

LÉČBA ANIZOMETROPICKÉ AMBLYOPIE. SROVNÁNÍ METOD CAM ZRAKOVÉHO STIMULÁTORU A BRS BAREVNÉ REVERZAČNÍ STIMULACE SÍTNICE

SOUHRN

Autoři hodnotí účinnost nové metody barevné šachovnicové reverzační stimulace sítnice (BRS) v léčbě jednostranné anizometropické amblyopie u 157 dětí sledovaných v období 2008–2012 na Dětské oční klinice FN a LF MU v Brně. Hodnotí zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti v souborech dětí s myopickou i hypermetropickou anizometrií a srovnávají efektivitu BRS s běžně užívanou pleoptickou léčebnou metodou pomocí Campbellova zrakového stimulátoru. Metoda BRS dosáhla statisticky významně lepších výsledků v léčbě myopické i hypermetropické anizometropické amblyopie.

Představena originální metoda v léčbě amblyopie vhodná k inovaci současných metod pleoptiky.

Klíčová slova: CAM, amblyopie, anizometropie, barevná reverzační stimulace sítnice BRS

SUMMARY

TREATMENT OF UNILATERAL AMBLYOPIA. COMPARISON OF METHODS CAM AND CRCS COLOR REVERSAL CHECKERBOARD STIMULATION OF RETINA

The authors evaluate the effectiveness of new method – Color Reversal Checkerboard Stimulation of the retina (CRCS) in the treatment of unilateral anisometropic amblyopia in group of total 157 children followed during the period 2008–2012 at the Department of Pediatric Ophthalmology, University Hospital and Masaryk University in Brno. The authors evaluate the improvement in best corrected visual acuity in groups of children with myopic and hyperopic anisometropia and compare the effectiveness of CRCS with a commonly used pleoptic method Campbell visual stimulator.

Authors introduce an original method in the amblyopia treatment suitable to upgrade current methods of pleoptics.

Key words: CAM, amblyopia, anisometropia, color reversal checkerboard stimulation of retina CRCS

Čes. a slov. Oftal., 71, 2015, No. 4, p. 190–194

ÚVOD

Amblyopie stále zůstává, i přes veškerou snahu včasné diagnostiky programem preventivních očních vyšetření, jednou z častých příčin trvalého poklesu vízu po 9. roce věku dítěte. Po tomto věku většinou již prakticky neexistuje možnost terapeuticky zlepšit nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NKZO). Na základě aktuálních statistik má každé 12. dítě ve věku 4 let nezjištěnou oční vadu, jejíž pozdní záchyt může znamenat celoživotní následky (2). Mezi nejčastější příčinou amblyopie patří anizometropie.

K terapii amblyopie se používají dlouhodobě prověřené metody pleoptického cvičení pomocí přístrojů. V posledních letech se na podkladě progrese informačních technologií otevírají nové možnosti stimulace sítnice a zrakové dráhy již v nízkém věku. Tyto pokroky rozšiřují možnosti pleoptických léčebných metod a mohou přispět ke snížení výskytu amblyopie v dětské populaci.

Jednou z původních metod pasivní pleoptiky zůstává léčba Campbellovým zrakovým stimulátorem (CAM). Metodika používá šachovnicové kruhy s postupně se zmenšujícími identickými černobílými šachovými poli. Přístroj obsahuje 7 terčů, z nichž každý terč se otáčí dokola 1 minutu.

Z metody CAM, kdy se střídají identické velikosti polí v identickém čase, vychází originální semiautomatický počítačový program barevné šachovnicové reverzační stimulace sítnice (BRS). Nová metoda vychází ze stimulace sítnice kontrastem, ale místo černo-bílé reverzace používá metoda BRS barev červené a zelené. Dochází tedy ke stimulaci sítnice nikoliv kontrastem jasu, jak je tomu u metody CAM, ale reverzací ostrohranných barevných polí. U amblyopických pacientů lze předpokládat vyšší účinnost stimulací centrální části sítnice barevným stimulem.

Cílem práce je prospektivní zhodnocení účinnosti originální metody BRS v léčbě jednostranné anizometropické amblyopie u dětí a srovnání s metodou CAM.

Varadyová B., Krejčířová I., Autrata R.

Dětská oční klinika, Fakultní nemocnice, Brno, přednosta prof. MUDr. Rudolf Autrata, CSc., MBA

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 12. 6. 2015

Do tisku přijato dne 1. 7. 2015

MUDr. Barbora Varadyová
Dětská oční klinika, PDM, LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: barboravarady@seznam.cz

METODIKA

Ve studii bylo sledováno celkem 157 dětí léčených v letech 2008–2012 na Dětské oční klinice FN a LF MU v Brně. Byla analyzována data získaná prospektivním zpracováním výsledků dvou souborů pacientů. První skupinu pacientů tvořilo 105 dětí s myopickou anizometrií a druhou skupinu tvořilo 52 dětí s hypermetropickou anizometrií. Všechny 157 dětí mělo jednostrannou amblyopii při anizometrii a dobrém vízu druhého oka (NKZO 1.0). Průměrný věk v době zahájení léčby byl 4,7 roku (rozmezí 4–7 roku). Všechny děti souboru měly plnou korekci sférické a cylindrické složky refrakční vady amblyopického oka pomocí brýlí nebo kontaktní čočky či jejich kombinací dle typu a velikosti dioptrické vady. Oba soubory dětských pacientů měly srovnatelné zastoupení dle pohlaví a identický pleoptický léčebný postup (plná korekce refrakční vady, okluzní terapie 6 hodin denně a identickou motivační strategii s opakovanými pohovory). Oba soubory byly dále rozděleny dle užití metody léčby amblyopie do podskupiny pro terapii pleoptickou metodou CAM a podskupiny pro léčbu BRS. Pacienti byli rozděleni do podskupin náhodně a doba trvání pleoptického cvičení byla u všech pacientů dvakrát 1 hodina týdně. Pleoptické cvičení probíhalo na Oddělení pleoptiky a ortoptiky Dětské oční kliniky FN a LF MU Brno a před pleoptickým cvičením byla vždy provedena kontrola vízu. Pleoptické cvičení bylo ukončeno při ustálení vízu amblyopického oka na hodnotě 5/5 bez poklesu po následujících čtyřech kontrolách nebo při dosažení 9 let věku dítěte a/nebo při nezlepšování amblyopie po dobu 3 měsíců.

Barevná šachovnicová reverzační stimulace sítnice (BRS)

Originální semiautomatický počítačový program. Nová metoda vychází ze stimulace sítnice kontrastem v metodě CAM, kdy se střídají identické velikosti polí v identickém čase, ale místo černo-bílé reverzace používá metoda BRS barev červené a zelené. Metoda CAM stimuluje kontrastem jasu, naproti tomu metoda BRS reverzací ostrohranných barevných polí. Pokud je stejná luminance obou barev, je možno odlišit kontrast barvy od kontrastu jasu. Izoluminancí lze ověřit například umístěním jedné použité barvy na jednu polovinu monitoru a současně druhou (komplementární) barvu umístit na zbývající polovinu monitoru. Při současné projekci obou barev pak lze použít běžný luxmetr nebo optimálnější (kalibrovaný) absolutní radiometr k ověření, že obě barevné poloviny monitoru vyzařují stejné množství světelné energie.

Pacient sedí ve vzdálenosti 1,0 metr od monitoru 17". Fixuje centrální značku, kterou lze modifikovat dle počátečního vízu

a věku pacienta velikostí i motivem. Pacient sleduje 1 minutu barevnou červeno-zelenou reverzaci s největšími poli, které se po uplynutí této doby zamění za pole menší. Celkem se za 7 minut prostřídá 7 velikostí šachovnic o různé prostorové frekvenci. Barevná intenzita zůstává po celou dobu stejná. Pro lepší udržení pozornosti dětského pacienta lze v průběhu cvičení, nebo v průběhu celé doby léčby, fixační značku obměňovat. Značku ve formě obrázku lze měnit za jinou, stejně velkou značku. Také lze, stejně jako u CAM metody, stimulaci kdykoli přerušit, znovu spustit a navázat na již dokončenou sérii. Vlnová délka barev je volena tak, aby stimulace co nejlépe kopírovala okrajové barvy spektra a při snížení jasu se pak blížila černé a bílé, jako vyloučení stimulace pouze kontrastem.

Velikost centrální fixační značky

Obrázky v centru monitoru ve čtverci, u kterého je jeho tloušťka (celého znaku) rovna 1/5 jeho výšky tak, aby bylo dodrženo minimum separabile jedné úhlové vteřiny na vzdálenost jednoho metru, z něž pacient sleduje monitor dle vzorce $\text{tg}(1^\circ/3600'') = x / 1.000.000 \mu\text{m}$. $x = 4,84 \mu\text{m}$. Tedy při vízu 1.0 je fixační značka čtverec o straně 5 μm , což by platilo pro stimulaci foveoly. Takto malou značku by bylo velmi obtížné na PC zkonstruovat, pokud bychom chtěli stimulovat samotnou foveolu. Pro stimulaci fovey centralis a perifoveolární krajiny může být tedy fixační značka větší.

Před každým spuštěním programu je provedena manuálně kalibrace monitoru pro důsledné nastavení velikosti čtverců. Je možné nastavení obrázku k centrální fixaci, jejího typu (symbol, obrázek) a velikosti. Barva červená a zelená se amatérskou kalibrací barvy pomocí Nokia testu (www.softcom.cz/eshop/nokia-monitor-test_d8209.html) nastaví tak, aby odpovídala intenzitě shodně na všech dostupných barevných monitorech.

VÝSLEDKY

Průměrná sledovací doba v celém souboru 157 pacientů byla $3,76 \pm 1,45$ roku. Pacienti byli rozděleni do skupin dle typu anizometropie a následně náhodným výběrem dle typu pleoptické metody. Podrobně je rozdělení pacientů uvedeno v tabulce 1.

Výsledky léčby jednostranné amblyopie ve skupině dětí s myopickou anizometrií

105 dětí s myopickou anizometrií léčených pro jednostrannou amblyopii bylo rozděleno na skupinu A (48 dětí

Tab. 1 Rozdělení 157 dětí do skupin dle typu anizometropické amblyopie a použité pleoptické metody.

| Skupina | Počet dětí celkem | Počet dětí léčených metodou CAM | Počet dětí léčených metodou BRS |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Myopická anizometropie | 105 | 48 (skupina A) | 57 (skupina B) |
| Hypermetropická anizometropie | 52 | 24 (skupina C) | 28 (skupina D) |

CAM – Campbellův zrakový stimulator

BRS – Barevná reverzační stimulace sítnice

léčených metodou CAM) a na skupinu B (57 dětí léčených metodou BRS) (viz tab. 1).

Průměrný věk ve skupině dětí s myopickou anizometrií v době zahájení léčby byl $4,7 \pm 2,1$ roků (rozmezí 4–7 roků) a nevykazoval statistickou významnost mezi oběma skupinami (A, B) (tab. 2).

Průměrná doba trvání léčby ve skupině dětí s myopickou anizotropickou amblyopií léčených CAM a BRS byla 9,8 a 10,7 měsíců resp.; Průměrná hodnota sférické refrakční vady v cykloplegii byla v celé skupině 105 dětí s myopickou anizometrií $-7,37$ dsf (rozmezí $-9,0$ až $-4,0$ dsf). Rozdíl průměrných hodnot refrakční vady, iniciální

NKZO a délky trvání léčby nevykazoval statistickou významnost mezi oběma skupinami (A, B) (tab. 2).

Ve skupině A (dětí s myopickou anizotropickou amblyopií léčené CAM) byla před léčbou průměrná iniciální NKZO tupozrakého oka $0,21 \pm 0,19$ (rozmezí 0,1–0,4) a po léčbě byla průměrná finální hodnota NKZO **$0,62 \pm 0,13$** (rozmezí 0,3–0,9) (tab. 2).

Ve skupině B (dětí s myopickou anizometrií léčené BRS) byla před léčbou průměrná úvodní NKZO $0,24 \pm 0,17$ (rozmezí 0,05 až 0,4) a po léčbě byla průměrná finální NKZO zlepšena na **$0,93 \pm 0,11$** (rozmezí 0,6 až 1,0) (tab. 2).

Tab. 2 Výsledky léčby jednostranné amblyopie ve skupině dětí s myopickou anizometrií. Srovnání metody CAM vs. BRS u 105 dětí.

| Parametry: | CAM Skupina A (48 dětí) | BRS Skupina B (57 dětí) | Hodnota P |
|---|--|--|-----------------|
| Refrakce v cykloplegii Sférická vada a.o. průměr ± SD (rozmezí) | $-7,38 \pm 1,83$ (-4,50 až -9,00) | $-7,23 \pm 1,91$ (-4,75 až -8,50) | 0,281 |
| Astigmatismus a.o. průměr ± SD (rozmezí) | $-1,32 \pm 1,14$ (-0,50 až -3,25) | $-1,43 \pm 1,27$ (-0,25 až -3,75) | 0,367 |
| NKZO a.o. před léčbou průměr ± SD (rozmezí) | $0,21 \pm 0,19$ (0,1 - 0,4) | $0,24 \pm 0,17$ (0,05 - 0,4) | 0,415 |
| NKZO a.o. po léčbě průměr ± SD (rozmezí) | $0,62 \pm 0,13$ (0,3 - 0,9) | $0,93 \pm 0,11$ (0,6 - 1,0) | 0,0172 * |
| Věk v době zahájení léčby (roky) průměr ± SD (rozmezí) | $4,8 \pm 2,1$ (4 - 7) | $4,6 \pm 1,9$ (4 - 7) | 0,291 |
| Trvání léčby (měsíce) průměr ± SD (rozmezí) | $9,8 \pm 1,2$ (7 - 14) | $10,7 \pm 1,3$ (7 - 14) | 0,341 |

* P < 0,05 statisticky signifikantní; Studentův T-test

SD - směrodatná odchylka, a.o. – amblyopické oko, CAM – Campbelluv zrakový stimulátor, BRS – barevná reverzační stimulace sítnice, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost.

Tab. 3 Výsledky léčby jednostranné amblyopie ve skupině dětí s hypermetropickou anizometrií. Srovnání metody CAM vs. BRS u 52 dětí.

| | CAM Skupina C (24 dětí) | BRS Skupina D (28 dětí) | Hodnota P |
|---|--|--|------------------|
| Refrakce v cykloplegii Sférická vada a.o. průměr ± SD (rozmezí) | $+3,62 \pm 1,87$ (+1,75 až +5,50) | $+3,78 \pm 1,64$ (+1,75 až +5,75) | 0,419 |
| Astigmatismus a.o. průměr ± SD (rozmezí) | $+1,13 \pm 0,96$ (+0,25 až +2,50) | $+1,21 \pm 0,86$ (+0,50 až +2,25) | 0,306 |
| NKZO a.o. před léčbou průměr ± SD (rozmezí) | $0,13 \pm 0,11$ (0,1 - 0,3) | $0,18 \pm 0,12$ (0,1 - 0,4) | 0,297 |
| NKZO a.o. po léčbě průměr ± SD (rozmezí) | $0,53 \pm 0,22$ (0,3 - 0,7) | $0,89 \pm 0,16$ (0,5 - 1,0) | 0,00197 * |
| Věk v době zahájení léčby (roky) průměr ± SD (rozmezí) | $4,6 \pm 2,3$ (4 - 7) | $4,4 \pm 1,9$ (4 - 7) | 0,331 |
| Trvání léčby (měsíce) průměr ± SD (rozmezí) | $10,2 \pm 1,4$ (7 - 14) | $10,8 \pm 1,6$ (7 - 14) | 0,453 |

* P < 0,05 statisticky signifikantní; Studentův T-test

SD - směrodatná odchylka, a.o. – amblyopické oko, CAM – Campbelluv zrakový stimulátor, BRS – barevná reverzační stimulace sítnice, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost.

Rozdíl průměrných hodnot finální NKZO na konci sledovacího období mezi oběma skupinami (A a B) byl statisticky významný; $p = 0,0172$. Zlepšení průměrné NKZO ve skupině dětí s myopickou anizometrií léčených BRS bylo ve srovnání se skupinou dětí léčených CAM větší (**0,93 vs. 0,62**) (tab. 2).

Výsledky léčby jednostranné amblyopie ve skupině dětí s hypermetropickou anizometrií

52 dětí s hypermetropickou anizometrií léčených pro jednostrannou amblyopii bylo rozděleno na skupinu C (24 dětí léčených metodou CAM) a na skupinu D (28 dětí léčených metodou BRS) (tab. 1).

Průměrný věk ve skupině dětí s hypermetropickou anizometrií v době zahájení léčby byl $4,5 \pm 2,1$ roků (rozmezí 4–7 roků) a nevykazoval statistickou významnost mezi oběma skupinami (C a D) (tab. 3).

Průměrná délka trvání léčby ve skupině dětí s hypermetropickou anizotropickou amblyopií léčených CAM a BRS byla 10,2 a 10,8 měsíců resp.; Průměrná hodnota sférické refrakční vady v cykloplegii byla v celé skupině 52 dětí s hypermetropickou anizometrií $+3,75$ dsf (rozmezí $+1,75$ až $+5,50$ dsf). Rozdíl průměrných hodnot refrakční vady, iniciální NKZO a délky trvání léčby nevykazoval statistickou významnost mezi oběma skupinami (C, D) (tab. 3).

Ve skupině C (dětí s hypermetropickou anizotropickou amblyopií léčené CAM) byla průměrná iniciální NKZO tupozrakého oka $0,13 \pm 0,11$ (rozmezí 0,1–0,3) a po léčbě byla průměrná finální NKZO zlepšena na **$0,53 \pm 0,22$** (rozmezí 0,3 až 0,7) (tab. 3).

Ve skupině D (dětí s hypermetropickou anizometrií léčené BRS) byla před léčbou průměrná úvodní NKZO $0,18 \pm 0,12$ (rozmezí 0,1 až 0,4) a po absolvované léčbě byla průměrná finální NKZO zlepšena na **$0,89 \pm 0,16$** (rozmezí 0,5 až 1,0) (viz tab. 3).

Rozdíl průměrných hodnot finální NKZO na konci sledovacího období mezi oběma skupinami (C a D) byl statisticky významný; $p = 0,00197$. Zlepšení průměrné NKZO ve skupině dětí s hypermetropickou anizotropickou amblyopií léčených BRS bylo ve srovnání se skupinou dětí léčených CAM větší (**0,89 vs. 0,53**) (tab. 3).

DISKUSE

Problém léčby anizotropické amblyopie v první řadě spočívá v její pozdní diagnostice. Anizotropická amblyopie, na rozdíl od např. vizuálně patrné amblyopie u strabismu, je u dětí často zjištěna později. I vysoká refrakční vada tak může zůstat dlouho nepoznána, nekorigována a závažnosti amblyopie může dosáhnout překvapivých stupňů. Studie prokazují korelaci mezi vyšším stupněm anizotropie a vyšší prevalencí a závažností amblyopie (5, 8, 10, 11). Důležité faktory ovlivňující výsledky léčby tupozrakosti představují věk při zjištění vady, věk v době zahájení léčby a NKZO v době zahájení léčby (5, 7). Hussein a kol. (4) stanovili počáteční NKZO amblyopického oka 0,1 nebo horší významným rizikovým faktorem selhání léčby. To poukazuje na fakt, že v podmínkách trvání vysoké amblyopie dochází

k abnormálním binokulárním interakcím a/nebo k vizuálním deprivacím. Choi a Kim (6) poukazují na důležitost spolupráce pacienta a jeho rodiny při léčbě amblyopie. Efekt okluzní terapie byl prokázán mnohými studiemi (1, 11).

Mezi klasické metody pleoptiky patří metoda Campbellova zrakového stimulatoru (CAM). Metoda CAM byla založena na objevu, že neurony mozkové kůry dobře reagují na podélné kontrastní podněty s určitou orientací, pohybující se určitým směrem a rychlostí. Přístroj se skládá z nakloněné desky, na kterou se umísťují kruhové terče s šachovnicí o různé velikosti polí. V původním Campbellově návrhu se jednalo o černo-bílé pruhy, které byly později vyměněny za šachovnice, které lépe stimulují zrakové korové neurony (3). Tato metoda stimuluje centrální i periferní sítnici modalitou změny kontrastu a pohybu.

Nová metoda barevné šachovnicové reverzační stimulace sítnice (BRS) vychází ze stimulace sítnice kontrastem, jako je tomu u metody CAM, ale místo černo-bílé reverzace používá barev červené a zelené. Dochází tedy ke stimulaci sítnice nikoliv kontrastem jasu, jak je tomu u metody CAM, ale reverzací ostrohranných barevných polí. U amblyopických pacientů lze předpokládat vyšší účinnost stimulací centrální části sítnice barevným stimulem.

Obě techniky CAM i BRS stimulují nejnižší etáže systémů vidění. CAM extrémně vysokým pravouhlým kontrastem jasu dráždí parvocelulární dráhu, dále podle velikosti čtverců nejprve dráhu magnocelulární a poté, při zmenšení polí i dráhu parvocelulární, rotačním pohybem pak stimuluje dráhu magnocelulární. BRS stimuluje barevným kontrastem, bez kontrastu jasu, čistě a silně dráhu parvocelulární. To je pravděpodobně hlavním důvodem efektivity tohoto postupu při zvyšování NKZO. Tyto úvahy vychází z rozdělení asociálních oblastí (V3 a výše – vyšší zrakové korové oblasti) a dílem i percepční (retina, corpus geniculatum laterale a vstup do V1 – area 17) a analytické složky (V1 – area 17 a V2 – area 18) na „barvoslepý“ magnocelulární systém (percepce pohybu, nízkého kontrastu a dynamického tvaru) a barvu vnímající parvocelulární systém (vnímání barev a vysokého kontrastu). Parvocelulární dráha odpovídá na modulaci v rozměru zelená/červená. Naproti tomu magnocelulární dráha odpovídá nejlépe na modulaci v rozměru světlo/tma (8).

ZÁVĚR

Nová metoda barevné šachovnicové reverzační stimulace sítnice představuje účinnou léčbu amblyopie. Ve srovnání s pleoptickou metodou Campbellova zrakového stimulatoru účinněji zlepšuje nejlépe korigovanou zrakovou ostrost tupozrakého oka ve skupině dětí s myopickou i hypermetropickou anizometrií. Metodu barevné reverzační stimulace sítnice lze využít k inovaci současných metod pleoptiky.

Supported by grant of the Ministry of Health (IGA), Czech Republic, identification no. NT12110-5/2011 NS 9284 and MH CZ – DRO (FNBr 65269705)

LITERATURA

1. **Clarke, WN., Noel, LP.:** Prognostic indicators for avoiding occlusion therapy in anisometropic amblyopia. *Am Orthop J*, 1990; 40: 57–63.
2. **Gerinec, A.:** *Detská oftalmológia*, Martin, Osveta, 2005, 592 s.
3. **Hromádková, L.:** *Strabismus*, IPVZ, Brno 1995, 2. vydání.
4. **Hussein, MA., Coats, DK., Muthialu, A., et al.:** Risk factors for treatment failure of anisometropic amblyopia. *J AAPOS*. 2004; 8: 429–434.
5. **Chen, P., Chen, J., Tai, M., et al.:** Anisometropic amblyopia treated with spectacle correction alone: possible factors predicting success and time to start patching. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 54–60.
6. **Choi, MY., Kim, YH.:** Clinical analysis of anisometropic amblyopia with monocular vision 0.1 or worse. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2008; 49: 973–978.
7. **Kim, EK., Choi, MY., Kim, YH.:** Clinical analysis of successfully treated amblyopia with anisometropia, strabismus, and combined cause. *J Korean Ophthalmol Soc*, 2008; 49: 303–308.
8. **Koukolík, F.:** *Lidský mozek: Funkční systémy, norma a poruchy*. Portál. Praha: 2002, vydání 2.
9. **Lee, CE., Lee, YC., Lee, SY.:** *Korean J Ophthalmol*. 2010 Aug; 24(4): 225–9.
10. **Leon, A., Donahue, SP., Morrison, DG., et al.:** The age-dependent effect of anisometropia magnitude on anisometropic amblyopia severity. *J AAPOS*, 2008; 12: 150–156.
11. **Pediatric Eye Disease Investigator Group** A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*, 2003; 110: 2075–87.