

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Marianne Dieterich

***Variabilität des Vergenzsystems: Vergenzadaptation in der
Heterophorie und im Akkommodations-Vergenz-Konflikt***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marius Mathias Paulus

aus München

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Günter Rudolph
	Prof. Dr. Dr. Bernhard Lachenmayr
	Prof. Dr. Doreen Huppert
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Thomas Eggert
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.03.2022



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Paulus, Marius Mathias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
**Variabilität des Vergenzsystems: Vergenzadaptation in der Heterophorie und
im Akkommodations-Vergenz-Konflikt**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, der 11.03.2022

Ort, Datum

Marius Mathias Paulus

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Familiae meae dedicatum

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
Eidesstattliche Versicherung	2
Widmung	3
Inhaltsverzeichnis	4
1. Publikationsliste	5
2. Mein Anteil an den Veröffentlichungen	6
2.1 I. Publikation: "Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation."	6
2.2 II. Publikation: "Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test."	6
3. Einleitung	7
3.1. Binokulares Sehen	7
3.2. I. Publikation: Der Akkommodations-Vergenz-Konflikt in Virtual-Reality-Displays	8
3.3. II. Publikation: Der Einfluss verschiedener Komponenten auf die Varianz des Cover-Tests	9
3.4. Adaptation des Vergenzsystems	14
4. Zusammenfassung	15
4.1. Zusammenfassung (Deutsch)	15
4.2. Abstract (English)	16
5. Publikationen	17
5.1. "Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation"	17
5.2. "Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test"	19
6. Literaturverzeichnis	26
7. Danksagung	31

1. Publikationsliste

I. Paulus M. M., Straube A., and Eggert T. "Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation." *Journal of Neurology* 264.1 (2017): 16-17.

II. Paulus M. M., Straube A., and Eggert T. "Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test." *Journal of Eye Movement Research* 12.4 (2019): 3.

2. Mein Anteil an den Veröffentlichungen

2.1 I. Publikation: "Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation."

Im Rahmen der Versuche zum mit Prof. Straube erarbeiteten Promotionsthema haben Dr. Eggert und ich Idee und Umsetzung für diese Arbeit entwickelt. Hierzu wurde auf ein bereits von Dr. Eggert publiziertes System einer Shutterbrille in Kombination mit Videookulographie zurückgegriffen. Dr. Eggert unterstützte mich bei der statistischen Analyse und Auswertung. Die Versuche habe ich selbst durchgeführt. Die Versuche, sowie die Literaturrecherche und das Schreiben der Publikation erfolgte weitestgehend durch mich. Des Weiteren haben Dr. Eggert und Prof. Straube die Arbeit Korrektur gelesen.

2.2 II. Publikation: "Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test."

Die Idee zur zweiten Publikation habe ich aus dem Kontext der oben beschriebenen Experimente erarbeitet. Der Versuchsaufbau wurde weitestgehend durch mich erstellt, auf der Basis des bereits erwähnten Systems der Shutterbrille und des Videookulographiesystems von Dr. Eggert. Die Versuche habe ich selbst durchgeführt. Auch die Literaturrecherche und das Schreiben der Publikation erfolgte weitestgehend durch mich. Dr. Eggert hat die statistische Analyse erarbeitet und umgesetzt. Des Weiteren wurde die Publikation von Dr. Eggert und Prof. Straube Korrektur gelesen.

3. Einleitung

3.1 Binokulares Sehen

Das binokulare Sehen hat für Säugetiere im Allgemeinen und Menschen im Besonderen viele, auch evolutionäre Vorteile mit sich gebracht. Es erweitert das horizontale Gesichtsfeld und ermöglicht dreidimensionales Sehen.

Damit diese Vorteile genutzt werden können, bedarf es vielfältiger Mechanismen, um ein normales Binokularsehen zu erreichen. Dieses beruht aber ganz besonders auf dem korrekten Zusammenspiel der Augenbewegungen jedes Auges. Dieses Zusammenspiel findet dabei nicht nur auf muskulärer Ebene, sondern auch im zentralen Nervensystem statt. Dabei sind nicht nur die Nervenzellen der Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens als motorische Endstrecke im Mesencephalon und Pons von Bedeutung, sondern auch die supranukleäre Verschaltung dieser Hirnnervenkerne (2, 3).

Eine wichtige Unterscheidung bei Augenbewegungen ist die von gleichsinnigen bzw. konjugierten zu nicht gleichsinnigen bzw. diskonjugierten. Die ersten werden auch Versionen genannt. Die zweiten werden als Vergenzen bezeichnet und sind der Schwerpunkt meiner Arbeiten. Vergenzbewegungen werden bei der Fixation von Objekten im Nahbereich benötigt, um eine Abbildung der Sehziele auf korrespondierenden Netzhautabschnitten zu erreichen. Im Rahmen disparater Netzhautabbildungen kommt es zu einer fusionalen Vergenz (2, 3) oder bei Distanzänderung des fixierten Objektes zur akkommodativen Vergenz. Die akkommodative Vergenz ist dabei, wie es der Name bereits impliziert, mit der Akkommodation gekoppelt. Eine Akkommodation beinhaltet dabei neben einer Änderung der Linsenspannung auch eine Änderung der Pupillenweite. Ein Konflikt zwischen diesen beiden Anpassungsparametern kann künstlich bei Virtual-Reality-Display entstehen und wird als Akkommodations-Vergenz-Konflikt bezeichnet (4-8). Diese Zusammenhänge habe ich in meiner ersten Publikation „Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation“ näher untersucht.

Die Fernheterophorie, also die Abweichung der Blickachsen unter monokularen Bedingungen im Vergleich zu binokularen Bedingungen (9-13), wird bisweilen auch als „Tonic Vergence“ bezeichnet, also als dauerhafter Einfluss auf das Vergenzsystems (13, 14). In meiner ersten Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Akkommodations-Vergenz-Konflikt vergleichbar zu einer Prismenadaptation eine temporäre Phorie induzieren kann (4, 15-17). In meiner zweiten Arbeit „Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test“ habe ich mich näher mit der Variabilität des Vergenzsystems beschäftigt. Dabei haben wir die Komponenten der Varianz von Phoriewinkeln im klinisch geläufigen Cover-Test aufgeschlüsselt und evaluiert.

Sowohl der Akkommodations-Vergenz-Konflikt (4-7) als auch die Heterophorie (11, 12, 18, 19) werden häufig als Ursache für asthenopische Beschwerden angegeben bzw. in der Literatur diskutiert. Unter asthenopischen Beschwerden versteht man dabei solche, bei denen eine fehlerhafte Funktion der Augen ohne strukturelle Veränderungen wahrscheinlich ist (12). Dabei werden meistens wenig spezifisch Symptome wie verschwommenes Sehen, gelegentliche Doppelbilder, Kopfschmerzen oder Ermüdung insbesondere der Augen beschrieben. Diese treten meistens im Verlauf des Tages auf (12, 20). Auch wenn die asthenopischen Beschwerden nicht Inhalt meiner Arbeiten gewesen sind, so ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit auch klinische Implikationen bezüglich der Ursachen dieser Beschwerden.

3.2 I. Publikation: Der Akkommodations-Vergenz-Konflikt in Virtual-Reality-Displays

Die Akkommodation und die Vergenz sind unter normalen binokularen Bedingungen eng miteinander gekoppelt. Die Akkommodation wird in erster Linie durch Unschärfe gesteuert mit dem Ziel, diese durch eine Anpassung der natürlichen Brechkraft der Linse auszugleichen (zum Beispiel ausgelöst durch Annäherung an ein Objekt) (2, 3, 14, 21-23). Die Vergenz wird durch retinale Disparität ausgelöst. Neurophysiologisch werden sowohl Konvergenz- als auch

Divergenz-Neurone aktiviert, die dorsal oder dorsolateral des Okulomotoriuskerngebietes in der Formatio reticularis des Mesencephalon liegen (2, 3, 24-28). Bei einer durch Unschärfe induzierten Akkommodation wird auch eine Vergenzbewegung gekoppelt mit der Akkommodation durchgeführt. Man spricht von einer akkommodativen Vergenz (2, 14, 22). Umgekehrt löst eine Vergenz auch eine Akkommodation aus (8, 29).

Beim Benutzen von Virtual-Reality-Displays wird dieser Gleichklang von Akkommodation und Vergenz durch eine akkommodative Einstellung auf die Display-Entfernung und Vergenzeinstellung auf die simulierte Entfernung in Konflikt gebracht. Dies wird als Akkommodations-Vergenz-Konflikt zusammengefasst (4-8).

Bekannt ist die Phoriewinkeladaptation beim Akkommodations-Vergenz-Konflikt bereits im Zusammenhang mit der Prismenadaptation (13-15, 22, 30-33). Mit dem zunehmenden Aufkommen von 3D-Bildschirmen bekam der Akkommodations-Vergenz-Konflikt eine größere Bedeutung, als einer der Faktoren für von einigen beschriebenen asthenopischen Beschwerden während oder nach dem 3D-Fernsehen (5-7, 34-36). Karpicka und Howarth zeigten, dass es zu einer signifikanten Adaptation des Phoriewinkels bei 20minütiger Benutzung eines 3D-Displays für ungekreuzte Disparitäten kam (4). In meiner ersten Publikation wurde erstmalig dieser Zusammenhang auch für gekreuzte Disparitäten untersucht. Zur Phoriemessung wurde dabei von mir der in der zweiten Arbeit publizierte automatisierte Messaufbau verwendet.

3.3 II. Publikation: Der Einfluss verschiedener Komponenten auf die Varianz des Cover-Tests

Eine der grundlegenden Unterscheidungen in der Strabologie ist die von Heterotropie (manifestes Schielen) und Heterophorie (latentes Schielen) (10, 31). In der sogenannten Orthostellung kreuzen sich auch bei Aufhebung des Fusionsreizes die Blickachsen im fixierten Objekt. Bei der Heterophorie erfolgt eine Abweichung der Vergenzstellung von der Orthostellung bei Aufhebung des Fusionsreizes unter monokularen Bedingungen (9-13, 37)

(Abb. 1). Da die Heterophorie unter binokularen Bedingungen sowohl dem außenstehenden Betrachter wie auch dem Betroffenen unmittelbar verborgen bleibt, wird auch der Ausdruck latentes Schielen benutzt. Im Falle einer dekompenzierten Heterophorie kann auch durch eine Änderung der Vergenzstellung diese nicht mehr vollständig kompensiert werden und es

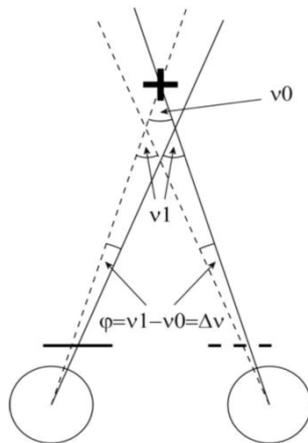


Abb.1: Illustration des alternierenden Cover-Tests in Esophorie nach Paulus et al, 2019 (1). Durchgezogene/gestrichelte Linie: Blickachsen bei linkem/rechtem Auge okkludiert. Die Differenz der Blickrichtungen (i.e., der Phoriewinkel φ) ist identisch mit dem Vergenzfehler: $\varphi = (v1 - v0) = \Delta v$.

entsteht ein temporäres manifestes Schielen (12). Der Begriff Heterophorie (von Heteros \approx verschieden / entgegengesetzt und Phora \approx Bewegung) (38) geht dabei auf Stevens aus dem Jahre 1886 zurück, der die Heterophorie als „Abweichung der Blickachsen von der Parallelstellung“

beschrieb (31, 39). Diese Definition ist jedoch unspezifisch und nicht mehr in Verwendung.

Die häufigeren horizontalen Phorien werden unterteilt in Exophorien (nach außen) und Esophorien (nach innen). In unseren Arbeiten haben wir nur horizontale Phorien betrachtet. Der Vollständigkeit halber sollen hier noch die vertikalen Phorien (Hyper – und Hypophorien) sowie die rotatorischen Zyklorhorien (In- und Exzyklorhorien) erwähnt sein (12).

In der Praxis sind kleine Phoriewinkel bei jedem Menschen zu finden (13, 40, 41). Inwieweit es einen Zusammenhang zwischen Alter und Heterophorie gibt, ist umstritten. Auch der Zusammenhang von Fehlsichtigkeit und Heterophorie ist noch nicht endgültig geklärt (42, 43).

Die Ätiologie der Heterophorie ist weitestgehend unklar, aber akkommodative und neurogene Faktoren werden diskutiert (12, 13, 37). Auch wenn in der Vergangenheit noch mechanisch-anatomische Ursachen erwähnt werden, so hält man diese nach derzeitigem Stand für unwahrscheinlich. Man geht eher von einer ungenügenden Anpassungsfähigkeit des sensomotorischen Systems im Allgemeinen aus (12).

Das häufigste Verfahren zur Messung des Phoriewinkels in der klinischen Praxis ist der Cover-Test. Insbesondere im deutschen Sprachraum wird dabei zunächst zwischen der Abdeck-

(Cover) und der Aufdeck-Komponente unterschieden und daher auch in einen Aufdeck- und einen Abdeck-Test unterteilt. Beim Ersteren wird ein Auge, bei offensichtlichem Schielwinkel das Führungsaug, abgedeckt. Kommt es nun durch die Fixationsaufnahme des noch sehenden Auges zu einer gleichsinnigen Einstellbewegung (Fixationsaufnahmesakkade) beider Augen, so ist von einer Heterotropie auszugehen. Kommt es nicht zu dieser Einstellbewegung, kann nun direkt der Aufdecktest angeschlossen werden. Nachdem die Fusion unterbrochen wurde, wäre bei einer Heterophorie eine Augenbewegung vom okkludierten Auge in die Ruhestellung zu erwarten. Auch wenn Augenbewegungen hinter dem Cover nur schwer zu erkennen sind, würde man als Untersucher besonders auf die Fusionsbewegung des ehemals okkludierten Auges achten. Diese Vergenzsakkade wäre also pathognomonisch für die Heterophorie. Der Abdecktest dient dabei insbesondere dem Feststellen einer ggf. vorhandenen Heterotropie, während im Aufdecktest auf eine einseitige Fusionsbewegung geachtet wird und somit die Heterophorie im Vordergrund steht. Des Weiteren kann man zwischen dem alternierenden Cover-Test und dem unilateralen Cover-Test unterscheiden. Anders als beim bisher beschriebenen unilateralen Cover-Test wird beim alternierenden Cover-Test die Abdeckung (das „Cover“) alternierend vor eines der beiden Augen gehalten, ohne dabei zwischendurch einen Fusionsreiz zu bieten (10, 20, 44-47). Durch eine Verlängerung der jeweils einseitigen Okklusion nimmt die vorhandene Fusionsinnervation als Komponente der fusionalen Vergenz ab, so dass man davon ausgeht, dem residualen Vergenzfehler näher zu kommen (48, 49). Eine Skizzierung des alternierenden Cover-Tests ist auch in der Abb. 1 zu sehen.

Um auch objektivierbare bzw. quantifizierbare Ergebnisse eines Phorienwinkels zu operationalisieren, wird daher im klinischen Alltag ein manueller alternierender Prismen-Cover-Test verwendet. Bei diesem werden unterschiedliche Prismenstärken, meistens aus praktischen Gründen entlang einer Leiste angebracht, vor ein Auge gehalten, während alternierend ein Auge abgedeckt wird. Bei der geläufigsten und auch hier verwendeten Methode wird dabei die Prismenstärke solange erhöht, bis es zu keiner Einstellbewegung mehr kommt. Diese Prismenstärke gibt dabei den Phoriewinkel in Dioptrien an. Es sind noch weitere Verfahren zur Ermittlung des Phoriewinkels mit dem manuellen alternierenden Prismen-Cover-Test mit vergleichbaren Ergebnissen in Verwendung (50-52).

In der zweiten Publikation war das Ziel, verschiedene Einflüsse auf die Gesamtvarianz des manuell alternierenden Prismen-Cover-Tests zu untersuchen und den Anteil an der Gesamtvarianz zu quantifizieren. Wir haben daher in Anlehnung an Scobee und Green drei verschiedene Einflussgrößen untersucht: 1. Messvarianz, 2. Varianz der Phorie innerhalb eines einzelnen und 3) zwischen unterschiedlichen Probanden, dabei kann die zweite Komponente auch als Varianz weiterer sensorischer Faktoren (e.g. mögliche Fusionsreize) (1, 53) interpretiert werden.

Die Inter-Untersucherreliabilität war für die breite Auswahl der Heterophorie-Testverfahren bereits Inhalt vorheriger Studien, die allerdings zeigten, dass bei erfahrenen Untersuchern die Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchern keine statistische Signifikanz erreichten (53-56). Auch Studien bezüglich der Intra-Untersucherreliabilität haben die verschiedenen Einflussgrößen nicht weiter quantifiziert. (50, 57).

Die Heterophorie wird im Allgemeinen als ein nicht absolut stabiles System angesehen (12, 58, 59). Daher war eine wichtige Fragestellung, wie hoch der Anteil der Varianz an der Probandenphorie zur Gesamtvarianz ist. Bisher gab es aber keine Arbeit, die sich mit einer Quantifizierung dieser Einflussgrößen beschäftigt hat. Wir haben hierzu die Ergebnisse des manuell alternierenden Prismen-Cover-Tests mit denen eines automatisierten alternierenden Cover-Tests verglichen. Der automatisch alternierende Cover-Test sollte dabei im Vergleich zum manuell alternierenden Prismen-Cover-Test die Varianz sensorischer Einflüsse, wie zum Beispiel Fusionsreize der Peripherie aufgrund der Messung über ein Videookulographiesystem (VOG) (Eyeseecam (60, 61)) in Kombination mit einer Shutterbrille (PLATO, Translucent Technologies) minimieren. Beim automatischen alternierenden Cover-Test okkludierte die Shutterbrille alternierend und konsekutiv jeweils eine Seite, während das VOG die Blickachsen vermaß (Abb. 1). Die zu Grunde liegende Idee ist schon älter (62) und wurde seitdem immer wieder in Studien verwendet (48, 49, 63-66). Allerdings wurde in diesen Studien meistens eine manuelle Okklusion durchgeführt oder sie unterschieden sich in der zu Grunde liegenden Fragestellung oder dem Untersuchungsprotokoll deutlich (67, 68). Ein reiner Vergleich einmaliger Messungen zwischen automatischem alternierenden Cover-Test und manuellem alternierenden Prismen-Cover-Test wurden bereits publiziert (67, 69). Jedoch

sind für die Auswertung der Einflussgrößen repetitive Messungen notwendig, die wir erstmalig durchgeführt haben. Diese repetitiven Messungen in einer Sitzung wurden dazu mit Messungen an verschiedenen Tagen verglichen. Dabei wurden die Messwiederholungen durch objektive Messung der Refixationsbewegung nach jedem der vielfachen automatischen Cover-Wechsel erhoben. Dadurch konnten 19 unabhängige Messungen innerhalb einer Minute, und während ein und derselben monokularen Fixationsbedingung erhoben werden. Daher kann die Varianz zwischen diesen Messungen als Näherung der Messvarianz interpretiert werden, und die Varianz zwischen den Tagen als Überlagerung von Messvarianz, und der Varianz der Phorie innerhalb eines Probanden. Daraus haben wir dann die Varianz innerhalb des Probanden und die Messvarianz errechnet und zwischen dem automatischen alternierenden Cover-Test und dem manuellen alternierenden Prismen-Cover-Test verglichen. Die Fehlervarianz zwischen den Messungen innerhalb der Sitzung und zwischen den Sitzungen wurde wie bei Morgan (57) mithilfe der sogenannten „within-subject variance“ quantifiziert, die standardmäßig als Fehlervarianz der normalen Messwiederholungs-ANOVA erhoben wird. Für den direkten Vergleich zwischen beiden Verfahren verwendeten wir einen T-Test.

Der Versuchsaufbau erlaubte auch Aussagen über den Unterschied in der Probandenvarianz bei Repetition über unterschiedliche Zeiträume. Es wurden hier 19 sehr kurze Messblöcke in 1,5min Gesamtdauer und mit 3 Messungen an drei unterschiedlichen Tagen im automatischen alternierenden Cover-Test verglichen.

Zur Bestimmung der Einflussgröße der binokularen Fixation auf den im manuellen alternierenden Prismen-Cover-Test gemessenen Phoriewinkel wurden in einem Zusatzexperiment die Phasen zwischen der Okklusion mit binokularer Fixation variiert und der gemessene Phoriewinkel zwischen dem manuellen alternierendem Prismen-Cover-Test und dem automatischen alternierenden Cover-Test verglichen.

In dieser zweiten Arbeit wurde erstmals eine Quantifizierung von Fehlerquellen des Cover-Tests vorgenommen. Ein hoher Anteil von 42 % der „within-subject Variance“ konnte dabei auf die Variabilität der Probandenphorie zurückgeführt werden und somit eine Aussage über

das Vergenzsystem im Allgemeinen, aber insbesondere über „Tonic Vergence“ getroffen werden.

3.4 Adaptation des Vergenzsystems

Insgesamt wurden drei Formen der Vergenz, die „Tonic Vergence“, die fusionale Vergenz und die akkommodative Vergenz untersucht. In der ersten Arbeit habe ich mich ausführlich mit der akkommodativen Vergenz beschäftigt, während in der zweiten Arbeit die „Tonic Vergence“ im Fokus stand. Die fusionale Vergenz spielte in beiden Arbeiten eine wichtige Rolle. So konnten wir zeigen, dass der Akkommodations-Vergenz-Konflikt aufgrund disparaten sensorischen Inputs, eine Adaptation des Vergenzsystems im Sinne einer temporären Heterophorie induziert.

Damit hat unsere Studie gezeigt, dass sich die Varianz des manuellen alternierenden Prismen-Cover-Tests zu einem großen Teil aus der Variabilität der Heterophorie selbst und nicht aus der Variabilität des Untersuchers ergibt.

Bei der „Tonic Vergence“ konnten wir den hohen Anteil der Probandenphorie an der Gesamtvarianz „within-subject Variance“ zeigen. Diese Varianz ist am ehesten durch die Variabilität der sensomotorischen Kontrolle des Vergenzsystems zu erklären. Die Ergebnisse beider Arbeiten passen zur Definition der Heterophorie als ungenügende Anpassungsfähigkeit des sensomotorischen Systems (12). Wie sensitiv dieses System ist, zeigte sich gut im untersuchten Einfluss unterschiedlicher Zwischenzeiten binokularer Fixierung, also fusionaler Vergenz, beim Cover-Test auf den gemessenen Phoriewinkel, also der residualen Vergenz im Sinne der „Tonic Vergence“. Auch dies ist vereinbar mit der Interpretation, dass die Variabilität der Heterophorie aus der Variabilität des Vergenzsystems (12, 58, 59) und der Notwendigkeit seiner fortwährenden adaptiven Kalibration entspringt (23).

Viele weitere Aspekte des Vergenzsystems bleiben allerdings bis heute nicht ausreichend geklärt, so dass weitere Forschung für ein besseres Verständnis dieser Regelkreise notwendig sein wird.

4. Zusammenfassung

4.1 Zusammenfassung (Deutsch)

In zwei Arbeiten habe ich mich mit der Adaptation des Vergenzsystems beschäftigt.

Der Schwerpunkt der ersten Arbeit lag auf der Induzierung einer Phorieadaptation beim Akkommodations-Vergenz-Konflikt während der Benutzung von Virtual-Reality-Displays. Die resultierende Adaptation des Vergenz-Systems konnte dabei sowohl für gekreuzte als auch ungekreuzte Disparitäten gezeigt werden. Die induzierte temporäre Heterophorie konnte mithilfe eines automatisierten alternierenden Cover-Tests gemessen werden.

Diesen automatisierten alternierenden Cover-Test habe ich in der zweiten Arbeit benutzt, um die Anteile verschiedener Fehlerquellen an der Gesamtvarianz des mit dem Cover-Test gemessenen Phoriewinkels zu quantifizieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass beim manuellen alternierenden Prismen Cover-Test in wiederholten Messungen über mehrere Tage 42% der Gesamtvarianz zwischen diesen Wiederholungen auf die Variabilität der Heterophorie, und nur etwa 31% auf Messvariabilität zurückgeht.

In einem Zusatzexperiment konnte darüber hinaus der Einfluss kurzer binokularer Fixierung oder auch fusionaler Vergenz auf die residuale Vergenz im Sinne der „Tonic Vergence“ beim alternierenden Cover-Test gezeigt werden.

Die Ergebnisse beider Arbeiten sind vereinbar mit der Deutung, dass die empirische Variabilität der Heterophorie aus der Anpassungsfähigkeit des sensomotorischen okularen Systems und deren zeitlichen Variabilität resultiert.

4.2 Abstract (English)

In two investigations I evaluated different aspects of the vergence adaptation.

The main focus of the first paper was the phoria adaptation caused by the vergence-accommodation conflict while using a virtual reality display. The resulting vergence adaptation was shown for both crossed as well as uncrossed disparities. The temporarily induced heterophoria was measured by an automated alternating cover test.

This automated alternating cover test was used in the second paper to decompose the components of the measured variance of the phoria angle reliability of the manual alternating prism-cover-test, which is commonly used in clinical practice. We were able to show that about 42% of the total variability is due to phoria noise and about 31% is to measurement noise.

In an additional experiment, I've shown the influence of short binocular fixation or fusional vergence on the residual "tonic vergence" when measured with the alternating cover test.

The results of both papers are consistent with the interpretation that the empirical variability of heterophoria results from the adaptability of the sensorimotor ocular system and its temporal variability.

5. Publikationen

5.1 I. Publikation: “Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation”

J Neurol
DOI 10.1007/s00415-017-8425-z



LETTER TO THE EDITORS

Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation

Marius M. Paulus¹ · Andreas Straube² · Thomas Eggert¹

Received: 9 January 2017 / Revised: 15 February 2017 / Accepted: 16 February 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Dear Sirs,

That heterophoria, a misalignment of the visual axes under monocular viewing, adapts to conflict of accommodation and vergence, is known best in the context of prism adaptation. With the emerging of three dimensional displays the vergence-accommodation conflict (VAC) became interesting as a possible source of visual stress while or immediately after watching 3D-television [3, 4, 11]. Karpicka and Howarth [5] examined the adaptation of the phoria angle caused by the VAC and found a significant adaptation of the phoria angle for uncrossed disparity. We further investigated the role of VAC in phoria adaptation for crossed as well as uncrossed disparity. Instead of a clinical measurement to determine the phoria angle, we developed an automated and objective version of the alternating cover test using a video-based tracking device in combination with shutter glasses. With this approach we present a novel method for investigating phoria adaptation with an active stereo setup creating a “virtual prism” instead of the usual optical prisms.

The experiment accorded with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the

Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians University Munich. The 14 healthy subjects were between 23 and 56 years old (median = 28 years, iqr = 5 years), had normal or normal corrected vision (6/6), and stereoacuity better than 120 arcsec (TNO stereo-test). Visual stimuli were presented in an active stereo display (ASUS 278H, 1920 × 1080 Pixels, 120 Hz) based on shutter glasses [6]. Eye movements were recorded by a video-based tracking device [8] (sampling rate 220 Hz, resolution <0.1°). Data were acquired in the context of an experiment in which the stereo-acuity of a test stimulus, presented at screen distance (128 cm) for 0.5 s, was tested in 100 trials (total duration of one trial: 4.5 ± 0.2 s). During the remaining 4 s, VAC was created by presenting a central virtual target (yellow smiley, diameter 3.6 cm) in front or behind the screen plane. The target-screen distance, expressed in deg of vergence angle, created a VAC in the range between ±2.1°. The total duration of this training period was 7.5 min. The phoria angle was measured before and after this block in an objective alternating cover-test in which opening and closing were done by the shutter glasses. The test consisted of 48 alternating monocular fixations (duration 1.5 s) of a central fixation cross (0.45° × 0.45°). The phoria angle was calculated by the change in conjugate viewing direction (averaged across the last second of each fixation) across subsequent fixations (right–left-eye viewing). The mean phoria angle was defined as the average of the last 19 paired differences. The amount of phoria adaptation was quantified by the difference of the mean phoria angle between the measurements before and after presenting the VAC. Between the end of the training period and the start of the post-training phoria measurement was an interval (median = 52 s, iqr = 27 s) under binocular viewing condition.

This manuscript is part of a supplement sponsored by the German Federal Ministry of Education and Research within the funding initiative for integrated research and treatment centers.

✉ Marius M. Paulus
marius.paulus@campus.uni-muenchen.de

¹ Department of Neurology and German Centre for Vertigo and Balance Disorders-DSGZ, Ludwig-Maximilians University, Feodor-Lynen-Straße 19, 81377 Munich, Germany

² Department of Neurology and German Centre for Vertigo and Balance Disorders-DSGZ, Ludwig-Maximilians University, Marchioninstr. 15, 81377 Munich, Germany

Published online: 07 March 2017

Springer

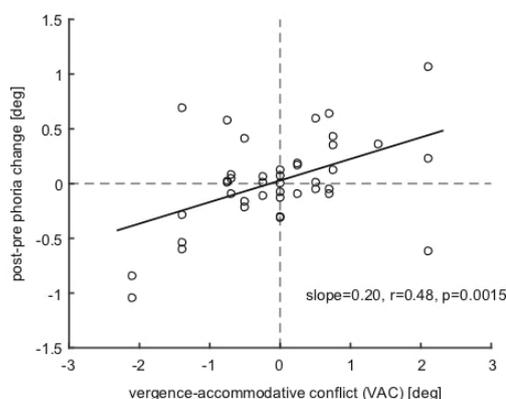


Fig. 1 The difference of the phoria angle post–pre training is plotted versus the target–screen distance expressed in terms of the corresponding vergence difference (VAC). Each circle shows the data of one subject in one training session. The slope (0.2; $p < 0.005$), but not the intercept (0.03°; $p = 0.62$) of the linear regression line (solid) differed significantly from zero

Figure 1 shows that the phoria adaptation was positively correlated ($r = 0.48$; $p < 0.01$) with the VAC indicating that the sensory–motor association between accommodative distance and vergence angle was partially adapted during the 7.5 min exposure to the conflict. The relatively large vergence angles during binocular vision result in relative larger vergence angles during the subsequent monocular viewing condition (cover test). On average, the adaptation was to 20% of the size of the conflict as shown by the slope of the fitted regression line (solid in Fig. 1). Subjects did not report asthenopia after the training.

Karpicka and Howarth [5] observed a phoria adaptation of -1.5° (exo-adaptation) after 20 min training with -5.4° VAC. This corresponds to an adaptation gain of $1.5/5.4 = 27\%$ which is slightly larger than the 20% reported above. This might be related to the fact that our training period was shorter (7.5 min) and that the VAC was present only during $4/4.5 = 89\%$ of the total training period. Our study confirms these previous results and extends them to eso-adaptation and shows that both eso- and exo-adaptations occur also for small VACs ($\leq 2.1^\circ$). This small VAC may also explain the absence of asthenopia.

Phoria adaptation is also induced by wearing prisms [7, 10]. For training periods about 3 min and far viewing distance (>4 m) [1, 2] adaptation gains ($>50\%$) were larger than those observed with virtual reality displays. However, this difference may be due to a partial adaptation washout occurring during 52 s interval of binocular viewing immediately after the training. We did not control the accommodation such as Mitchell and Ellerbrock [7].

Therefore, we cannot exclude that the actual VAC was smaller than that implied by the stimulus, even though subjects reported to see the contours of the “smiley” clearly. This might be a further explanation for our smaller gains.

It was previously suggested [9] that phoria adaptation induced by prisms is caused by sustained fixation disparity resulting from VAC and that the VAC inherent to virtual reality displays may cause phoria adaptation [5]. The presented results are compatible with this hypothesis and provide further evidence that the VAC, whether elicited by virtual-reality displays or by prisms, is the driving stimulus of phoria adaptation.

Acknowledgements The study was supported by the German Centre for Vertigo and Balance Disorders (German Federal Ministry of Education and Research: Grant Code 01 EO 0901; DSGZ).

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors state that there is no conflict of interest.

Ethical standards The experiment accorded with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians University Munich.

References

- Dowley D (1990) Heterophoria. *Optom Vis Sci* 67:456–460
- Henson D, North R (1980) Adaptation to prism-induced heterophoria. *Optom Vis Sci* 57:129–137
- Hoffman D, Girshick A, Akeley K, Banks M (2008) Vergence–accommodation conflicts hinder visual performance and cause visual fatigue. *J Vision* 8:33
- Howarth P (2011) Potential hazards of viewing 3-D stereoscopic television, cinema and computer games: a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 31:111–122
- Karpicka E, Howarth P (2013) Heterophoria adaptation during the viewing of 3D stereoscopic stimuli. *Ophthalmic Physiol Opt* 33:604–610
- Milgram P (1987) A spectacle-mounted liquid-crystal tachistoscope. *Behav Res Methods Instrum Comput* 19:449–456
- Mitchell A, Ellerbrock V (1955) Fixational disparity and the maintenance of fusion in the horizontal meridian. *Optom Vis Sci* 32:520–534
- Schneider E, Villgratner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, Ulbrich H, Brandt T (2009) Eyesecam: an eye movement–driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Ann N Y Acad Sci* 1164:461–467
- Schor C (1979) The relationship between fusional vergence eye movements and fixation disparity. *Vision Res* 19:1359–1367
- Schor CM (1986) The Glenn A. Fry award lecture: adaptive regulation of accommodative vergence and vergence accommodation. *Optom Vis Sci* 63:587–609
- Shibata T, Kim J, Hoffman D, Banks M (2011) The zone of comfort: predicting visual discomfort with stereo displays. *J Vision* 11:11

5.2 II. Publikation: “Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test”

Journal of Eye Movement Research
12(4):3

Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test

Marius M. Paulus

University Hospital, LMU Munich, Germany

Andreas Straube

University Hospital, LMU Munich,
Germany

Thomas Eggert

University Hospital, LMU Munich,
Germany

In within-subject and within-examiner repeated measures designs, measures of heterophoria with the manual prism cover test achieve standard deviations between 0.5 and 0.8 deg. We addressed the question how this total noise is composed of variable errors related to the examiner (measurement noise), to the size of the heterophoria (heterophoria noise), and to the availability of sensory vergence cues (stimulus noise).

We developed an automated alternating cover test (based on a combination of VOG and shutter glasses) which minimizes stimulus noise and has a defined measurement noise ($sd=0.06$ deg). In a within-subject design, 19 measures were taken within 1.5 min and multiple such blocks were repeated either across days or across 45 min. Blocks were separated by periods of binocular viewing. The standard deviation of the heterophoria across blocks from different days or from the same day ($sd=0.33$ deg) was 6 times larger than expected based on the standard deviation within the block.

The results show that about 42% of the inter-block variance with the manual prism cover test was related to variability of the heterophoria and not to measurement noise or stimulus noise. The heterophoria noise across blocks was predominantly induced during the intermediate binocular viewing periods.

Keywords: Heterophoria, cover test, vergence, eye movement, eye tracking, gaze, reliability

Introduction

Dissociated heterophoria is a misalignment of the visual axes under monocular viewing conditions as compared to binocular fixation (Evans, Doshi, & Harvey, 2005; Kommerell, Gerling, Ball, de Paz, & Bach, 2000). Small phoria angles are a very common phenomenon in the average population (Tait, 1951). To test heterophoria, a variety of tests are available, of which the prism cover test is the one most often used in clinical practice.

As already noted by Scobee and Green (1947), measurements of heterophoria are subject to three different types of variable errors: variations in the amount of manifest heterophoria of the subject (*heterophoria noise*), variation in the estimation of the examiner (*measurement noise*), and variation of the availability of sensory vergence cues, such as accommodative cues or residual binocular visual input (*stimulus noise*).

Inter-examiner reliability has been examined widely for the range of tests available (Hirsch & Bing, 1948; Rainey, Schroeder, Goss, & Grosvenor, 1998; Schroeder, Rainey, Goss, & Grosvenor, 1996; Scobee & Green, 1947) by measuring the same subject repeatedly across multiple days by different examiners. These studies showed that systematic differences of phoria measurements between experienced examiners do usually not reach significance since they were found to be small with respect to the total variable error. Thus, standard clinical phoria tests do not introduce systematic, examiner-related

Received April 14, 2019; Published August 28, 2019.
Citation: Paulus, M.M., Straube, A. & Eggert, T. (2019). Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test (JEMR). *Journal of Eye Movement Research*, 12(4):3.
Digital Object Identifier: 10.16910/jemr.12.4.3
ISSN: 1995-8692
This article is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). 

biases. However, these studies do not provide information about the relative contribution of heterophoria noise, measurement noise, and stimulus noise to the total variable error.

Studies on repeatability in which the same examiner made repeated measures in the same subject (Johns, Manny, Fern, & Hu, 2004; Morgan, 1955) showed that systematic effects of the trial number were small with respect to the variable error within subjects and between repeated measures and were therefore not significant. Similarly to the studies on inter-examiner reliability, studies on intra-examiner reliability also did not reveal how the total variable error is composed of different noise sources. Thus, even though it is generally accepted that heterophoria is not absolutely stable but subject to random variability (Kaufmann & Steffen, 2012), only little experimental evidence is available allowing the variance of heterophoria noise to be quantified.

In the current study, we addressed this topic by measuring the total variable error across within-subject and within-examiner repetitions and by comparing the results between the manual prism cover test, which is the clinical standard, and an automated alternating cover test, which we developed based on video-oculography (VOG) and shutter glasses. Both tests evaluate under alternating monocular viewing conditions the size of the gaze shift necessary to obtain foveal fixation with both the left and the right eye. The main difference between both tests is that the automated test excludes non-deterministic action or evaluation of the examiner and minimizes the stimulus noise. The measurement precision of the VOG is quantified (Eggert, 2007). Thus, in the automated test, the variance of the heterophoria noise can be estimated by subtracting that of the measurement noise from the total variable error. In contrast to the manual prism cover test, the automated test also allows repeated measures to be performed within a short time interval in which none of the measures is affected by the preceding ones. Therefore, we were able to investigate the variability across different timescales, i.e. the dependence of the total variable error on whether the repeated measures were distributed across days, across 45 min, or only across 1.5 min. The results obtained will allow the main questions of the current study to be addressed: 1) how the within-subject variance of the manual prism cover test can be decomposed into measurement noise, heterophoria noise, and

stimulus noise, and 2) how heterophoria noise differs between small and large timescales.

In addition to the main topic of this study, we were interested in the role of residual binocular visual input as a factor inducing a systematic bias of the manual prism cover test. We addressed this question by systematic variation of the switch time in the automated test between 5 and 200 ms.

The current study is not the first comparing a clinical phoria measurement with methods based on objective eye movement measurements. Han, Guo, Granger - Donetti, Vicci, and Alvarez (2010) compared a manual alternating cover test with an objective monocular cover-uncover test based on an infrared reflection device (IRIS; Skalar Medical BV, Delft, the Netherlands). Mestre, Otero, Diaz-Doutón, Gautier, and Pujol (2018) compared a VOG-based with a manual monocular cover-uncover test. Even though these studies evaluated the within-subject variance, they did not attempt to decompose this total variance of the clinical test into its different components.

Methods

Participants

In total, sixteen healthy subjects (eight males and eight females, age range 23 to 56 yrs, median=28 yrs, interquartile range [iqr]=7.25 yrs) participated in the study after giving informed consent. The experiments were in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-University Munich. The exclusion criteria were asthenopia, heterotropia, amblyopia or a visual acuity below 20/20 with the Snellen number-chart when wearing their current optical correction. Since heterophoria was not a selection criterion, its distribution in our subject group was uncontrolled and showed only exophoria between 0 and 3.5 deg. None of the subjects showed vertical heterophoria noticeable in the manual prism cover test. Subjects wore their current optical corrections during all measurements.

Design

Experiment 1 was designed to investigate the day-to-day variability of the automated and the manual cover test. Fifteen subjects performed three sessions of both the manual prism cover test and the automated alternating

VOG devices were used (Blum et al., 2012; Hrynychak, Herriot, & Irving, 2010) but in which the cover was switched manually. Here we developed an automated alternating cover test by using VOG together with a cover switch achieved by computer-controlled shutter glasses. This setup combines high measurement precision with well-defined stimulus conditions.

The eye movements were recorded by a VOG device (Eyeseecam, EyeseTec, Germany) as described by Schneider et al. (2009). The custom-made and head-mounted device evaluates each pupil position with a frame rate of 220 Hz. This VOG device can detect and measure amplitudes of small saccades with a precision of about 0.06 deg (=standard deviation of the measurement error across sessions; see discussion). The corresponding variance of the measurement noise is $VM_{auto} = 0.06^2 = 0.0036 \text{ deg}^2$. The Eyeseecam was combined with shutter glasses (PLATO, Translucent Technologies, Canada) with liquid crystals opening and closing within 1.6 ms. The switch time of the automated alternating cover test was defined as the interval between the opening of one glass and the closing of the other and was controlled by the computer. Each of the two shutter-lenses was mounted into a rectangular frame with a width x height= 7 x 6 cm. The visual stimuli were presented on a high-resolution monitor (ASUS 278H, 1920 x 1080 pixel, 120 Hz). The subject's head was fixed by a chin rest, adjusted so that the subject's mid-sagittal plane and transversal plane at eye level intersected at the center of the screen. Subjects had to fixate a central white cross (size: 0.5 deg, 270 cd/m²) presented on a homogeneous gray background (110 cd/m²). The room in which the eye-tracking system was installed was dark, except for the monitor. This setup provided only weak accommodative cues compared to the background of the manual prism cover test.

Before each session, the two eyes were calibrated separately under monocular viewing conditions. In the calibration trials the subjects performed 49 fixations, 7 on each of 7 equidistant (2.2 deg) crosses (size: 0.5 deg) on the horizontal meridian.

Procedure of the automated alternating cover test

The phoria angle ϕ was defined as the difference in the monocular gaze direction between two subsequent fixation periods; in one the left eye was occluded and in

the other the right eye was occluded. The principal idea underlying this method goes back to Hebbard (1962) who used it to objectively measure fixation disparity.

Subjects fixated the central white cross. Horizontal eye position (rightward: >0) was continuously recorded. Each block consisted of 24 paired fixations under alternating left and right eye viewing conditions. Each of these occlusion intervals lasted 1.5 s. For each cover interval, the mean gaze direction was computed as the average of the eye position across the last 1 s before the cover switch and across both eyes. The phoria angle ϕ was defined as the right-left difference of the mean gaze directions between the two monocular viewing conditions. This sign convention results in negative or positive ϕ for exo- or esophoria, respectively as illustrated in Fig. 1.

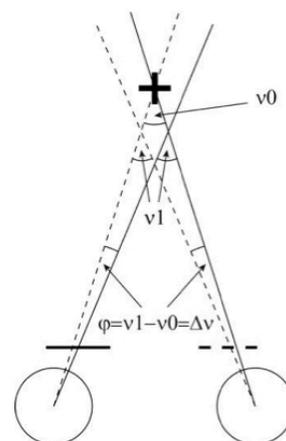


Figure 1: Illustration of the alternating cover test in esophoria. Solid/dashed: gaze lines during right-eye/left-eye viewing conditions. Gaze directions during right-eye viewing are more rightward than under left-eye viewing conditions. The right-left difference ϕ (positive in this case) equals the convergent (esophoric) vergence error Δv , i.e. the difference between the actual vergence angle ($v1$) and the required vergence angle $v0$.

The initial 500 ms of each cover interval were excluded to avoid contamination by the corrective saccades occurring after termination of the visually guided primary saccade (Becker & Fuchs, 1969). The occlusion time of 1.5 s was chosen since fixation accuracy does not automatically increase with prolonged fixation because of exploratory saccadic intrusions. In a single measurement block, lasting for about 1.5 min, 24 phoria measurements

cant random interaction *subject*day* indicates that the within-subject variance contains a day-specific component which does not affect the variance across trials within a day. In the automated cover test this component reflects the variations in the amount of manifest heterophoria (i.e. heterophoria noise), since the measurement noise of the automated test did not change across days.

In the two-way repeated measures ANOVA, the within-subject variance across trials (*subject*day*trial*) was also expressed as mean±standard deviation of the subject-specific error terms. These subject-specific terms were submitted to a paired t-test to compare the variable error across trials between Exp. 1 and Exp. 2. This procedure corresponds to the decomposition of MS_{within} into subject-specific terms (Eq. 1). Again, in analogy to MSD_{within}^s (Eqs. 2,3), the subject-specific error terms were computed as the variance of the residual for each subject after subtracting all other fixed- and random-effect components from the raw data.

Results

Systematic differences between manual and automated cover test

In Experiment 1, the mean phoria angle across subjects was -1.11 ± 0.93 deg for the automated alternating cover test and -0.57 ± 0.58 deg for the manual prism cover test. The manual test obtained systematically smaller measurements of exophoria than the automated test (paired difference: 0.54 ± 0.56 deg). A repeated measures ANOVA with the two factors *day* (1-3) and *method* (manual/ automated) (Fig.2A) resulted in a significant main effect of the *method* ($p < 0.05$). The factor *day* did not show a significant ($p > 0.1$) main or interaction effect. Figure 2B shows that both phoria measurements were highly correlated ($r = 0.82$; $p < 0.001$). The slope of the linear regression was 0.53 (solid in Fig 2B) and its offset was close to zero (0.02).

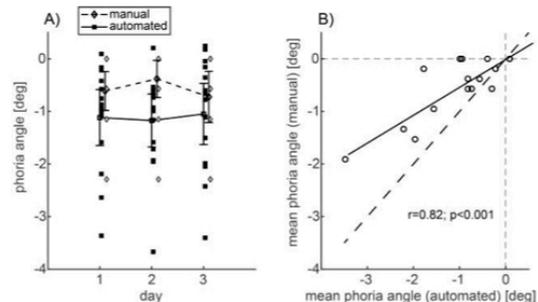


Figure 2: A) ANOVA plot of the phoria angle dependent on the factors *day* (1-3) and *method* (automated alternating cover test (squares and solid lines), manual prism cover test (diamonds and dashed lines)). Lines and error bars: means across subjects and the 95% confidence interval of the means. The manual test yielded smaller exophoria measurements than the automated test. B) Scatter plot of the paired measurements. Dashed: line with slope one. Solid: linear regression (slope 0.53). The underestimate of exophoria by the manual prism cover test increased linearly with the phoria angle.

Thus, the underestimate of the exophoria by the manual prism cover test increased linearly with the phoria angle.

The role of intermittent disparity feedback in phoria compensation was investigated in Experiment 2. All five subjects showed larger phoria angles for a shorter (5 ms: -1.59 ± 1.02 deg) than for a longer switch time (200 ms: -0.68 ± 0.73 deg). When the results of each subject were fitted with a linear regression model (Fig. 3), the mean slope differed significantly from zero ($T(4)=5.89$; $p < 0.01$) with a mean of 4.99 ± 1.90 deg/s. The coefficients of correlation were larger than 0.45 for two subjects and larger than 0.8 for three subjects. Multiplying the mean and the standard deviation of the regression slope with the difference of the switch time between the manual and the automated test in Exp. 1 (0.134 s) yields the prediction that the manual prism cover test underestimates the phoria angle by 0.67 ± 0.25 deg. The difference between the manual and automated tests observed in Exp. 1 (0.54 ± 0.56 deg) agrees with this prediction.

(1-19): The significant ($p=0.002$) main effect of the factor *block* reflects the decrease of the exophoria with increasing binocular input (already shown in the regression analysis in Fig. 3). The highly significant ($p<0.0001$) random interaction (*subj*block*) shows that the variance component specific for the measurement blocks, and not

affecting the variance across trials, also occurred in Exp. 2. Nevertheless, more experiments are necessary to ensure that this result, even though statistically strong, generalizes to larger sample sizes.

Table 1: Repeated measures ANOVA on the automated alternating cover test in Exp. 1 with the fixed factors day (1-3) and trial (1-19):

Source	df.	MS [deg ²]	F	Prob>F	Type	MS denom [deg ²]	df. denom
<i>subj</i>	14	49.825	22.800	<0.0001	random	2.1852	27.82
<i>day</i>	2	1.0835	0.494	0.615	fixed	2.1921	28
<i>trial</i>	18	0.0451	1.259	0.215	fixed	0.0358	252
<i>day*trial</i>	36	0.0304	0.712	0.895	fixed	0.0427	504
<i>subj*day</i>	28	2.1921	51.354	<0.0001	random	0.0427	504
<i>subj*trial</i>	252	0.0358	0.840	0.942	random	0.0427	504
<i>subj*day*trial</i>	504	0.0427	Inf	NaN	random	0	0

Note: *df.*: degree of freedom; *MS* [deg²]: mean squared effect; *F*: value of the F-statistic; *Prob>F*: alpha error; *MS denom* [deg²]: mean square error. In this repeated ANOVA with two fixed factors, the mean square random interaction *MS(subject*day)* equals 19 times the mean square of the *subject*day*-interaction in the ANOVA with only one repeated factor day (reported as *MS_{within}: 19:0.115 deg²=2.19 deg²*). This scaling results from the fact that the phoria measures entering the single-factor ANOVA are averages across the 19 measures made on each day. The scaling in the two-factor ANOVA ensures that, in the absence of any noise sources except the variance across trials, the expectation of the mean square random interaction *subject*day* is identical to that of the random interaction *subject*day*trial*.

The mean square of the variable error across trials (*subject*block*trial*) in Exp. 2 (0.0845 ± 0.035) did not differ significantly (paired t-test: $T(3)=2.27$; $p=0.11$) from that of the *subject*day*trial* random-interaction in Exp. 1. In this case, the absence of a significant differ-

ence must be interpreted with care, since the effect size (Cohen's $d_z=1.13$) of the paired difference in the four subjects would have been detectable with a power of 98% at a sample size of $N=15$.

Table 2: Repeated measures ANOVA on the automated alternating cover test in Exp. 2 with the fixed factors block (1-5) and trial (1-19):

Source	df.	MS [deg ²]	F	Prob>F	Type	MS denom [deg ²]	df. denom
<i>subj</i>	4	81.792	37.118	<0.0001	random	2.2036	15.82
<i>block</i>	4	15.190	6.856	0.002	fixed	2.2155	16
<i>trial</i>	18	0.0908	1.244	0.252	fixed	0.0730	72
<i>block*trial</i>	72	0.0749	0.882	0.734	fixed	0.0849	288
<i>subj*block</i>	16	2.2155	26.094	<0.0001	random	0.0849	288
<i>subj*trial</i>	72	0.0730	0.860	0.776	random	0.0849	288
<i>subj*block*trial</i>	288	0.0849	Inf	NaN	random	0	0

Note: Labels as in Table 1.

Table 3: Comparison of within-subject variability between studies:

Study	Measurement method	Viewing distance (cm)	Phoria angle (deg) mean±sd	Within-subject variance across days MS_{within} (deg ²)	Within-subject sd across days $MS_{within}^{0.5}$ (deg)
Hirsch & Bing 1948	von Graefe prism-diplopia test	40	-2.66±2.97	1.14	1.07
Morgan 1955	screen-Maddox rod test	600	-0.39±1.53	0.52	0.72
Johns et al. 2004	manual prism cover test	40	-1.46±2.57	0.55	0.74
Current study (manual)	manual prism cover test	128	-0.57±0.58	0.26	0.51
Current study (auto)	automated alternating cover test	128	-1.11±0.93	0.12	0.34
Mestre et al. 2018	automated monocular cover-uncover test	40	-0.63±1.87	0.17	0.41

The relative contribution of different noise sources in the manual prism cover test

The intraindividual, inter-day variability of the automated test was similar and showed only a nonsignificant tendency to be smaller than in the automated test. To discuss this result it is necessary to consider the different noise sources contributing to the inter-day variability. This variability is, for both methods, the outcome of different noise sources partially related to the variability of the amount of manifest heterophoria (i.e. the variability of the subjects) and partially to variable errors of the measurement.

Under the term “heterophoria noise” we subsume all random components of the manifest heterophoria that are due to variability of static biases occurring in the sensorimotor processing of vergence control. These internal biases can be related to motor components (tonic vergence) or to internal priors to depth. The current study observed that the variance of the heterophoria noise across measurement blocks (recorded on different days or within 45 min) was 0.11 deg², corresponding to a standard deviation of 0.33 deg. There is no direct reason to assume that these noise sources should differ between the manual and the automated setup.

In the manual prism cover test, the observed heterophoria may also vary because of stimulus noise, i.e., random variation in the availability of depth cues used in vergence control. For example, visual cues for accommodation vary with the image structure and room illumina-

tion, binocular depth cues vary with the timing and the completeness of the cover. The automated alternating cover test was designed to minimize stimulus noise which is less well controlled in the manual prism cover test.

Finally, we must consider the measurement errors in both setups. The variance of the measurement noise of the manual test (VM_{manual}) is limited by the inherent system resolution (0.5 deg, determined by size of the prism steps and the minimal saccade size detectable by the examiner, see methods). This corresponds to a measurement noise of $VM_{manual} = 0.083 \text{ deg}^2$. Additional measurement noise of the manual prism cover test is induced by potential variable biases of the examiner, related to prior observations in the same subject. For example, the examiner may be biased by his memory of a previous examination of the same subject on a different day. Also, the observation of a single refixation saccade may not be independent of the previous ones during the same examination. Thus, it must be noted that the estimate of VM_{manual} above does not account for all examiner-related noise components.

To estimate the measurement noise of our automated test it is important to emphasize that this test is based on an objective measure of a difference of gaze directions. VOG-systems typically measure such a difference, or a gaze amplitude, more precisely than gaze direction because measures of the latter are affected by the variability of the calibration offset (Eggert, 2007). In contrast, the precision of measures of gaze differences is determined

Acknowledgements

We thank Katie Göttlinger for proofreading the manuscript. The study was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (initiative IFB - grant number: IFB DSGZ 01EO1401).

References

- Barnard, N., & Thomson, W. (1995). A quantitative analysis of eye movements during the cover test—a preliminary report. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 15(5), 413-419. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.1995.9500053g.x>
- Becker, W., & Fuchs, A. (1969). Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Research*, 9(10), 1247-1258. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989\(69\)90112-6](http://dx.doi.org/10.1016/0042-6989(69)90112-6)
- Blum, B. M., Kirchoff, D., Bickmann, A., Ehrh, O., Straube, A., & Eggert, T. (2012). Heterophoria: Vergence stability and visual acuity after asymmetric saccades. *Journal of Eye Movement Research*, 5(5). doi: <https://doi.org/10.16910/jemr.5.5.4>
- Eggert, T. (2007). Eyex movement recordings: Methods. In A. Straube & U. Büttner (Eds.), *Neuro-Ophthalmology* (Vol. 40, pp. 15-34). Basel: Karger.
- Evans, B., Doshi, S., & Harvey, W. (2005). Chapter 2 - Heterophoria. In *Binocular Vision* (pp. 15-40). Edinburgh: Butterworth-Heinemann.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.
- Han, S., Guo, Y., Granger - Donetti, B., Vicci, V., & Alvarez, T. (2010). Quantification of heterophoria and phoria adaptation using an automated objective system compared to clinical methods. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 30(1), 95-107. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2009.00681.x>
- Hebbard, F. W. (1962). Comparison of subjective and objective measurements of fixation disparity. *josa*, 52(6), 706-712. doi: <https://doi.org/10.1364/JOSA.52.000706>
- Hirsch, M., & Bing, L. (1948). The effect of testing method on values obtained for phoria at forty centimeters. *Optometry & Vision Science*, 25(9), 407-416.

6. Literaturverzeichnis

1. Paulus MM, Straube A, Eggert T. Variance components affecting the repeatability of the alternating cover test. *Journal of Eye Movement Research*. 2019;12.4(3).
2. Kommerell G, Lagrèze W. Kapitel 1.2: Normales Binokularsehen, Neurophysiologie der Augenbewegungen. In: Kaufmann H, Steffen H, editors. *Strabismus*. 5. Auflage ed: Thieme; 2020. p. 39-55.
3. Goldberg M, Walker M. Chapter 39: The Control of Gaze. In: Kandel E, Schwartz J, Jessel T, Siegelbaum S, editors. *Principles of Neural Science*. 5th Edition ed: McGraw-Hill Education; 2013. p. 894-916.
4. Karpicka E, Howarth P. Heterophoria adaptation during the viewing of 3D stereoscopic stimuli. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2013;33(5):604-10.
5. Hoffman D, Girshick A, Akeley K, Banks M. Vergence–accommodation conflicts hinder visual performance and cause visual fatigue. *Journal of Vision*. 2008;8(3):33-.
6. Shibata T, Kim J, Hoffman D, Banks M. The zone of comfort: Predicting visual discomfort with stereo displays. *Journal of Vision*. 2011;11(8):11-.
7. Howarth P. Potential hazards of viewing 3-D stereoscopic television, cinema and computer games: a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2011;31(2):111-22.
8. Vienne C, Sorin L, Blondé L, Huynh-Thu Q, Mamassian P. Effect of the accommodation-vergence conflict on vergence eye movements. *Vision Res*. 2014;100:124-33.
9. Evans BJ. Chapter 1: Nature of binocular vision anomalies. *Pickwell's Binocular Vision Anomalies*. 5th Edition ed: Butterworth-Heinemann; 2007. p. 2-11.
10. Dietze H. Kapitel 6: Untersuchung des Binokularsehens. In: Dietze H, editor. *Die optometrische Untersuchung*. 2. Auflage ed: Thieme; 2015. p. 170-216.
11. Kommerell G, Gerling J, Ball M, de Paz H, Bach M. Heterophoria and fixation disparity: A review. *Strabismus*. 2000;8(2):127-34.
12. Kommerell G, Rüssmann W. Kapitel 2.2: Heterophorie und Asthenopie. In: Kaufmann H, Steffen H, editors. *Strabismus*. 5. Auflage ed: Thieme; 2020. p. 112-32.
13. Dowley D. Heterophoria. *Optometry & Vision Science*. 1990;67(6):456-60.
14. Cooper J. Clinical implications of vergence adaptation. *Optometry & Vision Science*. 1992;69(4):300-7.

15. Schor C. The Glenn A. Fry award lecture: adaptive regulation of accommodative vergence and vergence accommodation. *Optometry & Vision Science*. 1986;63(8):587-609.
16. Schor C. The relationship between fusional vergence eye movements and fixation disparity. *Vision Res*. 1979;19(12):1359-67.
17. Paulus M, Straube A, Eggert T. Vergence-accommodation conflict in virtual reality displays induces phoria adaptation. *Journal of Neurology*. 2017;264(1):16-7.
18. von Noorden G, Campos E. Chapter 10: Symptoms in Heterophoria and Heterotropia and the Psychological Effects of Strabismus. In: von Noorden G, Campos E, editors. *Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus 6th Edition* ed: Mosby; 2002. p. 153-7.
19. Evans BJ. Chapter 5: Binocular instability. In: Evans BJ, editor. *Pickwell's Binocular Vision Anomalies. 5th Edition* ed: Butterworth-Heinemann; 2007. p. 92-8.
20. Pratt-Johnson J, Tillson G. Chapter 4: Sensory Evaluation of Strabismus. In: Pratt-Johnson J, Tillson G, editors. *Management of strabismus and amblyopia: A practical guide*: Thieme; 1994. p. 26-49.
21. Held R, Cooper E, Banks M. Blur and disparity are complementary cues to depth. *Current Biology*. 2012;22(5):426-31.
22. von Noorden G, Campos E. Chapter 5: The Near Vision Complex. In: von Noorden G, Campos E, editors. *Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus 6th Edition* ed: Mosby; 2002. p. 85-100.
23. Schor C. Chapter 9: Neural control of eye movements. In: Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman PL, Alm A, editors. *Adler's Physiology of the Eye Book. 11th Edition* ed: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 677-97.
24. Gamlin P. Subcortical neural circuits for ocular accommodation and vergence in primates. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1999;19(2):81-9.
25. Gamlin P. Neural mechanisms for the control of vergence eye movements. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;956:264-72.
26. Mays L, Porter J, Gamlin P, Tello C. Neural control of vergence eye movements: neurons encoding vergence velocity. *Journal of Neurophysiology*. 1986;56(4):1007-21.
27. Mays L. Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence neurons in midbrain. *Journal of Neurophysiology*. 1984;51(5):1091-108.
28. Gamlin P, Clarke R. Single-unit activity in the primate nucleus reticularis tegmenti pontis related to vergence and ocular accommodation. *Journal of Neurophysiology*. 1995;73(5):2115-9.

29. Fincham E, Walton J. The reciprocal actions of accommodation and convergence. *The Journal of Physiology*. 1957;137(3):488-508.
30. Stephens G, Jones R. Horizontal fusional amplitudes after adaptation to prism. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1990;10(1):25-8.
31. von Noorden G, Campos E. Chapter 8: Classification of Neuromuscular Anomalies of the Eyes. In: von Noorden G, Campos E, editors. *Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus 6th Edition* ed: Mosby; 2002. p. 127-33.
32. Mitchell A, Ellerbrock V. Fixational disparity and the maintenance of fusion in the horizontal meridian. *Optometry & Vision Science*. 1955;32(10):520-34.
33. Henson D, North R. Adaptation to prism-induced heterophoria. *Optometry & Vision Science*. 1980;57(3):129-37.
34. Rushton S, Riddell P. Developing visual systems and exposure to virtual reality and stereo displays: some concerns and speculations about the demands on accommodation and vergence. *Applied Ergonomics*. 1999;30(1):69-78.
35. Ukai K, Howarth P. Visual fatigue caused by viewing stereoscopic motion images: Background, theories, and observations. *Displays*. 2008;29(2):106-16.
36. Wann J, Rushton S, Mon-Williams M. Natural problems for stereoscopic depth perception in virtual environments. *Vision Res*. 1995;35(19):2731-6.
37. von Noorden G, Campos E. Chapter 9: Etiology of Heterophoria and Heterotropia. In: von Noorden G, Campos E, editors. *Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus 6th Edition* ed: Mosby; 2002. p. 134-52.
38. Vretska K. *Griechisch-deutsches Schul-und Handwörterbuch von Wilhelm Gemoll*. 9. Auflage ed: Oldenbourg Wissenschaftsverlag; 1997.
39. Stevens G. A system of terms relating to the conditions of the ocular muscles known as "insufficiencies". *New York Medical Journal*. 1886.
40. Tait E. *Textbook of refraction*: Sanders; 1951.
41. Álvarez C, Puell M, Sánchez-Ramos C, Villena C. Normal values of distance heterophoria and fusional vergence ranges and effects of age. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006;244(7):821-4.
42. Freier B, Pickwell L. Physiological exophoria. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1983;3(3):267-72.
43. Kříž P, Skorkovská Š. Distance associated heterophoria measured with polarized Cross test of MKH method and its relationship to refractive error and age. *Clin Optom (Auckl)*. 2017;9:55-65.

44. Biousse V, Newman N. Chapter 13.4 Examination of Eye Movements. In: Biousse V, Newman N, editors. Neuro-Ophthalmology Illustrated. 2nd ed: Thieme; 2016.
45. Rüssmann W. Kapitel 3.2.: Orientierende Untersuchung bei Augenbewegungsstörungen. In: Kaufman H, Steffen H, editors. Strabismus. 5. Auflage ed: Thieme; 2020. p. 232-53.
46. Eperjesi F, Rundström M. Chapter 3: Cover Test. In: Eperjesi F, Rundström M, editors. Practical Binocular Vision Assessment. 1st Edition ed: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 21-33.
47. Toole A, Fogt N. The forced vergence cover test and phoria adaptation. Ophthalmic and Physiological Optics. 2007;27(5):461-72.
48. Barnard N, Thomson W. A quantitative analysis of eye movements during the cover test – a preliminary report. Ophthalmic and Physiological Optics. 1995;15(5):413-9.
49. Barnard N. A quantitative analysis of eye movement characteristics during the cover test.; PhD-Thesis London: City University; 1999.
50. Johns H, Manny R, Fern K, Hu Y. The intraexaminer and interexaminer repeatability of the alternate cover test using different prism neutralization endpoints. Optometry & Vision Science. 2004;81(12):939-46.
51. von Noorden G, Campos E. Chapter 12: Examination of the Patient—II: Motor signs in Heterophoria and Heterotropia. In: von Noorden G, Campos E, editors. Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus 2002. p. 16-210.
52. Eperjesi F, Rundström M. Chapter 6 - Practical application of prisms. In: Eperjesi F, Rundström M, editors. Practical Binocular Vision Assessment. 1s Edition ed: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 43-52.
53. Scobee R, Green E. Tests for heterophoria: Reliability of tests, comparisons between tests, and effect of changing testing conditions. American Journal of Ophthalmology. 1947;30(4):436-51.
54. Hirsch M, Bing L. The effect of testing method on values obtained for phoria at forty centimeters. Optometry & Vision Science. 1948;25(9):407-16.
55. Schroeder T, Rainey B, Goss D, Grosvenor T. Reliability of and comparisons among methods of measuring dissociated phoria. Optometry & Vision Science. 1996;73(6):389-97.
56. Rainey B, Schroeder T, Goss D, Grosvenor T. Inter-examiner repeatability of heterophoria tests. Optometry & Vision Science. 1998;75(10):719-26.

57. Morgan M. The reliability of clinical measurements with special reference to distance heterophoria. *Optometry & Vision Science*. 1955;32(4):167-79.
58. Kommerell G, Kromeier M, Scharff F, Bach M. Asthenopia, associated Phoria, and self-selected prism. *Strabismus*. 2015;23(2):51-65.
59. Otto J, Bach M, Kommerell G. Vergence position of rest: Spontaneous variability. *Strabismus*. 2009;17(4):143-7.
60. Schneider E, Villgrattner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, et al. Eyeseecam: An eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1164(1):461-7.
61. Eggert T. Eye movement recordings: Methods. *Developments in Ophthalmology*. 2007;40:15-34.
62. Hebbard F. Comparison of subjective and objective measurements of fixation disparity. *J Opt Soc Am*. 1962;52(6):706-12.
63. Peli E, McCormack G. Dynamics of cover test eye movements. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*. 1983;60(8):712.
64. Blum B, Kirchhoff D, Bickmann A, Ehrh O, Straube A, Eggert T. Heterophoria: Vergence stability and visual acuity after asymmetric saccades. *Journal of Eye Movement Research*. 2012;5(5).
65. Hrynychak P, Herriot C, Irving E. Comparison of alternate cover test reliability at near in non-strabismus between experienced and novice examiners. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2010;30(3):304-9.
66. Švede A, Treija E, Jaschinski W, Krūmiņa G. Monocular versus binocular calibrations in evaluating fixation disparity with a video-based eye-tracker. *Perception*. 2015;44(8-9):1110-28.
67. Mestre C, Otero C, Diaz-Douton F, Gautier J, Pujol J. An automated and objective cover test to measure heterophoria. *PLOS ONE*. 2018;13(11).
68. Jaschinski W. Individual objective and subjective fixation disparity in near vision. *PLOS ONE*. 2017;12(1).
69. Han S, Guo Y, Granger-Donetti B, Vicci V, Alvarez T. Quantification of heterophoria and phoria adaptation using an automated objective system compared to clinical methods. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2010;30(1):95-107.

7. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Eggert für seine große Hilfe bedanken. Seine großartige Unterstützung sowohl in technischen als auch statistischen Fragestellungen kann nicht genug betont werden. In vielen Unterhaltungen konnte ich wertvolle Erweiterungen meines wissenschaftlichen Horizontes gewinnen.

Außerdem möchte ich meinem Doktorvater Prof. Straube für seine fortwährende Unterstützung und Geduld in allen wissenschaftlichen und organisatorischen Belangen danken. Ohne diese Unterstützung wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt bin ich meiner Familie für ihre Unterstützung und Geduld zu großem Dank verpflichtet. Sie hat mir während des gesamten Prozesses der Arbeit sehr geholfen. Dafür möchte ich meiner Frau Theresa Hopfensitz, meiner Schwester Alicia Paulus, sowie meiner Mutter Angelika Kröger und meinem Vater Walter Paulus von Herzen danken. Meinem Sohn Clemens Paulus möchte ich für die erfreulichen Ablenkungen danken.