

微视野生物反馈训练在黄斑疾病低视力康复中的研究进展

宋福艳, 王少蕊, 胡立影, 王林妮, 李志清

引用: 宋福艳, 王少蕊, 胡立影, 等. 微视野生物反馈训练在黄斑疾病低视力康复中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(5): 822-826

基金项目: 白求恩朗沐中青年眼科科研基金 (No. BJ-LM2018005J); 天津市教委科研计划项目 (No. 2017KJ216)

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心

作者简介: 宋福艳, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病与神经眼科。

通讯作者: 李志清, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病与神经眼科. lzhqyk@163.com

收稿日期: 2021-05-26 修回日期: 2022-03-31

摘要

临床工作中, 很多黄斑疾病如年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、Stargardt 病在晚期因新生血管纤维瘢痕化或光感受器、视网膜色素上皮细胞受损形成中心暗点, 从而出现视力下降、固视不稳定甚至旁中心注视, 给患者的生活工作及心理带来很大困扰。长期以来, 我们对该类患者的康复治疗手段有限, 但近年来有不少文献指出, 基于微视野的生物反馈训练有望通过实现大脑皮层可塑性增强神经感觉适应能力, 较程度的利用残余视网膜功能来帮助那些伴中心暗点的低视力人群巩固或建立稳定的中心或旁中心注视, 进而提高视力、阅读速度等视功能。为增进对该康复治疗手段的认识, 本文将主要从微视野生物反馈训练 (microperimetric biofeedback training, MBFT) 机制及方案、优选视网膜位点的选择、在黄斑疾病中的临床应用及前景展开概述。

关键词: 微视野计; 生物反馈训练; 优选视网膜位点; 黄斑疾病; 临床应用

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.25

Research advances of microperimetric biofeedback training for low-vision rehabilitation in macular diseases

Fu-Yan Song, Shao-Rui Wang, Li-Ying Hu, Lin-Ni Wang, Zhi-Qing Li

Foundation items: Dr. Henry Norman Bethune; Lang Mu Young Scientist Ophthalmology Research Foundation (No. BJ-LM2018005J); The Science & Technology Development Fund of

Tianjin Education Commission for Higher Education (No. 2017KJ216)

Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry & Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases; Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Zhi-Qing Li. Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry & Eye Institute; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases; Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin 300384, China. lzhqyk@163.com

Received: 2021-05-26 Accepted: 2022-03-31

Abstract

• In clinical practice, many macular diseases in advanced stages such as age-related macular degeneration (ARMD) and Stargardt disease are manifested reduced visual acuity, unstable and even paracentral fixation resulting from the central scotoma followed by the scarring of neovascular fibres or the impairment of photoreceptors and retinal pigment epithelium, which cause great distress to patients' life, work and psychology. For a long time, there have been limited rehabilitation treatments for such patients. However, recent articles have indicated that biofeedback training by using microperimetry is expected to enhance neurosensory adaptation by achieving cortical plasticity, and makes better use of residual retinal function to help those with low vision associated with central scotoma consolidate or establish stable central or paracentral fixation, thereby improving visual function including visual acuity and reading speed. In order to improve the understanding of this rehabilitation therapy, this article will overview the mechanism and protocol of microperimetric biofeedback training (MBFT), the selection of the preferred retinal locus, the clinical application in macular diseases and its prospects.

• **KEYWORDS:** microperimeter; biofeedback training; preferred retinal locus; macular diseases; clinical application

Citation: Song FY, Wang SR, Hu LY, *et al.* Research advances of microperimetric biofeedback training for low-vision rehabilitation in macular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(5): 822-826

0 引言

黄斑疾病包括年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、高度近视性视网膜病变 (myopic macular disease, MMD)、黄斑裂孔等,已成为低视力人群的主要致病原因。一项流行病学调查表明,1990~2010年,黄斑疾病成为全球范围内继白内障和屈光不正之后的第三大致盲性疾病^[1],可一定程度造成视力下降、阅读速度下降^[2]、空间感知、立体视觉等视功能障碍,而目前治疗(包括药物、激光、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子等)只能延缓病情的活动性进展,而对稳定期视网膜或脉络膜萎缩瘢痕化所致的中心暗点和视功能提升价值有限。虽然助视器等辅助设备可利用残余视力来改善视觉体验,但存在视觉疲劳、不易操作、视野受限等问题,成为了限制其广泛应用的重要因素。而微视生物反馈训练 (microperimetric biofeedback training, MBFT) 是借助新型微视野计通过后天有目的反复训练将视觉系统调整到一个新的功能状态,以促进视网膜-大脑的信息传递,实现视皮层的可塑性,进而改善视力、阅读速度、对比敏感度等视功能^[3]。迄今,MBFT 主要尝试用于各种伴有中心暗点的黄斑疾病^[4]、斜弱视^[5]、眼球震颤^[6]及术后固视稳定性等视功能康复中,并收到良好成效。

1 微视野计的简要介绍

视野是指当双眼向前固视保持不动时,眼睛所能看到的空间范围,是一种基于心理物理学功能性检查,于1856年由 Albrecht von Graefe 引入临床医学^[7],随后经过不断改进发展,静态自动视野检查应运而生。但是这种检查不能准确地评估不稳定和/或非中心固视患者黄斑区的视网膜功能。而后,半自动扫描激光检眼镜^[8]和以微视野计 (microperimetry, MP-1) 为首的全自动视野检查的出现解决了上述问题。其中与传统的视野计相比,微视野计可将眼底成像与视野检查点对点对应,精确测定特定视网膜区域的敏感度、固视性质及固视稳定性,实时自动追踪眼球运动并补偿固视丢失,使其即使在偏心或不稳定固视的情况下仍具有良好的敏感度和可重复性^[9],在临床工作中也得到越来越多的应用。

目前,市场上以 MP-3 (Nidek Technologies, Padova, Italy) 和 MAIA (MAIA, CentreVue, Padova, Italy) 两种微视野计为主。以 MP-3 为例,它是一种可测量中心 45° 视野范围的非静止眼底照相机和内置运动跟踪系统的设备。在测量过程中,红外图像用于运动跟踪,跟踪速率为 30Hz,最大发光刺激为 3193cd/m²^[10],与其前身 MP-1 不同,MP-3 可在 31.5asb 的背景亮度下测量 0~34dB 范围的视网膜灵敏度,最大照明亮度为 10000asb,测量基于标准 Goldmann III 刺激量的 4-2 全阈值阶梯策略 (4mm², 25.7 弧分),固视目标为直径为 1° 的红色圆圈,该检查在昏暗的房间中进行,要求瞳孔直径为 >4mm,这是 MP-3 测量所必需的^[11]。以上是测定黄斑区视网膜功能的基本操作要求。由于微视野计属于心理物理学检查范畴,具有一定的后学习效应,因此至少需要两次重复操作以作出综合性评价。已在多种黄斑疾病及视神经疾病中有相关应用研究比如糖尿病视网膜病变、中心性浆液性视网膜病变、黄斑

前膜等。其中有文献指出,早在视力改变之前,微视野检查便可以检测到视网膜功能的细微变化^[12],这种检查可将视网膜敏感度测试与形态学联系起来,被认为是评估黄斑疾病视网膜敏感性和固视性质的理想工具^[11-14],是预估术后视功能的良好指标^[15],可应用于多种黄斑疾病的早期诊断、随访。

2 MBFT 方案的相关研究

2.1 微视生物反馈的机制

微视野计除具有检测视功能外还可以用于视觉康复,成为又一重大发展应用,其旨在借助微视野计的生物反馈技术通过加强或创造一个优选视网膜位点 (preferred retinal locus, PRL),改善远近视力、阅读速度和视觉体验。其机制目前大多学者认为是借助成人视觉皮层可塑性^[16],通过反复的视觉刺激和后天学习促进视网膜内神经元之间以及视网膜和大脑之间的信息传输,大脑对刺激加工处理水平最高,因此可能支持“重新映射现象” (remapping phenomenon)^[17]。也有学者提出“残余细胞激活理论”来解释视觉恢复训练后皮质重组带来的视野改善^[18],即受损视网膜除坏死光感受器和外层视网膜,还包含残余存活的细胞,以及通过其他旁路途径向相关通路建立联系(例如通过水平或无长突细胞)介导放大、整合视网膜和大脑之间的信息传递。皮质重塑和主观性因素(学习效果、动机、注意力水平等)可能会影响训练效果^[19],该理论已得到相关功能磁共振成像 (fMRI) 和脑电图的证实:黄斑疾病患者与中心凹相对应的视觉皮质发生了重组^[18,20],但对于视觉皮层重塑是如何产生的、不同脑区之间是如何建立联系适应新的固视行为、两眼是如何达到新的平衡来完成视觉任务等问题,尚无统一认识,也是未来需要进一步探讨的内容,以便更好地解释和应用于临床低视力康复治疗。

2.2 优选视网膜位点

2.2.1 优选视网膜位点的定义

视觉系统最基本的眼球运动是注视、追踪和扫视。大多数伴有中心暗点的黄斑疾病患者无法正常利用中心注视完成日常扫视任务,而自发地调动眼动系统适应性的选择周边健康视网膜代替受损中心凹视网膜,来补偿缺失的视觉信息输入,此离散的偏心视网膜区域定义为优选视网膜位点 (preferred retinal locus, PRL) 或假中心凹,其中包含目标图像中心的注视间隔为 20%^[21]。2011 年 Crossland 等^[22]将其归纳为:经过反复特定视觉目标或任务训练后而形成的一个或多个功能性视网膜的特定区域。它与特定任务的视觉目标之间具有重复一致性,也可以用作注意力调度(对特定视网膜区域进行“注意”的能力)和眼动参考,这有助于更好地增进临床交流,建立统一共识。

2.2.2 PRL 位置的选择及影响因素

PRL 指导眼球运动的能力,远比视力和有无暗点与阅读速度、正确阅读率更密切相关^[23],可见 PRL 位置的选择对 MBFT 训练效果的重要性。根据目前的文献报道,PRL 的选择一般需满足以下三个标准^[24]:(1) 具有良好的视网膜敏感度;(2) 不区分视网膜子午线基础上,尽可能接近解剖学中心凹位置;(3) 大多数 PRL 位置选择在中心暗点的上方或者左侧视野。当保持中心视力时,PRL 可以是单一的,而如果暗点

区增加,PRL可变成多个。事实上,暗点直径大于 20° 则60%患者可有多个PRL^[25]。此外,Nilsson等^[26]进行的研究已经描述了在不同的光照条件下和不同视觉任务下使用多个PRL。上方PRL用于全局观察,而左右PRL用于提高字母辨别能力。目前认为,PRL可能不会像黄斑中心凹那么精确,其表现除受到年龄^[27]、疾病类型^[28]、光照条件、阅读习惯影响外,还与最佳矫正视力(BCVA)、暗点的位置及大小^[27]、固视稳定性程度^[29]等因素有关。因此,在为患者选定PRL时需综合考虑以上多种因素,以使训练效果最大化。

2.3 MBFT 分类 MBFT可分为声学生物反馈(acoustic biofeedback)和闪烁刺激生物反馈(luminous biofeedback)。在此之前,操作者先行根据双眼视力、病灶的位置及范围、平时的阅读习惯、微视野检查综合因素确定最佳PRL位置,当患者的目光移近既定视网膜位置时,音乐变得连续或出现光刺激闪烁以提醒患者和操作者;相反,若眼睛偏离目标,音频则变得不连续,或同时光刺激闪烁消失,借此提示患者运动眼球以达到选定区域并保持此位置一定时间的固视^[3],通过几次学习和训练后,逐步掌握训练的节奏和方法。Amore等^[30]将30例晚期ARMD患者随机分为两组进行不同方法训练,训练12wk后,发现两组患者在阅读速度和固视稳定性都有显著改善,而只有闪烁生物反馈训练组表现训练区视网膜敏感度增加。Vingolo等^[16]也有类似发现,支持闪烁生物反馈更能显著训练他们的PRL。但是目前国内外尚缺乏关于两种方法的大样本随机对照研究,来证实两者哪一种更有裨益。国内大部分的医院尚不配备该仪器,对这一类低视力的患者转诊率、失访率高,可能也是其难以开展多中心临床研究的原因之一。

2.4 MBFT 治疗方案 目前MBFT用于黄斑疾病造成的中心暗点患者的治疗方案尚无统一论。多数的研究方案主要是对累及双眼中的较好眼($BCVA \leq 0.3$)进行训练,因为双眼注视主要依赖的是较好的眼睛而不是患者的主导眼决定的^[31]。选择声学生物反馈或闪烁刺激生物反馈模式根据测得的微视野结果选定PRL位置,然后进行每周1~2次,每次10min,共10~12次的康复训练,但具体的训练次数要根据患者每次的随访记录及视功能恢复情况综合考虑确定。视觉康复指标多是以训练前后BCVA、视网膜敏感度、固视性质、阅读速度以及视觉相关生活质量量表为参考。为了更好地探索MBFT对低视力康复的有效性,未来可结合多模式影像或者人工智能技术更全面客观评估视功能水平、设计个性化的训练方案使效果最大化,开拓一种安全无创的新康复治疗手段。

3 MBFT在黄斑疾病中的应用

MBFT是一种新颖而有效的低视力康复治疗方法,越来越引起临床工作者的关注和重视。在各种黄斑疾病中,当传统药物治疗无法进一步改善视功能时,对于双眼黄斑区存在非活动性病灶,微视野计上伴有中心暗点的低视力患者可尝试应用该方法进行康复治疗等,不失为一种合适的选择。

3.1 ARMD ARMD是50岁以上人群视力低下的主要原

因,晚期黄斑萎缩瘢痕引起中心暗点和视力下降,ARMD患者通常会借助其残余视力,通过使用PRL最大程度地减少中心视力下降的影响。Erbezci等^[29]对72例144眼伴中心暗点的ARMD患者的一项回顾性研究中,发现PRL的最常见位置是鼻侧(29.2%),相对于中心暗点位置,34.0%患者PRL在左侧视野中,对MBFT视觉康复策略提供了依据和支持。Sahli等^[28]利用MAIA微视野计对35例伴有中心暗点的低视力患者(其中17例ARMD患者,14例Stargardt病,4例锥体营养不良)进行10次MBFT,比较训练前后视觉康复的有效性,发现训练1mo后患者的固视稳定性、阅读速度和视功能相关生活质量量表的总体评分和近距离活动评分较训练前有显著提高,差异具有统计学意义。因此,MBFT可能是一种非常有潜力的视觉康复治疗手段,可提高晚期ARMD患者视功能。但不同研究之间视功能提升上还存在差异,需要大样本、多中心的前瞻性研究探索其可能性机制及相关影响因素等。

3.2 MMD 病理性近视在长眼轴和后巩膜葡萄肿的不断作用下,会出现不同类型的MMD(myopic macular disease, MMD),如豹纹状眼底、弥漫性或斑片状萎缩、漆裂样纹、近视性脉络膜新生血管等,目前对于MMD导致的中心视力损害尚无有效治疗办法^[32]。Pacella等^[33]对不同黄斑疾病(其中MMD 49眼)进行16次声学生物反馈训练后发现38眼MMD的远视力有明显改善。Vingolo等^[34]一项前瞻性非随机研究,对17例伴中心暗点的MMD患者进行10次MBFT发现,患者的视力、固视稳定性、视网膜敏感度以及视觉诱发电位P100波振幅均较训练前有明显提升。由此可见,MBFT可改善MMD患者视觉功能,并有望成为低视力康复训练的有效干预手段。另一项病例报告中指出1例双眼MMD患者两眼交替进行为期10次的MBFT,随访1a后主导眼仍能保持较好的视网膜敏感度和固视稳定性,但视力、平均视网膜敏感度和阅读速度没有显著变化^[17]。以上不同的研究者得到的结论不完全一致,可能是其训练方法存在部分差异,样本量较少的原因;加上MMD的萎缩范围较广且不规则、平均黄斑区视网膜敏感度较低等因素可能是其差异所在。

3.3 Stargardt病 Stargardt病(STGD)是青少年黄斑变性最常见的形式,通常以常染色体隐性遗传的方式传递,与ABCA4基因突变有关,受这种疾病影响中心视力下降,严重损害日常生活活动^[35]。Verdina等^[36]将12例Stargardt病患者进行连续8wk的MBFT,发现与对照组相比,除视网膜敏感度外,其BCVA、固视稳定性、阅读速度、对比敏感度均较对照组有明显改善,差异有统计学意义;Melillo等^[37]将24例Stargardt病患者1:1随机分为训练组和对照组,比较MBFT后两组在视力、阅读速度和视觉皮层反应等变化,结果显示,与对照组相比,训练组的BCVA、视网膜敏感度和固视稳定性、阅读速度有显著改善;其fMRI显示,与PRL相对应的初级视皮层被激活,有显著结构性改变,表明MBFT可能通过激活残余视觉功能起到代偿作用。另一项研究指出,Stargardt病患者中若残存更多的黄斑结构和视网膜功能则具有更强的初级视皮层激活能力^[38],但由于该病大多累及双眼,发病时间较早,随时间

不断进展,到了晚期萎缩范围较大。若能够早期介入帮助患者形成稳定的固视状态有望改善这一类人群的视觉生活质量。

3.4 黄斑裂孔 黄斑裂孔是指黄斑区神经上皮层的全层缺失,而特发性大黄斑裂孔(idiopathic large macular hole, LMH)是指无明显原因引起的直径大于400 μm 的黄斑裂孔,手术可达到90%以上裂孔闭合率^[39],但仍有不少患者术后视力恢复比预期差。Ueda-Consolvo等^[40]应用MAIA微视野针对9例LMH手术后BCVA恢复不佳的患者行3次MBFT后,发现所有患者改善了BCVA,提高了阅读速度,5例患者固视稳定性得到改善,7例患者二元轮廓椭圆面积改善了63%,其中有8例患者(89%)的PRL位于中心凹鼻侧。此外,Sborgia等^[41]的一项前瞻性、非随机对照研究中对LMH手术闭合的26例均分为训练组和对照组,训练组接受每周3次共12次的MBFT,随访12mo,结果表明只有训练组视力有所改善,视网膜敏感度、固视稳定性有明显改善,且差异有统计学意义。以上研究表明,当黄斑裂孔成功闭合视力恢复仍不佳时,MBFT不失为一种改善黄斑视功能的较好选择,同时它也可作为预估LMH术后视功能恢复的良好指标,但还需要大样本、随机对照的前瞻性研究,以确定其术后视功能变化曲线,确定训练的最佳时间节点。

4 总结与展望

黄斑疾病已成为中老年低视力的重要原因之一,这类患者往往伴有中心暗点,丧失了中心注视的能力,为了更好地完成日常生活工作需要会自发地选择周边健康视网膜形成偏心注视,从而改善视觉状态。但这种固视,前期往往不稳定且形成过程漫长。微视野计可以人为帮助患者选择最佳固视位点,并利用声学或光学生物反馈,指导患者调整眼动系统,由此反复训练通过提高大脑对该视觉目标的注意力,增强大脑-视网膜神经细胞间的信号传递,实现皮质重组,更快更有效地建立稳定固视,进而改善视功能。研究表明,MBFT对伴有中心绝对暗点的低视力患者有较大视觉恢复潜力,有望成为一种新型康复治疗手段,但具体临床应用仍有很多困难需要克服、许多问题值得探索,比如需要患者较长时间来回往返到医院训练,因此对患者的依从性要求较高;此外该训练方法的确切机制、不同疾病中PRL位置的选择与病灶的关系、训练后效果维持时间长短、复视等风险的规避以及如何在不同任务时调动、利用多个PRL形成稳定固视等很多问题上还需要今后进一步的探索研究。

参考文献

- 1 Jonas JB, Bourne RR, White RA, et al. Visual impairment and blindness due to macular diseases globally: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):808-815
- 2 Varma R, Souied EH, Tufail A, et al. Maximum reading speed in patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(4):195-201
- 3 Vingolo EM, Napolitano G, Fragiotta S. Microperimetric biofeedback training: fundamentals, strategies and perspectives. *Front Biosci (Schol Ed)* 2018;10(1):48-64
- 4 Tonti E, Budini M, Vingolo EM. Visuo-acoustic stimulation's role in

- synaptic plasticity: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10783
- 5 Maneschg OA, Barboni MTS, Nagy ZZ, et al. Fixation stability after surgical treatment of strabismus and biofeedback fixation training in amblyopic eyes. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):264
- 6 Daibert-Nido M, Pyatova Y, Markowitz M, et al. Visual outcomes of audio-luminous biofeedback training for a child with idiopathic nystagmus. *Arq Bras Oftalmol* 2021;84(2):179-182
- 7 Johnson CA, Wall M, Thompson HS. A history of perimetry and visual field testing. *Optom Vis Sci* 2011;88(1):8-15
- 8 Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981;28(7):488-492
- 9 Xu LX, Wu ZC, Guymer RH, et al. Investigating the discrepancy between MAIA and MP-1 microperimetry results. *Ophthalmic Physiol Opt* 2021;41(6):1231-1240
- 10 Leisser C, Palkovits S, Hirschsall N, et al. Reproducibility of microperimeter 3 (MP-3) microperimetry in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmic Res* 2020;63(3):302-308
- 11 Igarashi N, Matsuura M, Hashimoto Y, et al. Assessing visual fields in patients with retinitis pigmentosa using a novel microperimeter with eye tracking: the MP-3. *PLoS One* 2016;11(11):e0166666
- 12 Liu HT, Bittencourt MG, Wang JX, et al. Retinal sensitivity is a valuable complementary measurement to visual acuity—a microperimetry study in patients with maculopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(12):2137-2142
- 13 Laishram M, Srikanth K, Rajalakshmi AR, et al. Microperimetry - A new tool for assessing retinal sensitivity in macular diseases. *J Clin Diagn Res* 2017;11(7):8-11
- 14 Palkovits S, Hirschsall N, Georgiev S, et al. Test-retest reproducibility of the microperimeter MP3 with fundus image tracking in healthy subjects and patients with macular disease. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7(1):17
- 15 Wang ZY, Qi Y, Liang XD, et al. MP-3 measurement of retinal sensitivity in macular hole area and its predictive value on visual prognosis. *Int Ophthalmol* 2019;39(9):1987-1994
- 16 Vingolo EM, Salvatore S, Cavarretta S. Low-vision rehabilitation by means of MP-1 biofeedback examination in patients with different macular diseases: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34(2):127-133
- 17 Raman R, Damkondwar D, Neriyanuri S, et al. Microperimetry biofeedback training in a patient with bilateral myopic macular degeneration with central scotoma. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(6):534-536
- 18 Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, et al. Vision restoration after brain and Retina damage: the "residual vision activation theory". *Prog Brain Res* 2011;192:199-262
- 19 Vingolo EM, Salvatore S, Limoli PG. MP-1 biofeedback; luminous pattern stimulus versus acoustic biofeedback in age related macular degeneration (AMD). *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013;38(1):11-16
- 20 Turco S, Albamonte E, Ricci D, et al. Bernhard Sabel and 'residual vision activation theory': a history spanning three decades. *Multisens Res* 2015;28(3-4):309-330
- 21 Whittaker SG, Budd J, Cummings RW. Eccentric fixation with macular scotoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(2):268-278
- 22 Crossland MD, Engel SA, Legge GE. The preferred retinal locus in macular disease: toward a consensus definition. *Retina* 2011;31(10):2109-2114

23 Schuchard RA. Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):303-312

24 Morales MU, Saker S, Wilde C, et al. Biofeedback fixation training method for improving eccentric vision in patients with loss of foveal function secondary to different maculopathies. *Int Ophthalmol* 2020;40(2):305-312

25 Crossland MD, Culham LE, Kabanarou SA, et al. Preferred retinal locus development in patients with macular disease. *Ophthalmology* 2005;112(9):1579-1585

26 Nilsson UL, Frennesson C, Nilsson SEG. Patients with AMD and a large absolute central scotoma can be trained successfully to use eccentric viewing, as demonstrated in a scanning laser ophthalmoscope. *Vision Res* 2003;43(16):1777-1787

27 Ratra D, Gopalakrishnan S, Dalan D, et al. Visual rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in individuals with central scotoma. *Clin Exp Optom* 2019;102(2):172-179

28 Sahli E, Altinbay D, Bingol Kiziltunc P, et al. Effectiveness of low vision rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in patients with central scotoma. *Curr Eye Res* 2021;46(5):731-738

29 Erbezci M, Ozturk T. Preferred retinal locus locations in age-related macular degeneration. *Retina* 2018;38(12):2372-2378

30 Amore FM, Paliotta S, Silvestri V, et al. Biofeedback stimulation in patients with age-related macular degeneration: comparison between 2 different methods. *Can J Ophthalmol* 2013;48(5):431-437

31 Crossland MD, Culham LE, Rubin GS. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24(4):327-333

32 Yokoi T, Ohno - Matsui K. Diagnosis and treatment of myopic

maculopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(6):415-421

33 Pacella E, Pacella F, Mazzeo F, et al. Effectiveness of vision rehabilitation treatment through MP-1 microperimeter in patients with visual loss due to macular disease. *Clin Ter* 2012;163(6):423-428

34 Vingolo EM, Salvatore S, Domanico D, et al. Visual rehabilitation in patients with myopic maculopathy: our experience. *Can J Ophthalmol* 2013;48(5):438-442

35 Strauss RW, Ho A, Muñoz B, et al. The natural history of the progression of atrophy secondary to stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar report no. 1. *Ophthalmology* 2016;123(4):817-828

36 Verdina T, Giacomelli G, Sodi A, et al. Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(5):723-731

37 Melillo P, Prinster A, di Iorio V, et al. Biofeedback rehabilitation and visual cortex response in Stargardt's disease: a randomized controlled trial. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(6):6

38 Melillo P, Prinster A, di Iorio V, et al. Visual cortex activation in patients with stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(3):1503-1511

39 Gu CF, Qiu QH. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(6):1041-1049

40 Ueda - Consolvo T, Otsuka M, Hayashi Y, et al. Microperimetric biofeedback training improved visual acuity after successful macular hole surgery. *J Ophthalmol* 2015;2015:572942

41 Sborgia G, Niro A, Tritto T, et al. Microperimetric biofeedback training after successful inverted flap technique for large macular hole. *J Clin Med* 2020;9(2):556