs secondes après que la fixation de cet objet eut cessé (post-images). Le phénomène entoptique du champ bleu est un phénomène physiologique connu depuis des siècles ; c'est la perception visuelle de particules translucides para-centrales animées d'un mouvement rapide avec des accélérations selon le

rythme cardiaque et qui suivent toutes les mêmes trajets sinueux.

Le but de cet article est de rapporter une série de patients souffrant du phénomène de neige visuelle, afin d'en préciser les caractéristiques et de discuter de la nature des examens à réaliser dans ce contexte. Enfin, nous proposons des critères pour le diagnostic positif du phénomène de neige visuelle et discutons sa physiopathologie.

## Patients et méthodes

Ont été inclus de façon prospective de septembre 2010 à décembre 2012, les patients ayant été adressés dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire Necker-Enfants Malades et chez qui le diagnostic de «neige visuelle» a été posé.

Nous avons étudié pour chacun d'entre eux : le terrain, la durée des symptômes, les signes associés, la nature précise des symptômes, les caractéristiques de l'examen clinique et du bilan complémentaire.

Pour chacun d'entre eux ont été réalisés, après un interrogatoire systématisé, un examen ophtalmologique complet, un test à la grille d'Amsler, un champ visuel automatisé Métrovision® STAT-24 ou Humphrey 24-2, un test 15Hue désaturé de la vision des couleurs, un électroréti-

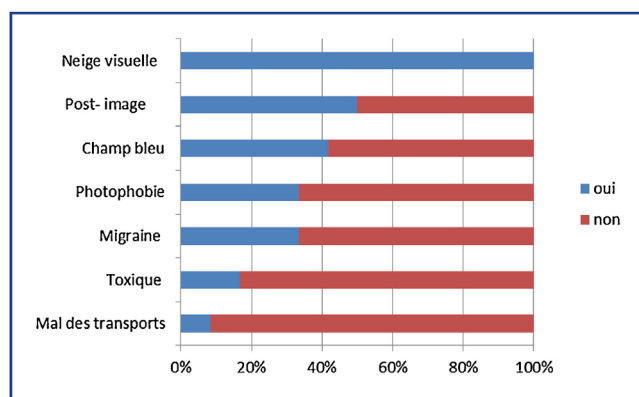


Figure 1. Fréquence des symptômes rapportés par les patients.

nogramme global, multifocal et pattern et des potentiels évoqués visuels flashes et damiers (Métrovision®). Certains patients avaient déjà bénéficié au préalable d'une imagerie cérébrale.

## Résultats

Douze patients ont été inclus (6 hommes et 6 femmes). Les caractéristiques de cette population et la nature des symptômes rapportés sont décrites dans le [Tableau 1](#). Les patients étaient âgés de 9 à 48 ans (médiane : 23 ans) et 85 % d'entre eux étaient des étudiants dont 30 % en droit. La fréquence de chacune des caractéristiques décrite par les patients est représentée dans la [Fig. 1](#).

Par définition tous les patients décrivaient précisément une vision neigeuse ou granitée, utilisant un champ lexical très vaste et imagé. La présence associée de palinopsies, d'un phénomène entoptique du champ bleu, d'une photophobie, n'était pas systématique. Aucune anomalie n'était trouvée à la présentation de la grille d'Amsler, nous ne l'avons donc pas reportée sur notre tableau récapitulatif des résultats. La durée d'évolution des symptômes au moment du diagnostic était en moyenne de 2,75 ans (écart-type : 4). L'examen clinique de ces patients était sans particularité, il n'y avait aucun trouble des milieux antérieurs, pas d'anomalie au fond d'œil réalisé après dilatation pupillaire. L'étude de la réfraction de cette population montre une prédominance de myopies avec 50 % des patients ayant une myopie nécessitant une correction optique supérieure ou égale à -3 dioptries. Les résultats du bilan complémentaire étaient strictement normaux chez l'ensemble des patients. Une imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), bien que ne faisant pas partie de nos critères d'inclusion, avait été réalisée au préalable chez 5 patients. Elle était également toujours strictement normale.

## Discussion

À partir des résultats de cette série, on peut définir un phénomène bien décrit par les patients, appelé « neige visuelle », qui s'inscrit souvent dans le cadre d'une association pathologique, avec de façon variable : perception dans la vie courante de palinopsies, d'un phénomène

entoptique du champ bleu et/ou d'une photophobie. Les patients sont principalement des sujets jeunes, sans prédominance de sexe, volontiers migraineux, de bon niveau d'instruction. Dans notre série, la consommation de drogues et le mal des transports sont rarement associés. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, la vision granitée ne devant pas être confondue avec des photopsies secondaires à une affection chorio-rétinienne. Les descriptions fournies par les patients sont alors différentes : dans le cas de photopsies, il s'agit plutôt de très fins scintillements lumineux. La normalité de l'examen à la grille d'Amsler et du champ visuel central, dont nous recommandons la réalisation systématique, permet d'éliminer un syndrome maculaire. Le diagnostic différentiel avec des phénomènes visuels positifs migraineux et épileptiques est facilité par la perception continue et sur le long terme de la neige visuelle, contrairement à la « marche » de l'aura migraineuse et par le caractère incolore de la neige, contrairement à la majorité des phénomènes visuels positifs épileptiques d'origine occipitale. Les phénomènes visuels positifs migraineux et épileptiques persistent à l'occlusion des paupières ; ceci est inconstamment retrouvé pour le phénomène de neige visuelle.

Dans notre étude, la description des signes fonctionnels était extrêmement stéréotypée. Le phénomène de « neige visuelle » était présent en permanence, de manière plus ou moins intense, s'ajoutant à l'image perçue. Il correspondait à la présence de multiples points blancs semblables à de fins flocons de neige, clignotant rapidement. Très souvent les patients proposaient spontanément la comparaison avec la visualisation d'un écran de télévision déréglée ; sinon, cette proposition était suggérée et à l'exception d'un cas, les patients trouvaient la comparaison très appropriée. Les palinopsies et le phénomène entoptique du champ bleu sont aussi décrits avec la même précision, et correspondent exactement aux descriptions de ces phénomènes physiologiques universels, dont seule la perception permanente et au premier plan est pathologique.

Il existait jusqu'en 2014 peu de données dans la littérature scientifique permettant de comparer nos résultats avec d'autres séries. Le sujet était en revanche régulièrement abordé dans la communauté neuro-ophtalmologique. Schankin rapportait au congrès de l'American Headache Society en 2012, une série de 57 patients atteints du phénomène de neige visuelle [1].

Deux études ont été publiées récemment, portant sur une série rétrospective de 27 patients [2] et sur trois séries, rétrospectives de 38 et de 275 patients et prospective de 78 patients. Dans la seconde étude, Schankin *et al.*, constatant que le phénomène de neige visuelle est rarement isolé et qu'il s'associe à d'autres signes fonctionnels, constituant un véritable syndrome, propose des critères pour le diagnostic de ce syndrome ([Tableau 2](#)) [3].

La présomption de l'organicité de ce phénomène repose précisément sur la nature stéréotypée de ses manifestations, décrites de manière indépendante par des sujets n'ayant généralement, en France, aucune connaissance de ses descriptions, ainsi que par des enfants [4]. L'absence de tout signe physique n'est pas un argument recevable contre la réalité d'un syndrome ; ainsi la séméiologie de l'aura visuelle migraineuse ou de certaines manifestations épileptiques ne repose-t-elle également que sur les descriptions concordantes de nombreux patients.

**Tableau 1** Caractéristiques de la population de patients.

N°	Sexe	Âge (année)	Réfraction (Correction optique en dioptries)	Profession	Durée (année)	Neige visuelle	Post-image	Champ bleu	Photophobie	Migraine (A = aura visuelle)	Toxique	Mal des transports
1	H	35	-8/-8,25	Ingénieur	2	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
2	F	48	-6/-6	Enseignant	2	Oui	Oui	Non	Non	Oui + A	Non	Oui
3	F	23	-5/-5	Étudiante en droit	1	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
4	F	9	0/0	Écolière	4	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
5	F	15	0/0	Lycéenne	2	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
6	H	25	0/0	Ingénieur	3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
7	F	15	-3/-5	Lycéenne	2	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
8	H	18	0/0	Lycéen	1	Oui	Non	Oui	Oui	Non	LSD	Non
9	H	20	-0,5/-0,5	Étudiant	2	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
10	F	24	-3/-3	Étudiante en droit	3	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
11	H	23	-4/-4	Étudiant en droit	1	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
12	H	28	0/0	Vendeur	10	Oui	Oui	Oui	Non	Oui + A	Cannabis	Non

**Tableau 2** Critères diagnostiques proposés par Schankin et al. en 2014 pour le diagnostic du syndrome de neige visuelle [3].

A	Neige visuelle : petits points en mouvement continu, sur l'ensemble du champ visuel, pendant plus de 3 mois
B	<i>Au moins deux signes associés sur les quatre</i> Palinopsie : soit sous forme de post-image, soit de queue de comètes pour les objets en mouvement Phénomène entoptique : soit sous la forme d'un trop grand nombre de corps flottant, soit d'un phénomène entoptique du champ bleu, soit de photopsie spontanées Photophobie Nyctalopie
C	Pas d'élément en faveur d'une aura migraineuse typique (selon la classification de Headache disorders 2nd Edition, Committee of the International Headache Society, 2004)
D	Pas d'autre étiologie pouvant expliquer ces symptômes

Publication avec l'aimable autorisation de reproduction de l'éditeur.

La physiopathologie de ce phénomène est matière à débat. En 1995, Liu [3] a décrit chez dix patients des phénomènes visuels positifs, dont certains correspondent précisément à de la neige visuelle, qu'ils reliaient variablement à une crise migraineuse ; cependant aucune hypothèse sur l'origine de ce trouble n'avait pu être avancée [4,5]. L'hypothèse d'une aura visuelle prolongée n'est cependant guère compatible avec la majorité des descriptions, qui font état d'un phénomène constant et permanent, durant plusieurs années, survenant chez des patients n'ayant souvent aucun autre signe de migraine. Cette théorie est également réfutée dans les articles les plus récents [2,3].

Nous proposons l'hypothèse d'une « hypersensibilité cérébrale » à un phénomène entoptique physiologique. Un phénomène visuel entoptique est la perception par un sujet d'une image présente à l'intérieur de l'œil, tels que des corps flottants [6–8] et par extension d'une image générée par l'organisme. Le phénomène du champ bleu tire son nom du fait que l'observation de fines particules translucides en mouvement suivant des trajets sinueux et continus est plus facile lorsqu'un sujet regarde un fond bleu pâle brillant (tel qu'un ciel d'été sans nuages). Il peut théoriquement être perçu par tous des individus. Dès 1860, Vierordt [9] émettait l'hypothèse que ce phénomène correspondait à la perception visuelle des leucocytes passant dans les vaisseaux rétiens en avant des cellules photoréceptrices, thèse confirmée par des plus études récentes [10].

L'hypothèse d'une « hypersensibilité cérébrale » à un phénomène entoptique physiologique repose sur trois faits. Premièrement, un tel mécanisme a été proposé dans la migraine afin de rendre compte de la photophobie accompagnant les crises [11]. Une telle photophobie persiste parfois entre les crises chez les patients migraineux. Deuxièmement, certains signes fréquemment associés à la neige visuelle – les palinopsies et la perception exagérée du phénomène entoptique du champ bleu – sont des phénomènes entoptiques physiologiques pouvant être observés par tout sujet dans certaines conditions, et que seul le caractère invalidant et permanent distingue ici des observations courantes chez le sujet normal. Enfin, des phénomènes entoptiques assez semblables à la neige visuelle ont été décrits de manière intermittente par des sujets placés dans certaines situations d'observation physiologiques

particulières – notamment Purkinje [12] et Von Helmholtz [13] –, mais également par des sujets sous l'influence d'agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (classe de substances hallucinogènes comprenant entre autres le DMT et le LSD) ou encore de cannabis. Ces phénomènes entoptiques (au sens large), non sensibles aux mouvements oculaires, très reproductibles, ont pu être bien classés [14] en fonction de leur forme et des conditions dans lesquelles elles apparaissent, en plusieurs *planforms*, par exemple celle de type II de Lewis-Williams et Clottes, en forme de rayon de miel [15]. La stabilité dans le champ visuel de ces images et le fait qu'elles aient été décrites par des personnes aveugles sans perception lumineuse [16] a permis de rejeter l'hypothèse d'une origine rétinienne ou intra-oculaire. Ces phénomènes entoptiques universels. Très étudiés à travers leurs représentations par les anthropologues, ces phénomènes universels ont fait l'objet de travaux récents d'imagerie [17–19] et de modélisation mathématique [15,20–22]. Ils ont permis de localiser la genèse de ces phénomènes visuels au cortex visuel primaire (V1), le cortex visuel secondaire, en particulier V2, permettant, lui, de les stabiliser avec un rétro-contrôle par V1 [23].

Le phénomène de neige visuelle se distingue cependant des « planforms de Klüver » : l'organisation des flocons de neige ne semble pas respecter les caractéristiques générales des images d'origine corticale – de plus en plus grandes, estompées et espacées à mesure que l'on s'éloigne du centre du champ de vision – mais est beaucoup plus diffuse. Ces caractéristiques suggèrent que la source du phénomène soit située en avant des radiations optiques, possiblement dans l'œil humain lui-même. Sa perception spontanée en continu serait la conséquence d'une hypersensibilité cérébrale à ce « bruit » physiologique. La persistance souvent temporaire du phénomène chez certains sujets après occlusion palpébrale pourrait constituer une palinopsie.

Concernant les possibilités thérapeutiques, de très nombreuses options ont été proposées. Les anti-épileptiques et en particulier la gabapentine, ont été décrits comme efficaces, mais leur bénéfice est pondéré par les effets indésirables. Le rapport bénéfice-risque de la vitrectomie, quoiqu'ayant été proposée ponctuellement, n'est probablement pas élevé. Une lentille FL-41 de teinte grise, dont les effets ont été étudiés dans le blépharospasme, a été utilisée par certaines équipes.

Les patients atteints, souvent inquiets d'une affection organique méconnue et sévère risquant de s'aggraver, sont souvent confrontés à une errance diagnostique résultant en des examens complémentaires nombreux et sophistiqués, qui aggravent leur anxiété. Il est donc primordial de rassurer ces patients quant au caractère bénin du phénomène et à son absence de retentissement sur la fonction visuelle, ce qui permet souvent d'améliorer leur tolérance à ces symptômes.

## Conclusion

Le phénomène de neige visuelle est une nouvelle entité pathologique, qui doit être connue des ophtalmologistes afin de pouvoir rassurer au mieux les patients qui en souffrent et leur fournir des explications adaptées. Des études avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour appuyer ce travail et comprendre le mécanisme physiopathologique sous-jacent.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

## Références

- [1] Schankin CJ, Maniyar FH, Goadsby PJ. Field-testing the criteria for visual snow (positive persistent visual disturbance). *Headache* 2012;52:898.
- [2] Bessero A-C, Plant GT. Should "visual snow" and persistence of after-images be recognised as a new visual syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1027–8.
- [3] Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, Goadsby PJ. Visual snow" – A disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain J Neurol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu050> [Epub, sous presse].
- [4] Simpson JC, Goadsby PJ, Prabhakar P. Positive persistent visual symptoms (visual snow) presenting as a migraine variant in a 12-year-old girl. *Pediatr Neurol* 2013;49:361–3.
- [5] Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL, Volpe NJ, Skobieranda F, Kosmorsky GS. Persistent positive visual phenomena in migraine. *Neurology* 1995;45:664–8.
- [6] Friedman B. Observations on entoptic phenomena. *Arch Ophthalmol* 1942;28:285.
- [7] Marshall CR. Entoptic phenomena associated with the retina. *Br J Ophthalmol* 1935;19:177.
- [8] Tyler CW. Some new entoptic phenomena. *Vision Res* 1978;18:1633–9.
- [9] Vierordt K. *Grundriss der Physiologie*. Frankfurt: Meidinger; 1860.
- [10] Sinclair SH, Azar-Cavanagh M, Soper KA, Tuma RF, Mayrovitz HN. Investigation of the source of the blue field entoptic phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:668–73.
- [11] Woodhouse A, Drummond PD. Mechanisms of increased sensitivity to noise and light in migraine headache. *Cephalalgia Int J Headache* 1993;13:417–21.
- [12] Purkinje J. *Beiträge zur Kenntnis des Sehens in Subjektiver Hinsicht*. Prague: Prag Calve; 1815.
- [13] Von Helmholtz H. *Illumination of the eye and the ophthalmoscope*, Helmholtz's treatise on physiological optics, Vol. 1. Rochester, NY, US: Optical Society of America; 1924. p. 226–60 [Trans. from the 3rd German ed.].
- [14] Klüver H. *Mescal and mechanisms of hallucinations*. Chicago: University of Chicago Press; 1966.
- [15] Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC. Geometric visual hallucinations, euclidean symmetry, and the functional architecture of striate cortex. *Philos Trans R Soc* 2001;B:1–32.
- [16] Krill AE, Alpert HJ, Ostfeld AM. Effects of a hallucinogenic agent in totally blind subjects. *Arch Ophthalmol* 1963;69:180–5.
- [17] Ishai A, Sagi D. Common mechanisms of visual imagery and perception. *Science* 1995;268:1772–4.
- [18] Miyashita Y. How the brain creates imagery: projection to primary visual cortex. *Science* 1995;268:1719–20.
- [19] Kosslyn SM, Thompson WL, Alpert NM. Neural systems shared by visual imagery and visual perception: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 1997;6:320–34.
- [20] Bressloff P, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC. What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex. *Neural Comput* 2002;14:473–91.
- [21] Chossat P, Faugeras O. Hyperbolic planforms in relation to visual edges and textures perception. *PLoS Comput Biol* 2009;5:e1000625.
- [22] Petitot J. Entoptic vision and physicalist emergentism. *Philos Issues Psychiatry* 2006;25–6.
- [23] Lee TS, Mumford D, Romero R, Lamme VA. The role of the primary visual cortex in higher level vision. *Vision Res* 1998;38:2429–54.