

## » Unterstützende Amblyopiebehandlung durch Computerspiele mit Hintergrundstimulation: Eine 10-tägige plazebokontrollierte Pilot-Studie<sup>1,2,3</sup>

Uwe Kämpf<sup>1, 3</sup>, Felix Muchamedjarow<sup>1</sup>, Theo Seiler<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Aus den Augenkliniken des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden (Kommissar. Dir.: Prof. Dr. A. Frühauf)

<sup>2</sup> Universitäts Spital Zürich, Frauenklinikstraße 24, CH-8091 Zürich (Dir.: Prof. Dr. Th. Seiler)

<sup>3</sup> Institut für Klinische, Diagnostische und Differentielle Psychologie der Technischen Universität Dresden, Am Falkenbrunnen, 01062 Dresden (Dir.: Prof. Dr. B. Brocke)

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Computerprogramme zur Visusstimulation könnten der unterstützenden Amblyopiebehandlung neue Impulse verleihen, bieten sie doch die Option einer Verlagerung apparativen Sehtrainings in den Heimbereich. In diesem Kontext berichten wir über eine plazebokontrollierte Studie zur Evaluation eines neuentwickelten softwarebasierten Sehtrainings, welches eine Hintergrundstimulation durch driftende Sinusgitter mit einem Vordergrundspiel zur Aufmerksamkeitsbindung verbindet.

**Material und Methoden:** An der Studie nahmen 14 Amblyopiepatienten im Alter von 6 bis 13 Jahren teil. Sie wurden zu gleichen Teilen auf die Plazebogruppe und die Verumgruppe aufgeteilt. Beide Gruppen trainierten am Computer über einen Zeitraum von 10 Werktagen bei täglich 2 Sitzungen von etwa 20 Minuten Dauer, wobei die Plazebogruppe vor neutralem Hintergrund, die Verumgruppe vor einem driftenden Sinusgitter spielte.

**Ergebnisse:** Das Sehtraining unter Verumbedingungen führte zu deutlich größerem Visuszuwachs als unter Plazebobedingungen. Der Nahvisus verbesserte sich in der Verumgruppe von 0,20 (SD ± 4,51 Stufen) auf 0,39 (SD ± 3,06 Stufen), d. h. um 3,0 Visusstufen (SD ± 1,8 Stufen), in der Plazebogruppe jedoch nur von 0,14 (SD ± 6,02 Stufen) auf 0,17 (SD ± 5,85 Stufen), d. h. nur um 0,8 Visusstufen (SD ± 1,6 Stufen). Der Fernvisus verbesserte sich in der Verumgruppe von 0,29 (SD ± 2,57 Stufen) auf 0,44 (SD ± 3,16 Stufen), d.h. um 1,9 Visusstufen (SD ± 1,3 Stufen), in der Plazebogruppe jedoch nur von 0,24 (SD ± 5,20 Stufen) auf 0,28 (SD ± 5,51 Stufen), d.h. um 0,7 Visusstufen (SD ± 1,1 Stufen).

**Schlussfolgerungen:** Eine Reizung mit driftenden Sinusgittern bessert die Sehschärfe amblyoper Augen in spezifischer Weise. Die Wirkung könnte auf einer Synergie von Orts- und Zeitfrequenz in Form- und Bewegungskanälen beruhen. Eine entsprechende Arbeitshypothese wird diskutiert und soll in weiteren Studien untersucht werden. Das vorgestellte Verfahren ist zur Behandlung von „verschleppter“ Amblyopie des älteren Kindes gedacht. Es soll die Okklusionsbehandlung unterstützen und ergänzen. Die hier berichteten Ergebnisse einer nur 10-tägigen

Behandlung sind jedoch allein im Kontext der Evaluation zu werten und sollten daher keinesfalls missverstanden werden als erneutes Plädoyer für eine Kurzzeitbehandlung der Amblyopie.

**Schlüsselwörter:** Amblyopie – Visusstimulation – Pleoptik – Computerspiele – Hintergrundstimulation

### Amblyopia treatment by means of computer-games with background stimulation: a placebo controlled pilot study of 10 days

**Background:** Computer programmes for visual stimulation may give new impulses to the field of amblyopia treatment by offering an option to shift the apparative visual training into the domestic sphere. Regarding this aspect we report on a placebo controlled study on a newly developed vision training consisting of a background stimulation by a drifting sinusoidal grating combined with a foreground game aimed to maintain the attention.

**Materials and Methods:** Fourteen amblyopia patients aged from 6 to 13 years participated in the study. Seven were allocated to a placebo and seven to a treatment group. Both groups had to train at the computer for a period of 10 working days by two sessions of about 20 minutes daily. Whilst the placebo group played in front of a neutral background, the treatment group did this with a drifting sinusoidal grating in the background.

**Results:** The treatment condition resulted in a greater increase of visual acuity than the placebo condition. Near vision improved in the treatment group from 0.20 (SD ± 4.51 steps) to 0.39 (SD ± 3.06 steps), i.e. by 3.0 steps of visual acuity (SD ± 1.8 steps), in the placebo group from 0.14 (SD ± 6.02 steps) to 0.17 (SD ± 5.85 steps), i.e. by 0.8 steps of visual acuity (SD ± 1.6 steps). Far vision improved in the treatment group from 0.29 (SD ± 2.57 steps) to 0.44 (SD ± 3.16 steps), i.e. by 1.9 steps of visual acuity (SD ± 1.3 steps), in the placebo group from 0.24 (SD ± 5.20 steps) to 0.28 (SD ± 5.51 steps), i.e. by 0.7 steps of visual acuity (SD ± 1.1 steps).

<sup>1</sup> Manuskript erstmalig eingereicht am 2.2.00 und in der vorliegenden Form angenommen am 10.1.01.

<sup>2</sup> Herrn Prof. Dr. Balder Gloor gewidmet.

<sup>3</sup> Die Autoren danken der Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen für die großzügige Förderung des Projekts.

**Conclusions:** Stimulation with drifting sinusoidal gratings improves the visual acuity of amblyopic eyes in a specific way. The effect might be accounted for by a synergy of spatial and temporal frequency in form vs. motion channels. A preliminary hypothesis is discussed and will be the subject of ongoing research. The presented method has been developed for the treatment of "delayed" amblyopia in the elder child. It is aimed to support and complement occlusion therapy. However, the reported results obtained over 10 days should be estimated only within the context of evaluation. By no means should the results be interpreted as a renewed pledge for a short-term treatment of amblyopia.

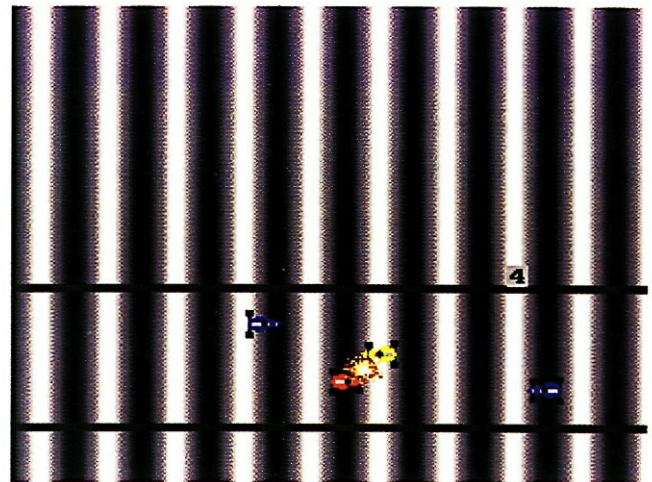
**Key words:** Amblyopia – visual stimulation – pleoptics – computer games – background stimulation

Die Standardtherapie der Amblyopie besteht derzeit hauptsächlich in der Okklusion des führenden Auges und damit dem wohl ursprünglichsten Heilverfahren. Alternativ bzw. ergänzend hierzu entwickelten Bangerter [2] und Cüppers [8] die apparative Pleoptik bzw. Orthoptik mit dem Ziel einer unterstützenden Behandlung der Amblyopie durch beidäugige (orthoptische) bzw. einäugige (pleoptische) Stimulation. Allerdings ging die Anwendung apparativer Methoden gegenüber der Okklusion seither deutlich wieder zurück.

Neue Impulse verspricht die computergesteuerte Durchführung von Pleoptik. Moderne PCs sind inzwischen auch in den Kinderzimmern verfügbar geworden. Damit zeichnet sich zukünftig die Option einer teilweisen Verlagerung des apparativen Sehtrainings in den Heimbereich der Patienten ab. Mit dieser Perspektive entwickelten wir, in interdisziplinärer Zusammenarbeit, einen softwarebasierten Visusstimulator.

Im Vordergrund des vorgeschlagenen Bildschirmtrainings verlangt ein einfaches Computerspiel den Kindern Koordinations- bzw. Fixationsleistungen ab. Es dient der Aufmerksamkeitsbindung [40] für die Reizgebung durch ein driftendes, sinusförmig kontrastmoduliertes Wellenmuster im Hintergrund (Abb. 1). Damit sollen schmalbandig visuelle Kanäle stimuliert werden, welche selektiv auf eine bestimmte Ortsfrequenz [4,6] im Zusammenspiel mit der passenden Zeitfrequenz [22,23], d.h. vereinfachend, die neuronalen Korrelate der Form und Bewegung [5,27] des Sinusoidalgitters abgestimmt sind. Die Reizgebung baut auf Synergieeffekte, da bei Amblyopie die „Formkanäle“ stärker gestört sind als die „Bewegungskanäle“ [18]. Damit rückt unser Ansatz in die Nähe der Arbeiten zur optomotorischen bzw. optosensorischen Reizung, welche über eine förderliche Wirkung driftender Lichtstreifen auf das Fixationsverhalten amblyoper Augen berichteten [35,36,37,41].

Das vorgestellte Verfahren unterscheidet sich hingegen von einem früheren Versuch, Amblyopie durch schmalbandige Reizung visueller Kanäle zu behandeln [7]. Dieser wurde von Campbell und seiner Gruppe in Cambridge unternommen und in der Folge kontrovers diskutiert [14,25,26,28,31]. Unter systematischer Variation der Ortsfrequenz setzte man damals auf eine direkte Anregung der „Formkanäle“. Demgegenüber erwarten wir, was anhand eines Methodenvergleichs in der Ergebnisdiskussion näher begründet werden soll, deren indi-



**Abb. 1** Ein typisches Reizbild für das vorgeschlagene Sehtraining: Im Vordergrund ein Computerspiel zur Aufmerksamkeitsbindung, im Beispiel ein Autorennen auf transparenter „Straße“; im Hintergrund ein driftendes Sinusoidalgitter.

rekte Stimulation in Resonanz auf die Synchronisation von „Bewegungskanälen“ an die Zeitfrequenz. Nach ermutigenden Pilotergebnissen berichten wir über eine in der Dresdner Augenklinik durchgeführte placebokontrollierte Studie.

#### Patienten und Methoden

An der Studie nahmen 14 Patienten mit der Diagnose Amblyopie im Alter von 6 bis 13 Jahren teil. Diese wurden zu gleichen Teilen per Zufallswahl auf die Verum- und die Placebogruppe verteilt. Die Übersicht in Tab. 1 gibt einen Einblick in die Anamnesedaten. Während der Behandlung wurde bei allen Patienten das führende Auge ganztägig okkludiert. Beide Gruppen trainierten in 60 cm Entfernung vom Bildschirm, wobei im Vordergrund ein Computerspiel ablief. Die Auswahl umfasste u.a. die Steuerung eines Rennautos bei Gegenverkehr oder das Manövrieren einer Rakete unter Meteoritenbeschuss. In einer weiteren Aufgabe galt es, zufällig „versteckte“ farbige Gegenstände zu finden. Ein Malspiel ermöglichte es den Kindern, transparente farbige Bilder mit der Maus zu zeichnen.

Unter der Placebobedingung fand das Spielgeschehen vor neutral grauem Hintergrund statt. In der Verumgruppe erfolgte zusätzlich die Stimulation durch ein von schwarz bis weiß grauabgestuftes, kontrastmoduliertes Sinusoidalgitter. Dessen dynamische Modulation folgte einer Zeitfrequenz von 1 Periode/s mit der Ortsfrequenz von 0,30 Perioden/Grad. In der Übungsentfernung von 60 cm entspricht dies einer auf dem Bildschirm gemessenen Periodenbreite von 4,8 cm, mit der das Reizmuster unter der Winkelgeschwindigkeit von 3,33 Grad/s von links nach rechts driftete. Das Training erfolgte in der Augenklinik des Dresdner Universitätsklinikums unter der Aufsicht von Studenten bzw. Orthoptistinnen und erstreckte sich über zwei Wochen, d. h. effektiv über 10 Arbeitstage. Täglich fanden zwei Sitzungen von etwa 20 Minuten Dauer statt, die durch eine Pause von ca. 1 Stunde voneinander getrennt waren. Jede Sitzung bestand aus 20 Proben. In jeder Probe mussten die Kinder 20 s lang spielen, wonach das Spiel schlagartig vom Bildschirm verschwand. Zugleich mit dem

Tab. 1 Anamnesedaten der Patientenstichprobe (J; M – Jahre; Monate)

| Gruppe  | Fall Nr. | Alter (J; M) | Diagnose   | amblyopes Auge                                      | Art der O.       | O.-Dauer (J; M)        | Fixation                              | Fehler od Stärke            | Krümm.    | os Stärke | Krümm.    | Korrektur od Sphäre | Zylinder   | os Sphäre | Zylinder   |          |
|---------|----------|--------------|--|---|------------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|------------|-----------|------------|----------|
| Placebo | 1        | 9; 5         | Mikrostrabismus<br>Esotropie +5°                                     | od  | nach der Schule  | 0; 5                   | unstet foveolar                       | +3,5                        | -0,5; 50° | +3        | -0,5; 50° | +3                  | -0,5; 50°  | +2,5      | -          |          |
|         | 2        | 8; 6         | Astigmatismus,<br>Anisometropie                                      | od  | nicht okkludiert | 0                      | versucht foveolar                     | +3,5                        | -4; 10°   | +1,5      | -4; 10°   | +3                  | -4; 10°    | +1        | -          |          |
|         | 3        | 8; 7         | Astigmatismus,<br>Anisometropie                                      | os  | nicht okkludiert | 0                      | zentral, wirkt foveolar               | +1                          | -         | +1        | -0,5; 0°  | -                   | +0,5       | +0,5      | -0,5; 0°   |          |
|         | 4        | 11; 0        | Myopie<br>Esotropie 6°   | os  | nicht okkludiert | 0                      | versucht foveolar mit nystagm. Rucken | -5                          | -0,5; 0°  | -4,5      | -0,5; 0°  | -5                  | -0,5; 0°   | -4,5      | -0,5; 0°   |          |
|         | 5        | 6; 9         | Astigmatismus<br>Mikrostrabism.,<br>Esotropie, +4°                   | os  | nicht okkludiert | 0                      | paratfoveolar                         | +9                          | +2,5; 10° | +10       | +2,5; 10° | +8,5                | +2,5; 10°  | +9,5      | -2; 170°   |          |
|         | 6        | 12; 11       | Anisometropie,<br>Astigmatismus<br>Esotropie +20°                    | os  | 1 h/Tag          | 2; 4                   | exzentrisch                           | +3,5                        | +1; 20°   | +3,5      | +1; 20°   | -                   | -          | +3        | +1; 20°    |          |
|         | 7        | 6; 5         | Anisometropie,<br>Astigmatismus<br>Mikrostrabismus<br>Esotropie, +1° | os  | 6/1 ab Mittag    | 0; 2                   | paramakular bis paratfoveolar         | +2,5                        | +3,5      | +3,5      | +2        | +3                  | +3         | +3        | -0,5; 170° |          |
|         | Verum    | 8            | 6; 8   | Anisometropie,<br>Astigmatismus                     | od               | 6/1                    | 0; 5                                  | foveolar                    | +4,5      | -1; 0°    | +5,5      | -1; 0°              | +4         | -1; 0°    | +5         | -        |
|         |          | 9            | 7; 10  | Mikrostrabismus<br>Esotropie +3°                    | od               | nach der Schule        | 0; 4                                  | paramakular                 | +1        | -0,5; 0°  | +1        | -0,5; 0°            | +0,5       | -0,5; 0°  | +0,5       | -0,5; 0° |
|         |          | 10           | 8; 0   | Anisometropie                                       | od               | so oft es ging         | 0; 7                                  | unruhig foveolar            | +5,5      | +2,5      | +2,5      | +5,0                | -2,0; 170° | +2        | -          | -        |
|         |          | 11           | 9; 0   | Astigmatismus,<br>Hyperopie                         | od               | Teilzeit para-foveolar | 0; 2                                  | paramakular bis foveolar    | +6,5      | -2,5; 0°  | +5,5      | -2,5; 0°            | +6         | -2,5; 0°  | +5         | -2,5; 0° |
|         |          | 12           | 6; 0   | Mikrostrabismus                                     | od               | Teilzeit               | 0; 2                                  | exentrisch, unstet foveolar | +6,5      | -2,5; 0°  | +5,5      | -2,5; 0°            | +6         | -2,5; 0°  | +5         | -2,5; 0° |
|         |          | 13           | 8; 9   | Mikrostrabismus<br>Esotropie +2°<br>nur ohne Brille | od               | so oft es geht         | 3                                     | so oft es geht              | +6,5      | -2,5; 0°  | +5,5      | -2,5; 0°            | +6         | -2,5; 0°  | +5         | -2,5; 0° |
|         |          | 14           | 7; 6   | Anisometropie<br>Exotropie,<br>unilateral -8°       | os               | Vollzeit               | 0; 7                                  | foveolar                    | +1,5      | +6        | +6        | -6; 180             | +1         | +5,5      | +5,5       | -6; 180  |

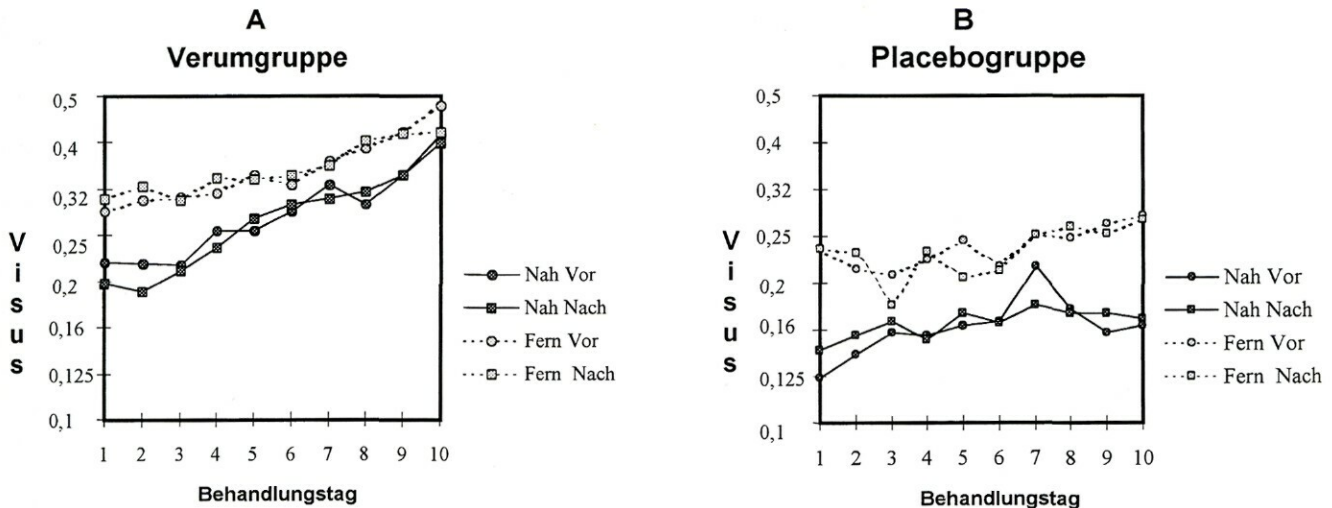
Spielende blieb in der Verumbedingung das Gittermuster stehen.

Täglich wurde zweimal, d. h. vor der ersten (Vorvisus) und nach der zweiten (Nachvisus) Sitzung jeweils der Nah- und der Fernvisus (auf 40 cm bzw. 4 m Abstand) geprüft. Die Visusprüfung entsprach der DIN-Norm, das Kriterium war 4 von 6 richtig erkannten Sehzeichen. Die Prüfung des Nahvisus erfolgte, zwecks Berücksichtigung der Trennschwierigkeiten bei Amblyopie, mit Landoldtringen nach dem C-Test [16,21], welche als Reihenoptotypen (2,6') seitlich eng aneinander gereiht

für den Tageszuwachs und, als Indikator für die Änderung der Sehschärfe über den Verlauf der Behandlung, die Daten vom ersten bis zum letzten Tag der zehntägigen Stimulation im Faktor Zuwachs gruppiert.

### Ergebnisse

Für die Beurteilung der Entwicklung des Visus wurden die geometrischen Mittel der nach Variablen aufgeschlüsselten Daten für jeden Tag der Behandlung getrennt für die Placebogruppe (Abb. 2A) und die Verumgruppe (Abb. 2B) grafisch dargestellt.



**Abb. 2** Geometrisch gemittelter Visuszuwachs über den gesamten Behandlungsverlauf. Gegen den Stimulationstag aufgetragen ist, gesondert für die Verumgruppe (A) und die Placebogruppe (B), der täg-

lich vor und nach der Behandlung erhobene Wert (Vorvisus vs. Nachvisus), getrennt nach Nahvisus vs. Fernvisus.

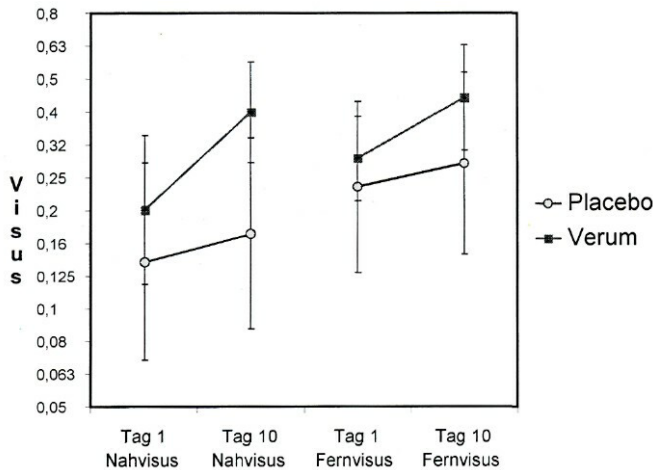
sind. Die Einhaltung des Prüfabstandes wurde mit einem Maßband kontrolliert. Die Prüfung des Fernvisus erfolgte ebenfalls mit Landoldtringen, die jedoch als Einzeloptotypen dargeboten wurden. Deren Darbietung erfolgte teilweise in einem automatisierten Verfahren auf dem PC, teilweise mit dem Sehzeichenprojektor, wobei die mit dem PC und dem Sehzeichenprojektor erhobenen Messwerte als äquivalent anzusehen sind [17]. Die erste Visusprüfung vor Beginn der 10-tägigen Stimulation (Anfangsvisus) und die letzte nach ihrem Abschluss (Endvisus) wurden gesondert ausgewertet. Diese Messungen wurden von einer unabhängigen Untersucherin durchgeführt, welche die Zuordnung zur Placebo- bzw. Verumgruppe nicht kannte.

Zur Auswertung wurde, nach dem Variablenplan aufgeschlüsselt, über die Visuswerte aller Patienten das geometrische Mittel gebildet [1]. Mathematisch gleichwertig ist es, die Visusdaten zu logarithmieren, über den Logarithmen arithmetisch zu mitteln und anschließend das Mittel zu delogarithmieren. Das arithmetische Verhalten der Logarithmen gestattet hier auch die Anwendung linearer Statistik. Daher konnten die logarithmisch transformierten Daten einer Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen werden. Dazu wurden die Variablen nach einem Messwiederholungsmodell ( $2 \times 2 \times 2 \times 10$ ) zu Faktoren gruppiert. Zwischen den Probanden wurden im Faktor Gruppe die Daten von Placebogruppe und Verumgruppe erfasst. Innerhalb der Probanden wurden Nahvisus und Fernvisus im Faktor Nahfern, Vorvisus und Nachvisus im Faktor Vornach als Indikator

Die Kurven erfassen die Sehschärfe im Nahvisus (40 cm Entfernung) vs. Fernvisus (4 m Entfernung), zusätzlich unterteilt nach den täglich vor den Sehübungen erhobenen Vorvisus- vs. danach erhobenen Nachvisuswerten. Die Bezeichnungen Vorvisus und Nachvisus beziehen sich also nur auf die Tagesänderung der Sehschärfe. Die Gesamtänderung über den Verlauf der 10-tägigen Stimulation ist aus dem Vergleich von Anfangs- vs. Endvisus ersichtlich. In Abb. 3 sind nur diese vom unabhängigen Untersucher erhobenen Anfangs- und Endvisuswerte (mit Angabe der Standardabweichung) abgetragen, um die vom 1. bis 10. Tag akkumulierten Behandlungseffekte unmittelbar gegenüberzustellen. Die dem Vergleich zugrunde liegenden Daten der 14 Einzelfälle sind in Tab. 2 gelistet, wobei die Anfangs- und Endvisuswerte geometrisch, deren in Visusstufen, d. h. logarithmisch angegebene Differenzen arithmetisch gemittelt wurden. Die Standardabweichungen sind in Visusstufen angegeben.

Folgende Ergebnisse erbrachte die varianzanalytische Auswertung (ANOVA), wobei als Kriterium eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugrunde lag. Keine Signifikanz zeigte zunächst der Faktor Gruppe per se ( $F = 0,64$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,439$ ). Damit ist die Vergleichbarkeit der Ausgangslage bei den in Zufallsauswahl zur Placebo- vs. Verumstichprobe zugeordneten Patienten gesichert. Signifikanz erzielte hingegen der Faktor Zuwachs im Haupteffekt ( $F = 10,08$ ;  $df = 9$ ;  $p = 0,001$ ), welcher die über zehn Behandlungstage akkumulierte Verbesserung





**Abb. 3** Gegenüberstellung der von einem unabhängigen Untersucher erhobenen Visusdaten des ersten (Anfangsvisus) vs. zehnten (Endvisus) Tages der Behandlung. Die geometrisch gemittelten Werte sind mit Angabe der Standardabweichung, getrennt nach Nahvisus und Fernvisus gesondert abgetragen für die Verumgruppe und die Placebogruppe.

here Werte aufwies als der Nahvisus. Als nichtsignifikant erwiesen sich alle übrigen Zweifach-, Dreifach- und Vierfachwechselwirkungen sowie der Haupteffekt des Faktors Vornach ( $F = 0,01$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,930$ ), welcher die täglichen Veränderungen anzeigen sollte. Statistisch abgesichert werden kann überdies, durch einen Mittelwertvergleich der in Visusstufen angegebenen Differenzen aus der Tab. 2, dass beim Nahvisus ( $T = -2,352$ ;  $df = 12$ ;  $p = 0,037$ ) für die Verumgruppe ein signifikant höherer Gesamtzuwachs erzielt wurde, als für die Placebogruppe. Beim Fernvisus hingegen wurde die Signifikanzschwelle im Verum/Placebo Vergleich knapp verfehlt ( $T = -1,732$ ;  $df = 12$ ;  $p = 0,109$ ).

**Diskussion**

Die vorliegende Untersuchung erbrachte an einer Stichprobe von 14 Patienten den Nachweis, dass ein Sehtraining durch Computerspiele in Verbindung mit driftenden Sinusoidalgitern die Sehschärfe stärker anwachsen lässt als Computerspiele ohne Hintergrundstimulation. Statistisch gesichert wird diese Aussage, indem der Gesamtzuwachs an Sehschärfe (signifikanter Haupteffekt im Faktor Zuwachs) deutlich höher in der Verum- als in der Placebogruppe ausfiel (signifikante

**Tab. 2** Visuszuwachs über den Behandlungsverlauf im Einzelvergleich. GM – geometrisches Mittel der Visuswerte (der Differenzen in Visusstufen), SD – Standardabweichung in Visusstufen

| Gruppe    | Fall Nr.     | Nahvisus     |              | Fernvisus    |              | Differenz in Visusstufen |              |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|
|           |              | Tag 1        | Tag 10       | Tag 1        | Tag 10       | Nahvisus                 | Fernvisus    |
| Placebo   | 1            | 0,2          | 0,16         | 0,32         | 0,5          | -1                       | 2            |
|           | 2            | 0,8          | 1            | 0,8          | 1            | 1                        | 1            |
|           | 3            | 0,2          | 0,4          | 0,4          | 0,5          | 3                        | 1            |
|           | 4            | 0,63         | 0,5          | 0,63         | 0,5          | -1                       | -1           |
|           | 5            | 0,04         | 0,063        | 0,1          | 0,1          | 2                        | 0            |
|           | 6            | 0,063        | 0,1          | 0,25         | 0,4          | 2                        | 2            |
|           | 7            | 0,02         | 0,02         | 0,025        | 0,025        | 0                        | 0            |
|           | <b>GM</b>    | <b>0,139</b> | <b>0,170</b> | <b>0,236</b> | <b>0,277</b> | <b>0,857</b>             | <b>0,714</b> |
| <b>SD</b> | <b>6,025</b> | <b>5,850</b> | <b>5,201</b> | <b>5,508</b> | <b>1,574</b> | <b>1,113</b>             |              |
| Verum     | 8            | 0,32         | 0,5          | 0,4          | 0,63         | 2                        | 2            |
|           | 9            | 0,05         | 0,2          | 0,2          | 0,2          | 6                        | 0            |
|           | 10           | 0,32         | 0,5          | 0,25         | 0,5          | 2                        | 3            |
|           | 11           | 0,5          | 1            | 0,4          | 0,63         | 3                        | 2            |
|           | 12           | 0,04         | 0,125        | 0,1          | 0,125        | 5                        | 1            |
|           | 13           | 0,32         | 0,4          | 0,63         | 0,8          | 1                        | 1            |
|           | 14           | 0,4          | 0,63         | 0,32         | 0,8          | 2                        | 4            |
|           | <b>GM</b>    | <b>0,201</b> | <b>0,398</b> | <b>0,287</b> | <b>0,440</b> | <b>3,000</b>             | <b>1,857</b> |
| <b>SD</b> | <b>4,518</b> | <b>3,060</b> | <b>2,576</b> | <b>3,169</b> | <b>1,826</b> | <b>1,345</b>             |              |

der Sehschärfe anzeigt. Für die Fragestellung unserer Studie entscheidend ist, ob der Anstieg der Visuswerte unter den Bedingungen der Verumgruppe stärker ausfiel als in der Placebogruppe. Statistisch abgesichert wird dies durch die Signifikanz der Wechselwirkung der Faktoren Zuwachs und Gruppe ( $F = 2,10$ ;  $df = 9$ ;  $p = 0,036$ ). In ihrer Kombination weisen diese Effekte erstens die beobachtbare Visusverbesserung als überzufällig aus und sichern zweitens statistisch ab, dass der Visuszuwachs in der Verumgruppe überzufällig höher als in der Placebogruppe ausfiel.

Einen signifikanten Haupteffekt erzielte auch der Faktor Nahfern ( $F = 8,10$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,015$ ). Eine Inspektion der Grafiken zeigt, dass der Fernvisus unabhängig von der Behandlung hö-

her Wechselwirkung Zuwachs×Gruppe). Signifikante Unterschiede ergaben sich auch für die Werte von Nah- und Fernvisus. Dies geht wahrscheinlich darauf zurück, dass der Fernvisus mit Einzeloptotypen, der Nahvisus aber mit Reihenoptotypen getestet wurde, was bei Amblyopie die schärfere und zugleich angemessenere Prüfung darstellt. Keine Signifikanz erzielte der Vergleich der täglich vor vs. nach dem Training gemessenen Werte, was auf eine Akkumulation unmerklicher Zuwächse hinweist.

Jede Therapiestudie muss sich dem möglichen Vorwurf der „self-fulfilling prophecy“ stellen. Wir haben deshalb die Kinder von einer unabhängigen Augenärztin am ersten und am letzten Tag der Behandlung untersuchen lassen. Die Kollegin war

weder mit der Intention der Studie vertraut, noch kannte sie die Zuordnung der Patienten zur Placebo- bzw. Verumgruppe. Der Placebo/Verum-Vergleich der Zuwachsraten in Visusstufen aus diesen Messungen erbrachte Signifikanz nur beim Nahvisus, während beim Fernvisus das Kriterium knapp verfehlt wurde. Dies kann einerseits daher rühren, dass die Varianzanalyse die Werte für alle 10 Tage umfasste, was eine mächtigere Statistik ergibt, während in den Differenzenvergleich nur die beiden Anfangs- und Endvisusdaten eingingen. Andererseits liefert, wie schon gesagt, der Test mit Reihenoptotypen im Nahvisus bei Amblyopie das trennschärfere Kriterium, als die im Fernvisus gemessenen Werte für Einzeloptotypen.

Die aus der Stichprobe per Zufall getroffene Gruppenzuordnung der Patienten ergab, als Folge der relativ geringen Probandenzahl, ein etwas niedrigeres Basisniveau in der Placebo- als in der Verumgruppe. Dennoch sind die Gruppen vergleichbar, denn dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (kein Haupteffekt im Faktor Gruppe). In den Anamnesedaten (Tab. 1) fällt zusätzlich auf, dass vier Patienten der Placebo-Gruppe während unserer Studie erstmals okkludiert wurden. Als Kovariable würde dies jedoch keine Erklärung, sondern ein Bias entgegen anstatt zugunsten unseres Effektes liefern: Die Erstokklusion sollte, reizunabhängig, besonders starke Zuwachsraten erbringen und daher in der Placebo-, nicht aber in der Verumgruppe eine höhere Steigerung bewirken.

Insgesamt kann der gezeigte Effekt als Hinweis auf einen möglichen Einsatz der vorgestellten Methode in der unterstützenden Amblyopiebehandlung gewertet werden. Zur Sicherung dieser Aussage sind jedoch prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

Hinsichtlich seiner neuronalen Mechanismen ist der gezeigte Effekt nach derzeitigem Stand noch nicht vollständig erklärt und bedarf der weiteren Untersuchung. Jedoch soll anhand eines Methodenvergleiches in der Gegenüberstellung mit dem Vorgehen von Campbell et al. [7] eine Arbeitshypothese entwickelt werden. Der „Camstimulator“ umfasste mehrere Scheiben mit Reizgittern verschiedener Ortsfrequenz, die einmal pro Minute um ihre Achse rotierten. Auf eine davor angebrachte Glasplatte sollten die Kinder zwecks Aufmerksamkeitsbindung mit dem Filzstift malen. Im Kontrast zur Standardbehandlung in Vollzeitokklusion erfolgte ausschließlich während der kurzen Trainingssitzungen (von 7×7 Minuten) eine Teilzeitokklusion des führenden Auges.

Die Reizung basierte auf rechteckmodulierten Gittern, deren spektrale Charakteristika nicht nur einen, sondern zugleich mehrere harmonische Filter ansprachen. Demgegenüber verwendeten wir Sinusoidalgitter, welche schmalbandiger einwirken. Da die Kanäle als richtungselektive Filter wirken [42], sprachen Campbells Scheiben durch ihre Rotation überdies ständig wechselnde Orientierungen an. Dies könnte das selektive Ansprechen einzelner Kanäle stark eingeschränkt haben. Vor allem aber konnte, aufgrund der Langsamkeit der Drehung, von einer Ergänzung der Wirkungen der Orts- durch die Zeitfrequenz, d.h., vereinfachend, der Form durch die Bewegung des Stimulus, nicht die Rede sein. Als methodisch wichtigsten Unterschied ließen wir daher die Reizgitter driften, anstatt zu rotieren.

Unter systematischer Variation der Ortsfrequenz setzten Campbell et al. [7] nur auf eine direkte Anregung der formverarbeitenden Kanäle des Sehens. Demgegenüber erwarten wir indirekte Effekte induziert durch die Ausbreitung von Phasenankopplung in Resonanz auf die Synchronisation bewegungssensitiver Kanäle an der Zeitfrequenz. Bei Amblyopie erscheinen diese an verschiedenen Enden des Spektrums angesiedelten Systeme von visuellen Kanälen, welche einerseits die neuronalen Korrelate für die Form vs. andererseits für die Bewegung des Stimulus übertragen [5,27], meist ungleich stark beeinträchtigt. Untersuchungen zur Psychophysik haben zudem gezeigt, dass die spektrale Auflösung für Orts- und Zeitfrequenz in beiden Kanalsystemen, deren Bandbreiten sich z. T. allerdings überlappen, in gegensinniger Beziehung zueinander stehen [22,23]. Hauptsächlich manifestiert sich die Schwach-sichtigkeit in den „Formkanälen“, d.h. solchen hoher Auflösung in der Orts- bei niedriger in der Zeitfrequenz. Weitgehend intakt geblieben sind die „Bewegungskanäle“ niedriger Auflösung in der Orts- bei hoher der Zeitfrequenz [18].

Dabei ist die Amblyopie nicht durch den Ausfall einzelner Kanäle per se, sondern vielmehr durch deren gestörte Interaktion bedingt. Es sind sowohl Mechanismen des Form- als auch des Bewegungssehens involviert [38], und die Störung beruht auf Mängeln der kooperativen Verarbeitung [19,20,30]. Dahinter steht möglicherweise die Unfähigkeit beteiligter Neuronenverbände zur Phasenankopplung. Anhand von Ableitungen aus der Sehrinde schielender Katzen [24,39] konnte gezeigt werden, dass die vom amblyopen Auge gespeisten Kanäle nicht weniger intensiv „feuern“ als die des normalen Auges. Vielmehr sind sie „außer Takt geraten“, d. h., unfähig, ihre Impulse zu synchronisieren. Sie produzieren chaotische statt oszillatorischer Entladungsmuster, was ihre Kooperation bei der Merkmalsbindung zu stören scheint [13,29,42].

Aus der Wechselwirkung synchronisierter Orts- und Zeitfrequenz erwachsende Anregungen in den visuellen Kanälen könnten daher förderlich auf das „Einschwingen“ der außer Takt geratenen Neuronenverbände wirken. An diese Überlegung anknüpfend soll eine Arbeitshypothese zur Erklärung der vorgestellten Ergebnisse entwickelt werden. Ihr zugrunde liegt, dass die Bandbreiten von Kanälen niedriger Auflösung in der Orts- und hoher in der Zeitfrequenz („Bewegungskanäle“) sich mit solchen hoher Auflösung in der Orts- und niedriger in der Zeitfrequenz („Formkanäle“) wechselseitig überlappen. Demnach könnten die Effekte des driftenden Gitters auf eine Übersprechung von reizinduzierter Kohärenz (Synchronisation) aus den meist weniger gestörten „Bewegungskanälen“ heraus auf die in der Regel stärker gestörten „Formkanäle“ zurückgehen.

Ein Synergieeffekt aus der Wechselwirkung der neuronalen Korrelate für die Form und Bewegung steht möglicherweise auch hinter der Verbesserung des Fixationsverhaltens amblyoper Augen nach der Stimulation mit bewegten Lichtstreifen. Eine förderliche Wirkung solcher optomotorischer bzw. optosensorischer Reizung wurde erstmals von Otto und Stangler [37] beschrieben und in weiteren Untersuchungen bestätigt [35,36,41]. Diese apparative Behandlungsmethode verlangt, im Gegensatz zu anderen pleoptischen Verfahren (wie der Anwendung des Euthyskops und des Pleoptophors), keine Ausrichtung des Reizes auf die Makula. Für die rückkopplungsfreie und damit automatisierte Umsetzung am Computer erscheint

eine vergleichbare Stimulation geradezu prädestiniert. Eine von Haase [15] und Osterloh [35] vorgeschlagene, ähnlich wie bei der Nystagmustrommel mechanisch repetierende Anordnung zur optomotorischen bzw. optosensorischen Reizung mit bewegten Lichtstreifen ist daher enger verwandt mit unserer Bildschirmapplikation durch das driftende Sinusoidalgitter, als der Visusstimulator von Campbell et al. [7].

Abschließend soll auf die Möglichkeiten und Grenzen von Stimulationsverfahren in Bezug auf die Unterstützung der Okklusionsbehandlung eingegangen werden. In den letzten Jahrzehnten wurden Okklusionsregimes mit alternierendem Verschluss auch des schwachen Auges für die Therapie bei Kleinstkindern ausgearbeitet [32]. Damit gilt die Gefahr einer Deprivationsamblyopie im starken Auge als weitgehend gebannt. Dieser Fortschritt ist insofern bedeutsam, als er eine Behandlung in einer frühen, noch plastischen Entwicklungsphase ermöglicht, während derer es sonst zu irreversiblen Schäden im neuronalen Substrat kommen kann [33,34]. Die Okklusion erweist sich gerade hier, wenn die neuronale Plastizität noch am höchsten ist, als außerordentlich effektiv, so dass bei Früherkennung der Amblyopie eine zusätzliche Behandlung durch Stimulation vorerst nicht indiziert sein dürfte.

Demgegenüber ist die Okklusionsbehandlung bei „verschleppter“ Amblyopie des älteren Kindes nur noch wenig wirksam [12,15]. Statt der Vollzeit- muss man sich in der Regel auf eine Teilzeitokklusion beschränken, die z. B. als „Fernsehokklusion“ [3,11] oder bei Computerspielen [9,10,40] die Sehschärfe wenigstens etwas bessert bzw. zu erhalten hilft. Vor allem für diese Fälle entwickelten wir, als unterstützende Maßnahme, das vorgestellte Sehtraining durch Hintergrundstimulation unter Aufmerksamkeitsbindung. Allerdings ist der hier berichtete Effekt einer nur 10-tägigen Anwendung als ein vorläufiges Ergebnis und daher allein im Kontext der besonderen Rahmenbedingungen für die Durchführung unserer Studie in einer Augenklinik zu werten. Eingedenk der Erfahrung mit dem Versuch von Campbell et al. [7], d. h. insbesondere angesichts der in Aussicht gestellten, jedoch in plazebo-kontrollierten Studien so nicht bestätigten kurzfristigen Heilerfolge [14,25,26,28,31], sollte unser Therapieansatz nicht missverstanden werden als erneutes Plädoyer für eine Kurzzeitbehandlung der Amblyopie. In prospektiven Studien muss deshalb vor allem geprüft werden, inwieweit die vorgeschlagene Reizeanordnung sich auch bewährt, wenn sie künftig in der unterstützenden Amblyopietherapie im Rahmen eines dann gegebenenfalls längerfristigen Heimtrainings unter Elternaufsicht eingesetzt wird.

## Literatur

- <sup>1</sup> Bach M, Kommerell G. Sehschärfebestimmung nach europäischer Norm: Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 190-195.
- <sup>2</sup> Bangerter A. Amblyopiebehandlung. Karger, Basel 1953.
- <sup>3</sup> Bernsmeier H, Friedburg D. Stimulation des amblyopen Systems mit Fernsehbildern. In: Freigang M, Hrsg. Nürnberg: Arbeitskreis Schielen 1980; 12: 58-60.
- <sup>4</sup> Blakemore C, Campbell FW. On the existence of neurons in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images. *J Physiol* 1969; 203: 237-260.
- <sup>5</sup> Breitmeyer BG, Ganz L. Implications of sustained and transient channels for theories of visual pattern masking, saccadic suppression and information processing. *Psychol Rev* 1976; 83: 1-36.
- <sup>6</sup> Campbell FW, Robson JG. Applications of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol* 1968; 197: 551-566.
- <sup>7</sup> Campbell FW, Hess RF, Watson PG, Banks R. Preliminary results of a physiologically based treatment of amblyopia. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 748-755.
- <sup>8</sup> Cüppers C. Grenzen und Möglichkeiten der pleoptischen Therapie. Travemünde: Tagung der Nord-West-Deutschen Augenärzte. In: Schielbehandlung: Einführungs- und Fortbildungsvorträge. Wiesbaden 1960; S. 39-97.
- <sup>9</sup> Fricker SJ, Kuperwasser M, Stromberg AE, Goldman SG. Stripe therapy for amblyopia with a modified television game. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1596-1599.
- <sup>10</sup> Fricker SJ, Kuperwasser M, Stromberg AE, Goldman SG. Use of a videogame/stripe presentation for amblyopia therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981; 18: 11-16.
- <sup>11</sup> Friedburg D, Bernsmeier H. Amblyopienachsorge mit Fernseh-Okklusion. *Bericht Dtsch Ophthalmol Ges* 1980; 77: 863-866.
- <sup>12</sup> Garzia RP. Efficacy of vision therapy in amblyopia: a literature review. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64: 393-404.
- <sup>13</sup> Fries P, Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W. Synchronized gamma frequency oscillations correlate with perception during binocular rivalry in awake squinting cats. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 282.
- <sup>14</sup> Haaf E, Boergen KP, Rentschier I. Erste Ergebnisse mit dem Amblyopiegerät nach Campbell. In: Freigang M, Hrsg. Arbeitskreis Schielen, Nürnberg 1980; 12: 63-66.
- <sup>15</sup> Haase W. Wert und Unwert der Okklusionstherapie im Rahmen der Schielbehandlung. *Münch Med Wochenschr* 1978; 120: 99-102.
- <sup>16</sup> Haase W, Hohmann A. Ein neuer Test (C-Test) zur quantitativen Prüfung von Trennschwierigkeiten („crowding“) – Ergebnisse bei Amblyopie und Ametropie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982; 180: 210-215.
- <sup>17</sup> Hautzinger S, Haase W. Fernvisusbestimmung nach DIN 58220 (Kriterium 6/10): Computertest mit hochauflösendem Monitor im Vergleich mit Sehtafeln. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211: 380-386.
- <sup>18</sup> Hess RF, Howell ER. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: Evidence for a two type classification. *Vis Res* 1977; 17: 1049-1055.
- <sup>19</sup> Hess RF, Bradley A. Contrast perception above threshold is only minimally impaired in human amblyopia. *Nature* 1980; 287: 463-478.
- <sup>20</sup> Hess RF, Burr DC, Campbell FW. A preliminary investigation of neural function and dysfunction in amblyopia: Cooperative activity of the amblyopic channels. *Vis Res* 1980; 7: 757-782.
- <sup>21</sup> Hohmann A, Haase W. Entwicklung der Sehschärfe beim Menschen – ein neuer Test mit standardisierten Einzel- und Reihenoptotypen. In: Freigang M, Hrsg. Arbeitskreis Schielen, Nürnberg 1981; 13: 131-136.
- <sup>22</sup> Kelly DH. Retinal inhomogeneity I. Spatiotemporal contrast sensitivity. *J Opt Soc Am* 1984; A1: 107-113.
- <sup>23</sup> Kelly DH. Retinal inhomogeneity II. Spatial summation. *J Opt Soc Am* 1984; A1: 114-119.
- <sup>24</sup> König P, Engel AK, Löwel S, Singer W. Squint affects the synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 501-508.
- <sup>25</sup> Koskela PU. Contrast sensitivity in amblyopia: 1. Changes during CAM-treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64: 344-351.
- <sup>26</sup> Koskela PU. Contrast sensitivity in amblyopia: 2. Changes during pleoptic treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 64: 563-569.
- <sup>27</sup> Kulikowski JJ, Tolhurst DJ. Psychophysical evidence for sustained and transient channels in human vision. *J Physiol* 1973 232: 149-163.

- <sup>28</sup> Linke B. Erfahrungen der Amblyopiebehandlung mit dem Campbell-Stimulator. In: Freigang M, Hrsg. Arbeitskreis Schielen, Nürnberg 1980; 12: 67-73.
- <sup>29</sup> Malsburg C von der, Schneider W. A neural cocktail-party processor. *Biol Cybernetics* 1986; 54: 29-40.
- <sup>30</sup> McCana F, Cuthbert A, Lovegrove W. Contrast and phase processing in amblyopia. *Vis Res* 1986; 26: 781-789.
- <sup>31</sup> Mehdorn E, Mattheus S, Schuppe A, Klein U, Kommerell G. Amblyopiebehandlung mit dem Cambridge-Stimulator: Eine kontrollierte Studie. In: Freigang M, Hrsg. Arbeitskreis Schielen, Nürnberg 1980; 12: 61-62.
- <sup>32</sup> Noorden GK von, Maumenee AE. Clinical observations on stimulus-deprivation amblyopia (amblyopia ex anopsia). *Am J Ophthalmol* 1968; 65: 220-224.
- <sup>33</sup> Noorden GK von. Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973; 12: 727-741.
- <sup>34</sup> Noorden GK von, Middleitch PR. Histology of the monkey lateral geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus. Further Observations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975; 15: 674-692.
- <sup>35</sup> Osterloh J. Beeinflussung von Fixation und Fernvisus amblyoper Augen durch optomotorische Reize. Dissertation Fachbereich Medizin. Universität Hamburg 1972.
- <sup>36</sup> Otto J, Rabethge G. Über die optomotorische Amblyopiebehandlung. In: Freigang M, Hrsg. Arbeitskreis Schielen, Nürnberg 1980; 12: 74-80.
- <sup>37</sup> Otto J, Stangler E. Wirkung optomotorischer Reize auf Fixationsort und Auflösungsvermögen amblyoper Augen mit exzentrischer Fixation. *Ophthalmologica* 1969; 157: 135-141.
- <sup>38</sup> Rentschler I, Hilz R, Brettel H. Amblyopic abnormality involves neural mechanisms concerned with movement processing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 695-700.
- <sup>39</sup> Roelfsema PR, König P, Engel AK, Sireteanu R, Singer W. Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 1645-1655.
- <sup>40</sup> Shippman S. Video games and amblyopia treatment. *Am Orthop J* 1985; 35: 2-5.
- <sup>41</sup> Stangler E. Ist das Visumeter für die Amblyopiebehandlung geeignet? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1974; 164: 563-566.
- <sup>42</sup> Wässle H. Das Auge als Fenster zum Gehirn. In: Jahrbuch der Max-Planck-Gesellschaft. Vandenhoeck & Ruprecht, München, Göttingen 1993.