

Restauratieve functietraining bij cerebrale blindheid: hoognodig of overbodig?

DOUWE BERGSMA EN GERJAN VAN DER WILDT

Cerebrale blindheid verwijst naar het blind zijn in delen van het gezichtsveld als gevolg van niet-aangeboren hersenschade, waarvan een CVA (herseninfectie of hersenbloeding) de voornaamste oorzaak vormt. Bijna de helft van de cortex is verbonden met het visuele systeem waardoor een CVA al snel tot een visueel defect leidt. Visuele velddefecten kunnen enorm beperkend zijn en daarom wordt er reeds sinds de jaren 80 gezocht naar methoden om deze beperkingen tegen te gaan. Eén van die methoden betreft het (zoveel mogelijk) herstellen van het gezichtsvelddefect zelf, ofwel Visuele Veld Vergroting (VVV). In dit artikel beschrijven we de studie die we de afgelopen jaren hebben uitgevoerd in het kader van het falsifiëren of verifiëren van die methode.

Een CVA komt in Nederland zo'n 30.000 keer per jaar voor. Van alle CVA's leidt circa 30% tot een visueel defect (Zihl, 2000a) waarvan 75% een visueel velddefect vormt (Zihl, 2000b). In combinatie met de mortaliteit na een CVA (circa 30%) en de prognose bij een chronisch CVA (gemiddelde overlevingsduur vier jaar) betekent dit dat er op elk moment meer dan 20.000 personen in Nederland zijn met een dergelijk defect. De gezichtsvelddefecten

worden vastgesteld met behulp van een perimeter. Hiermee worden lichtstimuli aangeboden waarmee kan worden bepaald waar de grens van waarneming ligt (dynamische perimetrie) of hoe 'diep' een gezichtsvelddefect is (statische perimetrie). Voor ons onderzoek maken we veelal gebruik van dynamische perimetrie om de omvang van absolute defecten te bepalen (zie bijvoorbeeld figuur 3). Visuele velddefecten kunnen enorm beperkend zijn: er kunnen problemen optreden met betrekking tot mobiliteit, lezen, autorijden, tv-kijken, pc-gebruik, verkeersdeelname, objecten herkennen en vinden, sporten en recreëren, persoonlijke administratie beheren, etcetera. We houden ons in Utrecht al enige tijd bezig met onder-

zoek om na te gaan of het mogelijk is het gezichtsveld te herstellen door visuele training. Dat dit mogelijk is, lijkt te volgen uit diverse studies die dit effect beschrijven (o.a. Bergsma & Van der Wildt, 2008; Mueller et al., 2007; Julkunen et al., 2003; Kasten et al., 2006; 2000; 1998; 1999; Poggel 2001; Sabel et al. 2006; 2005; 2000; Werth & Moehrenschrager, 1999; Van der Wildt & Bergsma, 1997; Zihl 1985; 1981; 1979). Er zijn echter ook onderzoekers die twijfelen aan deze vorm van behandeling (Roth 2009; Horton 2005a; 2005b; Plant 2005; Reinhard et al. 2005; Balliet et al. 1985). Ook blijkt uit de artikelen van Bouwmeester et al. (2007) en Pelak et al. (2007) dat de meeste studies een matige interne validiteit bezitten en geen methodologische standaard hanteren. Hierdoor bestaat er bepaald geen consensus over de vraag of VVV door training daadwerkelijk mogelijk is.

Behandelvarianten

De meest basale vraag in onze studie is dus: is het mogelijk om gezichtsvelddefecten zoals hemianopsie (halfzijdige blindheid) op stoornisniveau te behandelen? Hemianopsie betreft uitval van de linker- of rechterhelft van het gezichtsveld door een hersenbeschadiging, niet door een oogbeschadiging. Hierdoor is de halfzijdige blindheid aanwezig in zowel het

Drs. D.P. Bergsma, neuropsycholoog, Universiteit Utrecht, Helmholtz Instituut, d.p.bergsma@uu.nl; dr. G.J. van der Wildt, klinisch fysicus, Universiteit Utrecht, Helmholtz Instituut, g.j.vanderwildt@uu.nl

rechter- als het linkeroog. Er bestaan drie behandelvarianten: compensatie (effectiever rondkijken met het overgebleven, gezonde gezichtsveld; op beperkingniveau), restauratie (het terugdringen van het defect zelf; op stoornisniveau) en adaptatie (het aanmeten van prismabridlen, op beperkingniveau). Compensatie is het meest succesvol, prisma's worden maar zelden naar tevredenheid aangemeten. Over de restauratiemethode is echter nogal wat discussie gaande: is die methode nou effectief of niet? Zoals gezegd beschrijven we in dit artikel de studie die we de afgelopen jaren hebben uitgevoerd naar het falsifiëren dan wel het verifiëren van de restauratiemethode. Drie belangrijke uitkomsten van dit onderzoek zijn:

- 1 de diverse perimetriemethoden die voorhanden zijn, verschillen in de mate waarin zij *relatieve* velddefecten kunnen detecteren;
- 2 30-40% van de patiënten verbetert na training significant op verscheidene, niet-getrainde maar gerelateerde taken zoals kleur- en vormperceptie, lezen en autorijden in een simulator;
- 3 er zijn aanwijzingen dat de visuele veldvergroting gebaseerd is op een residuele *restcapaciteit*, ofwel gespaard gebleven neuronen.

Perimetrie

Perimetrieuitkomsten moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, want verschillende perimetriemethoden kunnen onderling afwijken in de gemeten gezichtsvelden. De ene methode kan relatieve defecten 'beoordelen' als absolute defecten, terwijl een andere methode ze herkent als relatief defect met weinig 'defectdiepte', en weer een andere als relatief defect met ernstige 'defectdiepte'. Hierdoor kan het ook gebeuren dat een veldvergroting na training door de

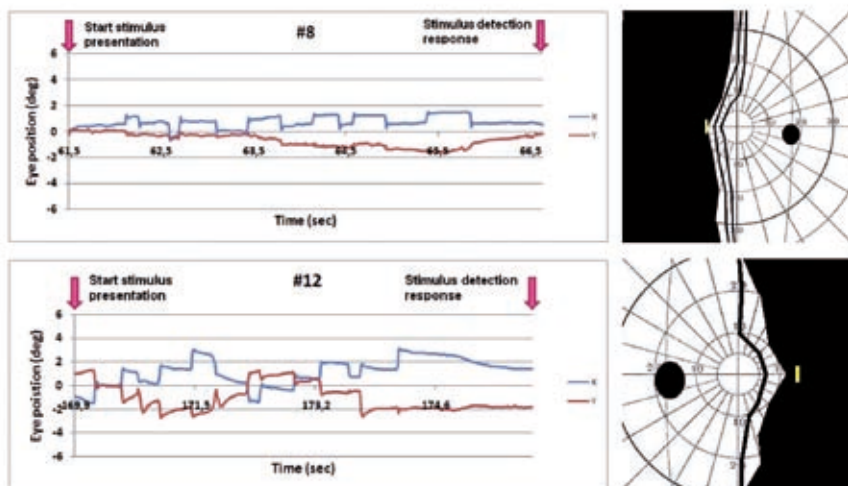
ene methode wel en door de andere methode niet wordt onderkend. Door deze verschillen zijn interessante discussies ontstaan rond de vraag of de restauratietraining wel of niet werkzaam is. Het is goed mogelijk, dat in een relatief velddefect niet alle stimuli kunnen worden gedetecteerd. Het gaat hier immers om een deel van het gezichtsveld, dat door hersenbeschadiging verminderd functioneert. Met andere woorden, alhoewel verschillende perimetriemethoden waarschijnlijk dezelfde uitslag laten zien zodra ze worden toegepast bij gezonde personen met onaangestaste gezichtsvelden, kunnen ze verschillende uitslagen hebben wanneer het gezichtsveld bijvoorbeeld door een CVA is aangedaan. Als een teststimulus zeer saillant is (groot, veel licht, lange stimulusduur en/of bewegend), dan bestaat de kans dat die stimulus wordt gedetecteerd in een bepaald gebied, terwijl op diezelfde locatie een niet-saillante stimulus (klein, zwak, kortdurend en/of gestabiliseerd) niet wordt gedetecteerd. Dat betekent echter niet dat één van de twee 'gelijk' heeft en de andere niet.

Oogbewegingen?

Doordat verschillen in perimetrieuitslagen vaker werden gerapporteerd, ontstond de vraag of er bij de 'effectieve' trainingen wellicht sprake is van contaminerende oogbewegingen die verklaarden waarom er in sommige gevallen veldvergroting werd gevonden. Immers, als men de ogen naar één zijde beweegt, 'vergroot' men aan die zijde het gezichtsveld. Een aantal onderzoekers hebben dit onderzocht. Kasten et al. (2006) rapporteren dat er geen significante correlatie bestaat tussen de gemeten oogstanden en de gevonden perimetriewaarden. Dat betekent dat er niet naar de gepresenteerde stimuli werd gekeken tijdens de

perimetrie. Roth et al. (2009) vinden dat patiënten na training minder stabiel worden in hun centrale oogfixatie, die nodig is om betrouwbaar gezichtsvelden te meten. Overigens sluiten beide uitkomsten elkaar niet uit, maar ze leggen een verschillende nadruk. In ons eigen onderzoek hebben we de oogstanden tijdens perimetrie op een andere manier behandeld. In plaats van de correlatie te berekenen tussen de oogstanden en de stimuluslocaties hebben we ze gemeten gedurende de gehele perimetriesessie. Achteraf werden die delen van de registratie geïsoleerd waarin de stimulus werd aangeboden. Vervolgens werd bij elke stimulusaanbieding bepaald of de ogen wel op het centrale fixatiepunt gericht waren. Hierbij werd een marge van 2° naar beide zijden toegestaan, aangezien we hebben geconstateerd dat patiënten met gezichtsvelddefecten hun fixatie binnen die marge weten te houden. Dat houdt tevens in, dat uitbreidingen tot 2° *niet* als trainingseffect worden beschouwd. Het gezichtsveld wordt vervolgens gereconstrueerd op basis van de perimetrieregistraties die tijdens adequate fixaties plaatsvonden. Op deze wijze vinden we nog steeds significante gezichtsvelduitbreiding bij ongeveer driekwart van de getrainde personen. Figuur 1a geeft een voorbeeld van een adequate fixatie met bijbehorende perimetriemeting. Figuur 1b doet hetzelfde voor een foutieve fixatie.

Data zoals we laten zien in figuur 1b worden dus *niet* gebruikt voor de reconstructie van het gezichtsveld. Fixatiefouten kunnen optreden door saccades (oogsprongen, een oogbeweging naar een nieuw fixatiepunt). Deze oogsprongen maken we bijvoorbeeld veelvuldig tijdens het lezen, maar ook bij het bekijken van foto's of scènes. Daarnaast kunnen er ook fixatiefouten optreden door een parafoveale fixatie



Figuur 1a (boven): adequate fixatie (links) en bijbehorende gezichtsveldmeting (rechts).

Figuur 1b (onder): foute fixatie (links) en bijbehorende gezichtsveldmeting (rechts).

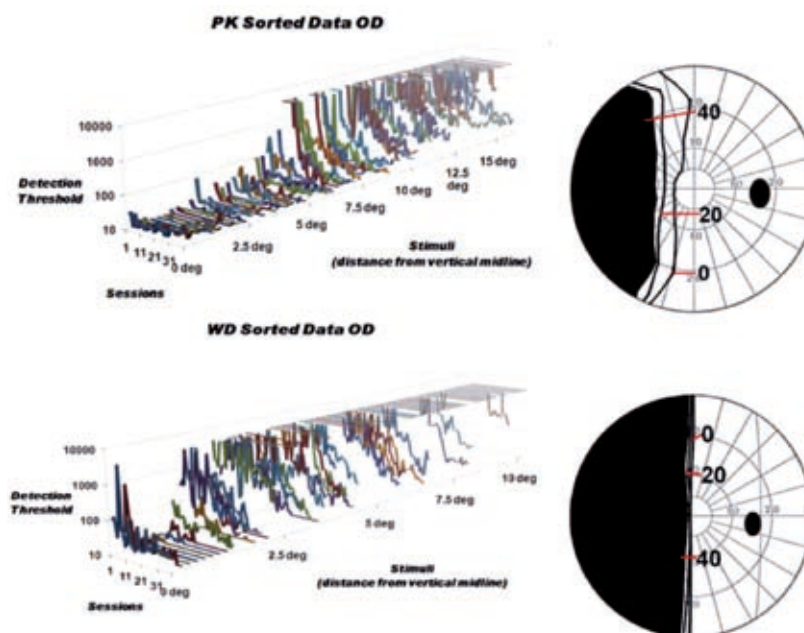
die zich zou kunnen ontwikkelen tijdens de training. Parafoveale fixatie betekent dat het retinale beeld van het fixatiepunt zich vlak naast het centrum van het gezichtsveld, de fovea bevindt, ofwel iemand richt de blik net naast het fixatiepunt. Om dit te ondervangen wordt in de eerste sessie de positie van de blinde vlek als vast punt op de retina geplot (gemeten) en tijdens alle verdere perimetriesessies wordt getest of de blinde vlek verschoven is (er wordt een kleine stimulus in de blinde vlek aangeboden) als indicator voor verschoven fixatie. Een dergelijke indicatie wordt gebruikt om patiënten te plekke te kunnen corrigeren, wat een enkele keer nodig is. Nu we over een betrouwbare perimetriemethode beschikken waarin oogbewegingen kunnen worden uitgesloten, heeft het zin om verder na te gaan hoe de veldvergroting tot stand komt en in hoeverre er sprake is van transfereffecten naar niet-getrainde maar gerelateerde taken.

Graduele groei

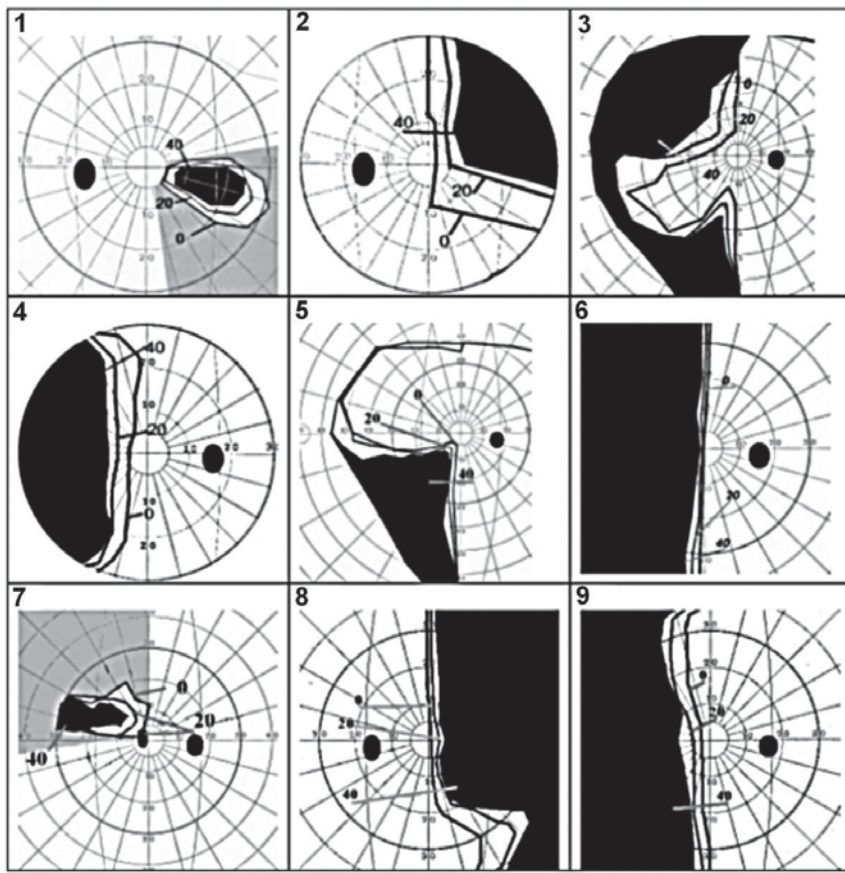
In figuur 2 wordt van elke afzonderlijke stimulus het detectiedrempelverloop gedurende de training weergegeven. De stimuli worden bij elke

sessie op vaste locaties aangeboden. Te zien is hoe de detectiedrempels van verscheidene stimuli dalen tijdens training. Ook is zichtbaar hoe de stimulus eerst een aantal sessies niet wordt gedetecteerd (weergegeven met een waarde boven de 1000 apostilb¹, de maximale luminantie van een

Goldmann stimulus). Als na verloop van tijd de stimulus wordt gedetecteerd, gaat de drempel snel omlaag. Het moment (sessie) tijdens training waarop dat gebeurt, blijkt afhankelijk te zijn van hoe ver de stimulus in het oorspronkelijke defect ligt. Hoe groter de afstand van de stimuluslocatie ten opzichte van de oorspronkelijke visuele veldgrens, hoe meer trainingssessies er nodig zijn om die stimulus te detecteren. Hieruit volgt dat de visuele veldgrens steeds verder de periferie inschuift, naarmate er meer is getraind. Dit is te zien wanneer (meerdere) periodieke gezichtsveldmetingen worden uitgevoerd gedurende de training. Hieruit blijkt dat de gezichtsveldgrens tijdens de training gadeel verschuift in de richting van het defect (zie figuur 2). De mate waarin dit gebeurt varieert sterk tussen patiënten (Bergsma & Van der Wildt, in druk). Zo is in figuur 2 te zien hoe bij geringe excentriciteit al geen detectie meer optreedt bij subject wd.



Figuur 2 Links: detectiedrempels van alle stimuli, gesorteerd op afstand van de oorspronkelijke gezichtsveldgrens. Stimuli die verder weg liggen, hebben meer sessies nodig om gedetecteerd te worden dan stimuli die dicht bij de verticale middenlijn liggen. Rechts: het bijbehorende gezichtsveld. Weergegeven zijn de resultaten van twee patiënten. De onderste figuur is van iemand zonder noemenswaardig trainingseffect. Detectiedrempel is weergegeven in apostilbs.



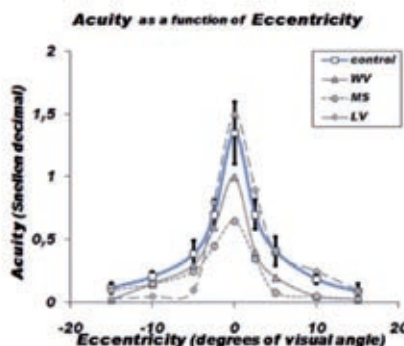
Figuur 3 Voorbeelden van de graduele groei van het gezichtsveld na visuele-detectietraining.

Bij ongeveer driekwart van de patiënten in onze studie wordt met de perimeter een gedeeltelijk herstel van het gezichtsveld gevonden. Bij herhaalde gezichtsveldmetingen blijkt de grens tussen het blinde en het ziende deel met 2°-12° op te schuiven in de richting van het defect. Figuur 3 geeft een aantal voorbeelden van het gradueel opschuiven van de grens na visuele-detectietraining. Weergegeven zijn de grenzen, gemeten voorafgaand aan de training ('0'), tijdens de training ('20') en na de training ('40').

Transfereffecten naar niet-getrainde taken

Voor het maatschappelijk belang van een visuele training, zoals hier beschreven, is het belangrijk dat de gezichtsveldtoename ook bruikbaar

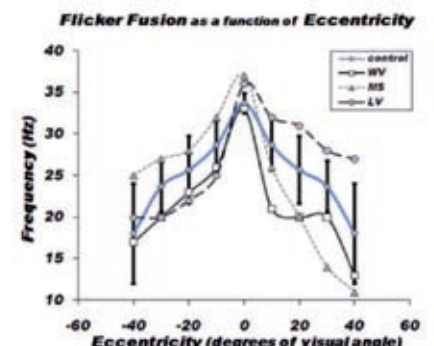
is in het dagelijks leven. Om dit na te gaan, hebben we verschillende experimenten uitgevoerd waarin de kwaliteit en de bruikbaarheid van het door training 'herwonnen' deel van het gezichtsveld in ADL-situaties werd bestudeerd.



Figuur 4a (links) Gezichtscherpte als functie van excentriciteit.

Om te beginnen hebben we gekeken naar centrale en perifere gezichtsscherpte in de getrainde gebieden, als kwalificatie van de spatiole eigenschappen van het getrainde gebied, en hoe deze zich verhoudt tot de gezichtsscherpte in het gezonde, niet-aangedane gezichtsveld. Tevens vergeleken we de waarden met metingen van controlepersonen. Gezichtscherpte werd gemeten met Landolt-C-ringen. De hierbij gevonden waarden bleken vergelijkbaar met de controlewaarden (zie figuur 4a). Hetzelfde kon worden gezegd van de maat *Critical Flicker Fusion* (ccf: de hoogste frequentie waarop je een stimulus nog ziet knipperen), een maat om de temporele eigenschappen van het veld te kwalificeren (zie figuur 4b). In de grafieken is tevens goed te zien dat er wel sprake is van asymmetrie bij de patiënten, met name bij cff. (Bergsma & Van der Wildt, 2008).

Ten tweede zijn we nagegaan of kleur- en vormwaarneming in de getrainde velden verbetert na training. We hebben hiervoor getrainde personen gemeten (40 sessies van een uur training met alleen witte, cirkelvormige stimuli) terwijl we voor en na training kleur- en vormperceptie hebben gemeten. De responsies van de patiënten werden toegekend aan één van vier mogelijke categorieën:



Figuur 4b (rechts) cff als functie van excentriciteit.

- 1 recognitie (herkennen vorm én kleur);
- 2 pseudo-recognitie (herkennen vorm óf kleur);
- 3 detectie (iets zien, maar niet kunnen zeggen wat);
- 4 geen detectie (niets zien).

Het bleek dat een groot deel van de patiënten significant verbeterde in kleur- en vormperceptie doordat stimuli tijdens de training een of twee categorieën ‘opschuiven’. Er zijn zelfs gevallen waarin er vóór de training in bepaalde delen van het visuele veld niets werd gedetecteerd en na de training alles werd gezien en herkend.

Ten derde hebben we onderzocht of minder basale, visueel gerelateerde cognitieve functies ook verbeteren na training. De eerste en meest gebruikte maat daarvoor is *lezen*. We lieten personen voor en na training gestandaardiseerde teksten lezen. Bij meer dan de helft van de patiënten die we hebben getraind, vonden we een significante toename in leesnelheid. We zagen dat de grootte van de saccades toenam, waardoor het aantal saccades afnam, wat leidt tot sneller lezen. We zagen eveneens dat het aantal regressies (*terugsprongen* in de tekst) ook afnam. Terugsprongen worden soms geassocieerd met tekstbegrip, wat zou inhouden dat deze personen naast sneller lezen ook beter tekstbegrip vertoonden.

Een vierde experiment betrof het aanbieden van een film van een verkeerssituatie, waarbij subjecten vanuit een fixatiepunt met een oogbeweging mochten reageren op het beeld van binnenkomende verkeersdeelnemers (auto's, brommers, fietsers, voetgangers). Een klein deel bleek na training significant verbeterd op deze taak (zie figuur 5). Dat betekende dat er eerder oogbewegingen werden gemaakt, omdat een verkeersdeelnemer eerder werd ontdekt, omdat de veldomvang



Figuur 5 Voorbeeld van moment van detectie voor (links) en na (rechts) training, gebaseerd op een gemeten oogbeweging naar het bewegende voorwerp toe (hier een fietser).

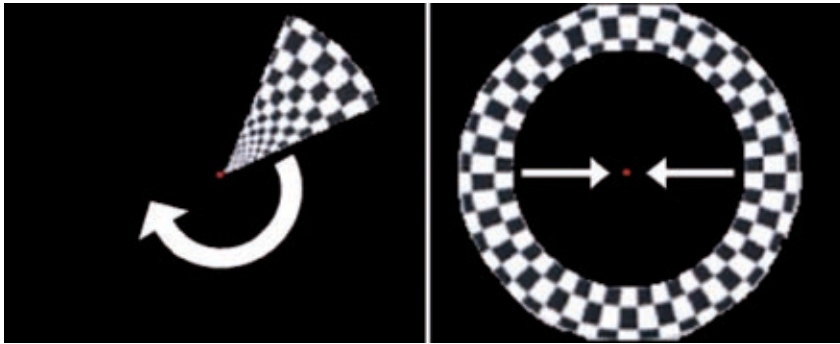
aan de kant van het defect was toegenomen.

In een vijfde experiment hebben we gekeken of de visuele-detectie-training ook leidde tot effectievere oogbewegingen tijdens een rit in een autorijsimulator. Roth (2009) maakt melding van het feit dat *flicker training* (een vorm van restauratieve functietraining) niet leidt tot stabiele en significante veranderingen in het oogbeweginggedrag. We hebben een groep patiënten individuele ‘autoriteiten’ laten maken in de rijsimulator. De rit was 20 km lang - binnen en buiten de bebouwde kom - en gevuld met gebeurtenissen zoals overstekende voetgangers en inhalende tegenliggers, en dergelijke. Tijdens de rit werden video-opnamen gemaakt van hoofd en ogen van het subject. Naderhand werden gemaakte hoofd- en oogbewegingen door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar beoordeeld. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid (Cohen's Kappa-correlatie) kwam uit op .77 en .62 voor respectievelijk links- en rechtszijdige oogbewegingen. Volgens Landis & Koch (1977) is een intraclass-correlatie van .60 - .80 voldoende om de data betrouwbaar verder te analyseren (*substantial agreement*). Na training volgde een naming in de rijsimulator. De helft van de groep patiënten bleek na training significant meer kijkbewegingen te maken in de richting van hun defect, waardoor ze meer zagen en dus beter

konden reageren op gebeurtenissen om hen heen. Let wel: deze personen werden dus getraind met een *fixatieopdracht*. Er werd ze *niet* geleerd om zoveel mogelijk om zich heen te kijken. Buiten de trainingsetting (de rijsimulator) kregen ze de opdracht gewoon zo goed mogelijk de verkeersregels te volgen en maar ‘gewoon te gaan rijden’. Er werd niets gezegd over kijkbewegingen of andere mogelijke gedragsveranderingen. Deze resultaten spreken de resultaten van Roth (2009) dus enigszins tegen, aangezien het erop lijkt dat de training wel degelijk kan leiden tot ordelijk kijkgedrag buiten de trainingsetting.

Herstel?

Betekent dit nu dat er inderdaad beschadigde hersengedeelten worden hersteld? Groei of aanmaak van nieuwe hersencellen lijkt onwaarschijnlijk. Een andere mogelijkheid is dat visuele functies door andere hersengedeelten worden overgenomen. Echter, in dat geval zou men niet zo'n snel herstel verwachten in de detectiedrempelcurven (zie figuur 2). Hieruit zouden we moeten concluderen dat er tóch iets in de hersenen verandert als gevolg van de training, wat vervolgens bewerkstelligt dat er meer gezichtsveld bruikbaar wordt voor waarneming. We zijn derhalve met een fMRI-experiment gestart om na te gaan of we veranderingen in de hersenen kunnen vinden die geassocieerd kunnen worden met



Figuur 6 De gebruikte stimuli in het fMRI-experiment.

de perimetrisch vastgestelde gezichtsveldvergroting. fMRI-perimetrie vindt plaats met gebruik van de Retinotopic mapping-techniek: We stimuleren de centrale 15° van het gezichtsveld met een alternerend schaakbordpatroon: een ronddraaiend wigvormige stimulus om de hoek te variëren en een contraherende ring om de excentriciteit te variëren (zie figuur 6). Op basis van de gevonden activeringen in de visuele cortex kan het centrale 15° gezichtsveld worden gereconstrueerd in de hoop dat de voor- en nameting een verschil laten zien.

In figuur 7 laten we het fMRI-gezichtsveld van voor de training zien en de Goldmann-gezichtsvelden voor en na training. Zoals te zien is, blijkt dat de fMRI-gezichtsvelden groter zijn

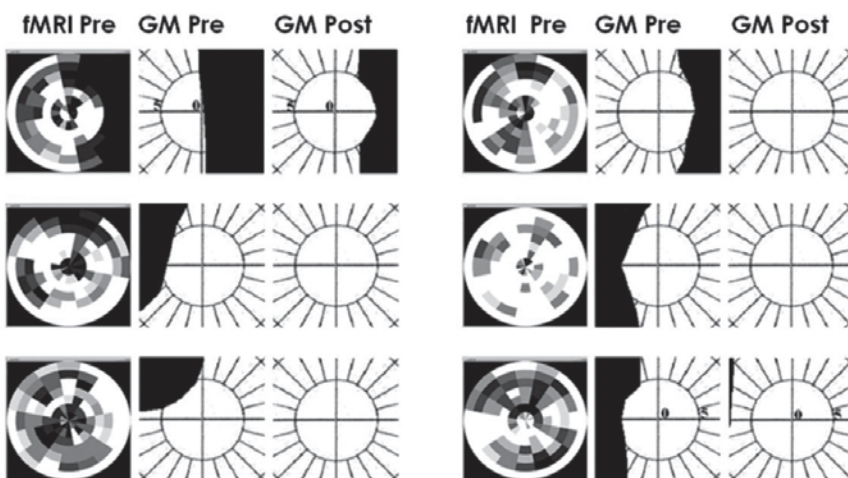
dan de Goldmann-gezichtsvelden voor training. Dit impliceert dat voorafgaand aan de training het vergrote gezichtsveld in de hersenen al aanwezig is, wat met de Goldmann na de training als trainingeffect wordt gemeten. De training leert de patiënten gebruik te maken van een potentiële, reeds in de hersenen aanwezige, capaciteit in de vorm van een groter gezichtsveld.

Er zijn ook patiënten bij wie de fMRI-gezichtsvelden niet groter zijn dan de Goldmann-gezichtsvelden, zoals in figuur 8 te zien is. In dat geval is er dus geen potentiële capaciteit aanwezig en in die gevallen vinden we ook geen trainingseffect in de vorm van een toename van het Goldmann-gezichtsveld. fMRI-perimetrie zou

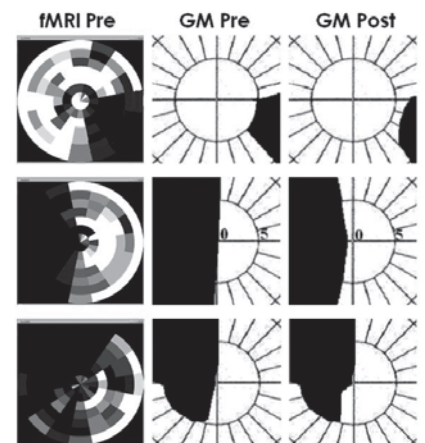
duo goed gebruikt kunnen worden als selectie criterium bij het toelaten tot de trainingen. Hiervoor is het wel noodzakelijk dat de fMRI-reconstructies met statistische methoden worden geanalyseerd, in plaats van ze visueel te beoordelen.

Conclusies

- De vergroting van het gezichtsveld door visuele training wordt niet veroorzaakt door incorrecte fixatie (oogbewegingen).
- fMRI-perimetrie kan een goede voorspeller zijn van de te verwachten veldvergroting, en dus een goed selectie criterium.
- De gangbare perimetrie zegt niets over corticale activiteit, maar alleen of er sprake is van bewuste waarneming.
- Het trainingseffect is dus niet gebaseerd op het laten aangroeien van een nieuw gezichtsveld, maar op het leren gebruikmaken van een bestaand groter gezichtsveld dat reeds in de hersenen aanwezig is als potentiële capaciteit.
- De door training teruggewonnen gebieden lijken voor 35-50% van de subjecten bruikbaar te zijn in ADL.



Figuur 7 fMRI-reconstructie van het visuele veld vóór training en de daadwerkelijke Goldmann-perimetriresultaten voor en na training. Subjecten met trainingeffect.



Figuur 8 fMRI-reconstructie van het visuele veld vóór training en de daadwerkelijke Goldmann perimetrie resultaten voor en na training. Subjecten zonder trainingeffect.

- De restauratieve functietraining lijkt de patiënt te leren de aandacht te vestigen op het visuele velddefect, en wel zodanig dat buiten de trainingssetting bewuster met de aangedane zijde wordt omgegaan in de vorm van oog- en hoofdbewegingen naar die zijde.

Hoognodig of overbodig

De opmerking lijkt gerechtvaardigd dat de predictiekracht van de fMRI-perimetrie grondig moet worden onderzocht, zodat de *success rate* van

de training (het percentage personen dat na training gezichtsveld uitbreiding laat zien) gemaximaliseerd kan worden. Daarnaast is het noodzakelijk om de *functional outcome measures* vast te stellen van diegenen die veldvergroting na training laten zien. Tenslotte lijkt het zinvol om na te gaan of dezelfde (of een betere) predictiekracht ook met multifocale VEP-metingen kan worden bereikt. Dit is een andere methode van objectieve perimetrie, die echter vele malen toegankelijker is dan een fMRI-scanner.

De hier besproken onderzoeksresultaten geven ons inziens aan dat de training voor sommigen hoognodig is en voor enkelen overbodig. Voorspellen wie baat zal hebben bij training kan ervoor zorgen dat alleen hoognodige trainingen worden voorgeschreven.

Noot

¹ Apostilb (asb) is een eenheid voor luminantie. Een apostilb is gedefinieerd als de helderheid van een volledig perfect diffuus oppervlak, dat één lumen per vierkante meter reflecteert of emiteert. $1 \text{ asb} = \frac{1}{\pi} \text{ cd/m}^2$

Literatuur

- Balliet, R., Blood, K.M. & Rita, P. (1985). Visual field rehabilitation in the cortically blind? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 48,11, 1113-1124.
- Bergsma, D.P. & Wildt, G.J. van der (2008). Properties of the Regained Visual Field after Visual Detection Training of Cerebral Blindness Patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 26, 365-375.
- Bergsma, D.P. & Wildt, G.J. van der (in druk). Visual Training of Cerebral Blindness Patients gradually Enlarges the Visual Field. *British Journal of Ophthalmology*.
- Bouwmeester, L., Heutink, J. & Lucas, C. (2007). The effect of visual training for patients with visual field defects due to brain damage: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 555-564.
- Horton, J.C. (2005). Vision restoration therapy: confounded by eye movements. *British Journal of Ophthalmology*, 89,7, 792-794.
- Horton, J.C. (2005). Disappointing results from Nova Vision's visual restoration therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 89,1, 1-2.
- Julkunen, L., Tenovuori, O., Jaaskelainen, S. et al. (2003). Rehabilitation of chronic post-stroke visual field defect with computer-assisted training: a clinical and neurophysiological study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 21,1-2, 19-28.
- Kasten, E., Wust, S., Behrens-Baumann, W. & Sabel, B.A. (1998). Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nature Medicine*, 4,9, 1083-1087.
- Kasten, E., Poggel, D.A., Muller-Oehring, E. et al. (1999). Restoration of vision II: residual functions and training-induced visual field enlargement in brain-damaged patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 15,2-3, 273-287.
- Kasten E, Poggel, D.A. & Sabel, B.A. (2000). Computer-based training of stimulus detection improves color and simple pattern recognition in the defective field of hemianopic subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12,6, 1001-1012.
- Kasten, E., Bunzenthall, U. & Sabel, B.A. (2006). Visual field recovery after vision restoration therapy (VRT) is independent of eye movements: an eye tracker study. *Behavioural Brain Research*, 175,1, 18-26.
- Kerckhoff, G. (1999). Restaurative and compensatory therapy approaches in cerebral blindness - a review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 15,2-3, 255-271.
- Landis, J.R. & Koch, G.G. (1977) 'The measurement of observer agreement for categorical data' in *Biometrics*. Vol. 33, pp. 159-174.
- Mueller, I., Mast, H. & Sabel, B.A. (2007). Recovery of visual field defects: a large clinical observational study using vision restoration therapy. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25, 563-572.
- Pelak, V.S., Dubin, M. & Whitney, E. (2007). Homonymous Hemianopia: a critical analysis of optical devices, compensatory training, and NovaVision. *Current Treatment Options in Neurology*, 9, 41-47.
- Plant, G.T. (2005). A work out for hemianopia. *British Journal of Ophthalmology*, 89,1, 2.
- Poggel, D.A., Kasten, E., Muller-Oehring, E.M. et al. (2001). Unusual spontaneous and training induced visual field recovery in a patient with a gunshot lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70,2, 236-239.
- Reinhard, J., Schreiber, A., Schiefer, U. et al. (2005). Does visual restitution training change absolute homonymous visual field defects? A fundus controlled study. *British Journal of Ophthalmology*, 89,1, 30-35.
- Roth, T., Sokolov, A.N., Messias, A. et al. (2009). Comparing explorative saccade and flicker training in hemianopia. *Neurology*, 72, 324-331.
- Sabel, B.A. & Kasten, E. (2000). Restoration of vision by training of residual functions. *Current Opinion in Ophthalmology*, 11,6, 430-436.
- Sabel, B.A., Kenkel, S. & Kasten, E. (2005). Vision restoration therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 89,5, 522-524.
- Sabel, B.A. (2006). Vision restoration therapy and raising red flags too early. *British Journal of Ophthalmology*, 90,5, 659-660.
- Werth, R. & Moehrenschrager, M. (1999). The development of visual functions in cerebrally blind children during a systematic visual field training. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 15,2-3, 229-241.
- Wildt, G.J. van der & Bergsma, D.P. (1997). Visual field enlargement by neuropsychological training of a hemianopsia patient. *Documenta Ophthalmologica*, 93,4, 277-292.
- Zihl, J. (2000). *Rehabilitation of Visual Disorders After Brain Injury*. Hove: Psychology Press.
- Zihl, J. (2000). Zerebrale Sehstörungen. *Aktuelle Neurologie*, 27, 13-21.
- Zihl, J. & Cramon D. von (1979). Restitution of visual function in patients with cerebral blindness. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 42,4, 312-322.
- Zihl J. (1981). Recovery of visual functions in patients with cerebral blindness. Effect of specific practice with saccadic localization. *Experimental Brain Research*, 44,2, 159-169.
- Zihl J. & Cramon D. von (1985). Visual field recovery from scotoma in patients with postgeniculate damage. A review of 55 cases. *Brain*, 108,Pt 2, 335-365.