

PLEOPTICKÝ TRÉNING VO VIRTUÁLNEJ REALITE U DOSPELÝCH PACIENTOV S ANIZOMETROPICKOU AMBLYOPIOU

Halička J.^{1,2}, Sahatqija E.², Krasňanský M.², Kapitánová K.^{1,2}, Fedorová M.², Žiak P.^{1,2}

¹ Očná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave, SR
Prednosta MUDr. Peter Žiak, Ph.D

² UVEA Mediklinik, Martin, SR
Primár MUDr. Rastislav Vida



MUDr. Juraj Halička
Očná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave, SR
Korešpondenčný autor:
MUDr. Peter Žiak, Ph.D.
Očná klinika JLF UK a UNM
Kollárova ul.č. 2, 036 59 Martin, SR
ocnesekr@unm.sk

Do redakcie doručeno dne: 31. 5. 2019

Do tisku prijato dne: 5. 12. 2019

SÚHRN

Ciel: Amblyopia patrí medzi najrozšírenejšie ochorenie detského veku. Priemerná prevalencia amblyopie u detí sa odhaduje na 2-5 %. Vzniká v detskom veku približne do šiesteho roku života, pri neliečení pretrváva aj v dospelom veku. Cieľom našej práce je retrospektívna analýza výsledkov liečby anizometropickej amblyopie pomocou dichoptického tréningu vo virtuálnej realite u dospelých amblyopických pacientov.

Metodika a súbor: Naš súbor tvorilo 84 amblyopických pacientov s anizometropickou amblyopiou s priemerným vekom $33,8 \pm 9,4$ rokov. Pacienti hrali 2-krát týždenne video hru v 3D virtuálnej realite Oculus Rift. Spolu absolvovali 8 dichoptických tréningov, pričom jeden tréning trval 60 minút. Pred a po skončení tréningu sme hodnotili najlepšiu korigovanú zrakovú ostrosť (NKZO).

Diskusia: V celej skupine sme pozorovali zlepšenie NKZO o 0,1 z hodnoty 0,48 na hodnotu 0,58 Sloan tabuľky ($p < 0,05$). 17% pacientov pred tréningom a 31% po vizuálnom tréningu dosiahlo NKZO $\geq 0,9$, pričom 56% ($n = 47$) dospelých pacientov reagovalo na liečbu.

Záver: Naše výsledky naznačujú, že v dospelom mozgu je možné odhaliť určitú mieru neuroplasticity vo vizuálnom kortexe a tým zlepšiť zrakovú ostrosť u amblyopických pacientov aj v dospelosti.

Kľúčové slová: anizometropická amblyopia, vizuálny tréning, virtuálna realita, video hry, dospelý pacient, pleoptika

SUMMARY

VISUAL TRAINING IN VIRTUAL REALITY IN ADULTS PATIENTS WITH ANISOMETROPIC AMBLYOPIA

Purpose: Amblyopia is one of the most common childhood disease. The average prevalence of amblyopia in children is estimated at 2-5 %. It arises during the child development until the age of six, if not treated then, it persists throughout adulthood. The aim of our work is to retrospectively analyze the results of treatment of anisometropic amblyopia using dichoptical training in virtual reality in adult amblyopic patients.

Materials and Methods: Our group consisted of 84 amblyopic patients with anisometropic amblyopia with an average age of 33.8 ± 9.4 years. Patients played a video game twice a week in the Oculus Rift 3D virtual reality. Together they completed 8 visual trainings, with one training lasting 60 minutes. Before and after the training we evaluated the best corrected visual acuity (BCVA).

Discussion: Throughout the group, we observed an improvement of 0.1 BCVA from 0.48 to 0.58 Sloan table ($p < 0.05$). 17% of patients before training and 31% after visual training reached BCVA better or equal to 0.9. The overall response rate was 56% in adult patients ($n = 47$).

Conclusion: Our results suggest that a certain degree of residual neuro-plasticity in the visual cortex can be revealed in the adult brain, thereby improve visual acuity in adult amblyopic patients.

Key words: anisometropic amblyopia, visual training, virtual reality, video games, adult patient, pleoptics

Čes. a slov. Oftal., 76, 2020, No.1, p. 24–28

ÚVOD

Amblyopia je najrozšírenejšie ochorenie detského veku, nazývané tiež „lenivé oko“. Je to funkčné ochorenie definované ako: „vývojová chyba priestorového vizuálneho spracovania, ktorá sa vyskytuje v centrálnej vizuálnej

dráhe” [1]. Najvýraznejšia je strata centrálnej zrakovéj ostrosti v jednom alebo zriedka v oboch očiach. Farbovit, adaptácia na tmú a ostrosť periférneho videnia bývajú v norme [2]. Vzniká počas vývoja dieťaťa, v kritickej perióde do 6. roku života. Morfológicky a funkčne bývajú obidve oči väčšinou v poriadku, ale problém býva v cen-

trálnej interpretácii obrazu v mozgu, pretože oko nebolo dostatočne stimulované počas vývoja v skorom detskom veku. Dôvodom pre zníženú stimuláciu býva najčastejšie rozdielna refrakcia očí, strabizmus a deprivácia stimulu [3].

Priemerná prevalencia amblyopie u detí sa odhaduje na 2-5% [4]. Prevalencia amblyopie v dospelosti závisí od krajiny a od stupňa prevencie ochorenia. Elflein et al. udáva prevalenciu amblyopie 5,6% u 35 - 74 ročnej nemeckej populácii [5]. Na Slovensku, ani v Českej Republike neexistujú súčasné práce o prevalencii amblyopie u dospelých pacientov. Francúzska škola tvrdí, že amblyopia v dospelom veku je len výsledok zlej liečby v mladom veku. Včasná liečba amblyopie v detskom veku je rozhodujúca.

Znížená centrálna zraková ostrosť nedosiahne úroveň dominantného oka ani po úplnej korekcii refrakčnej vady, resp. operácii sivého zákalu alebo strabizmu. Na ďalšie zlepšenie zrakovej ostrosti najčastejšie používame penalizáciu dominantného oka a pleoptické cvičenia. Plastická perióda, alebo hranica maximálnej neuroplasticity vizuálneho kortexu je medzi 6.-8. rokom života. Následne tréning amblyopického oka postupuje pomalšie.

Tak ako u detských pacientov, je prvým krokom v liečbe amblyopie u dospelých pacientov správna korekcia refrakčnej chyby. Mnohí z nich v detskom veku nosili korekciu, následne ju najčastejšie v priebehu puberty nosiť prestali. A ak aj nosia korekciu, málokedy nosia plnú anizometropickú korekciu. Správnou korekciou dochádza aj u dospelých pacientov k zlepšeniu zrakovej ostrosti [6]. U detí je zlatým štandardom v liečbe amblyopie penalizácia zameraná na nútené použitie amblyopického oka [7]. Penalizácia funguje nie len v detskom veku, ale aj u dospelých pacientov. Problémom oklúznej terapie v dospelosti je nespolupráca pacientov, resp. ich neschopnosť nosiť oklúziu [8]. Hranie videohier u dospelých je ďalším krokom v terapii amblyopie, pozitívne výsledky monokulárneho aj binokulárneho tréningu sú toho dôkazom [9,10]. Motivácia v podobe hrania videohry je kľúčová v "compliance" pacientov [11]. Posledným krokom vo vývoji nových pleoptických metód je použitie virtuálnej reality, ktorá umožňuje tzv. plné dichoptické zobrazenie - obid-

ve oči majú z časti odlišný obraz, ide najmä o malé detaily, ktoré sú nutné pre zvládnutie danej hry - a zásadne lepšie 3D zobrazenie. Tento spôsob doteraz nie je u dospelých pacientov dostatočne popísaný.

Súčasný výskum na zvieratách a ľuďoch, ktoré ukazujú zbytkovú plasticitu, pričom pacienti, ktorí stratili videnie dominantného oka aj v staršom veku, sú toho príkladmi [12,13]. Mohlo by to byť dôsledkom demaskovania alebo učenia vyšších oblastí mozgu, ktoré sa učia analyzovať predtým inhibované signály z amblyopického oka [14]. Na základe súčasných vedomostí teda považujeme plastickú periódu iba ako čas maximálnej neurologickej plasticity a s ohľadom na pravidelné prípady pacientov, ktorým sa po strate dominantného oka zlepšila centrálna zraková ostrosť tupozrakého oka, možno až za neobmedzenú [15]. Post-mortem analýzou vizuálneho kortexu u dospelých pacientov sa táto oblasť prejavuje na základe prítomnosti aktivačných neurotransmiterov ako plastická až do 40. roku života. Autori zároveň dodávajú diskrepanciu medzi štrukturálnymi a funkčnými vlastnosťami tejto časti vizuálneho kortexu [16].

Cieľom predkladanej práce je retrospektívna analýza výsledkov liečby amblyopie pomocou dichoptického tréningu vo virtuálnej realite u dospelých s anizometropickou amblyopiou.

METODIKA PRÁCE

Súbor tvorilo 84 amblyopických pacientov s anizometropickou amblyopiou s priemerným vekom $33,8 \pm 9,4$ rokov. Z toho je 60 mužov a 24 žien. Najmladší pacienti mali 18 rokov a najstarší pacienti boli vo veku 53 rokov. Priemerný sférický ekvivalent na amblyopickom oku bol priemerne $+3,04 \pm 0,3$ DSph a neamblyopickom oku bol $+1,37 \pm 0,23$ DSph ($p < 0,05$, Studentov t-test). Pacienti 2-krát týždenne 60 minút hrali video hru (Vivid Vision, USA) v 3D virtuálnej realite Oculus Rift DK2 a HD (Oculus VR, USA).



Obrázok 1. Systém virtuálnej reality (Oculus Rift, USA)

Do štúdie sme zahrnuli pacientov s anizometrickou amblyopiou vo veku 18 rokov a viac, ktorí boli ochotní vykonať vizuálny tréning. Všetci pacienti si tréning financovali sami. Vylučovacím kritériom bol strabizmus, predchádzajúca očná operácia, nepravidelnosti rohovky, opacifikácia očných médií, vrátane katarakty a aktívne ochorenie oka. Všetci pacienti boli informovaní o priebehu klinického skúšania a poskytli písomný informovaný súhlas podľa princípov Helsinskej deklarácie. Výskumná práca bola odsúhlasená Etickou komisiou Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave.

Všetci pacienti absolvovali základné oftalmologické vyšetrenie, zahrňujúce manifestnú a cykloplegickú refrakciu, zakrývaci test, Worthov test, vyšetrenie predného segmentu so štrbinovou lampou, topografické vyšetrenie rohovky u pacientov s vysokým astigmatizmom a vyšetrenie očného pozadia. Najlepšiu korigovanú zrakovú ostrosť (NKZO) sme zmerali pomocou kalibrovaného optotypu s displejom z tekutých kryštálov (LCD CC-X10, Topcon, Japonsko). NKZO sme merali pred a po skončení tréningu vo virtuálnej realite.

Dichoptický vizuálny tréning sme uskutočnili s použitím počítačovej hry Diplopia Game (Vivid Vision, USA), ktorá bola spustená na helme virtuálnej reality Oculus Rift DK2 (Oculus VR, USA). Oculus Rift DK2 bol vybavený displejom AMOLED (uhlopriečka 5,7", rozlíšenie 960 x 1080 pixelov na oko) so zorným poľom 100°, s pridaným akcelerometrom, gyroskopom a magnetometrom pre systém sledovania polohy hlavy (Obrázok 1). Helma VR Oculus Rift bola pripojená k počítačovému systému (Intel i5 3,4 GHz, 8 GB RAM, Nvidia GeForce 970GT 4 GB; MSI, USA). K dispozícii sme mali štyri hry - basketbal (Obrázok 2A), bloková hra (Obrázok 2B),

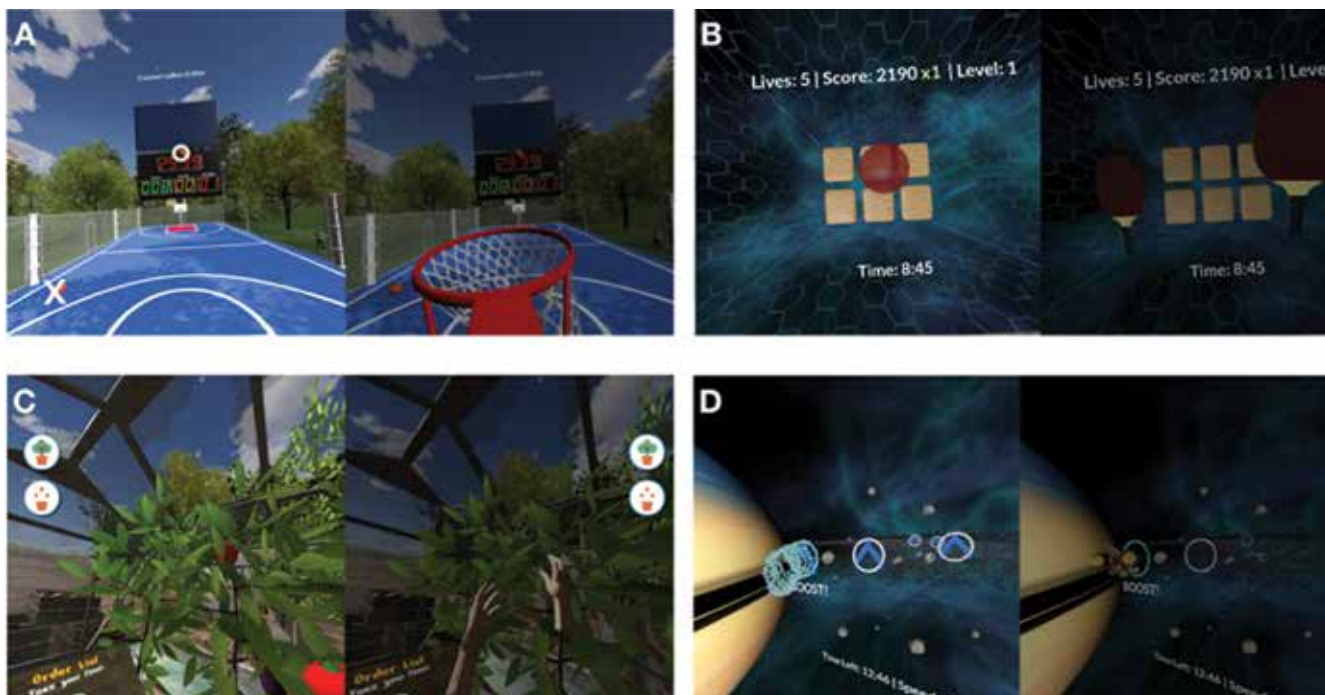
zbieranie zeleniny (Obrázok 2C) a vesmírny let (Obrázok 2D). Všetky hry mali dichoptické nastavenie, v ktorom bola časť zobrazeného obrazu v oboch očiach odlišná.

Jeden cyklus cvičenia obsahoval 8 hodín tréningu, ktoré boli vykonávané dvakrát týždenne. Každé stretnutie zahŕňalo 60 minút tréningu s rôznymi hrami (15-20 minút na hru). NKZO bola testovaná pred prvým a po poslednom tréningu. Pleoptické cvičenia v domácom prostredí neboli obmedzované.

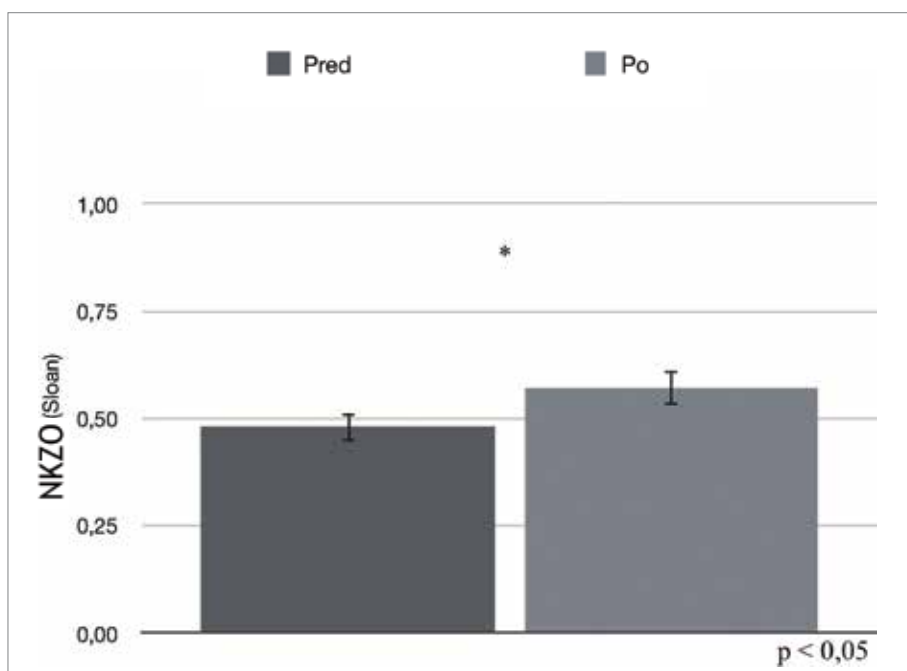
Analýza údajov bola vykonaná pomocou softvéru SPSS verzie 19.0 pre Windows (IBM, Armonk, USA). Normalita distribúcie výberových dát bola hodnotená použitím Shapiro-Wilkovho testu. Dáta neboli normálne distribuované, preto bol na hodnotenie rozdielu NKZO pred a po tréningu použitý Wilcoxonov test. Na koreláciu zmeny zrakové ostrosti ku počiatočnej NKZO sme použili Spearmanov korelačný koeficient. P-hodnota menšia ako 0,05 sa považovala za štatisticky významnú pre všetky testy.

VÝSLEDKY

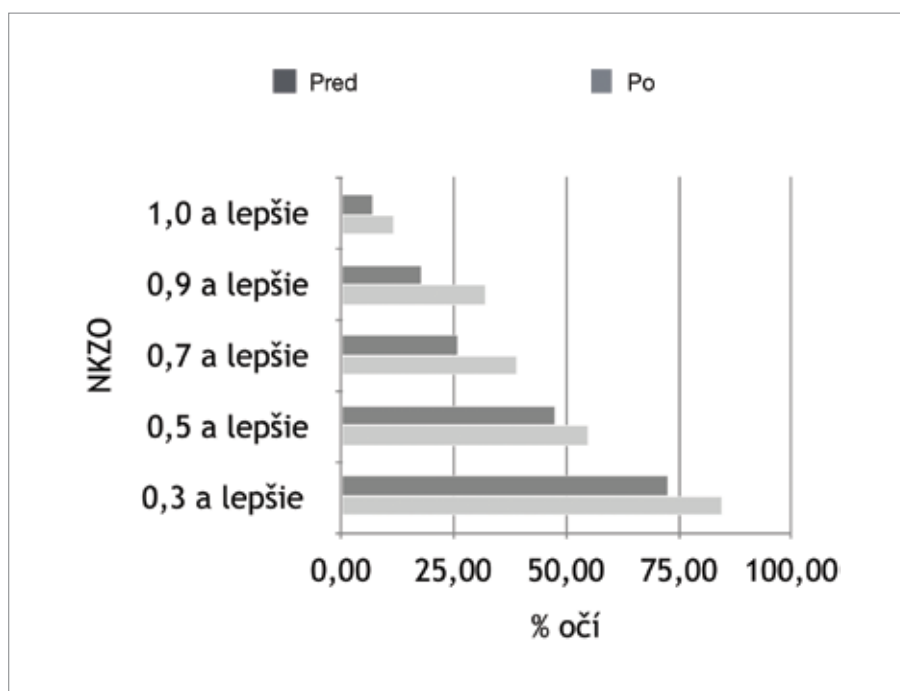
V celej skupine sme pozorovali zlepšenie NKZO o 0,1 z hodnoty 0,48 na hodnotu 0,58 Sloan tabuľky ($p < 0,05$, graf 1). Nezaznamenali sme štatisticky významný rozdiel pri porovnaní zmeny NKZO v porovnaní s vekom pacientov. Celkovo pred tréningom 17% a po tréningu 31% amblyopických očí dosiahlo NKZO viac alebo rovné sa 0,9 (Graf 2), pričom 56% ($n = 47$) dospelých pacientov reagovalo na liečbu zvýšením NKZO. V 37 prípadoch sme nezaznamenali žiadnu zmenu NKZO po tréningu. Nenašli sme koreláciu medzi zmenou NKZO a počiatočnej NKZO, Spearmanov korelačný koeficient



Obrázok 2. Čo pacient vidí vo virtuálnej realite? Lávové a pravé oko majú svoj vlastný displej. Princíp dichoptického videnia spočíva v rozdielnom obraze, alebo časti obrazu medzi očami. V uvedených príkladoch hier - basketbal (obr. 2A), bloková hra (obr. 2B), zbieranie zeleniny (obr. 2C) a vesmírny let (obr. 2D) - vidíme čo vidí dominantné oko vpravo, amblyopické vľavo.



Graf 1. Zlepšenie najlepšej korigovanej zrakovej ostrosti v celom súbore pred a po 8 hodinách tréningu ($p < 0,05$)



Graf 2. Zastúpenie videnia v jednotlivých skupinách podľa najlepšej korigovanej zrakovej ostrosti ($n = 84$)

$\rho = -0,015$, $P = 0,892$. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bolo priemerné zlepšenie odpovede NKZO o 0,16.

DISKUSIA

Amblyopia je ochorenie s prevalenciou okolo 4% u detí a 2% u dospelých. Väčšinou je jednostranná, legislatívne aj

formálne fungujú ľudia s jedným okom normálne. Existuje len niekoľko málo zamestnaní na ktoré potrebujeme dve zdravé oči. Pri traume však existuje až trojnásobne väčšie riziko straty dobrého oka, ak je druhé amblyopické [17]. Prečo teda amblyopiu liečiť? Hlavnou výhodou je zlepšenie najlepšej zrakovej ostrosti a stereoskopického videnia. Zaujímavé je i príležitostné narovnanie škúliaceho oka s dosiahnutím zlepšenej zrakovej ostrosti. Dospelým pacientom,

zvyknutým na fungovanie s jedným okom, všetko, čo môžeme sľúbiť, je vytvorenie “rezervnej pneumatiky” s lepšou schopnosťou videnia pre prípad traumy alebo ochorenia zdravého oka.

V prípade malých detí s anizometrickou amblyopiou je vo väčšine prípadov dostatočné obdobie 16 až 22 týždňov liečby samotnou optickou korekciou na prekonanie potlačenia a vedie k zlepšeniu zrakovkej ostrosti o 2 alebo viac riadkov. U takmer jednej tretiny detských pacientov samotná optická korekcia postačuje na úplné vyriešenie amblyopie [18]. Zlatým štandardom v liečbe je penalizácia dominantného oka. Staršie deti potrebujú približne 120 hodín liečby na zlepšenie o 1 riadok. Nevýhodou tejto liečby je jej ohraničenosť kritickou periódou, čo znamená, že je maximálne účinná do 8. roku života. Aj dospelí pacienti s amblyopiou majú záujem o vyliečenie, alebo aspoň zlepšenie svojho doterajšieho stavu. Tento záujem potvrdzuje aj počet zúčastnených pacientov v našej štúdii.

U dospelých je vedecký dôkaz účinnej liečby amblyopie nedostatočný. V praktickej časti sme spracovali údaje 84 amblyopických pacientov, ktorí podstúpili 8 dichoptických tréningov pomocou Oculus Riftu. V celom súbore pacientov sme zaznamenali zlepšenie NKZO o jeden riadok. V podobných štúdiách s mladšími pacientami sa uvádza, že 10 hodín binokulárneho hrania dichoptickej videohry vedie k zlepšeniu o 1,6 riadku [19]. Použitie antipresívneho binokulárneho pleoptického tréningu môže byť efektívnejšie ako monokulárny pleoptický tréning amblyopie, pretože fyziologicky sa supresia prejavuje iba za binokulárnych podmienok [20]. Treba však zobrať do úvahy, že naša práca

prezentuje výsledky po 8 dichoptických tréningoch a niektorí pacienti si vyžadujú dlhšie trvanie liečby, kým sa dostaví zlepšenie videnia.

V súčasnej retrospektívnej štúdii sme narazili na nekonzistentné používanie rôznych testov na porovnanie 3D videnia (RanDot, Lang, Titmus), ktoré nemožno vzájomne porovnať. Preto udávame výsledky z našej predošlej práce, kde sa priemerná schopnosť 3D videnia zmenila po vizuálnom tréningu v 3D z 263.3 ± 135.1 pred tréningom na 176.7 ± 152.4 uhlových sekúnd po 8 hodinách tréningu. Táto zmena bola štatisticky významná ($p < 0,01$) [21].

Výsledky našej práce poukazujú na možnosť využitia vizuálneho tréningu vo virtuálnej realite v liečbe amblyopie v dospelosti. Naše výsledky naznačujú, že v dospelom mozgu je možné “odhalit” určitú mieru neurálnej plasticity vo vizuálnom kortexe. Z nami získaných výsledkov sa zdá najefektívnejšie cvičenie u stredne závažnej miery poklesu NKZO (Graf 2), korelačnou analýzou sa však nepreukázal signifikantný vzťah. Z doterajších klinických skúseností u pacientov s anizotropickou amblyopiou, ktorí sa po tréningu nezlepšili, predpokladáme vplyv mikrostrabizmu ako negatívneho prognostického faktora. Pleoptický tréning u časti dospelých pacientov s amblyopiou predstavuje možnosť zlepšenia kvality života. V budúcnosti bude potrebné vykonať kontrolovanú klinickú štúdiu a porovnať pleoptický tréning vo virtuálnej realite s konvenčnými pleoptickými cvičeniami.

Limitáciou predkladanej práce je chýbanie dlhodobého pozorovania, ktoré by preukázalo stabilitu získaného výsledku.

LITERATURA

- Diamond, GR., Eggers, HM.:** Textbook of ophthalmology. Vol. 5, Strabismus and pediatric ophthalmology. London, Mosby, 1993, 70 p.
- Divišová, G.:** Strabismus. 2. vyd. Praha, Avicenum, 1990, 312 s..
- Williams, C., Northstone, K., Harrad, RA. et al.:** Amblyopia treatment outcomes after preschool screening v school entry screening: observational data from a prospective cohort study. Br J Ophthalmol, 87 (8); 2003: 988–993.
- Wu, C., Hunter, DG.:** Amblyopia: diagnostic and therapeutic options. Am J Ophthalmol, 141 (1); 2006: 175–184.
- Elfein, HM., Fresenius, S., Lamparter, J. et al.:** The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study. Deutsches Arzteblatt international, 112(19); 2015: 338–344.
- Gao, TY., Anstice, N., Babu, RJ. et al.:** Optical treatment of amblyopia in older children and adults is essential prior to enrolment in a clinical trial. Ophthalmic Physiol Opt., 38(2); 2018:129-143.
- Loudon, SE., Simonsz, HJ.:** The history of the treatment of amblyopia. Strabismus, 13 (2); 2005: 93–106.
- Simonsz-Tóth, B., Joosse, MV., Besch, D.:** Refractive adaptation and efficacy of occlusion therapy in untreated amblyopic patients aged 12 to 40 years. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol., 257(2); 2019: 379-389.
- Li, J., Thompson, B., Deng, D. et al.:** Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. Curr Biol, 23 (8); 2013: 308–309.
- Hess, RF., Babu, RJ., Clavagnier, S. et al.:** The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults: efficacy and compliance. Clin Exp Optom., 97(5); 2014: 389-98.
- Gao, TY., Guo, CX., Babu, RJ. et al.:** Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Functions in Older Children, Teenagers, and Adults With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol., 136(2); 2018: 172–181.
- Rahi, JS., Logan, S., Cortina-Borja, M. et al.:** Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye. Lancet, 360 (9333); 2002: 621–622.
- El Mallah, MK., Chakravart U., Hart, PM.:** Amblyopia: is visual loss permanent? Br J Ophthalmol, 84 (9); 2000: 952–956.
- Restani, L., Cerri, C., Pietrasanta, M. et al.:** Functional masking of deprived eye responses by callosal input during ocular dominance plasticity. Neuron, 64 (5); 2009: 707-18.
- Proscialloy, P., Proscialloy E.:** The accuracy of binocular fixation preference for the diagnosis of strabismic amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 14; 2010: 205–10.
- Siu, CR., Beshara, SP., Jones, DG. et al.:** Development of Glutamatergic Proteins in Human Visual Cortex across the Lifespan. J Neurosci., 37(25); 2017: 6031-6042.
- Tommila, V., Tarkkanen, A.:** Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. Br J Ophthalmol, 65 (8); 1981: 575-7.
- Cotter, SA., Edwards, AR., Wallace, DK. et al.:** Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. Ophthalmology, 113 (6); 2006: 895-903.
- Li, SL., Reynaud, A., Hess, RF. et al.:** Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. J AAPOS, 19 (5); 2015: 401–405.
- Hess, RF., Thompson, B.:** Amblyopia and the binocular approach to its therapy. Vision Res., 114; 2015: 4-16.
- Žiak, P., Holm, A., Halička, J. et al.:** Amblyopia treatment of adults with dichoptic training using the virtual reality oculus rift head mounted display: preliminary results. BMC Ophthalmol, 17 (1); 2017: 105.