

AMBLIOPIA – ETIOPATOGENEZĂ ȘI ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENT

Dr. Simona Sevan¹, Dr. Oana Teodosescu²

¹Clinica Oftalmologica Iris, Cluj-Napoca

²Ambulator Integrat SCBI, Cluj-Napoca

Rezumat

Ambliopia este o anomalie de dezvoltare vizuală în care unul sau ambii ochi nu ating pragul maximal de acuitate vizuală, chiar dacă se prescrie corecție optică. Este o afecțiune cu debut în copilărie, care interesează în majoritatea cazurilor un singur ochi, frecvent detectată tardiv, cu consecințe asupra calității vieții de adult. Screeningul oftalmologic precoce, în primii ani de viață, poate detecta în timp util factorii cu rol patogenetic (strabismul, anizometro-

pia, viciile de refracție mari, nistagmusul, anomalii structurale oculare), permițând intervenția terapeutică precoce pentru recuperarea vizuală. Tratamentul este unul complex (corecție optică, ocluzie, terapie de menținere a acuității vizuale recuperate, chirurgie în cazuri selectate), cu rezultate excelente dacă se acționează în perioada sensibilă pentru recuperarea vizuală (ideal până la vârsta de 7 ani).

Cuvinte cheie: ambliopie, ambliopie funcțională, ambliopie organică, ocluzie, penalizare, învățare perceptuală.

Amblyopia – etiopathogenesis and current treatment options

Abstract

Amblyopia refers to an abnormal development of vision in one or both eyes which do not reach the maximum threshold of visual acuity, despite appropriate optical correction. The onset is in infancy or childhood and the disorder is primarily unilateral; it is frequently detected late, with consequences on the adult quality of life. Timely visual screening, in the first years of life can identify the predisposing risk factors (strabismus, high refractive errors, nystagmus,

structural eye anomalies) in due time to allow the initiation of appropriate treatment for the restoration of visual acuity. The management of amblyopia is fairly complex (optical correction, occlusion, maintenance therapy to preserve the attained level of visual acuity, surgery in selected cases) with excellent results if carried out within the sensitive period for visual recovery (ideally before the age of 7).

Key words: amblyopia, functional amblyopia, organic amblyopia, occlusion, penalization, perceptual learning.

* **Autor corespondent:** Dr. Simona Sevan, Clinica Oftalmologica Iris, Cluj-Napoca, email: sevansimona@yahoo.com

Articol primit în 4.07.2017, acceptat: 21.07.2017, publicat: 31.07.2017

Citare: Sevan S, Teodosescu O. Amblyopia – etiopathogenesis and current treatment options. Journal of School and University Medicine 2017;4(3):37-43

Introducere

Ambliopia reprezintă reducerea unilaterală sau bilaterală a acuității vizuale maxim corectate ce interesează un glob ocular sănătos sau reducerea acuității vizuale în cazul unor anomalii structurale ce interesează globul ocular sau căile optice, dar care nu poate fi atribuită exclusiv acestei anomalii structurale.

Ambliopia afectează, în primul rând, vederea centrală, câmpul vizual periferic fiind aproape întotdeauna neinteresat și poate asocia reducerea sensibilității la contrast și a capacității acomodative în ochiul afectat. Această afecțiune este principala cauză de acuitate vizuală scăzută monolaterală în copilărie, cu o prevalență de 1%-5% în populație [1-5]. Aproape toate tipurile de ambliopie pot fi prevenite sau reversibile prin intervenția terapeutică precoce.

Sistemul vizual este cel mai complex sistem senzorial din corpul uman, dar și cel mai puțin dezvoltat la naștere, când structurile componente ale acestuia sunt prezente, dar imature din punct de vedere anatomic și mai ales funcțional. Perioada critică pentru dezvoltarea sistemului vizual este perioada în care prezența stimulilor luminoși sau vizuali este absolut necesară și cuprinde trei entități:

- Perioada de dezvoltare normală bazată pe stimularea vizuală : debutează la scurt timp după naștere (după primele 10 zile) și se întinde până la vârsta de 6-7 ani. Dacă există stimularea vizuală adecvată, se vor produce modificările evolutive așteptate.
- Perioada susceptibilă la leziuni: se extinde pe tot parcursul primei perioade, până în jurul vârstei de 10 ani. Stimularea vizuală corespunzătoare este necesară pentru a cristaliza conexiunile funcționale existente, iar absența inputului vizual poate determina deficite permanente ale unor aspecte ale vederii.
- Perioada sensibilă pentru recuperare: se întinde până la aproximativ 7 ani. Restaurarea stimulării vizuale în această etapă are potențialul de a remedia acuitatea vizuală. Unele studii arată că, într-o mică măsură, prin procedee de reeducare vizuală, se poate recupera acuitatea vizuală chiar și la vârsta adultă [1].

Mecanismele neurofiziologice care stau la baza ambliopiei sunt amplu studiate, evidențiind alterări importante ale funcției neuronilor sistemului vizual : celulele cortexului vizual primar își pot pierde abilitatea înăscută de a răspunde la stimularea unuia sau ambilor ochi , iar cele care rămân responsive pot prezenta deficiențe funcționale semnificative. Anomaliile apar și la nivelul neuronilor din corpul geniculat lateral.

Clasificare patogenetică

1. Ambliopia funcțională („reală“)

- Ambliopia strabică

Este cea mai frecventă formă de ambliopie și apare secundar deviației oculare constante sau frecvente. Deviațiile constante, nonalternante (mai ales deviațiile în convergență) sunt cel mai frecvent implicate în geneza ambliopiei strabice. Ambliopia strabică este rezultatul interacțiunii inhibitorii sau competitive între neuronii care transmit inputurile de la cei doi ochi, ce determină dominanța cortexului vizual corespunzător ochiului fixator (inhibiția extrinsecă). Scăderea acuității vizuale este generată și de inhibiția intrinsecă, prin stimularea inadecvată a retinei maculare, ce determină hipodezvoltarea structurilor retinocorticale aferente [6-7, 9].

- Ambliopia refractivă: anizometrică și izometrică

Ambliopia anizometrică este a doua ca frecvență și apare când există vicii de refracție inegale la cei doi ochi, care determină o defocusare cronică a imaginii la nivel retinian în ochiul cu viciu de refracție mai mare. Anizotropii moderate în hipermetropie sau astigmatism (1-2 D) pot induce ambliopie. Anizotropiile miopice mici (sub 3 D) nu determină, de obicei, ambliopie, însă miopia mare monolaterală sau anizotropiile de peste -4- -5 D induc adesea ambliopie. Ambliopia anizometrică este însoțită adesea de microstrabism. Copiii cu ambliopie anizometrică par normali vizual, fiind detectați în mod frecvent la vârsta de școlarizare, când prognosticul pentru recuperarea vizuală este nefavorabil.

Ambliopia izometrică evoluează cu reducerea bilaterală a acuității vizuale, secundară unui

viciu de refracție mare, relativ simetric, corectat optic insuficient sau tardiv. Aceasta este rezultatul efectului imaginii neclare de la nivelul retinei ambilor ochi asupra dezvoltării vizuale. Hipermetropia mare (peste +6 D) și miopia forte (peste -10 D) cresc riscul dezvoltării ambliopiei. Astigmatismul mare bilateral poate induce o ambliopie meridională [6].

- Ambliopia din nistagmus

Nistagmusul reprezintă o perturbare a staticii și dinamicii oculare, care se manifestă prin mișcări ritmice și involuntare ale ochilor. Lipsa de focalizare a imaginii, generată de secusele nistagmice ale ochilor, este responsabilă pentru apariția ambliopiei. În nistagmusul care se asociază cu strabism sau cu anomalii organice oculare importante, cele trei cauze de ambliopie se asociază și se potențează reciproc [8].

- Ambliopia ex-anopsia (ambliopia de deprivare)

Ambliopia de deprivare este cauzată de apariția unui obstacol anatomic, în perioada de dezvoltare vizuală sensibilă, care nu permite stimularea adecvată a retinei maculare. Această formă de ambliopie este cea mai rară, dar și cea cu cele mai severe consecințe asupra acuității vizuale și cea mai dificil de tratat. Deprivarea monolaterală determină de obicei o afectare vizuală mai severă comparativ cu deprivarea bilaterală de același grad. Cel mai frecvent este cauzată de cataracta congenitală, în special formele dense, care ocupă peste 3 mm din zona centrală cristaliniană și care determină ambliopii profunde. Cataractele polare mici sau lamelare, care permit o examinare bună a fundului de ochi, pot cauza ambliopii ușoare [9].

Ambliopia de ocluzie este o formă de deprivare vizuală secundară ocluziei excesive, monolaterale. Opacitățile corneene centrale sau ptoza palpebrală pot cauza ambliopie de diverse grade.

2. Ambliopia organică:

Se suspicionează atunci când nu s-au putut evidenția alte cauze care să justifice ambliopia. Se presupune că această formă de ambliopie este generată de microhemoragii retiniene maculare produse la naștere sau de modificări retiniene structurale, inframicroscopice (malorientarea receptorilor retiniene).

În funcție de nivelul acuității vizuale ambliopia este: ușoară (acuitate vizuală =0.3-0.8), medie (acuitate vizuală= 0.1-0.3) și profundă (acuitate vizuală sub 0.1). Cu cât nivelul vizual este mai scăzut și vârsta copilului mai mare, cu atât recuperarea vizuală este mai dificilă, uneori chiar refractară la tratament.

Ambliopia se asociază cu fixație centrală (există un scotom macular, dar direcția vizuală principală a maculei este păstrată) sau excentrică/ excentrată, cu un prognostic nefavorabil în recuperarea vizuală.

Diagnostic

Ambliopia unilaterală este diagnosticată atunci când este detectat un nivel scăzut al acuității vizuale la nivelul unui ochi, diferența de peste două linii între cei doi ochi fiind un criteriu de diagnostic pozitiv. Acuitatea vizuală poate fi măsurată la copii cu vârsta mai mare de 2,5-3 ani cu teste adecvate (imagini, E Snellen). Însă ambliopia poate fi suspiciată și la copilul preverbal, prin aprecierea răspunsului la ocluzie (copilul refuză ocluzia ochiului neafectat) sau prin aprecierea preferinței fixației (fixația nu poate fi inițiată sau menținută) [11-14].

În mod caracteristic, copiii cu ambliopie prezintă fenomenul de "crowding" la testarea acuității vizuale: testele Snellen sau cu imagini sunt mai dificil de recunoscut dacă sunt înconjurate de forme similare, ceea ce face ca acuitatea vizuală morfoscopică (măsurată prin evaluarea simbolurilor agregate) să fie mai mică comparativ cu cea obținută prin prezentarea pe rând a unui test vizual [13].

Conform American Academy of Ophthalmology (AAO), diagnosticul de ambliopie bilaterală este pozitiv dacă acuitatea vizuală corectată este mai mică de 20/50 în oricare ochi (sub vârsta de 3 ani, inclusiv), respectiv sub 20/40 în oricare ochi (la copiii mai mari de 4 ani) [14].

Tratament

Un aspect notabil în corecția ambliopiei îl reprezintă inițierea cât mai timpurie a acesteia. Rata de succes a tratamentului este cu atât mai mare cu cât vârsta copilului este mai mică [15], motiv pentru care subliniem încă o dată necesitatea consultului oftalmologic precoce, înainte de vârsta de 3 ani a copilului,

important pentru a detecta atât prezența ambliopiei cât și a factorilor de risc ai acesteia [16].

Scopul tratamentului este de a obține acuitate vizuală egală a celor doi ochi. Prognosticul recuperării vederii ochiului ambliop este influențat de o serie de factori, între care: momentul instalării stimulului ambliogenic, cauza, severitatea și durata ambliopiei, complianța la tratament.

Managementul ambliopiei este condus în general de către medicul oftalmolog și trebuie individualizat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de vârsta, nivelul acuității vizuale, statusul fizic, psihologic și social al acestuia [14]. Opțiunile terapeutice includ: corecția optică, ocluzia, penalizarea optică/farmacologică, filtrele Bangerter, tratament farmacologic și chirurgical, terapii moderne.

Corecția optică

Primul pas în managementul ambliopiei este corecția corespunzătoare a viciilor de refracție asociate. Studiile arată că simpla corecție optică poate ameliora semnificativ ambliopia anizometrică [17, 18, 19] sau cea refractivă bilaterală [20], dar poate îmbunătăți acuitatea vizuală chiar și în cazul pacienților strabici [21, 22].

În general se prescriu ochelari, preferabil cu lentile de policarbonat (rezistente, ușoare) sau plastic (ușoare), portul acestora fiind în general bine tolerat de copil întrucât îi asigură o vedere mai clară. În anizometriile mari se poate recomanda portul lentilei de contact la ochiul cu viciul de refracție mai mare.

Ocluzia

Ocluzia, considerată de ani mulți gold-standardul în tratamentul ambliopiei, constă în acoperirea ochiului sănătos cu scopul de a stimula utilizarea ochiului mai slab și creșterea performanței vizuale a acestuia. Se pot utiliza de primă intenție plasturi adezivi (care aderă la pielea din jurul ochilor); alte opțiuni posibile, doar ocazional recomandate întrucât sunt mai puțin eficiente, sunt ocluzoarele textile sau de cauciuc purtate peste lentila ochelarului sau lentilele de contact opace.

Ocluzia îmbunătățește acuitatea vizuală a ochiului ambliop dar poate ameliora și poziția ochilor în anumite tipuri de strabism [23, 24].

Cele mai bune rezultate se obțin la copiii sub 7 ani, însă unele studii au demonstrat o creștere a vederii la 47% dintre pacienții cu vârste de 13-17 ani care nu au fost anterior tratați [25].

Numărul de ore de ocluzie (full-time occlusion – întreaga zi sau part-time occlusion – 2-6 ore/zi) și durata totală a tratamentului variază în funcție de gravitatea ambliopiei. În tot timpul acestui tratament pacientul va fi atent monitorizat la anumite intervale de timp stabilite de către medicul oftalmolog întrucât există riscul dezvoltării ambliopiei de ocluzie la ochiul anterior sănătos [26] sau, în anumite situații, al instalării deviației strabice [27].

Nu rare sunt cazurile în care, din diverse motive (durată lungă a tratamentului, inestetic, iritații ale tegumentului periocular) pacienții refuză portul ocluzorului; este extrem de important ca părinții să conștientizeze importanța tratamentului de ocluzie și să facă tot posibilul ca cel mic să accepte acest tratament. De obicei, primele zile sunt cele mai dificile; copilul poate fi antrenat în diferite jocuri sau activități care să-i distragă atenția de la portul ocluzorului. Integrarea într-un grup de copii care efectuează același tratament și participarea colectivă la activități de corectare a ambliopiei poate avea o influență pozitivă asupra copilului și părinților [28].

Penalizarea

Această tehnică funcționează pe baza unui principiu similar ocluziei, și anume reducerea vederii ochiului sănătos prin instilarea de atropină (penalizare farmacologică) sau prescrierea unei supra- sau sub-corecții optice (penalizare optică), ceea ce va permite copilului să folosească preferențial ochiul mai slab.

Penalizarea atropinică a fost utilizată mult timp ca alternativă a ocluziei, însă în ultimii ani s-a impus ca tratament de primă linie a ambliopiei în multe centre medicale. Studii recente au relevat o eficiență similară în cazul ocluziei și al penalizării atropinice în cazul ambliopiilor moderate [29,30]. Instilarea de atropină 1% (antagonist colinergic) determină dilatarea pupilară și reducerea consecutivă a acomodăției ochiului sănătos astfel încât pacientul va fi nevoit să utilizeze ochiul ambliop pentru activitățile de aproape. Există o serie de avantaje ale penalizării, între care: eficacitate dovedită a tratamentului, complianță mai ridicată a pacientului decât în cazul ocluziei, menți-

nera binocularității. Trebuie semnalate însă și potențialele efecte adverse: reducerea temporară a acuității vizuale a ochiului sănătos [31], perioadă mai lungă de recuperare a vederii (comparativ cu ocluzia), fotofobie, iritație conjunctivală, efecte sistemice (uscăciunea tegumentelor și a mucoaselor, delir, febră, tahicardie).

Asocierea penalizării optice cu cea farmacologică nu pare să aducă beneficii suplimentare utilizării penalizării atropinice [31, 32].

Filtrele Bangerter

Filtrele Bangerter sunt folii translucide aplicate pe fața posterioară a lentilei ochelarului în fața ochiului sănătos; există o varietate de densități ale acestora (de la 0,1 la 0,8), ducând la scăderea de diferite grade a acuității vizuale. Portul filtrului poate fi indicat în tratamentul ambliopiilor mici și medii [33] sau ca metodă de întreținere.

Tratamentul farmacologic

Administrarea orală de Levodopa (precursor metabolic al Dopaminei, aceasta din urmă fiind implicată în multiple procese fizologice retiniene) a dus în anumite cazuri la o îmbunătățire temporară a vederii ochiului ambliop [34]. Dopamina influențează proprietățile câmpurilor receptoare retiniene, joncțiunile de tip gap dintre celulele cu conuri și cele cu bastonașe și, mai mult, se găsește în cantități scăzute în retina pacienților cu ambliopie de deprivare [35].

Citicolina (intermediar în biosinteza fosfolipidelor membranare) stimulează sistemul dopaminergic printr-un mecanism similar levodopa. Administrarea acestui agent a dus la o creștere a acuității vizuale și a sensibilității la contrast a ochiului ambliop [36].

Conform unor studii recent utilizarea de levodopa [37] sau citicolina [38] ca adjuvant al ocluziei nu aduce beneficii superioare ocluziei part-time ca unic tratament. Nici unul dintre acești agenți farmacologici nu se utilizează în practica curentă.

Corecția chirurgicală

Trebuie insistat asupra faptului ca nu există modalități chirurgicale de îmbunătățire a acuității vizuale a ochiului ambliop. În cazul ambliopiei strabice, tratamentul chirurgical se adresează corecției

deviației strabice și este de preferat ca acesta să fie instituit după egalizarea vederii celor doi ochi, stabilitatea în timp a rezultatelor postoperatorii fiind mai bună în această situație. În cazul cataractei sau a leucomului corneean, este esențială restabilirea chirurgicală cât mai precoce a transparenței mediilor oculare, urmată ulterior de terapia de dezambliopizare.

După cum a fost menționat mai sus, scopul tratamentului de dezambliopizare este obținerea alternanței spontane a fixației sau a izoacuității. Odată atins acest deziderat, trebuie selectată o modalitate de întreținere a rezultatului astfel obținut întrucât există riscul de recădere a ambliopiei chiar și după câțiva ani de la tratamentul initial [39]; teoretic, după 9-10 ani (încheierea perioadei sensibile pentru recuperarea vederii) riscul de recidivă a ambliopiei este redus, însă vârsta la care acuitatea vizuală este stabilizată diferă de la un individ la altul. Monitorizarea permanentă a pacientului ambliop este obligatorie, Opțiunile terapeutice de întreținere includ: ocluzie part-time, penalizare optică (full-time sau part-time), filtre Bangerter, penalizare atropinică part-time.

Deși perioada critică pentru tratamentul ambliopiei se întinde până în jurul vârstei de 9 ani, studii recente au demonstrat și la adult un grad de plasticitate cerebrală suficientă pentru a permite anumite modificări corticale [40, 41]. Noi modalități terapeutice au fost concepute pentru a îmbunătăți vederea și stereoscopia atât la copil cât și la adult.

Metode moderne de tratament – terapiile comportamentale (behavioural treatment)

- **Învățarea perceptuală (perceptual learning)** se referă la îmbunătățirea unor abilități senzoriale prin repetarea sistematică a acestora. Tratamentul este unul neinvaziv, pacientul fiind poziționat în fața unui computer, cu un ocluzor pe ochiul dominant și este necesară participarea activă și atenția susținută a acestuia pentru rezolvarea unor sarcini vizuale. Mai multe studii (realizate însă pe loturi mici de pacienți) au demonstrat că stimularea vizuală repetată, utilizând anumite imagini determină în timp o ameliorare considerabilă și persistentă a acuității vizuale la adolescenți și adulți [42-44].

- Jocurile video (video gaming) – jocuri electronice în care pacientul (având ochiul sănătos acoperit) interacționează cu o interfață grafică pentru a genera un răspuns vizual pe un ecran; acestea ar putea induce plasticitatea corticală și îmbunătăți funcția vizuală chiar și dincolo de perioada critică de dezvoltare a vederii, după un principiu asemănător învățării perceptuale [45, 46].
- Stimularea magnetică transcraniană – este considerată o metoda sigură, neinvazivă și nedureroasă bazată pe principiul inducției electromagnetice [47]; câmpul magnetic generat de o bobină de sârmă izolată poziționată pe capul pacientului induce un curent electric slab care stimulează anumite arii cerebrale. Studiile, puține la număr, indică o îmbunătățire temporară a acuității vizuale [48] și o posibilă potențare a efectului altor terapii de dezambliopizare [49].

Deși rezultatele noilor metode terapeutice par încurajatoare, sunt necesare informații suplimentare pentru ca acestea să intre în practica medicală curentă [50]. Mijloacele tradiționale (ocluzia, penalizarea) rămân pentru moment standardul în tratamentul ambliopiei.

BIBLIOGRAFIE:

1. Levi DM. Visual processing in amblyopia: human studies. *Strabismus* 2006 Mar;14(1):11-9
2. Aldebasi YH. Prevalence of amblyopia in primary school children in Qassim province, Kingdom of Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015 Jan-Mar;22(1):86-91
3. Fu J, Li SM, Liu LR, et al.; Anyang Childhood Eye Study Group. Prevalence of amblyopia and strabismus in a population of 7th-grade junior high school students in Central China: the Anyang Childhood Eye Study (ACES). *Ophthalmic Epidemiol* 2014 Jun;21(3):197-203
4. Ganekal S, Jhanji V, Liang Y, Dorairaj S. Prevalence and etiology of amblyopia in Southern India: results from screening of school children aged 5-15 years. *Ophthalmic Epidemiol* 2013 Aug;20(4):228-31
5. Oscar A, Cherninkova S, Haykin V, et al. Amblyopia screening in Bulgaria. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51(5):284-8
6. Webber AL, Wood J. Amblyopia: Prevalence, natural history, functional effects and treatment. *Clin Exp Optom* 2005;88:365-375
7. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus:

findings from a population-based study. *Ophthalmology* 2006;113(7):1146-53. Epub 2006 May 3

8. Pai AS, Rose KA, Leone JF, Sharbini S, Burlutsky G, Varma R, Wong TY, Mitchell P. Amblyopia prevalence and risk factors in Australian preschool children. *Ophthalmology*. 2012;119(1):138-44. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.024

9. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology* 2006;113(7):1146-53. Epub 2006 May 3

10. Van Wesemael. Evolution and treatment of amblyopia ex anopsia. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1969;151(2):375-9

11. Pascual M, Huang J, Maguire MG, Kulp MT, Quinn GE, Ciner E, Cyert LA, Orel-Bixler D, Moore B, Ying GS. Vision In Preschoolers (VIP) Study Group. Risk factors for amblyopia in the vision in preschoolers study. *Ophthalmology* 2014;121(3):622-9.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.040

12. Schimmitzek T, Haase W. Efficiency of a video-autorefractometer used as a screening device for amblyogenic factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:710-716

13. Bonneh YS, Sagi D, Polat U. Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Vision Res*. 2007;47(14):1950-62. Epub 2007 May 14

14. AAO Pediatric Ophthalmology/Strabismus PPP Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care. Amblyopia PPP .aao.org 2012

15. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1451-7

16. U.S. Preventive Services Task Force. Vision Screening for Children 1 to 5 Years of Age: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 11-05151-EF-2, January 2011

17. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology* 2006;113:895-903

18. Moseley MJ, Neufeld M, McCarty B, et al. Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22:296-9

19. Taylor K, Powell C, Hatt SR, Stewart C. Interventions for unilateral and bilateral refractive amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;(4):CD005137

20. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Treatment of bilateral refractive amblyopia in children three to less than 10 years of age. *Am J Ophthalmol* 2007;144:487-96

21. Pediatric Eye Disease Investigator Group Writing Committee. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. *Ophthalmology* 2012;119(1):150-8

22. Cotter SA, Foster NC, Holmes JM, et al. Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. *Ophthalmology* 2012;119:150-8

23. Koc F, Ozal H, Yasar H, Firat E. Resolution in partially accommodative esotropia during occlusion treatment for amblyopia. *Eye* 2006;20:325-8

24. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *J AAPOS* 2005;9:542-5
25. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 2005;123(4):437-47
26. Antonio-Santos A1, Vedula SS, Hatt SR, Powell C. Occlusion for stimulus deprivation amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6(2):CD005136
27. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The effect of amblyopia therapy on ocular alignment. *J AAPOS* 2005;9:542-5
28. Wang J. Compliance and patching and atropine amblyopia treatments. *Vision Res* 2015;114:31-40
29. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(7):799-805
30. Cabi C, Sayman Muslubas IB, Aydin Oral AY, Dastan M. Comparison of the efficacies of patching and penalization therapies for the treatment of amblyopia patients. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(3):480-5
31. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Pharmacological plus optical penalization treatment for amblyopia: results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:22-30
32. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of adding a plano lens to atropine for amblyopia. *J AAPOS* 2015;19:42-48
33. The Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial comparing bangerter filters and patching for the treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology* 2010;117:998-1004
34. Yang X, Luo D, Liao M, et al. Efficacy and tolerance of levodopa to treat amblyopia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:19-26
35. Iuvone PM, Tigges M, Fernandes A, et al. Dopamine synthesis and metabolites in rhesus monkey retina: development, aging, and the effects of monocular visual deprivation. *Vis Neurosci* 1989; 2:465-471
36. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, et al. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:307-312
37. Pediatric Eye Disease Investigator Group, Repka MX, Kraker RT, Dean TW, Beck RW, Siatkowski RM, et al. A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children. *Ophthalmology* 2015;122(5):874-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.002
38. Fresina M, Dickmann A, Salerni A, et al. Effect of oral CDP-choline on visual function in young amblyopic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:143-150
39. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment. *J AAPOS* 2004;8:420-8
40. Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci* 2010; 30:361-371
41. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, et al. Brain plasticity and disease: a matter of inhibition. *Neural Plast* 2011; 2011:286073
42. Chen Z, Li J, Liu J, et al. Monocular perceptual learning of contrast detection facilitates binocular combination in adults with anisometric amblyopia. *Sci Rep* 2016; 6:20187
43. Xi J, Jia WL, Feng LX, et al. Perceptual learning improves stereoacuity in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2384-2391
44. Hussain Z, Webb BS, Astle AT, et al. Perceptual learning reduces crowding in amblyopia and in the normal periphery. *J Neurosci* 2012;32:474-480
45. Li RW, Ngo C, Nguyen J, et al. Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS Biol* 2011;9:e1001135.
46. Hussain Z, Astle AT, Webb BS, et al. The challenges of developing a contrast-based video game for treatment of amblyopia. *Front Psychol* 2014;5:1210
47. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-199
48. Thompson B, Mansouri B, Koski L, et al. Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Curr Biol* 2008;18:1067-1071
49. Hess RF, Thompson B. New insights into amblyopia: binocular therapy and noninvasive brain stimulation. *J AAPOS* 2013;17:89-93
50. Vagge A, Nelson LB. Amblyopia update: new treatments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(5):380-6