Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Heidelberg
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth

Amblyopietherapie mittels computergestützter Stimulationsübungen – Langzeitergebnisse aus der Praxis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Nicolas Kaupke

aus

Hamburg
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Christina Beisse

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 4
Tabellenverzeichnis 5
1 Einleitung 6
1.1 Definition der Amblyopie 6
1.2 Ursachen und Einteilung der Amblyopie 7
1.3 Risikofaktoren für Amblyopie 8
1.4 Diagnostik der Amblyopie 9
1.5 Amblyopietherapie und ihre Ziele 11
1.6 Computergestützte Stimulationstherapie nach Kämpf et al 14
1.7 Prävalenz und soziale Bedeutung der Amblyopie 16
1.8 Fragestellung 17
2 Patienten und Methoden 18
2.1 Voraussetzungen und Kriterien zur Aufnahme in die Studie 18
2.2 In die Studie eingeschlossene Patienten und Studienzeitraum 19
2.3 Datenerfassung 21
2.4 Darstellung der Ergebnisse in Visusstufen 22
2.5 Methodik der Auswertung 23
2.6 Genehmigung der Studie durch die Ethikkomission 26
3 Ergebnisse 26
3.1 Deskriptive Statistik 26
3.2 Absolute Verbesserung des Fern- und Nahvisus beider Augen 29
3.3 Visusentwicklung im Verlauf der Therapie 36
3.4 Rückfälle nach Beendigung der Stimulationstherapie 64
3.5 Vergleich beidseitiger und einseitiger Amblyopie 65
3.6 Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Arten der Amblyopie 66
3.7 Unterschiede im Therapieerfolg für verschiedene Arten der Amblyopie 67
3.8 Einflussfaktoren auf die Visusentwicklung 68
4 Diskussion 71
4.1 Methodische Stärken und Schwächen der Arbeit 71
4.2 Diskussion der Ergebnisse 74
4.3 Ausblick 80
5 Zusammenfassung 81
6 Literatur 83
Danksagung 91
Eidesstattliche Versicherung 92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screenshot der Computeranwendung: im Hintergrund das Stimulationsmuster, im Vordergrund beispielhaft ein Memory® -ähnliches Spiel - mit freundlicher Genehmigung der Firma Caterna® 15
Abbildung 2: Beispiel eines Box-Plots 24
Abbildung 3: Absolute Verbesserung des Fernvisus im Therapieverlauf jeweils ab Beginn der PC-Schulung (Einzeloptotypen) 30
Abbildung 4: Absolute Verbesserung des Nahvisus im Therapieverlauf jeweils ab Beginn der PC-Schulung (Reihenoptotypen) 31
Abbildung 5: Absolute Veränderung des Fernvisus beider Augen nach Altersgruppen (Einzeloptotypen) 33
Abbildung 6: Absolute Veränderung des Nahvisus beider Augen nach Altersgruppen (Reihenoptotypen) 35
Abbildung 7: Fernvisus des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 37
Abbildung 8: Fernvisus des nicht amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 38
Abbildung 9: Nahvisus des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 39
Abbildung 10: Nahvisus des nicht amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) . 40
Abbildung 11: Altersgruppe 1: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 42
Abbildung 12: Altersgruppe 1: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) (Keine Werte für „Erstwert“ des nicht amblyopen Auges) 44
Abbildung 13: Altersgruppe 2: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 45
Abbildung 14: Altersgruppe 2: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 47
Abbildung 15: Altersgruppe 3: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 49
Abbildung 16: Altersgruppe 3: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 51
Abbildung 17: Altersgruppe 4: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 53
Abbildung 18: Altersgruppe 4: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 55
Abbildung 19: Altersgruppe 5: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 57
Abbildung 20: Altersgruppe 5: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 59
Abbildung 21: Altersgruppe 6: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen) 61
Abbildung 22: Altersgruppe 6: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) 63
Abbildung 23: Mittleres Alter der Patienten bei 1. Vorstellung in der Praxis und bei Beginn der PC-Schulung 66
Abbildung 24: Mittlere Verbesserung der Sehschärfe von Beginn der PC-Schulung bis zur letzten Nachkontrolle - getrennt nach Art der Amblyopie und Auge 67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstellungen für das Stimulationsmuster im Rahmen der Therapie 21
Tabelle 2: Adaptierte Umrechnungstabelle von Sehschärfestufen log(Mar) und Visusstufen (Bach und Kommerell 1998) 23
Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation 26
Tabelle 4: Übersicht über die Amblyopieformen im Patientenkollektiv 26
Tabelle 5: Verteilung amblyoper Augen im Patientenkollektiv 27
Tabelle 6: Übersicht über das Auftreten von Strabismus im Studienkollektiv 27
Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung in der Praxis 27
Tabelle 8: Altersverteilung bei Beginn der computergestützten Therapie 28
Tabelle 9: Übersicht über die Verteilung von Anisometropie zu Beginn der PC-Schulung 28
Tabelle 10: Vergleich der absoluten Verbesserung des Fernvisus zwischen nicht amblyopem und amblyopem Auge – ab Therapiebeginn bis zur letzten Nachkontrolle 34
Tabelle 11: Vergleich der absoluten Verbesserung des Nahvisus vom amblyopen und nicht amblyopen Auge – ab Therapiebeginn bis zur letzten Nachkontrolle 35
Tabelle 12: Statistik zur Fernvisusentwicklung des amblyopen Auges 37
Tabelle 13: Statistik zur Fernvisusentwicklung des nicht amblyopen Auges 38
Tabelle 14: Statistik zu Nahvisusentwicklung des amblyopen Auges 39
Tabelle 15: Statistik zur Nahvisusentwicklung des nicht amblyopen Auges 40
Tabelle 16: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 1 (2.5 bis < 4 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 42
Tabelle 17: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 1 (2.5 bis < 4 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 44
Tabelle 18: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 2 (4 bis < 5 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 45
Tabelle 19: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 2 (4 bis < 5 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 47
Tabelle 20: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 3 (5 bis < 6 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 49
Tabelle 21: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 3 (5 bis < 6 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 51
Tabelle 22: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 4 (6 bis < 7 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 53
Tabelle 23: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 4 (6 bis < 7 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 55
Tabelle 24: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 5 (7 bis < 10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 57
Tabelle 25: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 5 (7 bis < 10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 59
Tabelle 26: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 6 (>10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 61
Tabelle 27: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 6 (>10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung) 63
Tabelle 28: Koeffizienten der Regression für die Fernvisusänderung des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie 69
Tabelle 29: Koeffizienten der Regression für die Nahvisusänderung des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie 70

1 Einleitung

1.1 Definition der Amblyopie

Die Amblyopie (griech. = stumpfes Auge) beschreibt einen Zustand, in dem eine reduzierte Sehfähigkeit einer oder beider Augen nicht, oder nur teilweise mit organischen Ursachen zu erklären ist. Die Amblyopie ist dabei nicht angeboren sondern entwickelt sich als Reifungsstörung des kindlichen Sehsystems (Von Noorden 1965) (Bangerter 1953). Diese Störung kann durch Deprivation des Mustersehens oder gestörte binokulare Interaktion verursachte werden und eine lebenslange ein- oder beidseitige Minderung der Sehschärfe verursachen (Von Noorden 1967).

Das visuelle System, insbesondere die neuronale Verarbeitung, entwickelt sich erst in der Kindheit vollständig und ist etwa bis zum 6.-8. Lebensjahr besonders anfällig für Störungen (Von Noorden 1965) (Haase und Gräf 2004; Hubel und Wiesel 1970) (Sengpiel und Blakemore 1996). Wenn projizierte Bilder auf den beiden eigentlich korrespondierenden Foveolae Centrales nicht mehr übereinstimmen, kann das Gehirn ein Auge supprimieren, um beispielsweise im Falle von Strabismus Doppelbilder oder bei Anisometropie Unschärfe zu vermeiden (Von Noorden 1967). Die Folge ist eine gestörte Sehentwicklung (insbesondere des Ortssinns, Stereosehens und zunehmende Trennschwierigkeit) obwohl die neuronalen Voraussetzungen gegeben sind, oder es einmal waren, und der visuelle Apparat makroskopisch grundsätzlich intakt ist (Stewart et al. 2004) (Haase und Gräf 2004). Die Amblyopie kann jedoch mit histologisch nachweisbaren Veränderungen der visuellen Sehbahn einhergehen, welche Hubel und Wiesel bei Katzen nachweisen konnten (Hubel und Wiesel 1962). Auch in neueren Studien mittels okulärer Koherenztomographie (OCT) zeigen sich Hinweise für neuroanatomische Veränderungen, zum Beispiel eine Zunahme der zentralen Netzhautdicke (Liu et al. 2010) (Firat et al. 2013).

Davon abzugrenzen ist die Entwicklung einer Reifungsstörung des visuellen Systems bei bestehendem Organschaden, welche als relative Amblyopie bezeichnet wird (Bangerter 1953). Funktionsminderungen anderer Ursache wie z.B. toxisch bedingte Opticusneuropathien, werden manchmal fälschlich als „Tabak-Alkohol-Amblyopie“ oder „nutritive Amblyopie“ bezeichnet. Da es sich hierbei um eine erworbene und keine Reifungsstörung handelt, sollte darauf verzichtet werden (Haase 1986).

1.2 Ursachen und Einteilung der Amblyopie

Neben der Einteilung in reine Amblyopien und relative Amblyopien mit organischer Ursache kann man Amblyopien auch nach der Art der Entstehung einteilen in (Haase und Gräf 2004) (Von Noorden 1967):

- Reizdeprivationsamblyopie:
  Funktionsminderung bei seitengleichem Entzug sensorischer Reize insbesondere des Formsehens oder des Lichtsinns in der Kindheit. Diese entsteht zum Beispiel bei nicht korrigierter, beidseitig hoher Ametropie, beidseitiger kongenitaler Katarakt, Ptosis oder Tumoren im Bereich des Auges.

- Suppressionsamblyopie:
  Die Bildverschiedenheit beider Augen übersteigt hierbei die tolerierbare Grenze. Die binokulare Bildfusion wird unmöglich und als Folge wird der Seheindruck eines Auges neuronal unterdrückt, zum Beispiel bei einseitig manifestem Strabismus oder Aniseikonie (unterschiedliche Bildgrößen auf der Netzhaut).

- Kombinierte Reizdeprivations- und Suppressionsamblyopie:
  Einseitig oder asymmetrischer Entzug sensorischer Reize beispielsweise bei einseitiger Aphakie (Linsenlosigkeit) nach kongenitaler Katarakt, Anisometropie oder relative Amblyopie z.B. bei foveolaren Defekten.

Reinformen einer Amblyopie sind eher selten, kombinierte Reizdeprivations- und Suppressionsamblyopie sind am häufigsten (Haase und Gräf 2004).

1.2.1 Amblyopieformen

Des Weiteren lassen sich Amblyopien in Schielamblyopien und solche ohne Strabismus einteilen. Sehr häufig sind auch Mischformen der beiden anzutreffen.

Unter den Amblyopien ohne Strabismus ist zu unterscheiden in:

- Refraktionsamblyopie z.B. bei Ametropie, Anisometropie
- Nystagsmus- Amblyopie
- Deprivations- Amblyopie z.B. bei Trübung oder Verlegung der brechenden Medien
- Relative Amblyopien durch organische Schäden
- Okklusionsamblyopie, die unter Umständen bei falscher Okklusionstherapie entstehen kann (Haase 1986)

Um den Schweregrad einschätzen zu können, unterteilt Bangerter 1953 (Bangerter 1953) Amblyopien nach der Sehfähigkeit, geprüft mit Einzelsehzeichen nach dem Snellen Prinzip:

- hochgradige Amblyopie = Visus < 0,1
- mittelgradige Amblyopie = Visus 0,1 – 0,4
- leichte Amblyopie = > 0,4

Diese Einteilung wird noch heute zur groben Klassifikation verwendet. Bei der Beschreibung und Diagnose von Amblyopien ist es jedoch wichtig auch Reihenoptotypen zu prüfen. Nur so kann das wirkliche Ausmaß der Amblyopie erkannt, und die für das Lesen wichtige Trennschärfe in der Nähe (siehe Trennschwierigkeit 2.5) beurteilt werden (Huurneman et al. 2012).

Bei der Untersuchung und auch prognostisch ist darüber hinaus noch das Fixationsverhalten des amblyopen Auges wichtig. Bangerter (Bangerter 1953) unterscheidet zentrale (foveolare) Fixation, exzentrische Fixation und Afixation. Eine exzentrische Fixation bei Therapiebeginn ist häufig mit einer schlechteren Prognose und längeren Therapiedauer assoziiert (Haase und Gräf 2004) (Aust 1962; Cüppers 1956).

1.3 Risikofaktoren für Amblyopie

Die Amblyopie folgt keinem einfachen Vererbungsmuster. Die Familienanamnese kann jedoch wichtige Hinweise auf bekannte Risikofaktoren und das Bestehen einer Amblyopie geben. Wichtige Risikofaktoren sind:

- Familiäre Belastung insbesondere durch Strabismus (Nilsson et al. 2007)
- Frühgeburt
- Fehlsichtigkeit: Hyperopie und Anisometropie (Haase 1994)
- Strabismus
- Nystagmus
- Zerebralparesen
- Stoffwechselstörungen
- Augenerkrankungen: Katarakt und Sehnervenanomalien
- Liderkrankungen: Ptosis und Hämangiome im Lidbereich

Bei vorzeitiger Geburt treten darüber hinaus Anisometropie, Strabismus, Nystagmus und Zerebralparesen gehäuft auf. Bei positiver Risikoanamnese sollte verstärkt nach einer Amblyopie gesucht werden (Arnold 2013) (Haase und Gräf 2004).

1.4 Diagnostik der Amblyopie

Holmes et al. zeigten, dass eine frühe Therapie mit einer erhöhten Heilungschance der Amblyopie einhergeht und verdeutlichten damit die Wichtigkeit einer frühzeitigen Amblyopiediagnostik (Holmes et al. 2011).

Bereits die Inspektion und Anamnese können Hinweise auf Risikofaktoren und das Vorliegen einer Amblyopie liefern. Dennoch ist die Amblyopiediagnostik im präverbalen Alter bis ca. 3 Jahren nicht immer einfach. Insbesondere das Vorkommen von exzentrischer Fixation, Strabismus, Anisometropie, Astigmatismus >1,5 dpt, hohe Ametropie und frühkindlicher Nystagmus lassen jedoch immer einen Verdacht auf Amblyopie zu (Haase und Gräf 2004).

Die Untersuchung basiert auf drei Säulen:

- Die Sehschärfeprüfung ist altersentsprechend durchzuführen. Im Säuglingsalter sind objektive Sehschärfeprüfungen mit Preferential Looking Verfahren möglich, welche für eine Schielamblyopie jedoch wenig sensitiv sind. Die subjektive Sehschärfeprüfung ist mitunter schon ab 2 Jahren mit Lea-Symbolen oder H-Test möglich. Für Kinder ab etwa 4 Jahren erfolgt die Untersuchung in der Regel mit Landoltringen (Haase und Gräf 2004).

- Fixationsprüfung: Eine erste Untersuchung der Fixation kann im Raum mithilfe des Abdecktests (Covertest) erfolgen. Für die Amblyopiediagnose ist die ophthalmoskopische Fixationsprüfung am Fundus jedoch wichtiger. Die Fundusfotografie erlaubt zwar ebenfalls eine Fixationsprüfung, für Patienten ab 6 Jahren ist die Fixationsprüfung mit dem Haidinger Büschel jedoch der Goldstandard (Haase und Gräf 2004).

- Die Refraktionsbestimmung sollte idealerweise mit dem Skiaskop, sonst mit dem Autorefraktometer erfolgen. Um die Akkommodationsfähigkeit auszuschalten wird in Zykloplegie untersucht (Friedburg 2004).

1.4.1 Prüfung der Sehschärfe

Die Sehschärfe sollte für jedes Auge einzeln als Nahsehschärfe und Fernsehschärfe geprüft werden. Eine binokulare Prüfung kann zusätzlich durchgeführt werden. Die Prüfung der Sehschärfe erfolgt unter Korrektion von etwaigen Brechkraftfehlern. Übliche und altersentsprechend einzusetzende Sehzeichen sind der LEA-Test und der Landoltring. Beide Tests eignen sich auch zur Prüfung der Reihensehschärfe und damit zur Prüfung des Crowding-Phänomens, vgl. 1.4.3.
Für ein korrektes Ergebnis der Sehprüfung ist auf die Einhaltungen der vorgeschriebene Sollentfernung zwischen Sehzeichen und Patient sowie eine ausreichende Beleuchtung zu achten (Haase und Rassow 2004) (Bach und Kommerell 1998) (Lang et al. 2014).

1.4.2 Fixation

Ein Objekt zu fixieren bedeutet, dieses mit dem Teil der Netzhaut zu betrachten, der das größtmögliche Auflösungsvermögen hat, der Foveola Centralis. Beim Gesunden spricht man von zentraler Fixation. Voraussetzung für die physiologische Fixation ist:

- eine anatomisch und funktionell intakte Netzhautmitte
- die Erhaltung der Hauptsehrichtung
- Entwicklung und Erhalt der Foveola als sensorisch und motorisch physiologischer Nullpunkt des Auges (Haase und Gräf 2004)

Wird in der frühen Kindheit das Fixationsverhalten eines Auges gestört, kann sich eine exzentrische Fixation entwickeln. Dies ist beispielsweise beim Schielen der Fall, wenn das fixierte Bild durch die Achsenabweichung eines Auges nicht mehr in beide Foveolae projiziert werden kann.
Bei der Schielamblyopie zeigt sich häufig eine Fixationspräferenz für das bessere Auge, das amblyope Auge fixiert nicht oder unstet (Fronius und Sireteanu 1994) (Ambrose und von Noorden 1976).
Als mögliche Ursache der exzentrischen Fixation wird eine Suppression der Foveola Centralis durch zentrale Skotome (Bangerter 1953) (Bohme 1955) (Oppel 1962) und eine anomale Korrespondenz bei Strabismus (Oppel 1962) (Mackensen und von Noorden 1962) (Cüppers 1956) diskutiert.

1.4.3 Trennschwierigkeit (Crowding)

Die international anerkannte Standardsehzeichenprüfung mit dem Landoltring erfasst das Auflösungsvermögen durch das Erkennen der Öffnungsrichtung im Ring (Hartmann 1987). Bei der Amblyopie ist die Sehschärfe jedoch nicht ausschließlich von Sehzeichengröße und Detailwinkel abhängig, sondern auch von umliegenden Konturen und dem Abstand zum nächsten Sehzeichen. Einem Amblyopen ist es oft nicht mehr möglich einzelne Sehzeichen zu erkennen wenn diese von anderen Konturen umgeben sind und so ergeben sich teilweise erhebliche Differenzen des Einzel- und Reihenvisus (Haase und Rassow 2004). Diese Trennschwierigkeit ist auch physiologisch am gesunden Auge zu beobachten. Gesunde Augen sind jedoch, im Gegensatz zu amblyopen Augen, in der Lage wesentlich kleinere Strukturen aufzulösen. Das physiologische Crowding beeinträchtigt alltägliche Aufgaben wie das Lesen kaum.

Bereits 1873 und 1913 wiesen Snellen und Blachowski auf die erschwerte Erkennbarkeit eng beieinander liegender Buchstaben und die Beeinflussung des Auflösungsvermögen durch umliegende Konturen hin (Blachowski 1913) (Snellen 1873. Irvine beschrieb erstmals das Phänomen der Trennschwierigkeit (engl.:

„crowding“) als „fading“, also Verblassen eines Sehzeichens durch wechselseitige Beeinflussung der Konturen. Cüppers vermutete eine Lokalisationsstörung der Foveola im Zusammenhang mit exzentrischer Fixation als Ursache der Trennschwierigkeit (Cüppers 1961).

Etwa 90% der Amblyopiepatienten leiden unter dem Crowding-Phänomen (Ham und Claramunt 1985). Nach der Amblyopietherapie kann selbst bei Erreichen einer guten Einzelsehschärfe eine Leseamblyopie als Folge der Trennschwierigkeit fortbestehen (Züricher und Lang 1981). In Fällen schwerer Amblyopie kann es aufgrund der Trennschwierigkeit bei Verlust des Führungsauges sogar zu Schwierigkeiten bei der räumlichen Orientierung kommen (Haase und Rassow 2004).

1.5 Amblyopietherapie und ihre Ziele

Das Ziel der Amblyopietherapie ist die Heilung, also normale Sehkraft des amblyopen Auges. Ein solcher Erfolg ist nicht immer zu erreichen, da gewisse Einschränkungen zum Beispiel beim Erkennen von Buchstabenreihen verbleiben können, selbst wenn sich die Sehschärfe für Einzelsehzeichen in der Ferne auf ein normales Niveau verbessert hat (Haase 1986) (Zurcher und Lang 1980).

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass jüngere Patienten größere Heilungschancen als ältere zu erwarten haben und dies in der Regel bei weniger Therapieaufwand (Haase und Gräf 2004) (Oliver et al. 1986) (Urist 1955) (Stewart et al. 2007b). Ein möglichst frühzeitiger Diagnostik- und Therapiebeginn erhöht also die Chancen auf einen Therapierfolg. Auch im Schulalter lassen sich noch Erfolge erzielen (Fronius et al. 2014; Holmes et al. 2011) (Fronius 2016), hingegen ist eine erfolgreiche Therapie im Erwachsenalter unwahrscheinlich (Adams und Sloper 2003) (Wu und Hunter 2006).

Ziele der Amblyopietherapie sind:

- das Erreichen foveolarer Fixation
- die Verminderung oder Überwindung von Trennschwierigkeit und das Erreichen einer Lesefähigkeit beider Augen
- das Erreichen eines altersentsprechenden, seitengleichen Visus

Wichtige Aspekte der Amblyopietherapie sollen hier vorgestellt werden:

1.5.1 Refraktionsausgleich

Um eine Amblyopie erfolgreich therapieren zu können, ist es nötig einen eventuellen Refraktionsfehler mit einer adäquaten Brille auszugleichen. Nach der objektiven Refraktionsmessung sollten auch Brechfehler bei jungen Kindern ausgeglichen werden. Eine leichte beidseitige Unterkorrektur von Brechfehlern kann die Akzeptanz der Brille erhöhen, ein Astigmatismus sollte jedoch voll ausgeglichen werden. Auch

Säuglingen sollte bei Strabismus eine Brille verordnet werden, auch wenn die Ametropie gering ist (Haase und Gräf 2004).

1.5.2 Okklusionstherapie

Unter Okklusion (lat.: occlusio = Verschluss) verstehen wir das vollständige, lichtdichte Abdecken eines Auges. Das Ziel der Okklusion ist das Durchbrechen der kortikalen Hemmung, die durch Kontrastkonkurrenz beider Augen auf der amblyopen Seite unterhalten wird. Die Okklusion führt zur verstärkten Nutzung und Training des amblyopen Auges. Eine Indikation zur Okklusion besteht bei einseitiger und seitenungleicher Amblyopieausprägung (Haase und Gräf 2004).

Die nötige Dauer und der Rhythmus der Okklusionstherapie werden noch immer diskutiert (Stewart et al. 2004) (Taylor et al. 2012). Problematisch ist dabei immer die Umsetzung der Verordnung durch die Patienten und Eltern. So wird häufig weniger als die Hälfte der verordneten Zeit okkludiert (Awan et al. 2005) (Oliver et al. 1986) (Stewart et al. 2007b).

Vollzeitokklusion

Die Vollokklusion des funktionsbesseren Auges ist die Therapie der Wahl bei einer Amblyopie mit exzentrischer Fixation. Als Vollzeitokklusion versteht man ein altersentsprechendes Okklusionsschema, bei dem das Führungsauge jeweils so viele Tage okkludiert wird wie das Kind Jahre alt ist. Darauf folgt jeweils ein Tag an dem das amblyope Auge okkludiert wird. Im ersten Lebensjahr sollten jeweils nur halbe Tage okkludiert werden. Im Schulalter ist die Okklusion zumindest in der Freizeit und am Wochenende anwendbar (Haase und Gräf 2004). Um eine okklusionsinduzierte Amblyopie des Führungsauges frühzeitig zu entdecken, sind unter Therapie regelmäßige augenärztliche Kontrollen notwendig.

Teilzeitokklusion

Als Alternative zur Vollzeitokklusion gestaltet sich die Teilzeitokklusion individuell, mit altersentsprechendem Okklusionsschema und stunden- oder tageweiser Okklusion. Die Teilzeitokklusion bietet sich insbesondere im Schulalter an, da die Okklusionszeiten hier an den individuellen Tagesablauf angepasst werden können.

Erhaltungsokklusion

Nach abgeschlossener Teil- oder Vollzeitokklusion sollte eine an die Patientenbedürfnisse angepasste Erhaltungsokklusion durchgeführt werden (Haase und Gräf 2004). Um das Risiko eines Rezidivs zu verringern, sollte die Okklusionstherapie nicht abrupt beendet, sondern schrittweise reduziert werden (Holmes et al. 2004). Eine Penalisation mit Atropin kann z.B. im Schulalter oder bei

weniger ausgeprägten Fällen der Amblyopie eine Alternative zur Okklusion darstellen (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2010).

1.5.3 Schieloperationen

Eine Schieloperation reduziert die Blickrichtungsabweichung beider Augen in der Regel durch Angleichung des schlechteren Auges an das Führungsauge. Ziel der Schieloperation ist eine möglichst parallele Blickrichtung. Dies kann nicht nur die teils erhebliche psychologische Belastung für die schielenden Kinder reduzieren, sondern auch eine Chance auf verbesserte binokulare Wahrnehmung ermöglichen (Haase und Gräf 2004).

1.5.4 Pleoptik und andere Verfahren

Die Amblyopietherapie der letzten 200 Jahre fundiert im Wesentlichen auf der Okklusionstherapie (Campbell et al. 1978). Dennoch gab es gerade in der jüngeren Vergangenheit neue Ansätze, um die Okklusion zu ergänzen oder zu ersetzen.

Unter dem Oberbegriff der Pleoptik werden eine Reihe von augenheilkundlichen Verfahren zur Therapie der Amblyopie zusammengefasst. Diese beruhen zum einen auf Methoden zur Foveolarisation der Fixation und zum anderen auf aktiven Übungen für das amblyope Auge (Haase und Gräf 2004). Obwohl einzelne Berichte anfänglich vielversprechende Ergebnisse zeigten, konnte in weiteren Studien häufig kein zusätzlicher Nutzen zur reinen Okklusionstherapie nachgewiesen werden (Frauz et al. 1974) (Sachsenweger 1966a) (Campbell et al. 1978) (Otto und Stangler 1969) (Osterloh 1972). In Anbetracht der hohen personellen Kosten und teilweise notwendigen stationären Aufnahme haben sich diese Verfahren nicht in der Praxis durchsetzen können.

Obwohl vom Nutzen auch heute umstritten, werden vereinzelt noch pleoptische Verfahren eingesetzt, die sich jedoch vor allem auf das Erlangen der foveolaren Fixation konzentrieren (Haase und Gräf 2004) (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2010). Zu diesen zählt zum Beispiel das Haidinger Büschel als Übung zur Zentralisation der Fixation (Haidinger 1844). Dieses beruht auf einem entoptischen Phänomen, also einer im Auge entstehenden optischen Erscheinung, welche ausschließlich mit der Fovea wahrnehmbar ist. Dieses Phänomen kann nicht nur zur Überprüfung der Fixation, sondern auch zur Übung foveolarer Wahrnehmung bei exzentrischer Fixation benutzt werden (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2010) (Haase und Gräf 2004).

1.5.5 Nachsorge

Da bis zu 25% der Amblyopiepatienten nach Beendigung der Therapie einen Rückfall erleiden (Walsh et al. 2009) (Holmes et al. 2004), sollte der abgeschlossenen Amblyopietherapie unbedingt eine konsequente Nachsorge folgen (Holmes et al. 2007). Um mögliche Amblyopierezidive früh zu erkennen, ist stets auch eine Visuskontrolle mit Reihenoptotypen erforderlich. Dies kann mitunter auch bis zum 18. Lebensjahr notwendig sein, auch wenn das Risiko eines Rezidivs ab dem 12. Lebensjahr abfällt und die Sehschärfe zehn Jahre nach Beendigung der Therapie stabil ist (Bhola et al. 2006) (Ohlsson et al. 2002). Bei Rückfalls kann es nötig sein die Okklusionstherapie wiederaufzunehmen (Haase und Gräf 2004).

1.6 Computergestützte Stimulationstherapie nach Kämpf et al

Aufbauend auf die ersten visuellen Stimulationsverfahren aus den 70er und 80er Jahren hat ein interdisziplinäres Team aus Psychologen, Ärzten und Informatikern an der Universität Dresden ein computergestütztes Stimulationsverfahren entwickelt, welches zusätzlich zur Okklusionstherapie eingesetzt werden und durch neuronale Stimulation das Ergebnis der reinen Okklusionstherapie verbessern soll (Campbell et al. 1978) (Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008).

Als Stimulus wird am Computer ein gleichmäßig horizontal driftendes Gittermuster mit sinusförmig kontrastiertes Wellenmustern erzeugt, vgl. Abbildung 1. Das Sinusgitter driftet dabei mit einer konstanten Zeit- und Ortsfrequenz. Als alternatives Stimulusmuster wird teilweise auch ein Muster aus konzentrisch zulaufenden Kreisen genutzt. Die initial postulierte Wirksamkeit der in frühen Versuchen der Stimulationstherapie verwendeten langsam rotierenden Reizgitter (CAM Vision Stimulator) konnte in weiteren Untersuchungen nicht bestätigen werden und wurde verlassen (Campbell et al. 1978) (Tytla und Labow-Daily 1981) (Mehdorn et al. 1981). Im Gegensatz dazu, soll das driftende Wellenmuster die für Form und Bewegung sensitiven visuellen Kanäle stärker reizen und so eine schnellere bzw. erfolgreichere Therapie der Amblyopie ermöglichen (Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008). Grundlage dafür ist, dass Neuronen im visuellen Cortex unterschiedlich stark auf spezifische Ortsfrequenzen und die Ausrichtung der jeweiligen Bewegung reagieren (Maffei und Fiorentini 1973). Hauptunterschied der Verfahren ist damit eine gleichbleibende Orientierung der optischen Reize im Verfahren nach Kämpf im Vergleich zu der fortlaufend wechselnden Orientierung im Verfahren nach Campbell (Campbell et al. 1978) (Kämpf et al. 2001).

Um die Aufmerksamkeit der Kinder zu binden, und die Übungen durch einen spielerischen Rahmen attraktiv zu gestalten, wird den Kindern im Vordergrund des Stimulationsmusters ein einfaches Computerspiel angeboten. In Abbildung 1. ist

beispielhaft ein Memory®-ähnliches Spiel vor dem Reizmuster dargestellt. Dies soll auch die Akzeptanz der Okklusionstherapie durch das Kind und damit die Compliance insgesamt erhöhen (Caterna Vision GmbH).
Das Verfahren nach Kämpf wurde kontinuierlich weiterentwickelt und wird heute als Computeranwendung durch die Firma Caterna® angeboten. Initial wurde die Anwendung noch über Disketten bereitgestellt, heute ist die webbasierte Nutzung über den Browser möglich. Das Angebot an aufmerksamkeitsbindenden Spielen wurde ebenfalls erhöht und beinhaltet zunehmend vielfältige und altersentsprechende Spiele (Caterna Vision GmbH). Die Übungen sollen dabei mit handelsüblichen Computern bei einem Bildschirmabstand von 40-60cm durchgeführt werden (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008).

Zielgruppe der Therapie sind insbesondere Patienten, bei denen eine tiefe oder spät erkannte Amblyopie vorliegt oder solche, bei denen mit herkömmlicher Okklusionstherapie allein kein Visusanstieg mehr zu erwarten ist (Kämpf et al. 2001).

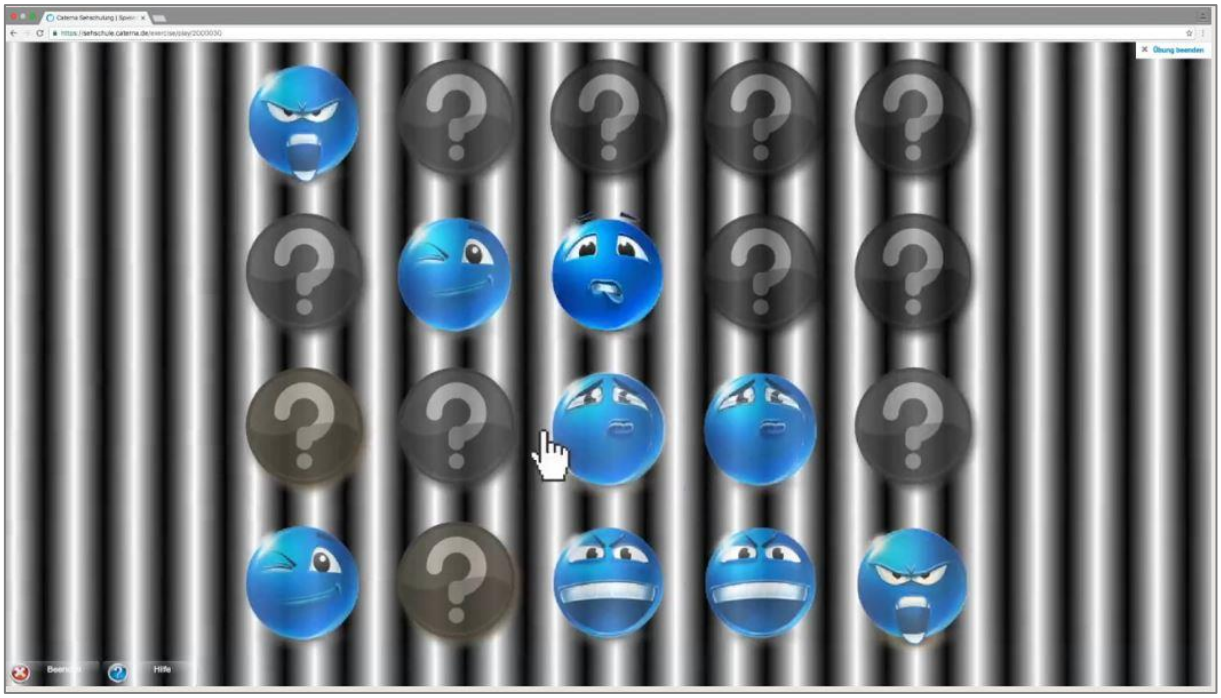

Abbildung 1: Screenshot der Computeranwendung: im Hintergrund das Stimulationsmuster, im Vordergrund beispielhaft ein Memory® -ähnliches Spiel - mit freundlicher Genehmigung der Firma Caterna®

Bisher befassten sich insgesamt drei im Design unterschiedliche Studien mit dieser Form der Amblyopietherapie. Zwei der Studien beinhalteten ein sehr kleines Patientenkollektiv (8 bzw. 7 Patienten in der Verum-Gruppe) und eine kurze Therapiedauer von zwei bzw. vier Wochen. Dabei stellte eine der Arbeiten keinen Nutzen des Stimulationstherapie fest (Bau et al. 2012). Die zweite Arbeit legte jedoch einen signifikant höheren Visusanstieg für die Patienten in der Gruppe mit Stimulationstherapie dar (Kämpf et al. 2001). In der dritten, längerfristig angelegten

Studie zeigten Kämpf et al. erneut einen signifikant besseren Anstieg in der Patientengruppe mit Stimulationstherapie (Kämpf et al. 2008).

Der Nutzen der Stimulationstherapie wird daher weiterhin diskutiert. Dabei sind sowohl der zugrunde liegende Wirkmechanismus als auch Parameter wie die Orts- oder Zeitfrequenz des Sinusgitters und die sinnvolle Dauer der Behandlung nicht abschließend geklärt (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2008).

Die computerbasierte Stimulationstherapie ist zurzeit nicht in der AWMF-Leitlinie für Amblyopie aufgenommen, wird jedoch von einigen Krankenkassen erstattet (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 2010) (Caterna Vision GmbH).

1.7 Prävalenz und soziale Bedeutung der Amblyopie

Unter der Annahme gewisser geografischer Unterschiede geben Haase und Gräf für mitteleuropäische Sechsjährige eine Amblyopieprävalenz von etwa 5% an (Haase und Gräf 2004).

Eine Auswertung der Gutenberg Health Study aus Deutschland stellte 2015 bei 35- bis 44-Jährigen eine Amblyopieprävalenz von 5,6% fest. Ursächlich für die Amblyopie war in 49% Anisometropie, in 23% Strabismus und in 17% der Fälle eine Kombination von Strabismus und Anisometropie. In dieser Prävalenzstudie wurden ausschließlich, und für eine sichere Amblyopiediagnose unzureichend, Einzeloptotypen untersucht und mögliche organische Ursachen der Amblyopie nicht hinreichend abgeklärt. Dadurch wurden zum einen erfolgreich therapierte Amblyopien gegebenenfalls nicht erfasst, zum anderen organische Sehminderungen fälschlicherweise als Amblypie diagnostiziert (Elflein et al. 2015). Entsprechend ist die Prävalenz in Deutschland nicht abschließend geklärt. Dennoch zeigt auch diese Studie die hohe Relevanz der Amblyopietherapie in der Augenheilkunde.

Die Amblyopie ist die häufigste Erkrankung des visuellen Systems vor dem 40, Lebensjahr (Sachsenweger 1966b) und ist ursächlich für etwa 90% der Behandlungen von kindlichen Augen (Stewart et al. 2007b).

Im Rahmen der kindlichen Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere der U7a, werden Sehtests und allgemeine Untersuchungen der Augen durch den Kinderarzt durchgeführt. Leider sind diese Untersuchungen jedoch nicht immer ausreichend, um alle Amblyopien und wichtige Risikofaktoren zuverlässig zu erfassen (Decker 1973). Ein flächendeckendes Screening-Verfahren wie es z.B. in England existiert gibt es zurzeit in Deutschland nicht (Rahi et al. 2002).

Bei einer beidseitigen Amblyopie mit sehr geringem Sehvermögen ist der Patient in seinem Alltag stark eingeschränkt. Das Therapieziel ist ein möglichst normales Sehvermögen zu erreichen. Doch auch eine einseitige Amblyopie sollte therapiert

werden. Für ein vollständiges Gesichtsfeld und Binokularsehen benötigt der visuelle Apparat beide Augen. Ist die Funktion eines Auges, wie bei der einseitigen Amblyopie, eingeschränkt, kann dies den Alltag erheblich behindern. Durch z.B. eingeschränkte Binokularfunktion kann es schwieriger sein Entfernungen, Kontraste und Gefahren abzuschätzen und das Risiko für Unfälle steigt (Tommila und Tarkkanen 1981).

Darüber hinaus scheint sich auch das nicht amblyope Auge nicht völlig normal entwickeln zu können (Leguire et al. 1990) und ist häufiger von anderen Erkrankungen betroffen (Haase und Gräf 2004; Leibinger 1962). Das Erblindungsrisiko des besseren Auges steigt bei einer Amblyopie gegenüber der normalen Bevölkerung etwa um den Faktor drei (Rahi et al. 2002) (Tommila und Tarkkanen 1981).

Es muss also unbedingt eine Heilung der Amblyopie angestrebt werden, nicht nur um einen uneingeschränkten Alltag und freie Berufswahl zu ermöglichen, sondern auch, um im Falle des Verlustes des besseren Auges eine Invalidität zu verhindern sowie die Lese- und Alltagsfähigkeit zu bewahren, auch wenn eine physiologische Binokularität in der Regel nicht erreicht wird (Haase 1986).

1.8 Fragestellung

Die vorliegende explorative Studie soll mit einem retrospektiven Design die Wirkung der mit dem PC abspielbaren Übungsprogramme mit Hintergrundstimulation nach Kämpf et al., angeboten durch die Firma Caterna® zur Amblyopietherapie im Praxisgebrauch untersuchen und beschreiben.

Primäres Ziel ist dabei zu untersuchen, ob bei vorbekannter, erfolglos oder stagnierend therapierter Amblyopie mittels computergestützter Stimulationstherapie ein weiterer Visusanstieg erreicht werden kann. Dazu soll die inter- und intraindividuelle Entwicklung der Sehschärfe über den Therapiezeitraum analysiert und getrennt nach verschieden Gruppen wie Alter und Amblyopieformen dargestellt werden.

Sekundär soll der Zusammenhang des Therapieerfolges mit folgenden möglichen Einflussfaktoren untersucht werden:

- Alter bei Beginn der Stimulationstherapie
- Geschlecht
- Amblyopieform (Schiel- & Refraktionsamblyopie, uni- und binokulare Amblyopie)
- Anisometropie

2 Patienten und Methoden

2.1 Voraussetzungen und Kriterien zur Aufnahme in die Studie

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Alle erfassten Daten stammen aus Patientenakten der Hamburger Augenarztpraxis Dr. Peter P. Kaupke und Partner.

In dieser Studie sollten alle Patienten untersucht werden, die zusätzlich zur Okklusionstherapie eine computergestützte Stimulationstherapie zur Amblyopietherapie mit dem Schulungsprogramm der Firma Caterna® in der Studienpraxis erhalten haben. Dies beinhaltet auch Patienten, die von anderen Augenärzten ausschließlich für die PC-Schulung überwiesen worden sind. In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 04.10.1999 – 12.07.2012 mittels PC-Schulung in der Augenarztpraxis therapiert wurden.

Folgende drei Hauptkriterien mussten erfüllt sein, um den Patient in die Studie einzuschließen:

- Als primäres Einschlusskriterium für diese Studie stand zunächst die Diagnose einer Amblyopie. Diese wurde entweder durch eine Visusbestimmung oder, im präverbalen Alter, durch klinische Tests bezüglich des Fixationsverhaltens oder eines Visusäquivalents gestellt.

- Alle Patienten mussten unter altersgerechter Okklusionstherapie für mindestens 3 Monate therapierefraktär sein, also keinen signifikanten Visusanstieg mehr nachweisen können. In Ausnahmefällen wurden auch Patienten eingeschlossen, die aus sozialen Gründen, beispielsweise aufgrund der Einschulung, das Weiterführen der alleinigen Okklusionstherapie verweigerten.

- Als letztes Hauptkriterium stand die stattgehabte PC-Schulung in der Praxis. Dabei mussten alle Patienten in einem Zeitraum von maximal drei Wochen mindesten fünf, in der Regel aber acht bis zehn, PC-Schulungen unter Aufsicht einer Orthoptistin in der Praxis absolviert haben.

Weitere Einschlusskriterien:

- Ausgleich eines eventuell bestehenden Refraktionsfehlers mindestens zwei Monate vor Beginn der PC-Schulung, um eine Adaptation des visuellen Apparats zu gewährleisten
- vollständig dokumentierte Patientenakte mit Aufschluss über: Anamnese, Therapieziel und einen nachvollziehbaren Behandlungsverlauf
- gute Compliance und regelmäßige Arztbesuche
- zentrale Fixation zum Zeitpunkt des PC-Schulungsbeginns

Ausgeschlossen wurden Patienten, die:

- laut den Patientenakten die Therapie verweigerten
- einen pathologischen Organbefund aufwiesen
- weniger als fünf PC-Anschubbehandlungen in der Praxis absolviert hatten
- innerhalb von 8 Wochen vor der PC-Schulung eine neue Brille verordnet bekommen haben
- geistig oder körperlich nicht in der Lage waren ohne fremde Hilfe die PC-Schulung zu absolvieren.

2.2 In die Studie eingeschlossene Patienten und Studienzeitraum

Von den 1724 Patienten, die im Zeitraum von 04.10.1999 – 12.07.2012 in der Praxis Dr. Kaupke und Partner aufgrund ihrer Amblyopie behandelt wurden, erfüllten 102 diese Kriterien und wurden somit für diese Studie erfasst. Es wurden die vollständigen Akten der Patienten inkl. der Vor- und Nachuntersuchungen in der Studienpraxis ausgewertet. Die ausgewerteten Daten liegen somit im Zeitraum vom 04.04.1996 – 01.04.2014. Insgesamt wurden von diesen 102 Patienten 2513 einzelne Untersuchungstermine erfasst und ausgewertet, pro Patient im Mittel 25.

2.2.1 Therapie im Rahmen der Studie

Bei allen in dieser Studie erfassten Patienten wurde die Amblyopie mittels altersentsprechender Okklusionstherapie behandelt, vgl. Abschnitt 1.5.2. Entsprechend den Einschlusskriterien wurde den Patienten nur bei mangelndem Erfolg der alleinigen Okklusionstherapie eine zusätzliche Behandlung mittels computergestützter Stimulationstherapie angeboten. Trafen Behandler und Eltern die Entscheidung, eine computergestützte Stimulationstherapie durchzuführen, wurden zusätzlich zur altersentsprechenden Okklusionstherapie die PC-Schulungen zunächst in der Praxis unter Aufsicht einer Orthoptistin begonnen und später dann zu Hause durch die Patienten fortgeführt.

In der Praxis wurden regelhaft insgesamt 10, jeweils 20-minütige Schulungen an möglichst aufeinanderfolgenden Wochentagen durchgeführt. Die PC-Schulung in der Praxis war also meist nach 2-3 Wochen abgeschlossen. Dabei erfolgten die Schulungen in der Praxis unter dauerhafter Aufsicht einer Orthoptistin um die Einhaltung des korrekten Abstandes zum Bildschirm zu üben und eine ausreichende Compliance zu fördern. Nur auf ausdrücklichen Patientenwunsch wurde die Anzahl der Schulungen in der Praxis reduziert und früher mit der Heimtherapie begonnen. Bei einseitig amblyopen Patienten erfolgte die Schulung unter Okklusion des nicht amblyopen Auges. Bei beidseits amblyopen Patienten wurde die PC-Schulung entsprechend der wechselseitig verordneten Okklusion tageweise wechselnd an beiden Augen durchgeführt. In der Praxis wurden die Schulungen bei gleichbleibenden Lichtbedingungen an einem handelsüblichen 17-Zoll-Monitor mit einem Bildschirmabstand von 60cm zum Patienten durchgeführt. Im Anschluss an jeden Schulungstag erfolgte eine Sehschärfenmessung.

Nach erfolgreicher Beendigung der PC-Schulung in der Praxis wurden die Patienten in die Heimtherapie entlassen. Diese beinhaltete die Maßgabe zur weiteren Durchführung der PC-Schulung zusätzlich zur altersentsprechenden, herkömmlichen Okklusion sowie regelmäßiger Kontrollen durch den Augenarzt und der Orthoptistin. In den ersten 3 Monaten der Heimtherapie sollte die PC-Schulung an 5 Tagen pro Woche, jeweils 2x20 Minuten mit einer Pause von mind. 60 Minuten zwischen den Schulungen durchgeführt werden. Die weitere Therapie sollte nur noch einmal pro Tag für 20 Minuten an 5 Tagen die Woche erfolgen. Bei Erreichen einer altersentsprechenden Sehschärfe wurde die empfohlene Okklusion und PC-Schulung im Sinne einer Erhaltungstherapie reduziert und im Verlauf ausgeschlichen. Die Durchführung von PC-Schulungen und Okklusion war durch die Patienten jeweils zu dokumentieren. Für die Heimtherapie wurden patienteneigene Bildschirme verwendet.

Verwendete Software und Einstellungen:

Die zur PC-Schulung in der Praxis und zu Hause verwendete Computeranwendung entspricht dem in Abschnitt 1.6 näher beschriebenen Verfahren nach Kämpf et al. und wurde vertrieben von Caterna Vision GmbH (Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008). Während der Therapie in der Praxis wurde das Reizmuster (Orts/Zeitfrequenz) entsprechend Tabelle 1 eingestellt, die Heimtherapie erfolgte mit gleichbleibender Einstellung, vgl. Tabelle 1. In Einzelfällen insbesondere bei schlechtem Visus wurde eine niedrige Ortsfrequenz beibehalten.

Tabelle 1: Einstellungen für das Stimulationsmuster im Rahmen der Therapie

Schulung Nr.	**Ortsfrequenz** (Zyklen/Sehwinkel)	**Zeitfrequenz** (Zyklen/Sekunde)
1	0,26	2.1
2	0,28	1.9
3	0,32	1.7
4	0,36	1.6
5	0,41	1.5
6	0,49	1.4
7	0,59	1.3
8	0,75	1.2
9	1.03	1.1
10	1.65	1.0
Ab der 11. Schulung	0,33	1.5

Weitere Einstellungen beinhalteten:

- Maximale Sättigung des Kontrastes
- Stimulationsmuster: vertikal ausgerichtete Streifen von links nach rechts laufend
- Stimulationszeit: 20 Sekunden
- Keine Unterbrechung der Driftbewegung

2.3 Datenerfassung

Das Ziel dieser Studie war, den Therapieverlauf amblyoper Patienten mit durchlaufener PC-Stimulationsbehandlung zu dokumentieren und auszuwerten. Dazu wurden von der Erstvorstellung des Patienten in der Studienpraxis alle Untersuchungen bis zur letzten Kontrolle in der Studienpraxis erfasst, im Mittel 25 separate Untersuchungstermine pro Patient. Die Daten wurden den Patientenakten entnommen und in eine Excel-Tabelle übertragen.

Als Stammdaten wurden zu jedem Patienten erfasst:

- Name, Vorname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Patientennummer in der Akte
- Datum der ersten Untersuchung in der Praxis
- Art der Amblyopie sowie das betroffene Auge

Jedem Patienten wurde zu Anonymisierungszwecken eine neue fortlaufende Patienten-Nummer zugewiesen. Um die natürlich variable zeitliche Verteilung der Untersuchungen vergleichbar zu machen und die statistische Auswertung zu

ermöglichen, wurden die Vor- und Nachuntersuchungen einem Zeitfenster in Relation zur Stimulationstherapie zugewiesen und eingeteilt in Voruntersuchungen, Untersuchungen während der PC-Schulung und Nachkontrollen.

Bei der Erhebung der Untersuchungsdaten waren die primären Verlaufsparameter der Fernvisus, geprüft als Einzelsehzeichen, sowie der Nahvisus als Reihensehzeichen. Immer erhoben wurden:

1. Untersuchungsdatum und folglich Alter bei jeweiliger Untersuchung
2. Visus und Art des Visustests
3. Okklusion (Ja/Nein) sowie Dosierung

Sofern dokumentiert, wurden für jede Untersuchung zusätzlich erfasst:

4. Fixation
5. Art und Schielwinkel bei vorhandenem Strabismus
6. Brillenverordnung (wenn vorhanden)
7. Refraktion sowie Verfahren der Refraktionsbestimmung

Zu 2.: Die Visuswerte wurden für beide Augen getrennt als Nah- und Fernvisus aus den Patientenakten übernommen. Die Sehschärfe wurde altersentsprechend geprüft, der Fernvisus als Einzelsehzeichen, der Nahvisus soweit möglich als Reihensehzeichen des Landolttyps (C-Test 2,6 Winkelminuten Separation). Die Art der Visusbestimmung ist für jeden Messwert separat erfasst. Dabei wurde die Sehschärfe meist durch die behandelnde Orthoptistin, sonst durch den Augenarzt geprüft.

Zu 3.: Die verordnete Dosierung wurde aus der Akte entnommen und als durchschnittliche tägliche Okklusion des Führungsauges in Stunden pro Tag umgerechnet.

Zu 4.: Erhoben wurde die Fixation am Fundus und angegeben als foveolar, unsicher foveolar oder exzentrisch

2.4 Darstellung der Ergebnisse in Visusstufen

Für die weitere Auswertung wurden die Sehschärfeergebnisse in statistisch vergleichbare Werte transformiert (Bach und Kommerell 1998) (Wesemann et al. 2010). Dabei hat sich neben der Angabe als „Minimum Angle of Resolution“ logMAR im angloamerikanischen Raum in Deutschland die Angabe in Visusstufen etabliert. In dieser Studie wurde die Angabe in Visusstufen gewählt, da die Interpretation der logMAR Werte in Deutschland weniger verbreitet und nicht intuitiv ist: der logMAR-Wert verringert sich mit zunehmender Sehschärfe (Bach und Kommerell 1998). In dieser Studie wird dem niedrigsten gemessenen Visususwert die Visusstufe „1“

zugewiesen, jedem weiteren Wert der Visusskala wird die jeweils nächste Visusstufe zugewiesen, vgl. Tabelle 2:

Tabelle 2: Adaptierte Umrechnungstabelle von Sehschärfestufen log(Mar) und Visusstufen (Bach und Kommerell 1998)

[1] Der Visus 0,7 entspricht keinem regulären Schritt der logarithmischen Sehschärfenstufen, kann jedoch zur weiteren Differenzierung der Sehschärfe verwendet werden (Wesemann et al. 2010).

Visus [DIN bzw. EN ISO]	Visusstufen	log (MAR)
0,05	1	1,3
0,063	2	1,2
0,08	3	1,1
0,1	4	1,0
0,125	5	0,9
0,16	6	0,8
0,2	7	0,7
0,25	8	0,6
0,32	9	0,5
0,4	10	0,4
0,5	11	0,3
0,63	12	0,2
0,7[1]	12,5	
0,8	13	0,1
1,0	14	0,0
1,25	15	-0,1
1,6	16	-0,2
2,0	17	-0,3

2.5 Methodik der Auswertung

Die Darstellung der Sehschärfenentwicklung im zeitlichen Verlauf erfolgte primär grafisch mittels Box-Whisker-Plots sowie in tabellarischer Form. Statistische Tests sollten Einflussfaktoren auf die Sehschärfeentwicklung und signifikante Ergebnisse identifizieren. Abschließend wurde die Entwicklung des amblyopen und des nicht amblyopen Auges gegenübergestellt.

Bei Patienten mit beidseitiger Amblyopie wurden beide Augen entsprechend der Kategorie amblyopes Auge ausgewertet. Folglich wurden in dieser Auswertung bei 102 eingeschlossenen Patienten, davon 29 beidseits amblyope, insgesamt 131 amblyope Augen ausgewertet. Wurde in einzelnen Auswertungen die Entwicklung des amblyopen Auges dem des jeweiligen nicht amblyopen Partnerauges gegenübergestellt, wurden entsprechend nur einseitig amblyope Patienten ausgewertet.

Alle Daten wurden mit Microsoft Excel erfasst. Die Auswertung und Grafikerstellung wurde mit IBM SPSS Version 25 durchgeführt.

2.5.1 Grafische Darstellung der Ergebnisse

Als primäre Form der Darstellung der Sehschärfe im Zeitverlauf wurden Box-Whisker-Plots verwendet. So konnte der Median, Streuung, Lage und Ausreißer der Studienpopulation beurteilt werden. Die Auswertung erfolgte über das gesamte Studienkollektiv hinweg sowie einzeln getrennt nach Altersgruppe, Geschlecht und verschiedener Amblyopieformen.

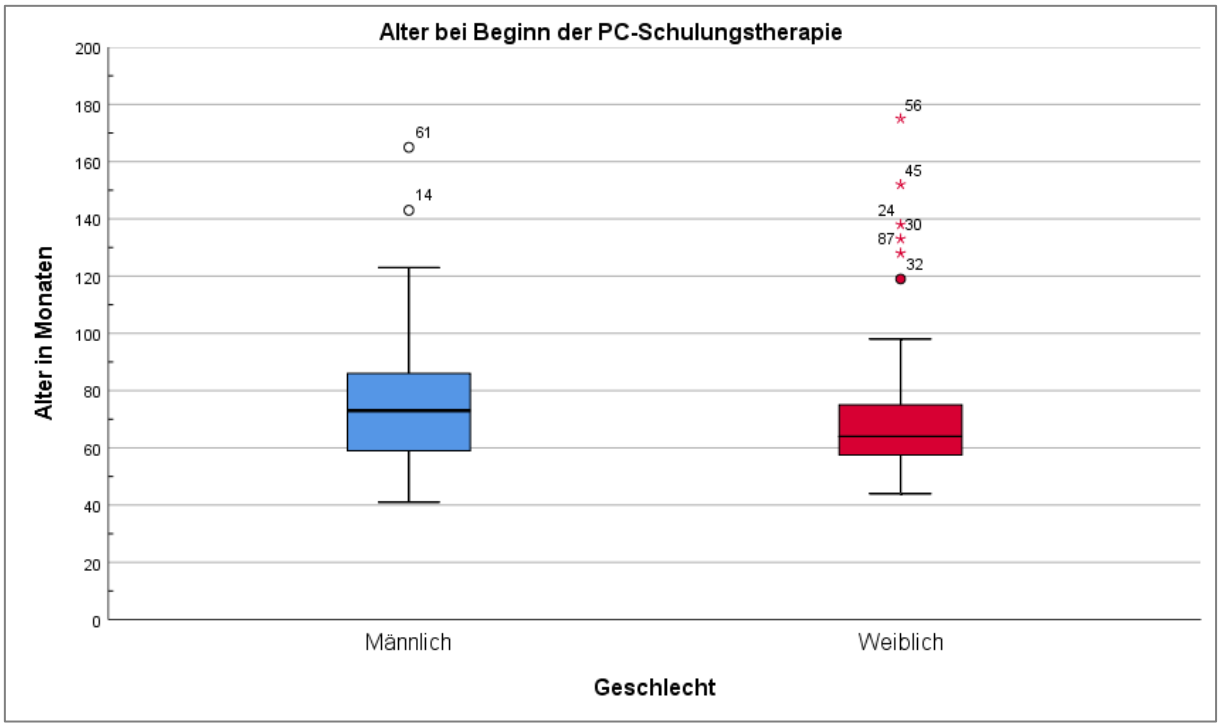

Abbildung 2: Beispiel eines Box-Plots

Abbildung 2. zeigt beispielhaft für einen Boxplot das Alter in Monaten der Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der PC-Schulung. Die Boxen begrenzen dabei das 1. und 3. Quartil der Verteilung der Merkmale. Es befinden sich also 50% der Werte innerhalb der Box. Der Median wird innerhalb der Boxen durch einen Strich dargestellt. Die „Whiskers“ (engl. Schnurrhaare) zeigen jeweils nach oberhalb und unterhalb der Box den 1,5-fachen Interquartilabstand an. Sollte sich das Minimum oder Maximum innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands befinden, so zeigt das Ende des Whiskers stattdessen dieses an. Potentielle Ausreißer bis zu einem 3-fachen Interquartilabstand werden als Kreis dargestellt. Extremwerte außerhalb dieses Bereiches werden als Stern abgebildet. Ausreißer und Extremwerte werden mit der jeweiligen Fallnummer angegeben.

Um eine übersichtlichere Darstellung in Box-Plots zu ermöglichen und insbesondere auch bei Darstellungen von Untergruppen statistisch verlässliche Aussagen treffen zu

können, wurden aus den durchschnittlich 25 Untersuchungen pro Patient folgende Verlaufsparameter für die Auswertung der Sehschärfeverläufe abgeleitet.

1. „Erstwert“ Visusbestimmung in der Regel 6 Monate vor „Ausgangswert“
2. „Ausgangswert“: Letzte Visusbestimmung vor Beginn der PC-Schulung
3. Visus nach letzter PC-Schulung in der Praxis (regelhaft 2-3 Wochen nach Beginn der PC-Schulung)
4. Bester in der Akte dokumentierter Visus
5. Visus 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung

Alle Patienten dieser Studie wurden vor der PC-Schulung okkludiert. Um die Therapierefraktivität, also ausbleibende Verbesserung der Sehleistung, unter reiner Okklusionstherapie darzustellen wurde der 6-monatige Zeitraum zwischen „Erstwert“ und „Ausgangswert (vor computergestützter Therapie)“ dargestellt, in welchem ausschließlich eine Therapie mittels Okklusionstherapie erfolgte. Mit zunehmendem Alter der Patienten steigt in dieser Studienpopulation der Anteil an von anderen Augenärzten mittels Okklusionstherapie vorbehandelten und zur PC-Schulung überwiesenen Patienten. Bei diesen Patienten wurde aufgrund der bereits erfolgten Vorbehandlung und in Anbetracht des mit zunehmendem Alter reduzierten Erfolgs der Therapie teilweise auf das erneute Abwarten der vollen 6 Monate Kontrollzeit verzichtet und bereits nach 3 Monaten mit der PC-Schulung begonnen. Die Auswertung in Abschnitt 3.3. gibt im einzelnen Aufschluss über die Dauer der Kontrollen vor Beginn der PC-Schulung.

2.5.2 Statistische Tests

Zur Bewertung der Signifikanz wurde der T-Test eingesetzt. Es wurde ein Signifikanzniveau von 95% gewählt. Entsprechend kann bei P-Werten von kleiner 2,5% (zweiseitiger T-Test) bzw. 5% (einseitiger T-Test) von einem signifikanten Unterschied der Mittelwerte ausgegangen werden. Bei nachgewiesener Varianzungleichheit im Levene-Test wurde entsprechend der Welch's T-Test zur Signifikanztestung verwendet. Bei Verletzung der Voraussetzungen für den T-Test, beispielsweise mangelnder Normalverteilung wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Vorzeichenrangtest gewählt.

In einer Regressionsanalyse sollten mögliche Einflussfaktoren auf die Verbesserung der Sehschärfe identifiziert werden: Geschlecht, Alter bei Therapiebeginn, Amblyopieformen, Refraktionsunterschied zwischen beiden Augen, Dosierung der Okklusion zum Zeitpunkt der PC-Schulung und Anzahl der tatsächlich durchgeführten PC-Schulungen in der Praxis.

2.6 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Diese Studie und die Auswertung der Daten wurde am 14.03.2017 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg unter der Antragsnummer S-206/2016 genehmigt.

Eine Teilnahme der Patienten an der Studie hatte keinerlei Auswirkungen auf Therapieempfehlungen. Den Patienten entstanden durch die Teilnahme an der Studie weder Vor- noch Nachteile.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	58	56,9
Weiblich	44	43,1
Gesamt	102	100,0

Tabelle 4: Übersicht über die Amblyopieformen im Patientenkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
Schielamblyopie	18	32,4
Deprivationsamblyopie	1	0,9
Refraktionsamblyopie	55	54,9
Mischamblyopie	28	11,8
Gesamt	102	100,0

Die jeweilige Ursache einer Amblyopie ist nicht immer eindeutig abgrenzbar und die Prävalenz der Unterformen ist nicht unumstritten. Es wird jedoch geschätzt, dass in Deutschland etwa 50% der Amblyopien durch eine Refraktionsanomalie und weitere 23%-50% durch Schielen verursacht werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015) (Elflein et al. 2015). Weitere Ursachen einer Amblyopie sind kongenitale Linsentrübungen, Ptosis und Traumata. Damit ist die Verteilung der Amblyopieformen in der Studienstichprobe vergleichbar mit der der Amblyopieprävalenz in Deutschland. Bei beidseitiger Amblyopie lag in 66% der Fälle eine Refraktionsamblyopie, in 24% eine Mischamblyopie und in 10% der Fälle eine Schielamyblopie vor.

Tabelle 5: Verteilung amblyoper Augen im Patientenkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
Rechtes Auge	39	29
Linkes Auge	34	33,3
Beidseits	29 Paare (58 Augen)	28,4
Gesamt	102	100,0

Die Prävalenz einer beidseitigen Amblyopie liegt in Deutschland bei etwa 7% und war daher in der Studienstichprobe um das 4-fache gegenüber der Normalpopulation erhöht (Elflein et al. 2015). Daher ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation in dieser Hinsicht nicht vollständig repräsentativ für Deutschland war, bzw. mehr beidseitige, und damit tendenziell kompliziertere Fälle von Amblyopie erfasst und therapiert wurden.

Tabelle 6: Übersicht über das Auftreten von Strabismus im Studienkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
Kein Strabismus	50	49,0
Esotropie >5°	12	11,8
Mikroesotropie (Mikrostrabismus)	33	32,4
Exotropie	6	5,9
Exotropia intermittens	1	1,0
Gesamt	102	100,0

Bei 49% der Patienten lag zu keinem Zeitpunkt ein Schielen vor. Unter den Schielern lag zu 14% ein Strabismus divergens und zu 86% ein Strabismus convergens vor. Dies weicht unwesentlich von den Angaben zur Prävalenz von Strabismus in der Literatur ab (Kaufmann 2004). Bei 6 Patienten wurde vor Beginn der PC-Schulung mindestens einmalig ein Mikrostrabismus vermutet. Zum Zeitpunkt der PC-Schulung und später wurde dieser jedoch nicht bestätigt, so dass diese Patienten nicht der Kategorie Schielamblyopie zugerechnet wurden.

Tabelle 7: Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung in der Praxis

Altersgruppe	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
0,25 bis < 2.5 Jahre	28	27,5	27,5
2.5 bis < 4 Jahre	14	13,7	41,2
4 bis < 5 Jahre	20	19,6	60,8
5 bis < 6 Jahre	11	10,8	71,6
6 bis < 7 Jahre	8	7,8	79,4
7 bis < 10 Jahre	13	12,7	92,2
≥ 10 Jahre	8	7,8	100,0
Gesamt	102	100,0	

Zu beachten ist hierbei, dass etwa 35% der Patienten bereits in anderen Augenarztpraxen vorbehandelt wurden. Bei diesen Patienten ist die erstmalige Vorstellung in der vorbehandelnden Augenarztpraxis nicht dokumentiert. In dieser Arbeit wurde nur die erste Vorstellung in der Praxis ausgewertet, in der auch die computergestützte Stimulationstherapie erfolgte.

Tabelle 8: Altersverteilung bei Beginn der computergestützten Therapie

Altersgruppe	Häufigkeit	Prozent
2.5 bis < 4 Jahre	5	4,9
4 bis < 5 Jahre	25	24,5
5 bis < 6 Jahre	26	25,5
6 bis < 7 Jahre	19	18,6
7 bis < 10 Jahre	19	18,6
≥10 Jahre	8	7,8
Gesamt	102	100,0

Im Mittel waren die Patienten bei Beginn der Stimulationstherapie 6,3 Jahre alt. Die Hälfte der Patienten begann die PC-Schulung im Alter von 4-6 Jahren. 36% der Patienten waren zu Beginn der Stimulationstherapie im Grundschulalter. Das jüngste Kind war bei Beginn der PC Schulung 3,4 Jahre alt, konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits einzelne Wörter lesen und leichte Rechenaufgaben lösen und wurde aufgrund einer sehr tiefen Amblyopie in die Studie eingeschlossen

Tabelle 9: Übersicht über die Verteilung von Anisometropie zu Beginn der PC-Schulung

Anisometropie	Häufigkeit	Prozent
0 Dioptrie	8	7,8
0,1 bis < 1 Dioptrie	61	59,8
1 bis < 2 Dioptrien	16	15,7
2 bis < 3 Dioptrien	9	8,8
3 bis < 4 Dioptrien	4	3,9
4 bis < 5 Dioptrien	2	2,0
5 bis < 6 Dioptrien	0	0
6 bis < 7 Dioptrien	1	1,0
7 bis < 8 Dioptrien	1	1,0
Gesamt	102	100,0

Bei 65% aller untersuchten Patienten betrug die Anisometropie unmittelbar vor Beginn der PC-Schulung weniger als 1 Dioptrie. Ein hoher Unterschied war bei zwei Patienten zu beobachten. Ein Patient wies neben einem Astigmatismus zusätzlich eine ausgeprägte seitenungleiche Myopie von -9,7 Dioptrien bzw. -2 Dioptrien auf. Bei einem weiteren Patienten zeigte zu sich neben einer einseitigen Myopie von -5,5 Dioptrien auf dem Partnerauge eine Refraktion von +0,75.

3.1.1 Geschlechterunterschiede

Amblyopieformen:

Die Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Amblyopieformen unterschied sich nicht signifikant von der Geschlechtsverteilung der Grundgesamtheit, p=0,744.

Anisometropie:

Im Mittel hatten weibliche Patienten dieser Studie eine etwas höhere Anisometropie (MW=1,8 Dioptrien; SD=1,5) als männliche Patienten (MW=1,5 Dioptrien; SD=1,2). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, p=0,24.

Sehschärfe bei Beginn der PC-Schulung:

Bei Beginn der PC-Schulung verfügten männliche Patienten im Mittel über eine wenig bessere Sehschärfe des amblyopen Auges (Fernvisus in Visusstufen: MW=11,5; SD=1,7; Nahvisus in Visusstufen: MW=10,9; SD=2,1) als weibliche Patienten (Fernvisus In Visusstufen: MW=11,2; SD= 1,8; Nahvisus in Visusstufen: MW=10,4; SD=2,1). Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant p(Fernvisus)=0,25; p(Nahvisus)=0,26. Bei den nicht amblyopen Augen ließen sich ebenfalls keine signifikanten Sehschärfeunterschiede feststellen (Fernvisus p=0,27; Nahvisus p=0,21).

Alter bei Beginn der PC-Schulung:

Männliche Patienten waren bei Beginn der PC-Schulung in der Praxis im Mittel 1,4 Monate älter als weibliche Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant, p=0,79.

Zusammenfassend zeigten sich vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Männliche Patienten waren jedoch bei Therapiebeginn im Mittel etwas älter, verfügten über eine etwas bessere Sehschärfe und leicht geringere Anisometropie.

3.2 Absolute Verbesserung des Fern- und Nahvisus beider Augen

Alle Patienten dieser Studie wurden vor Beginn der Stimulationstherapie mittels Okklusionstherapie behandelt. In den letzten 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung in der Praxis verbesserte sich die Sehschärfe der amblyopen Augen nur gering und in höheren Altersgruppen nicht mehr signifikant. Der Fernvisus des amblyopen Auges aller Patienten stieg in den 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung trotz Okklusionstherapie im Mittel nur um 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,1-0,5; p=0,004; n=130), der Nahvisus für Reihenoptotypen im Mittel ebenfalls um 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,2-0,5; p=0,001; n=117). Im Folgenden soll die Verbesserung der Sehschärfe ab Beginn der Stimulationstherapie dargestellt werden.

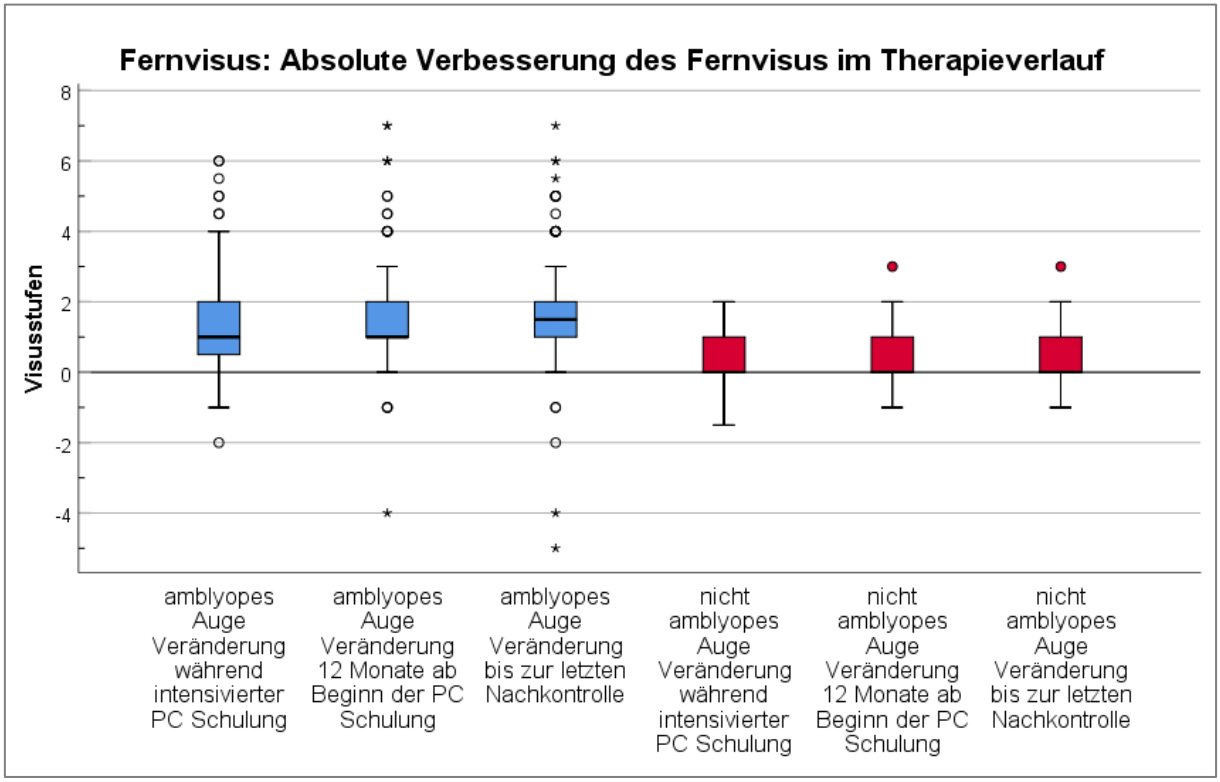

Abbildung 3: Absolute Verbesserung des Fernvisus im Therapieverlauf jeweils ab Beginn der PC-Schulung (Einzeloptotypen)

Während der intensivierten PC-Schulung in der Praxis verbesserte sich der Fernvisus des amblyopen Auges signifikant, und zwar im Mittel um 1,4 Visusstufen (95% KI:1,2-1,7; p=0,001; n=130). Im Vergleich zum Ausgangswert vor der Therapie zeigte die letzte Messung der Patienten in der Praxis eine signifikante Verbesserung, im Mittel von 1,7 Visusstufen (95% KI:1,40-2,0; p=0,001; n=130).

Im Zeitraum der intensivierten PC-Schulung verbesserte sich das nicht amblyope Auge ebenfalls signifikant, im Mittel jedoch deutlich geringer, und zwar um 0,3 Visusstufen (Median=0,0; 95% KI: 0,2-0,5; p=0,001; n=67). Im Vergleich zum Ausgangswert vor der Therapie zeigte die Abschlussmessung vom Fernvisus des nicht amblyopen Auges eine signifikante Verbesserung von im Mittel 0,5 Visusstufen (Median=0,0; 95%KI: 0,3-0,7; p=0,001; n=67). Das amblyope Auge verbessert sich im Mittel also jeweils um etwa 0,9 Visusstufen mehr als das nicht amblyope Auge.

Der größte Anstieg zeigte sich bei einem 3,5 Jahre alten Jungen, dessen Fernvisus sich für das amblyope Auge im Therapieverlauf um 7 Visusstufen verbesserte (Pat. Nr.: 64). Zwei Patienten zeigten im Vergleich zu vor der Therapie bei Ende der Therapie eine starke Verschlechterung um 4 bzw. 5 Visusstufen. Letzterer zeigte im Verlauf der Nachuntersuchungen eine nicht mehr sicher zentrale Fixation. Für die Auswertung der letzten Visusbestimmung vor Beginn der Stimulationstherapie fehlen Messwerte der Visusbestimmungen für 7 Augen: 2 fehlende Bestimmungen des amblyopen

Auges bei mangelnder Compliance am Untersuchungstag sowie 5 fehlende Bestimmung des nicht amblyopen Auges, weil am Untersuchungstag nur der Visus des amblyopen Auges gemessen wurde.

Um für eine altersentsprechende Sehschärfeverbesserung zu kontrollieren und den Therapieerfolg nicht zu überschätzen, sollte die Verbesserung des gesunden mit der Sehschärfeverbesserung des amblyopen Auges verglichen werden. Dies konnte entsprechend nur bei einseitig Amblyopen durchgeführt werden. Im T-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich eine signifikant höhere Verbesserung des Fernvisus des amblyopen Auges im Vergleich zum jeweiligen nicht amblyopen Auge des Patienten. Im Verlauf der intensivierten PC-Schulung verbesserte sich dabei die Sehleistung des amblyopen Auges im Mittel um 0,9 Visusstufen mehr als die des nicht amblyopen Auges (95% KI: 0,6-1;3; p=0,001; n=67). Im Vergleich von vor der Stimulationstherapie zur letzten Untersuchung zeigte sich eine gleichbleibend bessere Entwicklung des Fernvisus des amblyopen Auges um 0,9 Visusstufen (95% KI: 0,5-1,3; p=0,001; n=67).

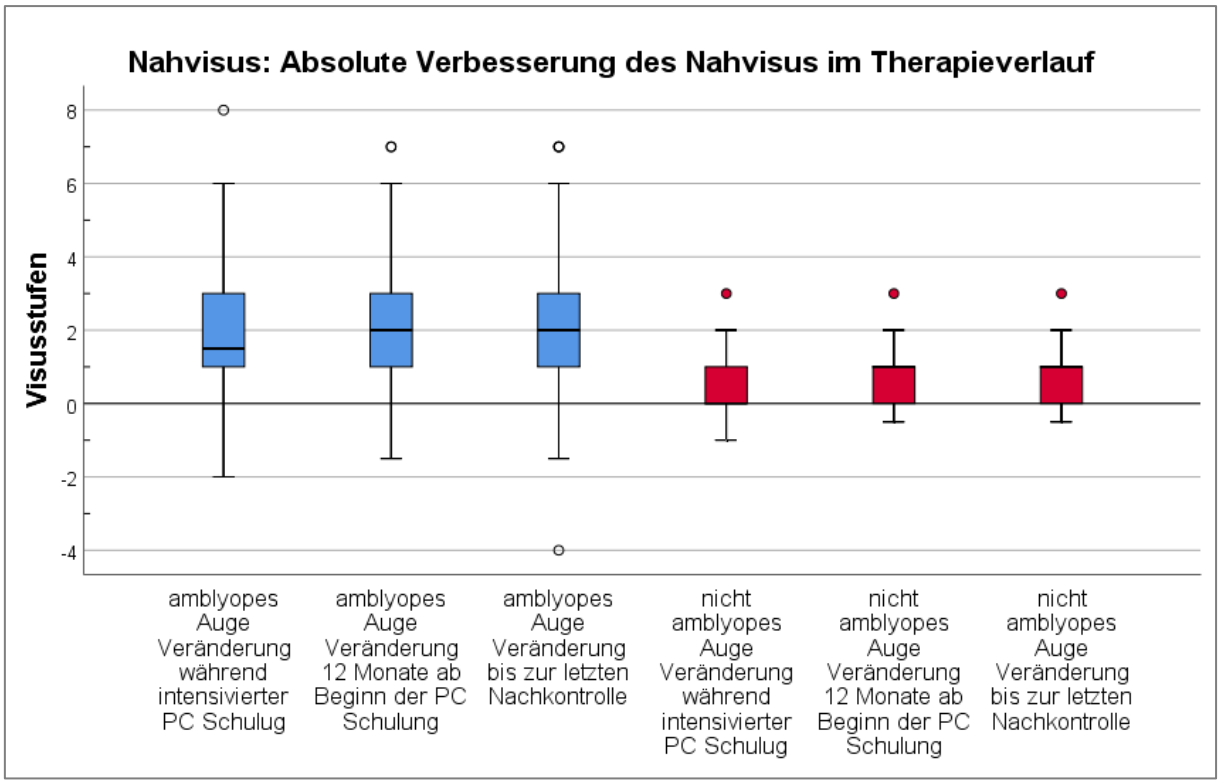

Abbildung 4: Absolute Verbesserung des Nahvisus im Therapieverlauf jeweils ab Beginn der PC-Schulung (Reihenoptotypen)

Während der intensivierten PC-Schulung in der Praxis verbessert sich der Nahvisus des amblyopen Auges signifikant und im Mittel um 1,74 Visusstufen (SD=+/-1,5; Median=1,5; 95% KI: 1,5-2,0; p=0,001; n=117). Im Vergleich zum Ausgangswert vor der Therapie zeigte die Abschlussmessung der Patienten in der Praxis eine

signifikante Verbesserung von im Mittel 2,38 Visusstufen (SD=+/-2,0; Median=2,0; 95%KI: 2,0-2,8; p=0,001; n=117).

Die größte Verbesserung der Sehschärfe im Nahbereich zeigte ein bei Beginn der Stimulationstherapie 4,3 Jahre alter Patient mit einseitiger Amblyopie, Mikrostrabismus und einer Anisometropie von 4 Dioptrien (Pat. Nr.: 48). Seine Sehfähigkeit verbesserte sich während der intensivierten Stimulationstherapie von seiner ursprünglichen Sehschärfe von 0,05 auf 0,6 und erreichte nach insgesamt 29 Monaten Therapie erstmalig eine Nahsehschärfe von 1,0, Dieser Extremwert ist im obigen Boxplot nicht dargestellt. Der Fernvisus zeigte im gleichen Zeitraum eine Verbesserung von 5 Visusstufen und erreichte zur letzten Kontrolle im Alter von 11,9 Jahren eine Sehschärfe von 0,9. Das nicht amblyope Auge dieses Patienten zeigte zu Beginn der Therapie eine Sehschärfe von 0,9, zum Ende der Therapie von 1,0, Die größte beobachte Verschlechterung der Visuswerte eines Patienten im Verlauf der Nachkontrollen betrug 5 Visusstufen für den Fernvisus, beziehungsweise 4 Visusstufen für den Nahvisus und war am ehesten verursacht durch eine nicht mehr sichere zentrale Fixation des amblyopen Auges (Pat. Nr.: 89).

Im Zeitraum der intensivierten PC-Schulung verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe im Nahbereich des nicht amblyopen Auges ebenfalls signifikant, im Mittel jedoch deutlich geringer und zwar um 0,5 Visusstufen (SD=+/-0,7; Median=0,0; 95% KI: 0,3-0,7; p=0,001; n=51). Im Vergleich zum Ausgangswert vor der Therapie zeigte die Abschlussmessung vom Nahvisus des nicht amblyopen Auges eine signifikante Verbesserung von im Mittel 0,8 Visusstufen (SD=+/- 0,8; Median=1,0; 95%KI: 0,6-1,0; p=0,001; n=51).

Das Fehlen von insgesamt 13/131 amblyopen und 22/73 nicht amblyopen Augen in dieser Auswertung erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten am letzten Untersuchungstag vor Beginn der Stimulationstherapie nur eine Bestimmung des Fernvisus erfolgte.

Im direkten Vergleich beider Augen und unter Kontrolle für eine altersentsprechende Visusentwicklung des Führungsauges zeigte sich im T-Test für gepaarte Stichproben eine signifikant höhere Verbesserung des Nahvisus des amblyopen Auges im Vergleich zum nicht amblyopen Auge des jeweiligen Patienten. Im Verlauf der intensivierten PC-Schulung verbesserte sich dabei das amblyope Auge im Mittel um 1,1 Visusstufen mehr als das nicht amblyope Auge (95% KI:0,8-1,5; p=0,001; n=51). Im Vergleich von vor der Therapie zur letzten Untersuchung verbesserte sich die Sehschärfe des amblyopen Auges im Mittel um 1,3 Visusstufen mehr als die des nicht amblyopen Auges (95% KI:0,8-1,8; p=0,001; n=51).

3.2.1 Darstellung der absoluten Visusverbesserung getrennt nach Altersgruppen

Im Folgenden soll zunächst die absolute Veränderung der Sehschärfe von Beginn der Therapie bis zur letzten Nachkontrolle dargestellt und dabei jeweils die Veränderung des amblyopen der des nicht amblyopen Auges gegenübergestellt werden. Tabellen 10 und 11 geben dabei an, um wie viele Visusstufen mehr sich das amblyope Auge im Vergleich zum nicht amblyopen Auge verbesserte, und ob der Unterschied statistisch signifikant war.

Boxplots enthalten jeweils alle Augen der Altersgruppen. Für Vergleiche des amblyopen Auges mit dem jeweiligen nicht amblyopen Auge des gleichen Patienten, beispielsweise im T-Test, konnten entsprechend nur einseitig amblyope Patienten ausgewertet werden. Da der T-Test anfällig für Extremwerte ist, wurden in dieser Auswertung Extremwerte ausgeschlossen. Dies betrifft insgesamt 2 extreme Verbesserung und 2 extreme Verschlechterungen (Pat Nr.: 48, 64, 89, 100).

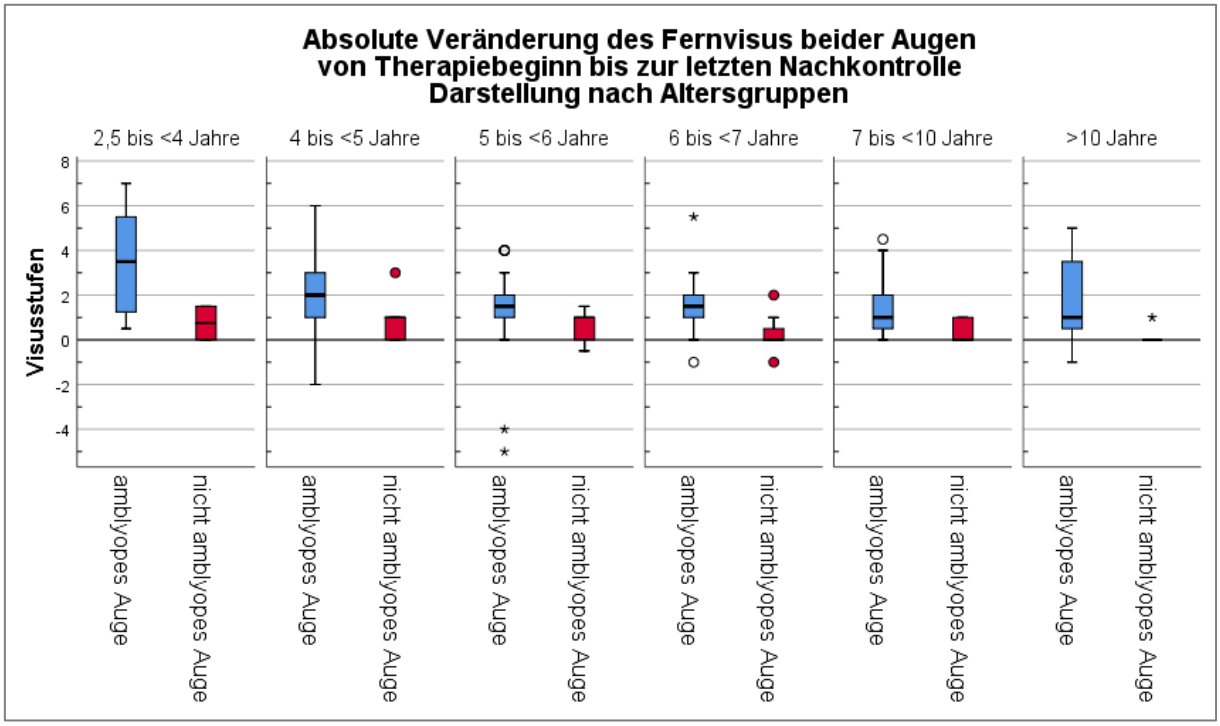

Abbildung 5: Absolute Veränderung des Fernvisus beider Augen nach Altersgruppen (Einzeloptotypen)

Tabelle 10: Vergleich der absoluten Verbesserung des Fernvisus zwischen nicht amblyopem und amblyopem Auge – ab Therapiebeginn bis zur letzten Nachkontrolle

Abbildung 5 zeigt die Entwicklung aller Augen, Tabelle 10 beschreibt nur einseitig amblyope Patienten (AA=amblyopes Auge, NA=nicht amblyopes Auge, KI= Konfidenzintervall)

Altersgruppe	**Anzahl ausgewerteter Augen in Grafik**				**Unterschiede der Mittelwerte:** (Wie viele Visusstufen entwickelt sich das amblyope Auge besser als das nicht amblyope?)	**T-Test signifikant?** (n= Anzahl Patienten im T-Test)	**p-Wert**
	Amblyop	**Nicht amblyop**	fehlend				
			AA	NA			
1 (2,5 bis < 4 Jahre)	8	2	0	0	**2,3** (KI entfällt)	entfällt	
2 (4 bis < 5 Jahre)	32	17	0	1	**1,2** (95% KI: 0,5 – 1.9)	Ja (n=17)	0,002
3 (5 bis < 6 Jahre)	35	15	2	0	**0,7** (95% KI: -0,1 – 1.5)	Nein (n=13)	0,069
4 (6 bis < 7 Jahre)	21	17	0	0	**1,3** (95% KI: 0,6 – 2.0)	Ja (n=17)	0,001
5 (7 bis < 10 Jahre)	24	12	0	2	**0,9** (95% KI: -0,1 – 1.8)	Nein (n=11)	0,065
6 (>10 Jahre)	9	7	0	0	**1,0** (KI entfällt)	entfällt	
Gesamt	entfällt				**0,9** (95% KI: 0,5 – 1,3	Ja (n=67)	0,001

Aufgrund des hohen Anteiles beidseitiger Amblyopien und somit geringen Anzahl nicht amblyoper Augen in der Altersgruppe 1 wurden Unterschiede zwischen beiden Augen nicht mit Signifikanztests untersucht. Die Sehleistung der amblyopen Augen dieser Altersgruppe stieg im Therapieverlauf im Mittel um 3,5 Visusstufen und damit 2,3 Visusstufen stärker als die des nicht amblyopen Auges. In der Altersgruppe 6 wurde aufgrund der geringen Zahl an zu vergleichenden Augen ein nicht parametrischer Test gewählt. Hier zeigte sich über den gesamten Therapieverlauf kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung zwischen amblyopem und nicht amblyopem Auge (Wilcoxon-Vorzeichenrangtest: p=0,414; n=5).

Betrachtet man alle Altersgruppen, so entwickelte sich das amblyope Auge über den Verlauf der Therapie im Mittel um 0,9 Visusstufen besser als das nicht amblyope Auge des jeweiligen Patienten (p=0,001; n=67).

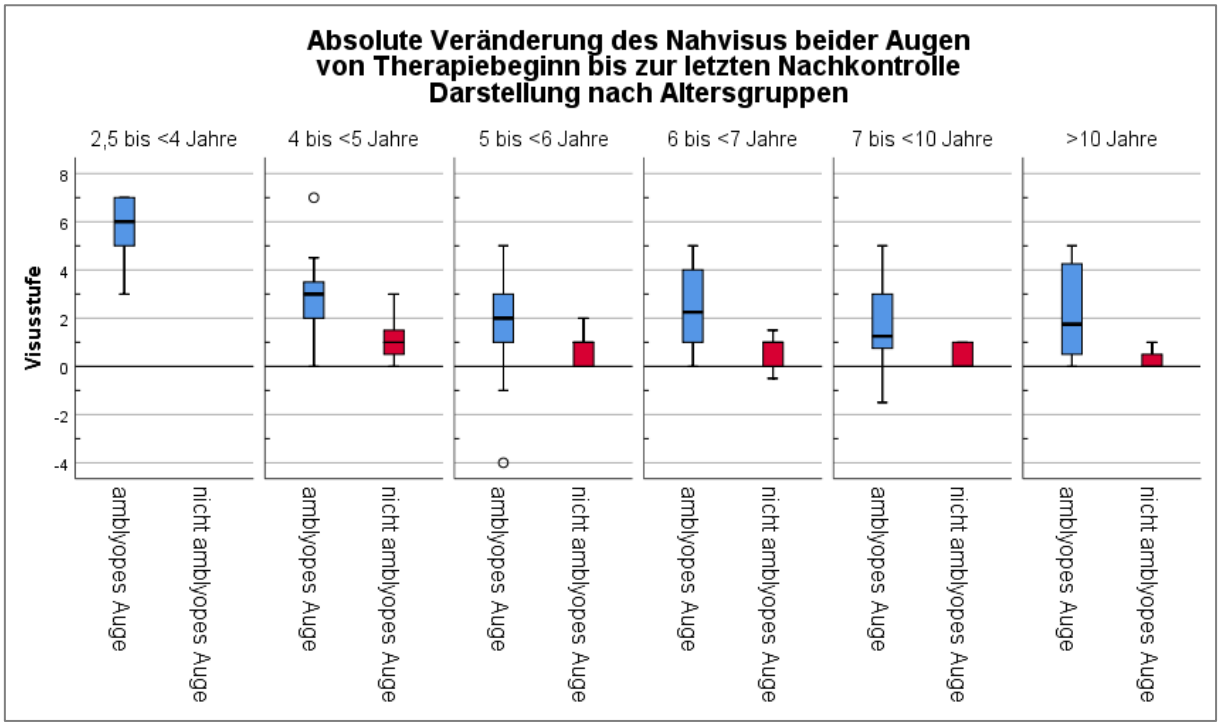

Abbildung 6: Absolute Veränderung des Nahvisus beider Augen nach Altersgruppen (Reihenoptotypen)

Tabelle 11: Vergleich der absoluten Verbesserung des Nahvisus vom amblyopen und nicht amblyopen Auge – ab Therapiebeginn bis zur letzten Nachkontrolle

Abbildung 6 zeigt die Entwicklung aller Augen, Tabelle 11 beschreibt nur einseitig amblyope Patienten (AA=amblyopes Auge, NA=nicht amblyopes Auge, KI= Konfidenzintervall)

Altersgruppe	**Anzahl ausgewerteter Augen in Grafik**				**Unterschiede der Mittelwerte:** (Wie viele Visusstufen entwickelt sich das amblyope Auge besser als das nicht amblyope?)	**T-Test signifikant?** (n= Anzahl Patienten im T-Test)	**p-Wert**
	Amblyop	**Nicht amblyop**	fehlend				
			AA	NA			
1 (2,5 bis < 4 Jahre)	5	0	3	2	entfällt		
2 (4 bis < 5 Jahre)	25	10	7	8	**1,2** (95% KI: 0,3 - 2,1)	Ja (n=10)	0,017
3 (5 bis < 6 Jahre)	33	11	4	4	**1,1** (95% KI: 0,5 - 1,7)	Ja (n=10)	0,002
4 (6 bis < 7 Jahre)	20	15	1	4	**1,6** (95% KI: 0,4 - 2,5)	Ja (n=15)	0,001
5 (7 bis < 10 Jahre)	24	12	0	2	**1,1** (95% KI: -0,4 - 2,6)	Nein (n=11)	0,121
6 (>10 Jahre)	9	7	0	0	1,9 (KI entfällt)	entfällt	
Gesamt					**1,3** (95% KI: 0,8 – 1,8)	Ja (n=51)	0,001

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich in der Altersgruppe 1 im Mittel um 5,6 Visusstufen (Median=6; Std. Abw.+/- 1,7 Visusstufen), ein Vergleich zum nicht amblyopen Auge war aufgrund fehlender Werte nicht möglich. In der Altersgruppe 6 zeigte sich über den gesamten Therapieverlauf kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung des Nahvisus zwischen amblyopen und nicht amblyopen Augen (Wilcoxon-Vorzeichenrangtest: p=0,414; n=5):

In der Altersgruppe 3 zeigte sich, im Gegensatz zur Entwicklung des Fernvisus, für den

Nahvisus eine signifikant höhere Verbesserung des amblyopen Auges im Vergleich zum nicht amblyopen Auge, p=0,002.

Betrachtet man alle Altersgruppen, so entwickelte sich das amblyope Auge über den Verlauf der Therapie im Mittel um 1,3 Visusstufen besser als das nicht amblyope Auge des jeweiligen Patienten (p=0,001; n=51).

Unterschiede des Therapieerfolgs zwischen den Altersgruppen

In der Univarianten ANOVA zeigten sich zwischen den Altersgruppen signifikante Unterschiede in der mittleren Veränderung der Sehschärfe über den Verlauf der Therapie sowohl für den Fernvisus (p=0,016) als auch den Nahvisus (p=0,001). Dabei war die Verbesserung in der jüngsten Altersgruppe (2,5 bis <4 Jahre) signifikant höher als in allen anderen Altersgruppen, und die Verbesserung in der Altersgruppe 2 (4 bis <5 Jahre) signifikant höher als in der Altersgruppe 3 (5 bis <6 Jahre) und 5 (7 bis <10 Jahren), jeweils sowohl für den Fern- als auch Nahvisus des amblyopen Auges. Eine Darstellung der Entwicklung für die einzelnen Altersgruppen enthält Abschnitt 3.3.

3.2.2 Absolute Visusverbesserung abhängig vom Geschlecht

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern für die absolute Änderung der Sehschärfe über den Therapieverlauf, weder für das amblyope Auge (Fernvisus p=0,956; Nahvisus: p=0,511) noch für das nicht amblyope Auge (Fernvisus p=0,599; Nahvisus: p=0,427).

3.3 Visusentwicklung im Verlauf der Therapie

Im Folgenden soll zunächst die Entwicklung der Sehschärfe aller Patienten im Verlauf der Therapie dargestellt werden. Im Weiteren wird diese dann getrennt für jede Altersgruppe analysiert und dargestellt. Amblyope und nicht amblyope Augen werden sowohl separat betrachtet als auch miteinander verglichen. Die Sehschärfe wird für die Ferne (Einzeloptotypen) und Nähe (Reihenoptotypen) angegeben. Weiterhin soll geprüft werden, ob sich eine signifikante Entwicklung des jeweiligen Auges in verschiedenen Zeiträumen feststellen ließ, dies beinhaltet auch eine separate Betrachtung des Zeitraumes vor Beginn der PC-Schulung sowie den Zeitraum der Nachkontrollen.

3.3.1 Visusentwicklung des gesamten Studienkollektives im Verlauf der Therapie

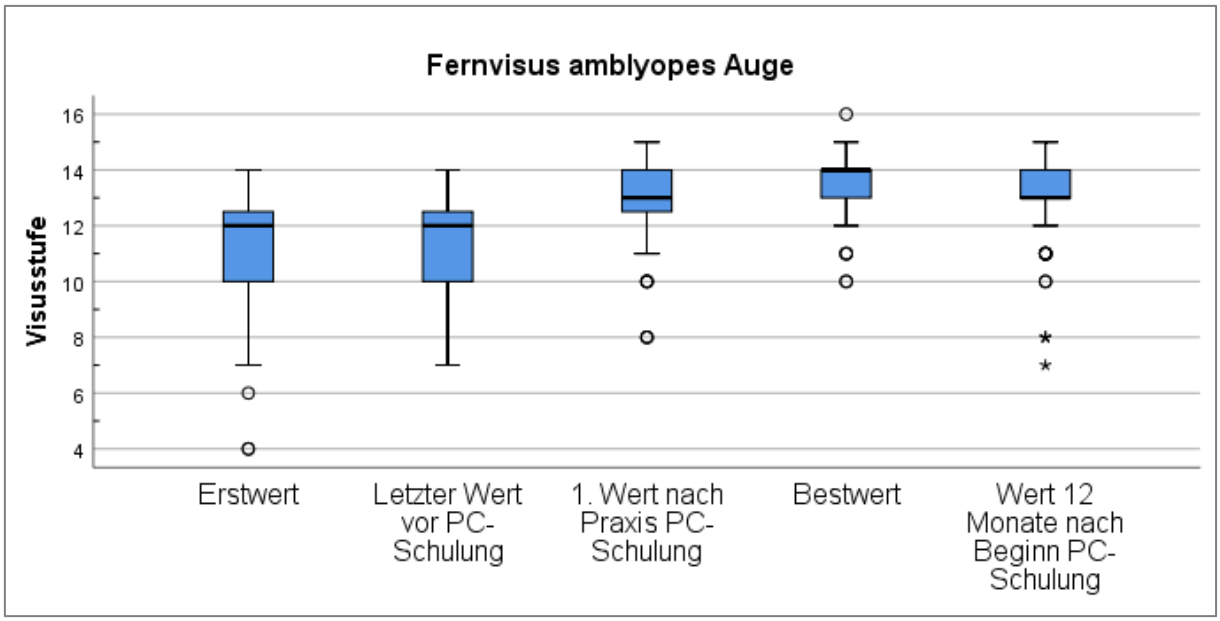

Abbildung 7: Fernvisus des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 12: Statistik zur Fernvisusentwicklung des amblyopen Auges

		Erstwert	Letzter Wert vor PC-Schulung	1. Wert nach Praxis PC-Schulung	Bestwert	12 Monate nach Beginn PC-Schulung
Anzahl Augen	Gültig	130	130	131	131	131
	Fehlend	1	1	0	0	0
Mittelwert (Visusstufe)		11,0	11,3	12,8	13,6	13,0
Median (Visusstufe)		12,0	12,0	13,0	14	13,0
Std.-Abweichung		2,1	1,7	1,2	0,9	1,3
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/- 26) Monate	74 (+/- 26) Monate	76 (+/- 26) Monate	85 (+/-26) Monate	86 (+/- 24) Monate

In den 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung zeigte der Fernvisus der amblyopen Augen unter alleiniger Okklusionstherapie nur eine Verbesserung der Sehleistung von durchschnittlich 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,1-0,5; p=0,004; n=130).

Zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis zeigte sich jedoch eine signifikante Visussteigerung, im Mittel innerhalb von 2 Monaten um 1,4 Visusstufen (95% KI: 1,2-1,7; p=0,001; n=130). Innerhalb der nächsten 12 Monate verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe um weitere 0,2 Visusstufen (95% KI: 0,04-0,34; p=0,013; n=131). In dieser Zeit führten die Patienten nach Maßgabe der behandelnden Ärzte die Okklusionstherapie und PC-Schulung als Erhaltungstherapie weiter. Bis zur letzten Nachkontrolle, im Durchschnitt 43 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Visusänderung (95% KI: -0,2-0,1; p=0,47; n=131). Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle erreichten 63% der Patienten einen Fernvisus von 1,0 oder besser.

Der durchschnittliche beste jemals gemessene Wert lag im Mittel 0,6 Visusstufen höher als die durchschnittliche Sehschärfe 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,5-0,8; p=0,001; n=131).

Amblyope Auge dieser Stichprobe erreichten im Mittel im Alter von 86 Monaten ihren Bestvisus im Fernbereich. Dies unterschied sich signifikant von nicht amblyopen Augen, welche den Bestvisus im Mittel im Alter von 81 Monaten erreichten, p=0,002.

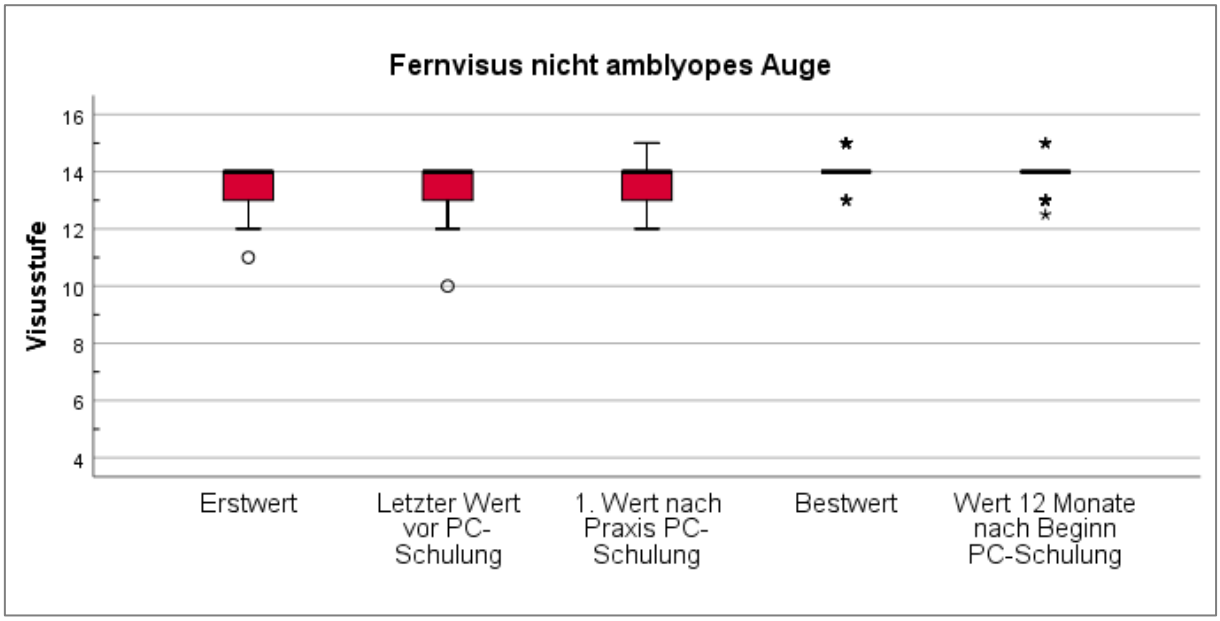

Abbildung 8: Fernvisus des nicht amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 13: Statistik zur Fernvisusentwicklung des nicht amblyopen Auges

		Erstwert	Letzter Wert vor PC-Schulung	1. Wert nach Praxis PC-Schulung	Bestwert	12 Monate nach Beginn PC-Schulung
Anzahl Augen	Gültig	71	71	69	73	69
	Fehlend	2	2	4	0	4
Mittelwert		13,4	13,5	13,7	13,9	13,9
Median		14,0	14,0	14,0	14	14
Std.-Abweichung		0,8	0,7	0,6	0,5	0,5
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/- 26) Monate	74 (+/- 26) Monate	76 (+/- 26) Monate	80 (+/-26) Monate	88 (+/- 24) Monate

Der Fernvisus des nicht amblyopen Auges veränderte sich in den 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung nicht signifikant (MW= 0,1 Visusstufen; 95% KI: -0,1 – 0,2; p=0,577; n=71).

Zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis zeigte sich auch für das nicht amblyope Auge eine Visussteigerung, jedoch in deutlich geringem Ausmaß als für das amblyope Auge. Im Mittel stieg die Sehschärfe um 0,29 Visusstufen (95% KI: 0,15-0,45; p=0,001; n=67). Innerhalb der nächsten 12

Monate verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe um weitere 0,1 Visusstufen (95% KI: 0,02-0,3; p=0,027; n=65). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Durchschnitt 43 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine signifikante Visusänderung (95% KI: -0,14-0,04; p=0,253; n=65). Der beste jemals gemessene Wert reduzierte sich dabei im Vergleich zum Visus 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung nur etwa halb so stark wie am amblyopen Auge, und zwar im Mittel um 0,25 Visusstufen (95% KI: -0,36 bis -0,14; p=0,001; n=64).

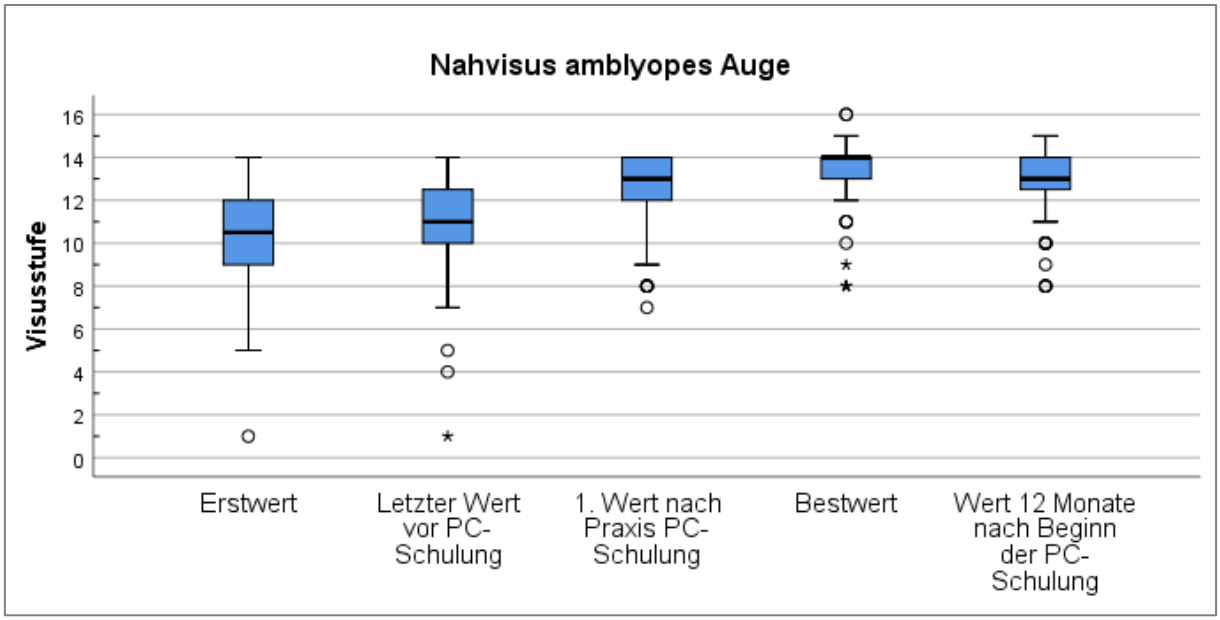

Abbildung 9: Nahvisus des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 14: Statistik zu Nahvisusentwicklung des amblyopen Auges

		Erstwert	Letzter Wert vor PC-Schulung	1. Wert nach Praxis PC-Schulung	Bestwert	12 Monate nach Beginn PC-Schulung
Anzahl Augen	Gültig	120	117	131	131	130
	Fehlend	11	14	0	0	1
Mittelwert		10,4	10,7	12,3	13,5	12,9
Median		10,5	11,0	13,0	14,0	13
Std.-Abweichung		2,2	2,1	1,7	1,4	1,4
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/- 26) Monate	74 (+/- 26) Monate	76 (+/- 26) Monate	78 (+/- 23) Monate	88 (+/- 24) Monate

In den 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung zeigte der Nahvisus des amblyopen Auges unter alleiniger Okklusionstherapie eine Verbesserung der Sehfähigkeit von durchschnittlich 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,2-0,5; p=0,001; n=117).

Zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis zeigte sich eine signifikante Visussteigerung im Mittel innerhalb von 2 Monaten um 1,74 Visusstufen (95% KI: 1,46-1,20; p=0,001; n=117). Innerhalb der nächsten 12 Monate verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe um weitere 0,5 Visusstufen

(95% KI: 0,33-0,70; p=0,001; n=130). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Durchschnitt 43 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich eine weitere leichte Visussteigerung von durchschnittlich 0,2 Visusstufen (95% KI: -0,03-0,3: p=0,02; n=130). Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle erreichten 75% der Patienten einen Nahvisus von 1,0 oder besser.

Der durchschnittliche beste jemals gemessene Wert lag im Mittel 0,6 Visusstufen höher als die durchschnittliche Sehschärfe 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,5-0,8; p=0,001; n=130).

Amblyope Augen dieser Stichprobe erreichten im Mittel im Alter von 78 Monaten ihren Bestvisus im Nahbereich. Dies unterschied sich nicht signifikant von nicht amblyopen Augen, welche den Bestvisus im Alter von 79 Monaten erreichten, p=0,151.

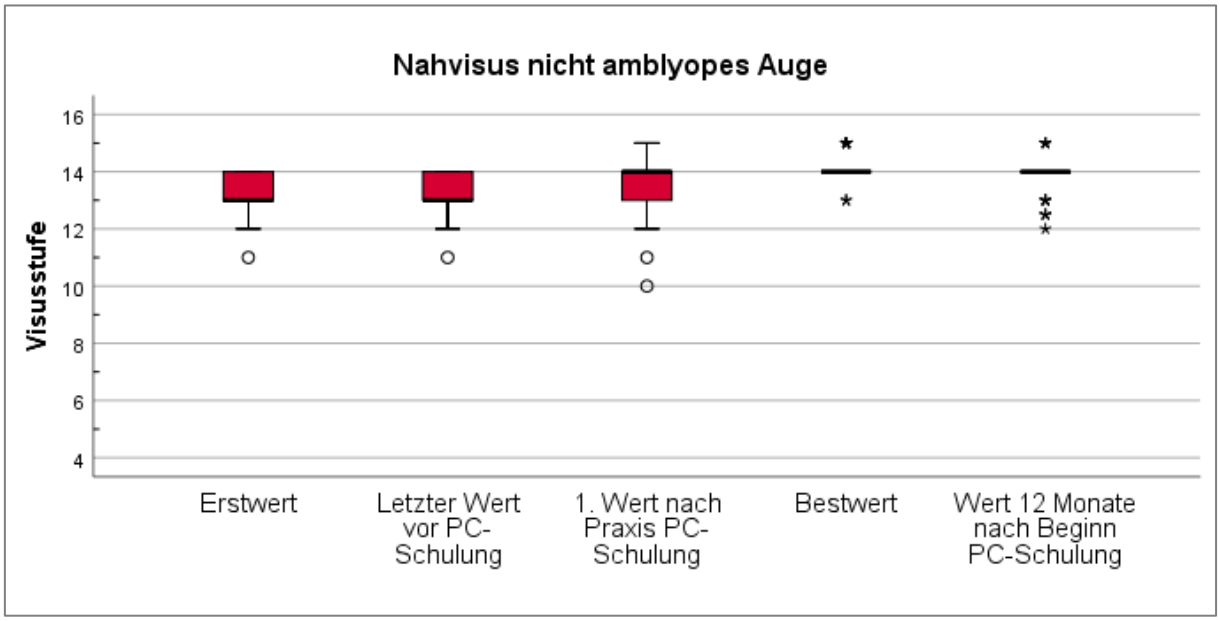

Abbildung 10: Nahvisus des nicht amblyopen Auges im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 15: Statistik zur Nahvisusentwicklung des nicht amblyopen Auges

		Erstwert	Letzter Wert vor PC-Schulung	1. Wert nach Praxis PC-Schulung	Bestwert	12 Monate nach Beginn PC-Schulung
Anzahl Augen	Gültig	56	56	67	71	59
	Fehlend	17	17	6	2	14
Mittelwert		13,3	13,3	13,6	14,1	13,9
Median		13,0	13,0	14,0	14,0	14,0
Std.-Abweichung		0,7	0,7	0,8	0,4	0,6
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/- 26) Monate	74 (+/- 26) Monate	76 (+/- 26) Monate	79 (+/-24) Monate	88 (+/- 24) Monate

In den 6 Monaten vor Beginn der PC-Schulung veränderte sich die Sehschärfe im Nahbereich für das nicht amblyope Auge nicht signifikant (MW=0,03; 95% KI: -0,1 – 0,1; p=0,595; n=56).

Der Nahvisus des nicht amblyopen Auges verbesserte sich jedoch signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß als der des amblyopen Auges. Im Mittel stieg die Sehschärfe um 0,49 Visusstufen (95% KI: 0,28-0,7; p=0,001; n=51).

Innerhalb der nächsten 12 Monate verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe um weitere 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,12-0,46; p=0,001; n=59). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Durchschnitt 43 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich eine weitere signifikante Visussteigerung um 0,41 Visusstufen (95% KI: 0,21-0,61; p=0,001; n=67). Der beste jemals gemessene Wert reduzierte sich dabei im Vergleich zum Visus 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung nur etwa halb so stark wie am amblyopen Auge, und zwar im Mittel um 0,14 Visusstufen (95% KI: -0,25 – (-0,03); p=0,017; n=59).

3.3.2 Altersgruppe 1 (2,5 bis < 4 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

In dieser Altersgruppe befanden sich 5 Patienten mit 8 amblyopen und 2 nicht amblyopen Augen. Aufgrund der geringen Anzahl nicht amblyoper Augen war die statistische Vergleichbarkeit mit den amblyopen Augen eingeschränkt.

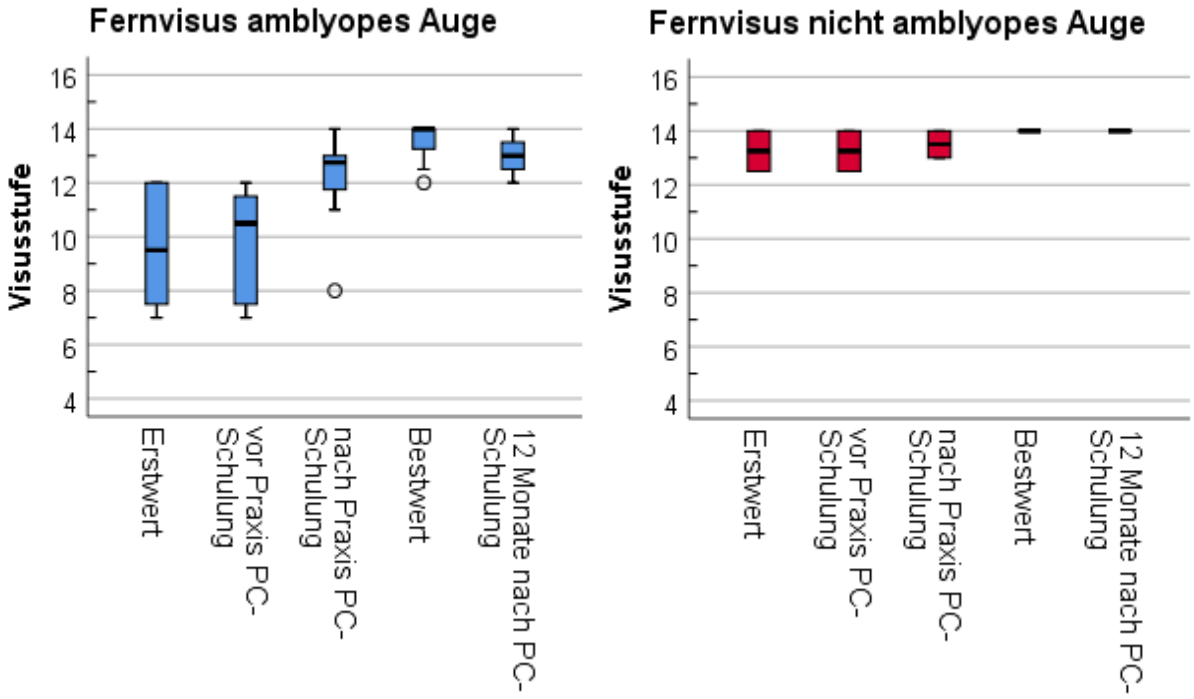

Abbildung 11: Altersgruppe 1: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 16: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 1 (2.5 bis < 4 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=10, AA= Amblyope Augen: n=8, NA=nicht amblyope Augen: n=2, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	8	2	8	2	8	2	8	2	8	2
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert (Visusstufe)		9,6	12,5	9,8	13	12,1	13,2	13,6	14	13	14
Median (Visusstufe)		9,5		10,5		12,8		14	14	13	14
Std.-Abweichung		2,3	0,7	2,1	1,4	1,9	1	0,8	0	0,8	0
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		36 (+/- 5) Monate		43 (+/-2) Monate		45 (+/-3) Monate		83 M. (+/-29)	47 M. (+/-3)	60 Monate (+/-7)	

Aufgrund der kleinen Stichprobe und geringe Anzahl nicht amblyoper Augen in dieser Altersgruppe wurde kein T-Test, sondern stattdessen der nicht parametrische Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für die Signifikanztestung verwendet. Dabei zeigte die

Sehschärfe des nicht amblyopen Auges in den durchschnittlichen 6 Monaten vor Beginn der Stimulationstherapie keine signifikante Veränderung (p=1,0; n=8). In dem durchschnittlich 2-monatigen Zeitraum zwischen letzter Untersuchung vor Beginn der PC-Schulung und letzter PC-Schulung in der Praxis zeigte sich hingegen eine signifikante Veränderung im Vorzeichenrangtest (p=0,018; n=8). Der Zugewinn in diesem Zeitraum betrug im Mittel 2,3 Visusstufen. Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel nach 55 Monaten, im Alter von 8,3 Jahren verbesserte sich das amblyope Auge im Mittel um weitere 1,2 Visusstufen, dies zeigte sich im Vorzeichenrangtest ebenfalls als signifikante Veränderung (p=0,034; n=8).
Weiterhin fiel auf, dass das nicht amblyope Auge im Mittel schon im Alter von 47 Monaten den Bestvisus für die Ferne erreichte, während das amblyope Auge diesen erst im Alter von 83 Monaten, 40 Monate nach Beginn der Therapie erreichte.

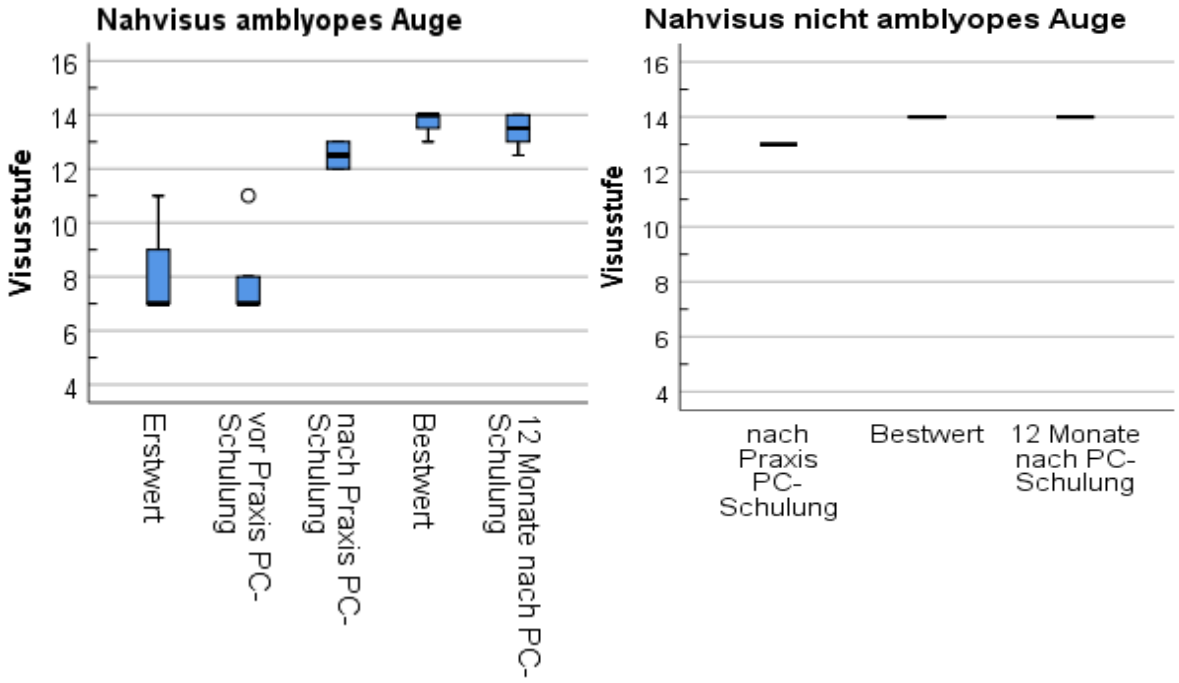

Abbildung 12: Altersgruppe 1: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen) (Keine Werte für „Erstwert“ des nicht amblyopen Auges)

Tabelle 17: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 1 (2.5 bis < 4 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=10, AA= Amblyope Augen: n=8, NA=nicht amblyope Augen: n=2, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	7	0	5	0	8	2	8	2	8	2
	Fehlend	1	2	3	2	0	0	0	0	0	0
Mittelwert (Visusstufe)		8,1		8		12,5	13	13,8	14	13,4	14
Median (Visusstufe)		7		7		12,5		13		13,5	
Std.-Abweichung		1,7		1,7		0,5	0	0,5	0	0,6	0
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		36 (+/- 5) Monate		43 (+/-2) Monate		45 (+/-3) Monate		69 M. (+/-36)	47 M. (+/-3)	60 Monate (+/- 7)	

Im Nahbereich zeigte sich für den 6-monatigen Zeitraum vor Beginn der PC-Schulung keine signifikante Veränderung des Visus (Wilcoxon-Vorzeichenrangtest: p=0,317; n=5). In dem im Mittel 2-monatigen Zeitraum zwischen Beginn der PC-Schulung und Ende der PC-Schulung in der Praxis verbesserte sich der Nahvisus des amblyopen Auges im Mittel um 4,5 Visusstufen von einem durchschnittlichen Ausgangsvisus von 0,25 auf 0,63. Im Vorzeichenrangtest zeigte sich dies als signifikante Veränderung (p=0,042; n=5). Bis zum Ende der Nachkontrollen war eine durchschnittliche weitere Verbesserung von 1,3 Visusstufen zu beobachten (p=0,017; n=8). Das amblyope Auge

erreichte im Mittel im Alter von 69 Monaten seinen jeweiligen Bestvisus, 22 Monate später als das nicht amblyope Auge. Aufgrund fehlender Daten ließ sich keine Aussage für die Verbesserung des nicht amblyopen Auges treffen.

3.3.3 Altersgruppe 2 (4 bis < 5 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

Diese Altersgruppe enthielt 25 Patienten mit 32 amblyopen und 18 nicht amblyopen Augen.

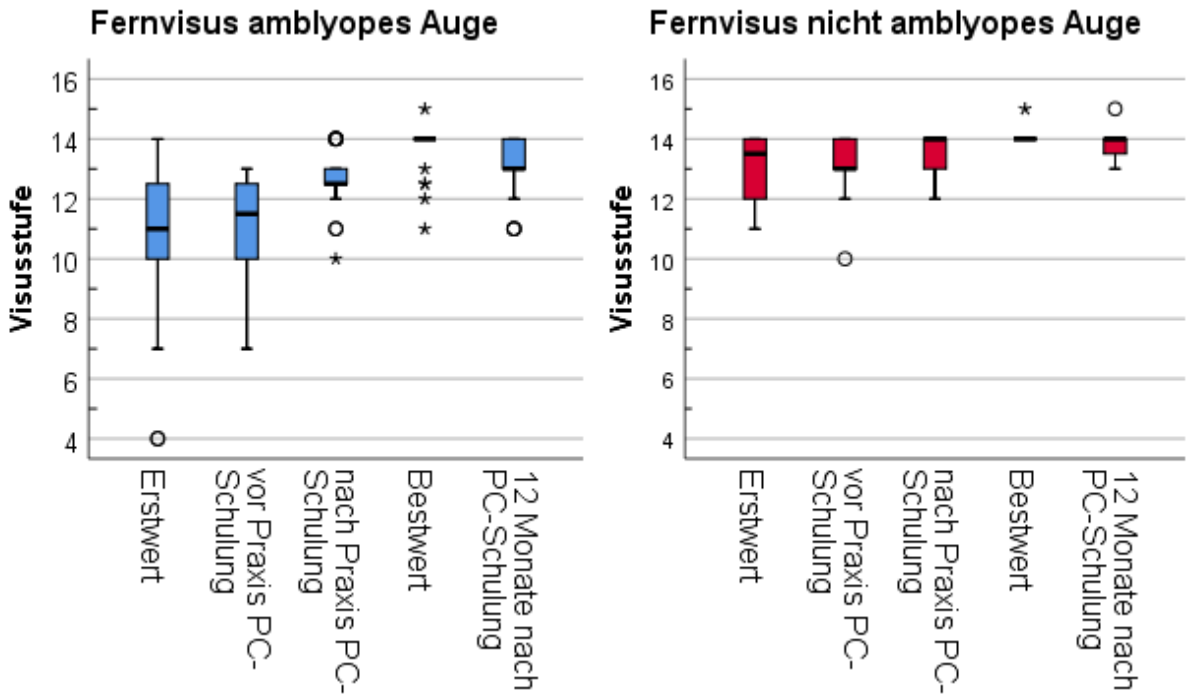

Abbildung 13: Altersgruppe 2: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 18: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 2 (4 bis < 5 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=25, AA= Amblyope Augen: n=32, NA=nicht amblyope Augen: n=18, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	32	18	32	18	32	17	32	18	32	16
	Fehlend	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Mittelwert (Visusstufe)		10,7	13,1	11,1	13,2	12,7	13,6	13,8	14,1	13,1	13,8
Median (Visusstufe)		11	13,5	11,5	13	12,5	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		2,5	1,0	1,7	1,0	0,9	0,7	0,8	0,3	0,9	0,5
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		48 (+/- 9) Monate		54 (+/-7) Monate		57 (+/-6) Monate		69 M. (+/-17)	61 M. (+/-8)	73 (+/-10) Monate	

In dem durchschnittlich 6-monatigen Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich weder am amblyopen Auge (MW=0,5; 95% KI: -0,2 – 1,0; p=0,133; n=32) noch am nicht amblyopen Auge (MW=-0,1; 95% KI: -0,2 – 0,4; p=0,592; n=18) eine signifikante Änderung der Sehschärfe für Einzeloptotypen in der Ferne.

Der Fernvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,6 Visusstufen (95% KI: 1,1-2,1; p=0,001; n=32). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine weitere Visussteigerung um im Mittel 0,4 Visusstufen (95% KI: 0,1-0,7; p=0,02; n=32). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 54 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich dann keine weitere signifikante Änderung des Visus (MW=0,1; 95% KI: 0,5 – (-0,3); p=0,56; n=32).
In den gleichen Zeiträumen zeigte das nicht amblyope Auge eine deutlich geringe Zunahmen der Sehschärfe. Durchschnittlich stieg die Sehschärfe von Beginn der Therapie bis zur letzten PC-Schulung in der Praxis für das nicht amblyope Auge um 0,38 Visusstufen (95% KI: 0,02-0,7; p=0,04; n=17) beziehungsweise um weitere 0,28 Visusstufen innerhalb der nächsten 12 Monate (95% KI: 0,04-0,5; p=0,02; n=16). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 54 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Änderung der Sehschärfe (MW=0,1; 95% KI: 0,3 -(-0,1); p=0,16; n=16).

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,7 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,4-0,9; p=0,001; n=32). Das nicht amblyope Auge zeigte ebenfalls eine signifikante Verschlechterung der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW=-0,25; 95% KI: -0,5 – (-0,01); p=0,041; n=16).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus in der Ferne im Mittel im Alter von 69 Monaten. Dies war signifikant später als das nicht amblyope Auge, welches seinen Bestvisus im Alter von 61 Monaten erreichte, p=0,006.

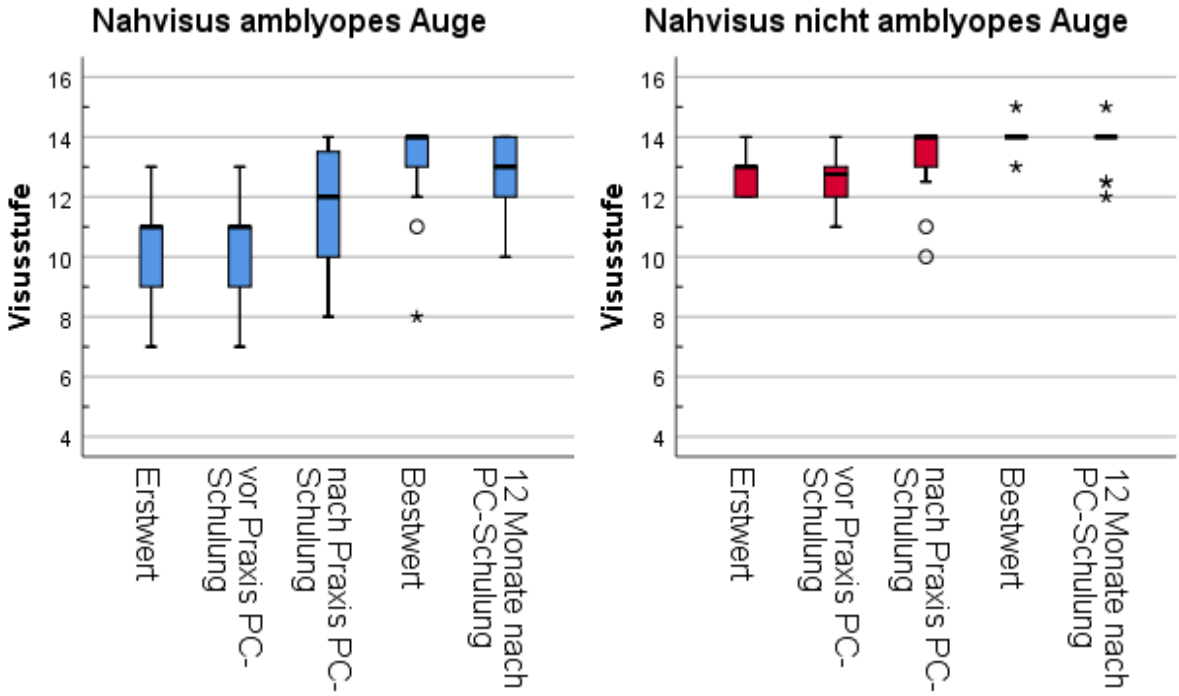

Abbildung 14: Altersgruppe 2: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 19: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 2 (4 bis < 5 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=25, AA= Amblyope Augen: n=32, NA=nicht amblyope Augen: n=18, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	25	10	25	10	32	17	32	17	31	16
	Fehlend	7	8	7	8	0	1	0	1	1	2
Mittelwert (Visusstufe)		10	12,8	10,1	12,7	11,8	13,2	13,4	14	12,8	13,8
Median (Visusstufe)		11	13	11	12,8	12	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		2,5	0,8	2,5	0,9	1,9	1,2	1,3	0,4	1,3	0,8
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		48 (+/- 9) Monate		54 (+/-7) Monate		57 (+/-6) Monate		61 M. (+/-8)	60 M. (+/-11)	73 (+/-10) Monate	

In dem durchschnittlich 6-monatigen Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich weder am amblyopen Auge (MW=0,2; 95% KI: -0,3 – 0,6; p=0,425; n=25) noch am nicht amblyopen Auge (MW=-0,2; 95% KI:

-0,6 – 0,3; p=0,496; n=10) eine signifikante Änderung der Sehschärfe für Reihenoptotypen in der Nähe.

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,74 Visusstufen (95% KI: 1,0-2,5; p=0,001; n=25). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine weitere Visussteigerung um im Mittel 0,9 Visusstufen (95% KI: 0,35-1,4; p=0,02; n=31). Bis zur letzten Nachkontrolle im Mittel 54 Monate nach Beginn der PC-Schulung zeigte sich dann ein weiterer signifikanter Anstieg des Visus um durchschnittlich 0,5 Visusstufen (95% KI: 0,8 - 0,3; p=0,001; n=31).
In den gleichen Zeiträumen zeigte das nicht amblyope Auge eine deutlich geringe Zunahmen der Sehschärfe. Durchschnittlich stieg die Sehschärfe von Beginn der Therapie bis zur letzten PC-Schulung in der Praxis nicht signifikant um durchschnittlich 0,65 Visusstufen (95% KI: -0,2- 1,4; p=0,11; n=10) beziehungsweise um weitere 0,47 Visusstufen innerhalb der nächsten 12 Monate (95% KI: 0,1-0,9; p=0,03; n=16). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 54 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Änderung der Sehschärfe am nicht amblyopen Auge (MW=0,25; 95% KI: -0,04 – 0,5; p=0,09; n=16).

Die beste jemals gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag im Mittel 0,8 Visusstufen über dem Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,5-1,1; p=0,001; n=31). Das nicht amblyope Auge zeigte sich im gleichen Zeitraum ohne signifikante Veränderung (MW=-0,25; 95% KI: -0,5- 0,04; p=0,09; n=16).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus im Nahbereich im Mittel im Alter von 61 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 60 Monaten erreicht, p=0,731.

3.3.4 Altersgruppe 3 (5 bis < 6 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

In dieser Altersgruppe befanden sich 26 Patienten mit 37 amblyopen und 15 nicht amblyopen Augen.

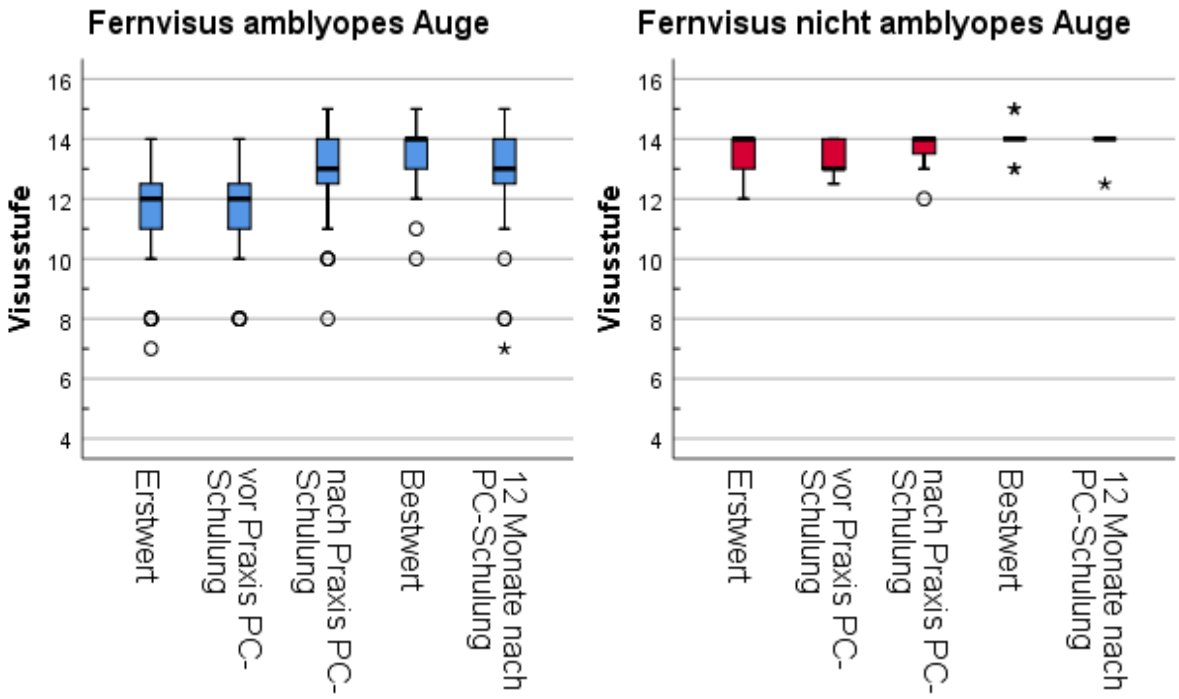

Abbildung 15: Altersgruppe 3: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 20: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 3 (5 bis < 6 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=26, AA= Amblyope Augen: n=37, NA=nicht amblyope Augen: n=15, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	37	15	37	15	37	15	37	15	37	13
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Mittelwert (Visusstufe)		11,4	13,5	11,7	13,3	12,7	13,7	13,5	14	12,8	13,9
Median (Visusstufe)		12	14	12	13	13	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		1,7	0,7	1,6	0,6	1,4	0,6	1,1	0,5	1,8	0,4
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		59 (+/- 9) Monate		65 (+/-8) Monate		67 (+/-7) Monate		80 M. (+/-21)	72 M. (+/-12)	80 (+/-9) Monate	

In dem durchschnittlich 6-monatigen Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich weder am amblyopen Auge (MW=0,3,

95% KI: -0,0 – 0,6; p=0,068; n=37) noch am nicht amblyopen Auge (MW=-0,2, 95% KI: -0,6 – 0,1; p=0,150; n=15) eine signifikante Änderung der Sehschärfe für Einzeloptotypen in der Ferne.

Der Fernvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,0 Visusstufen (95% KI: 0,6-1,4; p=0,001; n=37). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich keine signifikante Visussteigerung (MW= 0,12 Visusstufen; 95% KI: -0,13-0,4; p=0,38; n=37). Bis zur letzten Nachkontrolle im Mittel 51 Monate nach Beginn der PC-Schulung zeigte sich ebenfalls keine weitere signifikante Änderung des Visus (MW=0,2; 95% KI: -0,6 – 0,23; p=0,38; n=37).
In den gleichen Zeiträumen zeigte das nicht amblyope Auge eine deutlich geringe Zunahmen der Sehschärfe. Durchschnittlich stieg die Sehschärfe von Beginn der Therapie bis zur letzten PC-Schulung in der Praxis für das nicht amblyope Auge um 0,4 Visusstufen (95% KI: 0,03-0,8; p=0,03; n=15) beziehungsweise um weitere 0,1 Visusstufen innerhalb der nächsten 12 Monate (95% KI: -0,1 - 0,4; p=0,34; n=13). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 51 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Änderung der Sehschärfe (MW=0,2; 95% KI: 0,0 - 0,4; p=0,1; n=13).

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,7 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,3-1,1; p=0,001; n=37). Das nicht amblyope Auge zeigte keinen signifikanten Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW= -0,2; 95% KI: -0,4 – 0,04; p=0,1; n=13).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus in der Ferne im Mittel im Alter von 80 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 72 Monaten erreichte, p=0,194.

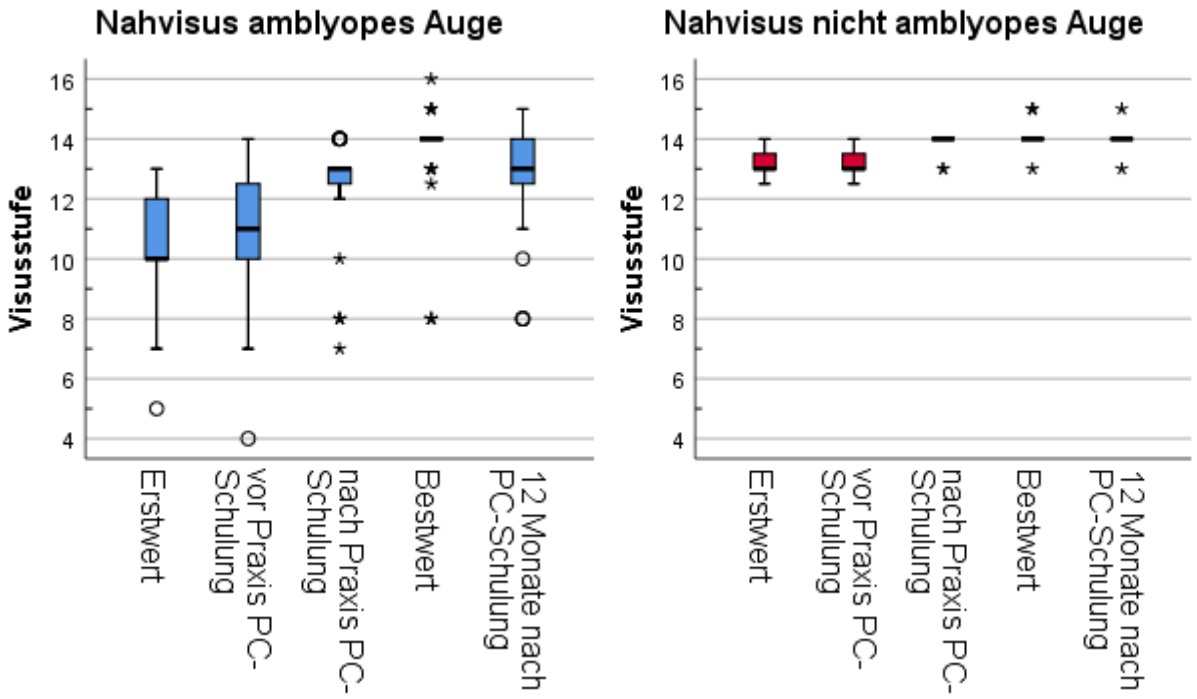

Abbildung 16: Altersgruppe 3: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 21: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 3 (5 bis < 6 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=26, AA= Amblyope Augen: n=37, NA=nicht amblyope Augen: n=15, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	35	12	35	12	37	14	37	14	37	12
	Fehlend	2	3	2	3	0	1	0	1	0	3
Mittelwert (Visusstufe)		10,6	13,2	11,0	13,2	12,4	13,9	13,5	14,1	12,8	14
Median (Visusstufe)		10	13	11	13	13	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		1,9	0,5	2,0	0,5	1,8	0,4	1,8	0,5	1,7	0,4
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		59 (+/- 9) Monate		65 (+/-8) Monate		67 (+/-7) Monate		76 M. (+/-17)	78 M. (+/-21)	80 (+/-9) Monate	

In dem durchschnittlich 6-monatigen Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich am amblyopen Auge eine leichte Steigerung der durchschnittlichen Sehschärfe im Nahbereich von 0,5 Visusstufen (95% KI: 0,1 – 0,8; p=0,006; n=35), das nicht amblyope Auge zeigte keinerlei Änderung.

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,4 Visusstufen (95% KI: 1,1-1,8; p=0,001; n=35). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Visussteigerung von durchschnittlich 0,4 Visusstufen (95% KI: 0,14 - 0,73; p=0,005; n=37). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 51 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Änderung des Visus (MW=0,03; 95% KI: -0,36 – 0,41; p=0,89; n=37).
In den gleichen Zeiträumen zeigte das nicht amblyope Auge eine deutlich geringe Zunahmen der Sehschärfe. Durchschnittlich stieg die Sehschärfe von Beginn der Therapie bis zur letzten PC-Schulung in der Praxis für das nicht amblyope Auge um 0,7 Visusstufen (95% KI: 0,4-1,0; p=0,001; n=11) beziehungsweise um weitere 0,2 Visusstufen innerhalb der nächsten 12 Monate (95% KI: -0,1 - 0,4; p=0,17; n=11). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 51 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere signifikante Änderung der Sehschärfe (MW=0,1; 95% KI: -0,1 - 0,2; p=0,34; n=12).

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,7 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,3-1,1; p=0,001; n=37). Das nicht amblyope Auge zeigte keinen signifikanten Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW= -0,2; 95% KI: -0,4 – 0,1; p=0,17; n=12).

Das amblyope Auge erreicht seinen Bestvisus im Nahbereich im Mittel im Alter von 76 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 78 Monaten erreicht, p=0,863.

3.3.5 Altersgruppe 4 (6 bis < 7 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

Diese Altersgruppe enthielt 19 Patienten mit 21 amblyopen und 17 nicht amblyopen Augen.

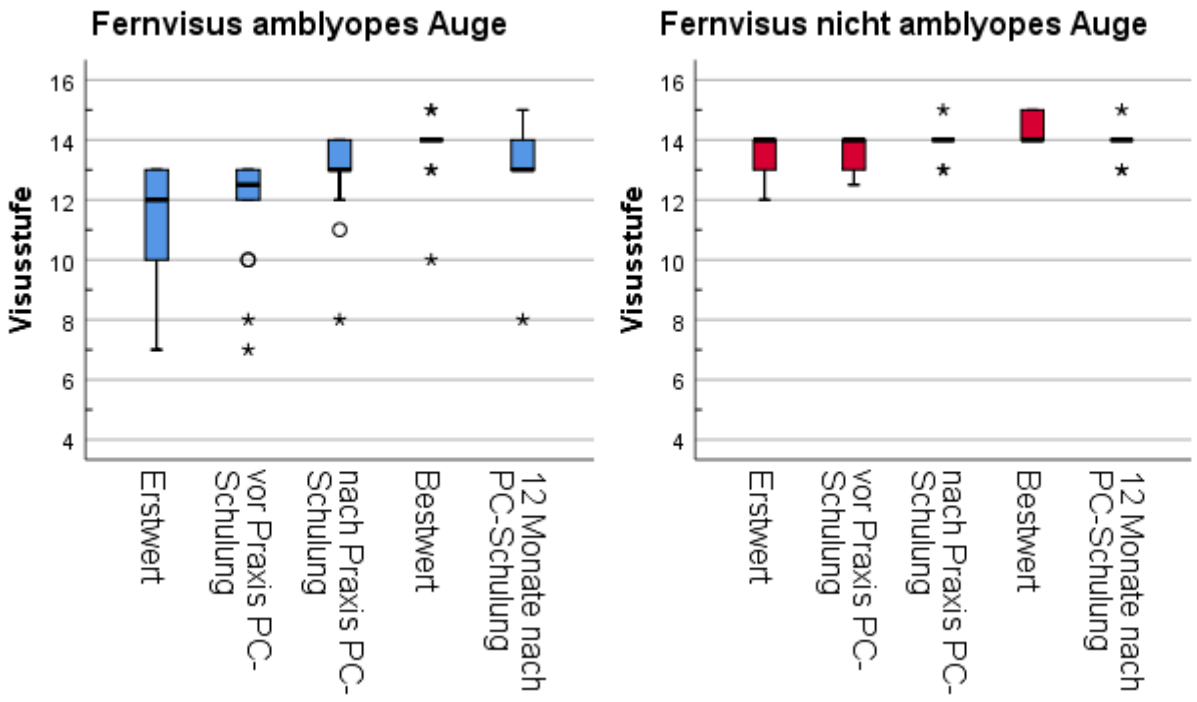

Abbildung 17: Altersgruppe 4: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 22: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 4 (6 bis < 7 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=19, AA= Amblyope Augen: n=21, NA=nicht amblyope Augen: n=17, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	21	17	21	17	21	17	21	17	21	17
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert (Visusstufe)		11,5	13,4	11,9	13,7	13,1	13,8	13,8	14,3	13,3	13,9
Median (Visusstufe)		12	14	12,5	14	13	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		1,7	0,7	1,7	0,4	1,4	0,4	1,0	0,5	1,3	0,4
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/-7) Monate		73 (+/-6) Monate		75 (+/-6) Monate		81 M. (+/-9)	78 M. (+/-8)	87 (+/-7) Monate	

In dem durchschnittlich 5-monatigem Zeitraum vor der letzten Fernvisusbestimmung vor Beginn der PC-Schulung in der Praxis veränderte sich weder die Sehschärfe des amblyopen (MW= 0,4 Visusstufen; 95% KI -0,2 – 1,1; p=0,160; n=21) noch die des

nicht amblyopen Auges signifikant (MW= 0,2 Visusstufen; 95% KI -0,1 – 0,5; p=0,119; n=17).

Der Fernvisus des amblyopen Auges verbesserte sich signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,2 Visusstufen (95% KI: 0,8-1,6; p=0,001; n=21). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine nicht signifikante Visussteigerung von durchschnittlich 0,2 Visusstufen (95% KI: -0,18 - 0,6; p=0,3; n=21). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 35 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich ein weiterer nicht signifikanter Visusanstieg des amblyopen Auges (MW=0,14; 95% KI: -0,1 – 0,4; p=0,25; n=21).Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie weder bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis (MW= 0,26, 95% KI: 0,0-0,6 p=0,07, n=17) noch innerhalb der nächsten 12 Monate (MW= 0,0; 95% KI:-0,25- 0,25; p=1,0; n=17) oder bis zur letzten Nachkontrolle 35 Monate nach Beginn der PC-Schulung eine signifikante Verbesserung des Visus (MW= 0,0; 95% KI: -0,18- 0,18; p=1,0; n=17). Für den Fernvisus verbesserte sich also in dieser Altersgruppe nur das amblyope Auge, während das nicht amblyope Auge keine signifikante Änderung zeigte.

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,5 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,25-0,8; p=0,001; n=21). Das nicht amblyope Auge zeigte keinen signifikanten Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW= 0,35; 95% KI: 0,1 – 0,6; p=0,09; n=17).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus in der Ferne im Mittel im Alter von 81 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 78 Monaten erreicht, p=0,443.

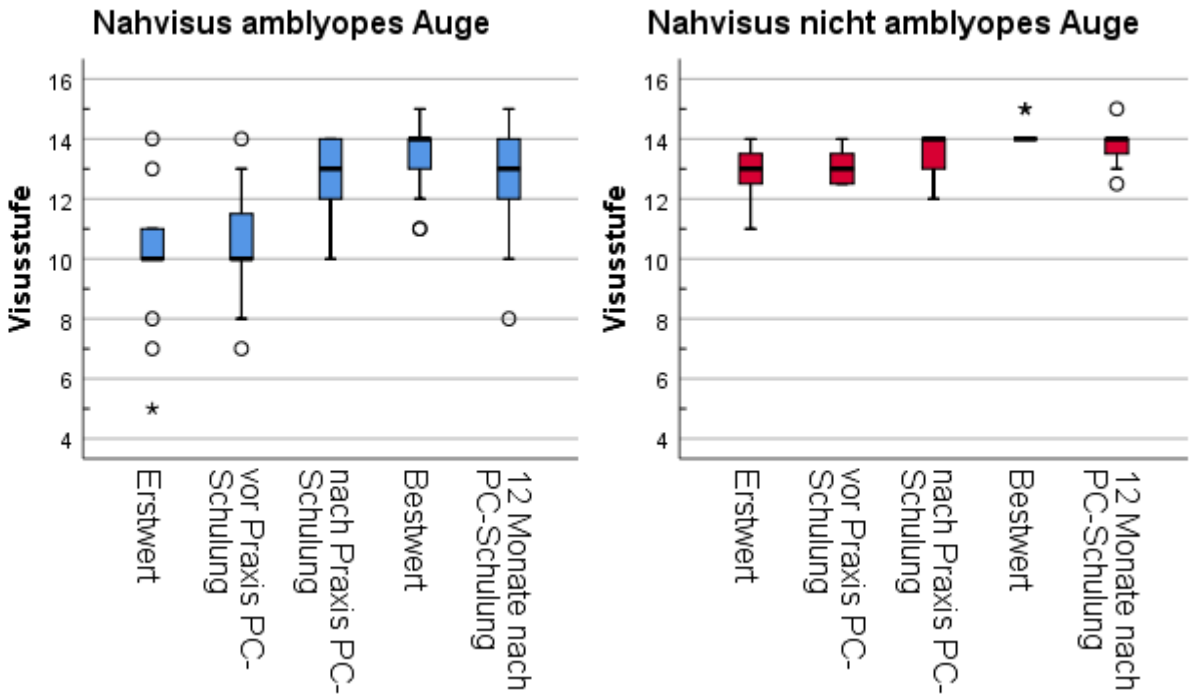

Abbildung 18: Altersgruppe 4: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 23: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 4 (6 bis < 7 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=19, AA= Amblyope Augen: n=21, NA=nicht amblyope Augen: n=17, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	21	15	20	15	21	17	21	17	21	15
	Fehlend	0	2	1	2	0	0	0	0	0	2
Mittelwert (Visusstufe)		10,2	13	10,7	13,1	12,5	13,6	13,6	14,1	12,8	13,8
Median (Visusstufe)		10	13	10	13	13	14	14	14	13	14
Std.-Abweichung		1,9	0,6	1,7	0,6	1,4	0,6	1,1	0,3	1,6	0,6
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		68 (+/-7) Monate		73 (+/-6) Monate		75 (+/-6) Monate		75 M. (+/-11)	79 M. (+/-7)	87 (+/-7) Monate	

In dem durchschnittlich 5-monatigem Zeitraum vor der letzten Nahvisusbestimmung vor Beginn der PC-Schulung in der Praxis veränderte sich weder die Sehschärfe des amblyopen (MW= 0,5 Visusstufen; 95% KI -0,1 – 1,0; p=0,066; n=20) noch die des nicht amblyopen Auges signifikant (MW= 0,1 Visusstufen; 95% KI -0,1 – 0,3; p=0,334; n=15).

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 2,0 Visusstufen (95% KI: 1,5-2,5; p=0,001; n=20). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine nicht signifikante Visussteigerung von durchschnittlich 0,3 Visusstufen (95% KI: -0,2 - 0,9; p=0,24; n=21). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 35 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich ein weiterer nicht signifikanter Visusanstieg des amblyopen Auges (MW=0,3; 95% KI: -0,1 – 0,7; p=0,13; n=21).

Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis eine Visusbesserung von durchschnittlich 0,6 Visusstufen (95% KI: 0,2-1,0; p=0,004; n=15). Innerhalb der nächsten 12 Monate zeigte sich kein weiterer signifikanter Visusanstieg (MW= 0,16; 95% KI: -0,25 -0,6; p=0,4; n=15) Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 35 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich jedoch eine erneute leichte Visusbesserung von durchschnittlich 0,26 Visusstufen (95% KI: 0,01 - 0,5; p=0,04; n=15).

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,7 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,4-1,1; p=0,001; n=21). Das nicht amblyope Auge zeigte ebenfalls einen signifikanten Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW= 0,35; 95% KI: 0,1 – 0,7; p=0,02; n=15).

Das amblyope Auge erreicht seinen Bestvisus im Nahbereich im Mittel im Alter von 75 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 79 Monaten erreicht, p=0,804.

3.3.6 Altersgruppe 5 (7 bis < 10 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

Diese Altersgruppe enthielt 19 Patienten mit 24 amblyopen und 14 nicht amblyopen Augen.

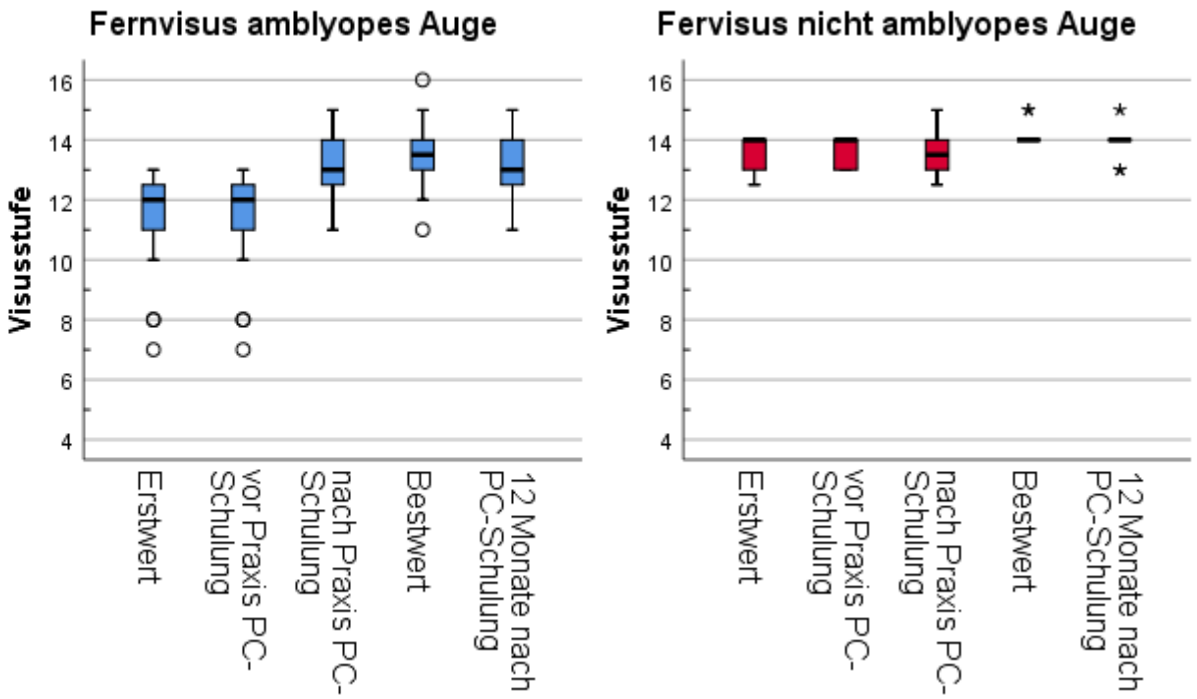

Abbildung 19: Altersgruppe 5: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 24: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 5 (7 bis < 10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=19, AA= Amblyope Augen: n=24, NA=nicht amblyope Augen: n=14, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	24	13	24	13	24	12	24	14	24	12
	Fehlend	0	1	0	1	0	2	0	0	0	2
Mittelwert (Visusstufe)		11,4	13,6	11,5	13,6	13,1	13,5	13,6	14,1	13,0	13,9
Median (Visusstufe)		12	14	12	14	13	13,5	13,5	14	13	14
Std.-Abweichung		1,7	0,5	1,7	0,5	0,9	0,7	1,1	0,36	0,9	0,5
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		88 (+/- 12) Monate		92 (+/-12) Monate		95 (+/-11) Monate		97 M. (+/-14)	102 M. (+/-13)	103 (+/-14) Monate	

In dem durchschnittlich 4-monatigem Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich weder am amblyopen Auge (MW=0,0; 95% KI: -0,2 – 0,3; p=0,679; n=24) noch am nicht amblyopen Auge (MW=0,0; 95% KI: -

0,1 – 0,1; p=0,337; n=13) eine signifikante Änderung der Sehschärfe für die Ferne. Die in dieser Altersgruppe kürzere durchschnittliche Beobachtungszeit vor Beginn der PC-Schulung erklärt sich zum einen aus der therapeutischen Notwendigkeit am Ende der für eine Amblyopietherapie sensitiven Phase keine weitere Zeit verlieren zu wollen und zum anderen dadurch, dass diese Patientengruppe zu einem größeren Anteil bereits von anderen Augenärzten vorbehandelten und von dort als unter Okklusionstherapie als therapierefraktär überwiesen wurden.

Der Fernvisus des amblyopen Auges verbesserte sich signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn, und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,6 Visusstufen (95% KI: 1,0-2,2; p=0,001; n=24). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich keine signifikante Visussteigerung (MW= 0,0; 95% KI: -0,3 – 0,2; p=0,73; n=24). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 24 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich eine nicht signifikante Visusreduktion des amblyopen Auges (MW=-0,2; 95% KI: -0,5–0,1; p=0,18; n=24). Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie weder bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis (MW= 0,1; 95% KI: -0,4-0,5; p=0,82; n=11) noch innerhalb der nächsten 12 Monate (MW= 0,3; 95% KI: -0,16-0,8; p=0,17; n=11) oder bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 24 Monate nach Beginn der PC-Schulung, eine signifikante Verbesserung des Visus (MW= 0,0; 95% KI: -0,3-0,3; p=1,0; n=11). Für den Fernvisus verbesserte sich also in dieser Altersgruppe ab Beginn der PC-Schulung nur das amblyope Auge um 1,6 Visusstufen während das nicht amblyope keine signifikante Änderung zeigte.

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,6 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,23-0,9; p=0,002; n=24). Das nicht amblyope Auge zeigte keinen signifikanten Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung (MW= 0,3; 95% KI: -0,04–0,6; p=0,08; n=17).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus in der Ferne im Mittel im Alter von 97 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 102 Monaten erreichte, p=0,589.

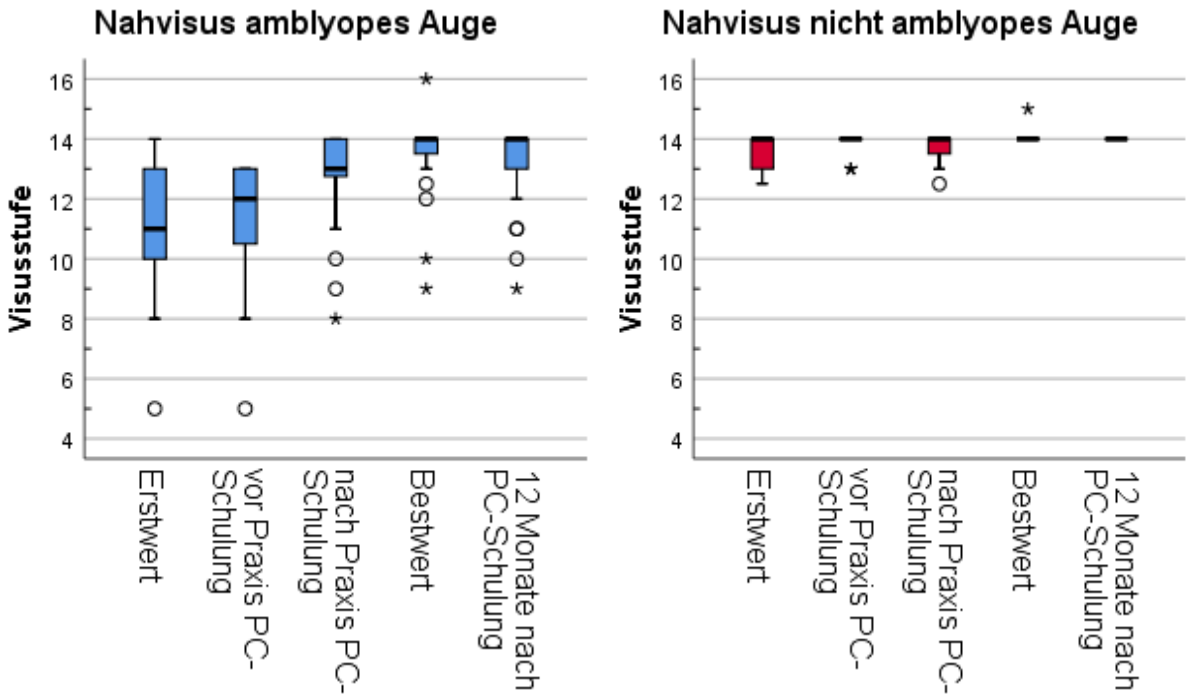

Abbildung 20: Altersgruppe 5: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 25: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 5 (7 bis < 10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=19, AA= Amblyope Augen: n=24, NA=nicht amblyope Augen: n=14, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 12 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	24	13	24	13	24	12	24	14	24	9
	Fehlend	0	1	0	1	0	2	0	0	0	5
Mittelwert (Visusstufe)		11,2	13,7	11,4	13,8	12,8	13,7	13,5	14,1	13,0	14,0
Median (Visusstufe)		11	14	12	14	13	14	14	14	14	14
Std.-Abweichung		2,0	0,6	1,9	0,4	1,7	0,5	1,4	0,3	1,8	0
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		88 (+/- 12) Monate		92 (+/-12) Monate		95 (+/-11) Monate		104 M. (+/-13)	100 M. (+/-15)	103 (+/-14) Monate	

In dem durchschnittlich 4-monatigem Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich weder am amblyopen Auge (MW=0,2; 95% KI: -0,1–0,5; p=0,236; n=24) noch am nicht amblyopen Auge (MW=0,1; 95% KI: -0,1–0,3; p=0,190; n=13) eine signifikante Änderung der Sehschärfe im Nahbereich.

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,3 Visusstufen (95% KI: 0,8-1,8; p=0,001; n=24). In den nächsten 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Visussteigerung von durchschnittlich 0,3 Visusstufen (95% KI: 0,04–0,6; p=0,03; n=24). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 24 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte kein weiterer signifikanter Visusanstieg des amblyopen Auges (MW=0,0; 95% KI: -0,3–0,2; p=0,6; n=24. Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis keine signifikante Visusbesserung (MW=0,04 Visusstufen; 95% KI: -0,2- 0,3; p=0,67; n=11). Innerhalb der nächsten 12 Monate zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Visusanstieg (MW= 0,4; 95% KI: -0,1-0,9; p=0,09; n=9). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 24 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich keine weitere Visusänderung am nicht amblyopen Auge.

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei 0,4 Visusstufen über dem Wert 12 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: 0,1-0,7; p=0,01; n=24). Das nicht amblyope Auge zeigte keinen Abfall der Sehschärfe vom Bestwert zum Wert 12 Monate nach Beginn der PC-Schulung.

In dieser Altersgruppe verbesserte sich also während der Stimulationstherapie in der Praxis nur das amblyope Auge signifikant, während sich im weiteren Verlauf bis zum Ende der Nachkontrolle noch ein leichter Sehschärfegewinn des nicht amblyopen Auges zeigte.

Das amblyope Auge erreicht seinen Bestvisus im Nahbereich im Mittel im Alter von 104 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 100 Monaten erreicht, p=0,169.

3.3.7 Altersgruppe 6 (>10 Jahre bei Beginn der Stimulationstherapie)

Diese Altersgruppe enthielt 8 Patienten mit 9 amblyopen und 7 nicht amblyopen Augen. Zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung waren die Patienten im Mittel 144 Monate alt (SD=18 Monate.)

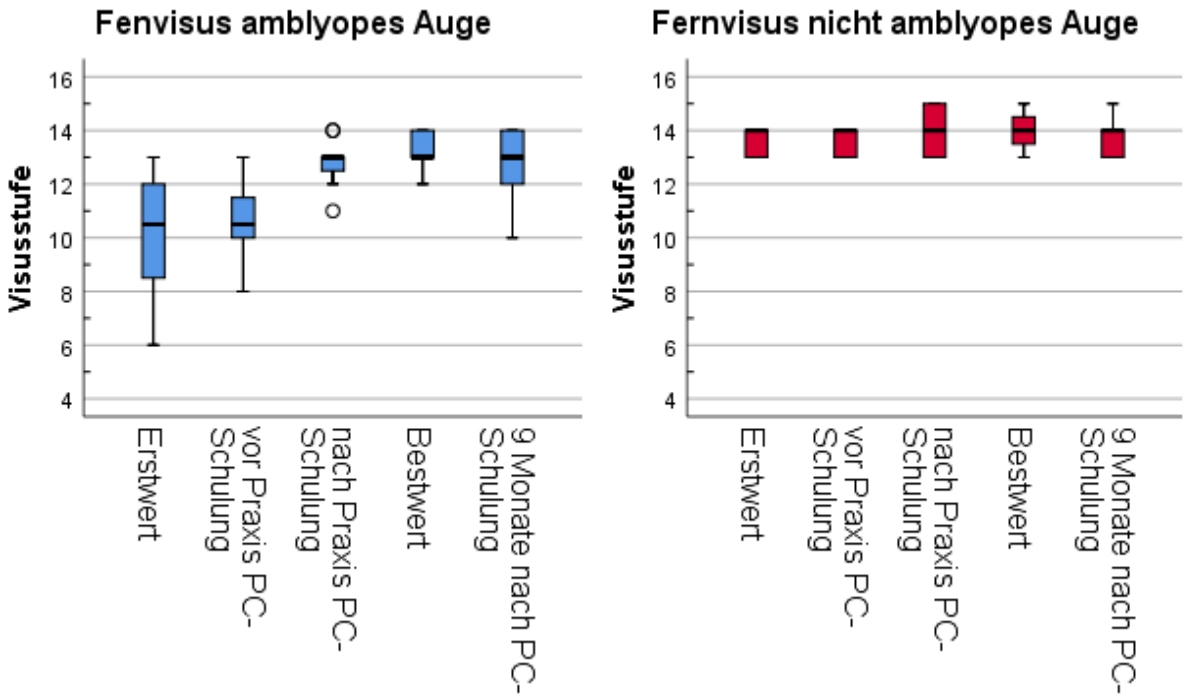

Abbildung 21: Altersgruppe 6: Fernvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Einzeloptotypen)

Tabelle 26: Statistik zur Fernvisusentwicklung in der Altersgruppe 6 (>10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=8, AA= Amblyope Augen: n=9, NA=nicht amblyope Augen: n=7, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 9 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	8	6	8	6	9	6	9	7	9	6
	Fehlend	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
Mittelwert (Visusstufe)		10,1	13,7	10,6	13,7	12,8	14	13,2	14	12,7	13,8
Median (Visusstufe)		10,5	14	10,5	14	13	14	13	14	13	14
Std.-Abweichung		2,5	0,5	1,5	0,5	0,9	0,9	0,7	0,8	1,4	0,8
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		128 (+/- 25) Monate		141 (+/-18) Monate		145 (+/-18) Monate		148M. (+/-16)	142M. (+/-16)	150 (+/-16) Monate	

In dem durchschnittlich 13-monatigem Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich am amblyopen Auge keine signifikante (MW=0,5; 95% KI: -0,6–1,5; p=0,316; n=8) und am nicht amblyopen Auge überhaupt keine Änderung der Sehschärfe für Einzeloptotypen in der Ferne.

Der Fernvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 2,2 Visusstufen (95% KI: 0,6-3,4; p=0,013; n=8). Der Visus zeigte sich dann im weiteren Verlauf bis 9 Monate nach Beginn der PC-Schulung ohne signifikante Visusänderung (MW= -0,1; 95% KI: -1,0–0,8; p=0,78; n=9). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 15 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich ebenfalls keine weitere signifikante Visusänderung des amblyopen Auges (MW=-0,27; 95% KI: -0,7–0,2; p=0,18; n=9). Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie weder bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis (MW= 0,4; 95% KI: -0,3-1,1; p=0,18; n=5) noch innerhalb der nächsten 9 Monate (MW= 0,3; 95% KI: -0,16-0,8; p=0,17; n=11) oder bis zur letzten Nachkontrolle 15 Monate nach Beginn der PC-Schulung eine signifikante Verbesserung des Visus (MW= 0,0). Für den Fernvisus verbesserte sich also in dieser Altersgruppe ab Beginn der PC-Schulung nur das amblyope Auge um 2,2 Visusstufen während das nicht amblyope keine signifikante Änderung zeigte.

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei nicht signifikant jedoch im Mittel 0,5 Visusstufen über dem Wert 9 Monat nach Beginn der PC-Schulung (95% KI: -0,16-1,1; p=0,12; n=9). Für das nicht amblyope Auge zeigte sich der Visus 9 Monate nach Beginn im Vergleich nicht signifikant geringer im Vergleich zum Bestwert (MW= -0,17; 95% KI: -0,6-0,26; p=0,35; n=6).

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus in der Ferne im Mittel im Alter von 148 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 141 Monaten erreicht, p=0,374. Um die Vergleichbarkeit der Daten in dieser Altersgruppe zu erhöhen wurde statt der 12-monatigen Verlaufswerte ein Verlaufswert nach 9 Monaten untersucht.

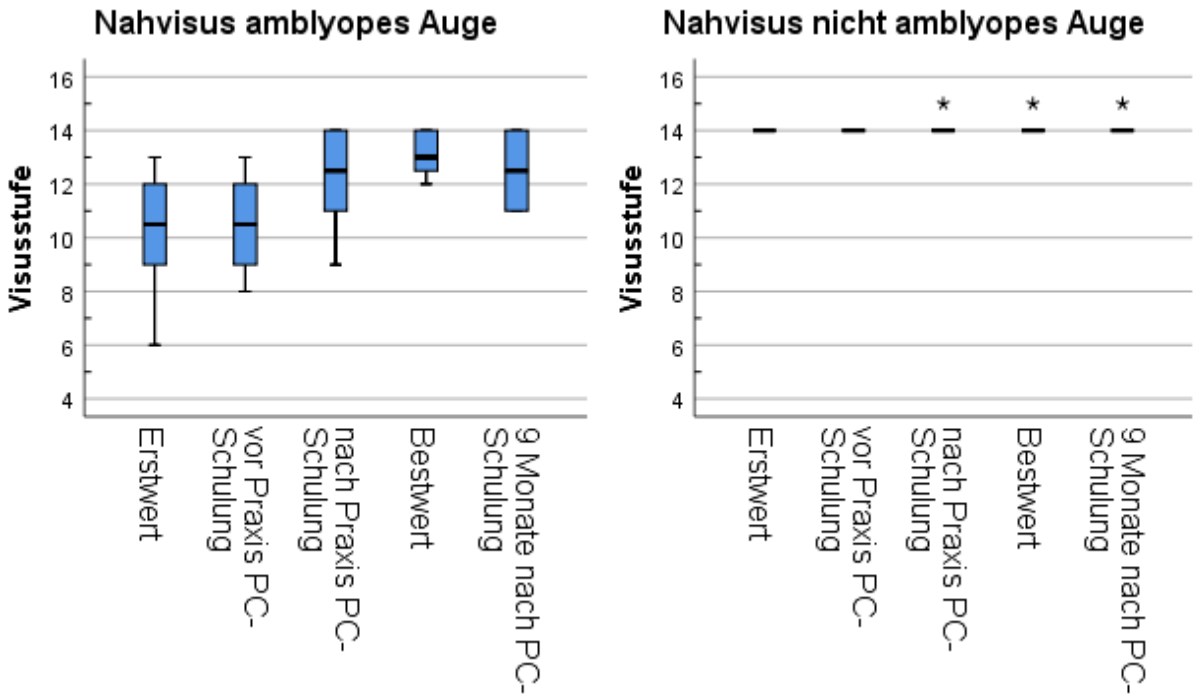

Abbildung 22: Altersgruppe 6: Nahvisusentwicklung beider Augen im Verlauf der Therapie (Reihenoptotypen)

Tabelle 27: Statistik zur Nahvisusentwicklung in der Altersgruppe 6 (>10 Jahre bei Beginn der PC-Schulung)

(Patienten n=8, AA= Amblyope Augen: n=9, NA=nicht amblyope Augen: n=7, M.=Monate)

		Erstwert		Letzter Wert vor PC-Schulung		1. Wert nach Praxis PC-Schulung		Bestwert		Wert 9 Monate nach Beginn PC-Schulung	
		AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA	AA	NA
Anzahl Augen	Gültig	8	6	8	6	9	5	9	7	9	5
	Fehlend	1	1	1	1	0	2	0	0	0	2
Mittelwert (Visusstufe)		10,3	14	10,5	14	12,3	14,2	13,1	14,1	12,6	14
Median (Visusstufe)		10,5	14	10,5	14	12,5	14	13	14	12,5	14
Std.-Abweichung		2,3	0	1,8	0	1,7	0,44	0,9	0,4	1,3	0,4
Mittleres Alter bei Untersuchung (+/- SD)		128 (+/- 25) Monate		141 (+/-18) Monate		145 (+/-18) Monate		138M. (+/-9)	144M. (+/-14)	150 (+/-16) Monate	

In dem durchschnittlich 13-monatigem Zeitraum vor der letzten Sehschärfekontrolle vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich am amblyopen Auge keine signifikante (MW=0,25; 95% KI: -0,3–0,8; p=0,351; n=8) und am nicht amblyopen Auge überhaupt keine Änderung der Sehschärfe für Reihenoptotypen in der Nähe.

Der Nahvisus des amblyopen Auges verbesserte sich hingegen signifikant zwischen dem Ausgangswert vor Beginn und Wert nach letzter PC-Schulung in der Praxis, im Mittel um 1,9. Visusstufen (T-Test: 95% KI: 0,1-3,8; p=0,040; n=8). Der Visus zeigte

sich dann im weiteren Verlauf bis 9 Monate nach Beginn der PC-Schulung ohne signifikante Visusänderung (MW= 0,3; 95% KI: -0,8 – 1,3; p=0,55; n=9). Bis zur letzten Nachkontrolle, im Mittel 15 Monate nach Beginn der PC-Schulung, zeigte sich ebenfalls keine weitere signifikante Visusänderung des amblyopen Auges (MW=0,1; 95% KI: -0,35–0,6; p=0,59; n=9). Im Vorzeichenrangtest, der aufgrund der kleinen Gruppe zusätzlich durchgeführt wurde, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Änderung über den Zeitraum der PC-Schulung in der Praxis (p=0,049), jedoch keine weitere Veränderung bis zum Ende der Nachkontrolle (p=0,916). Das nicht amblyope Auge zeigte ab Beginn der Therapie bis zum Abschluss der Stimulationstherapie in der Praxis keine signifikante Veränderung (MW= 0,3; 95% KI: -0,5-1,0; p=0,39; n=5) und innerhalb der nächsten 9 Monate keinerlei Veränderung. Bis zur letzten Nachkontrolle 15 Monate nach Beginn der PC-Schulung zeigte sich ebenfalls keine signifikante Verbesserung des Visus (MW= -0,2; 95% KI: -0,75–0,35; p=0,37; n=5). Für den Fernvisus verbesserte sich also in dieser Altersgruppe ab Beginn der PC-Schulung nur das amblyope Auge um 1,9 Visusstufen während das nicht amblyope keine signifikante Änderung zeigte.

Die beste jemals für die Ferne gemessene Sehschärfe des amblyopen Auges lag dabei signifikant über dem Wert 9 Monat nach Beginn der PC-Schulung, im Mittel 0,6 Visusstufen (95% KI: 0,1-1,0; p=0,02; n=9). Für das nicht amblyope Auge zeigte sich der Visus 9 Monate nach Beginn der PC-Schulung identisch zum Bestvisus.

Das amblyope Auge erreichte seinen Bestvisus im Nahbereich im Mittel im Alter von 138 Monaten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum nicht amblyopen Auge, das seinen Bestvisus im Alter von 137 Monaten erreicht, p=0,5. Um die Vergleichbarkeit der Daten in dieser Altersgruppe zu erhöhen wurde statt der 12-monatigen Verlaufswerte ein Verlaufswert nach 9 Monaten untersucht.

3.4 Rückfälle nach Beendigung der Stimulationstherapie

Rückfälle nach Beendigung einer Amblyopietherapie sind häufig (Haase und Gräf 2004). Die meisten Rückfälle sind dabei innerhalb eines Jahres, 95% innerhalb von 24 Monaten nach Therapieende zu beobachten (De Weger et al. 2010) (Holmes et al. 2007) (Holmes et al. 2004). In dieser Studie wurden durch den langen Beobachtungszeitraum somit auch der Zeitraum ausgewertet, in dem ein möglicher Rückfall zu erwarten wäre.

In dieser Studie reduzierte sich der beste jemals gemessene Visus bis zum Ende der Nachkontrollen bei 24,5% der Patienten um >1 Visusstufe, bei 8% um >2 Visusstufen und bei 5% um >3 Visusstufen. Der größte Abfall betrug dabei 5 Visusstufen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Sehschärfeprüfung bei den Verlaufsuntersuchungen nicht in jedem Fall über den Visuswert 1,0 (Visusstufe=14) hinaus forciert wurde. Es ist also möglich, dass der tatsächliche Visus zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung

unterschätzt und damit die tatsächliche Reduktion der Sehschärfe im Vergleich zum höchsten jemals gemessenen Visus überschätzt wurde.

In einer Regression des Nahvisusabfalls des amblyopen Auges als abhängige Variable zeigte sich, dass eine hohe Anisometropie (Koeffizient= 0,12; p=0,01) sowie die Diagnose Mischamblyopie (Koeffizient= 0,374; p=0,045) mit einer zunehmenden Rückfallschwere einherging, während ein höherer Ausgangsvisus zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung (Koeffizient= -0,197; p=0,001) sowie eine höhere Zunahme der Sehschärfe während der PC-Schulung (Koeffizient= -0,204; p=0,001 mit einer geringeren Rückfallschwere einhergeht. Das Patientenalter scheint keinen signifikanten Einfluss auf Schwere oder Häufigkeit eines Rückfalls zu haben. Das Modell erklärt dabei etwa 31% der Varianz (R^2=0,308; korrigiertes R^2=0,286; p=0,001). Da das Regressionsmodell für die Rückfälle des Fernvisus jedoch insgesamt nicht signifikant wird, können diese Ergebnisse für den Fernvisus nicht bestätigt werden.

3.5 Vergleich beidseitiger und einseitiger Amblyopie

In dieser Studie zeigten Patienten mit beidseitiger Amblyopie (n=29) auf beiden Augen einen signifikant höheren Anstieg des Fernvisus als Patienten mit nur einseitiger Amblyopie auf dem amblyopen Auge, der Unterschied betrug im Mittel 0,7 Visusstufen (95% KI: 0,1-1,3; p=0,017; n=102). Beim Nahvisus zeigte sich kein signifikanter Unterschied (95% KI: (-0,6) – 1,0; p=0,598; n=116).
Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit dem Ausgangsvisus vor Beginn der PC-Schulung. Beidseitig amblyope Augen hatten bei Beginn der PC-Schulung eine im Mittel 0,7 Visusstufen geringere Sehschärfe für den Fernvisus als einseitig amblyope Augen (95% KI: (-1,3) – (-0,2); p= 0,015; n=129). Es zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied der Sehschärfe im Nahbereich vor Beginn der PC-Schulung (95% KI: (-0,4) – 1,2; p=0,684; n=116).

3.6 Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Arten der Amblyopie

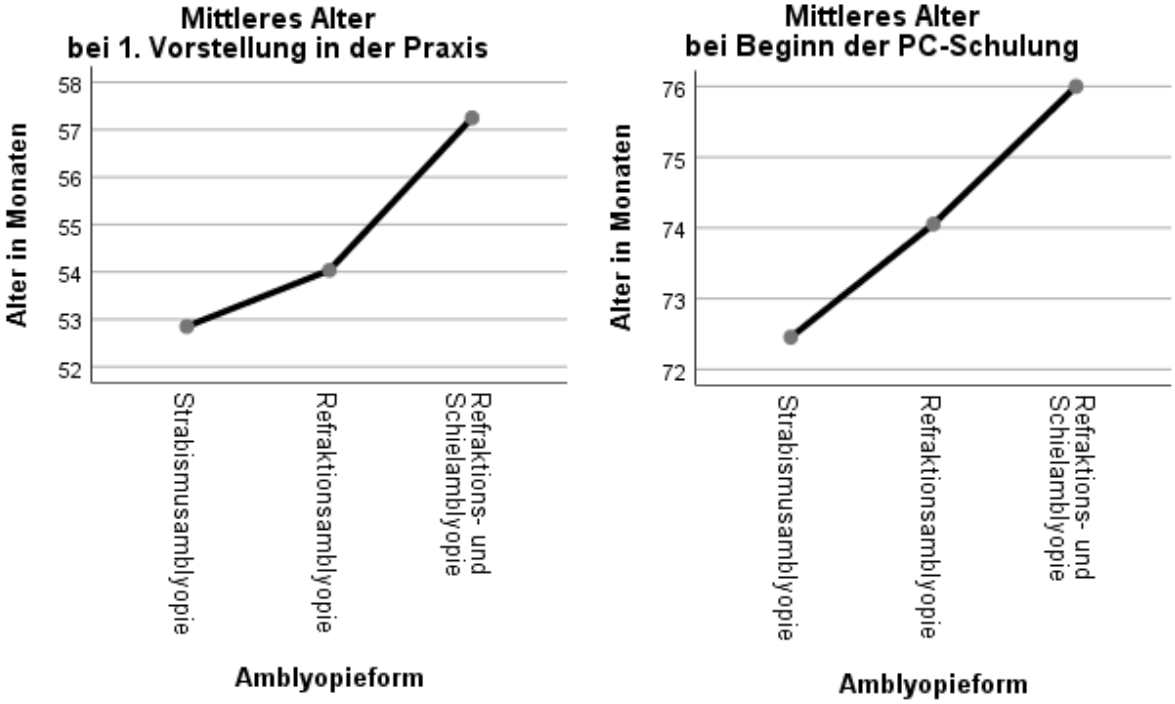

Abbildung 23: Mittleres Alter der Patienten bei 1. Vorstellung in der Praxis und bei Beginn der PC-Schulung

In der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich für das Alter bei 1. Vorstellung in der Praxis und Alter bei Beginn der Stimulationstherapie keine signifikanten Abweichungen vom Mittelwert der Grundgesamtheit für einzelne Arten der Amblyopien (Alter 1. Vorstellung: p=0,941, Alter bei Beginn der PC-Schulung: p=0,916). In dieser Stichprobe zeigte sich also nur eine leichte Tendenz, dass sich Patienten mit einer reinen Schielamblyopie früher beim Arzt vorstellten und eine Therapie früher eingeleitet wurde, die Unterschiede zeigten sich jedoch nicht statistisch signifikant.

3.7 Unterschiede im Therapieerfolg für verschiedene Arten der Amblyopie

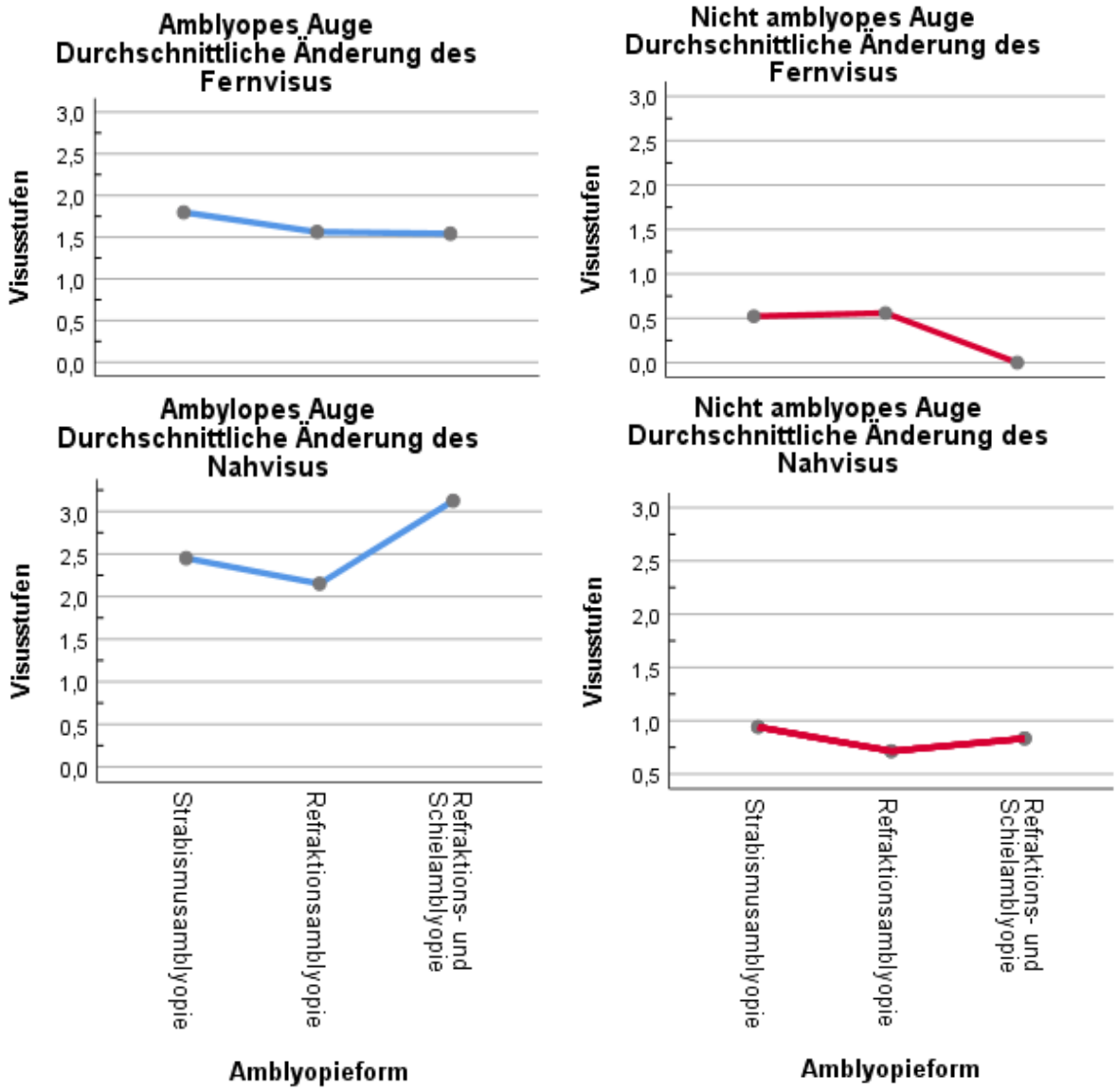

Abbildung 24: Mittlere Verbesserung der Sehschärfe von Beginn der PC-Schulung bis zur letzten Nachkontrolle - getrennt nach Art der Amblyopie und Auge

In der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich keine signifikanten Abweichungen vom Mittelwert der Grundgesamtheit für einzelne Arten der Amblyopie (Fernvisus: amblyope Augen: p=0,820; nicht amblyope Augen p=0,141, Nahvisus: amblyope Augen: p=0,342; nicht amblyope Augen: p=0,621). Die mittlere Verbesserung der Sehschärfe über den Therapieverlauf unterschied sich also nicht signifikant zwischen den verschiedenen Arten der Amblyopie, und zwar weder für Nah- oder Fernvisus noch für das amblyope oder nicht amblyope Auge.

3.8 Einflussfaktoren auf die Visusentwicklung

Durch multiple lineare Regression sollte der Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf die absolute Veränderung der Sehschärfe vom Zeitpunkt der PC-Schulung bis zur letzten Nachkontrolle untersucht werden. Dabei wurde als abhängige Variabel jeweils die Veränderung des Nah- und Fernvisus sowohl für das amblyope Auge als auch das nicht amblyope Auge getrennt betrachtet. Alle Patienten mit einseitiger Amblyopie wurden eingeschlossen. Da bei beidseitiger Amblyopie nicht von einer unabhängigen Entwicklung beider Augen ausgegangen werden kann, wurde bei beidseitiger Amblyopie nur das zum Zeitpunkt der PC-Schulung schwächere Auge eingeschlossen.

Als unabhängige Variablen wurden ausgewählt:

- Alter in Monaten bei 1. PC-Schulung
- Anzahl der PC-Schulungen die in der Praxis durchgeführt wurden
- Art der Amblyopie
- Geschlecht
- Refraktionsdifferenz zwischen beiden Augen zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung
- Durchschnittliche verordnete Okklusion des nicht amblyopen Auges in Stunden pro Tag zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung

Ergebnisse der Regression für das amblyope Auge

Für die Entwicklung des Fernvisus des amblyopen Auges zeigten sich mehrere signifikante Einflussvariablen. Mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung reduzierte sich die absolute Verbesserung der Sehschärfe über den Verlauf der Therapie (Regressionskoeffizient= -0,017; p=0,012). Eine höhere Anzahl von in der Praxis durchgeführten PC-Schulungen ging mit einer höheren Verbesserung der Sehschärfe einher (Koeffizient=0,214; p=0,047). Die Sehschärfe beidseitig amblyoper Patienten verbesserte sich für das schlechtere Auge signifikant stärker als die Sehschärfe von nur einseitig Amblyopen auf dem amblyopen Auge (Koeffizient=0,994; p=0,011). Die Okklusionsdosierung zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Visusänderung (p=0,810). Weitere Koeffizienten enthält Tabelle 28. Insgesamt erklärt das Regressionsmodell 17% der Varianz der Visusänderung (R^2=0,172; korrigiertes R^2=0,101; p=0,020).

Tabelle 28: Koeffizienten der Regression für die Fernvisusänderung des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Regressionskoeffizient	Std.-Fehler	Beta		
(Konstante)	0,556	1,309		0,425	0,672
Alter bei 1. Anschubbehandlung	-0,017	0,007	-0,254	-2,573	0,012
Anzahl PC-Schulungen in Praxis	0,214	0,106	0,196	2,016	0,047
Beidseitige Amblyopie	0,994	0,381	0,259	2,610	0,011
Mischamblyopie	-0,049	0,539	-0,009	-0,091	0,927
Schielamblyopie	0,423	0,378	0,115	1,120	0,266
Weiblich	-0,080	0,336	-0,023	-0,240	0,811
Refraktionsdifferenz	0,192	0,136	0,150	1,419	0,159
Durchschnittlich verordnete Okklusion pro Tag (Stunden)	-0,019	0,078	-0,023	-0,242	0,810

Für die Nahvisusentwicklung des amblyopen Auges zeigten sich mehrere signifikante Einflussvariablen. Zunehmendes Alter zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung reduzierte die absolute Verbesserung der Sehschärfe über den Verlauf der Therapie auch für den Nahvisus (Regressionskoeffizient= -0,02; p=0,011). Eine höhere Anzahl von in der Praxis durchgeführten PC-Schulungen ging wie beim Fernvisus mit einer höheren Verbesserung der Sehschärfe einher (Koeffizient=0,257; p=0,042). Im Gegensatz zum Fernvisus zeigte sich für die Nahvisusentwicklung eine stärkere Visussteigerung für Patienten mit höherer durchschnittlicher Dosierung der Okklusion zum Zeitpunkt der 1. PC-Schulung (Koeffizient=0,22; p=0,017). Für die Entwicklung des Nahvisus hat die Diagnose „beidseitige Amblyopie“ keinen statistisch relevanten Einfluss (p=0,395). Weitere Koeffizienten enthält

Tabelle ***29***. Das Regressionsmodell erklärt dabei 17% der Varianz (R^2=0,174; korrigiertes R^2=0,103; p=0,019).

Tabelle 29: Koeffizienten der Regression für die Nahvisusänderung des amblyopen Auges im Verlauf der Therapie

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Regressionskoeffizient	Std.-Fehler	Beta		
(Konstante)	-0,202	1,531		-0,132	0,895
Alter bei 1. Anschubbehandlung	-0,020	0,008	-0,257	-2,603	0,011
Anzahl PC-Schulungen in Praxis	0,257	0,124	0,201	2,065	0,042
Beidseitige Amblyopie	0,381	0,446	0,085	0,854	0,395
Mischamblyopie	1,103	0,630	0,175	1,750	0,083
Schielamblyopie	0,314	0,442	0,072	0,710	0,480
Weiblich	0,124	0,393	0,030	0,315	0,753
Refraktionsdifferenz	0,123	0,159	0,082	0,778	0,439
Durchschnittlich verordnete Okklusion pro Tag (Stunden)	0,220	0,091	0,235	2,432	0,017

Ergebnisse der Regression für das nicht amblyope Auge

In der Regression für die Entwicklung des Fernvisus des nicht amblyopen Auges zeigte sich, dass sich die Sehschärfeverbesserung mit zunehmendem Alter in Monaten bei Beginn der PC-Schulung verringerte (Koeffizienten= -0,008; p=0,027). Weiterhin ging mit einer höheren Dosierung der Okklusion, als durchschnittliche tägliche Zeit in Stunden, eine geringere Verbesserung des Fernvisus des nicht amblyopen Auges einher (Koeffizient= -0,095; p=0,021). Ebenso ergab sich eine signifikant geringere Verbesserung für Patienten mit der Diagnose Mischamblyopie (Refraktions- & Schielamblyopie) bei einem Koeffizienten von -0,567 (p=0,044). Das Modell erklärt dabei etwa 26% der Varianz (R^2=0,262; korrigiertes R^2=0,150; p=0,040)

Für das nicht amblyope Auge zeigte sich in der Regression für die Nahvisusveränderung im Therapieverlauf von den oben aufgeführten unabhängigen Variablen lediglich das Alter in Monaten bei PC-Schulungsbeginn als signifikante Variable (Koeffizient= -0,014; p=0,002). Das Modell erklärte dabei etwa 33% der Varianz in den Daten (R^2=0,334; korrigiertes R^2=0,201; p=0,034). Für den Nahvisus des nicht amblyopen Auges reduzierte sich also mit zunehmendem Alter zu Beginn der PC-Schulung die Verbesserung des Visus bis zur letzten Nachkontrolle. Okklusionsdosierung und Anzahl der PC-Schulungen hatten dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss.

4 Diskussion

Die Amblyopie ist für Patienten und Behandler eine Herausforderung und kann eine bedeutende Gesundheitsstörung mit potentiell lebenslanger Einschränkung der Lebensqualität bedeuten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Eine frühe Diagnostik und Einleitung der Therapie ist dabei entscheidend für ein optimales Behandlungsergebnis (Fronius et al. 2014) (Stewart et al. 2004) (Stewart et al. 2007a) (Haase und Gräf 2004). Die erfolgreiche Okklusionstherapie, also zeitweiliges Abkleben des gesunden Auges, ist jedoch langwierig und mitunter schwierig in den Alltag zu integrieren und wird daher häufig durch mangelnde Compliance der Eltern und Patienten gefährdet (Foss 2017) (Stewart et al. 2017; Stewart et al. 2004) (Vagge und Nelson 2017).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung der zusätzlich zur Okklusionstherapie durchzuführenden und mit dem PC abspielbaren Übungsprogramme mit Hintergrundstimulation nach Kämpf et al. zu untersuchen und Erfolge aus dem Praxisgebrauch für die Amblyopietherapie zu beschreiben. Bisher existieren nur wenige Studien, die den Einfluss der Übungsprogramme auf die Amblyopietherapie untersuchten. Zwei Studien postulierten einen kurz- bis mittelfristigen Erfolg der Übungsprogramme bei Patienten, die unter alleiniger Okklusionstherapie keine weitere Steigerung des Visus mehr erreichten (Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008). Eine weitere kontrollierte Untersuchung, mit jedoch nur geringer Patientenzahl, konnte diesen Erfolg nicht reproduzieren (Bau et al. 2012). Die vorliegende Studie beschreibt erstmalig die langfristige visuelle Entwicklung nach mindestens 3-monatiger Stimulationstherapie als Ergänzung zur Okklusionstherapie und ergänzt den aktuellen Diskurs um die mögliche Rolle von Übungsprogrammen in der Amblyopietherapie um weitere Evidenz (Sloper 2016) (Dadeya und Dangda 2016) (Kelly et al. 2016) (Lempert 2016) (Foss 2017) (Guo et al. 2016) (Manh et al. 2018) (Li et al. 2015) (Dadeya und Dangda 2016) (Polat et al. 2004).

4.1 Methodische Stärken und Schwächen der Arbeit

Primäres Ziel der Studie war zu untersuchen, ob bei vorbekannter, erfolglos oder stagnierend therapierter Amblyopie mittels computergestützter Stimulationstherapie in Verbindung mit Okklusiontherapie ein Visusanstieg erreicht werden konnte. Sekundär folgte die Untersuchung des Erfolges in verschieden Untergruppen und die Identifikation von Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.

Entsprechend den Einschlusskriterien wurden von den 125 im Zeitraum 04.10.1999 – 12.07.2012 mittels des Stimulationsprogramms therapierten Patienten 102 in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte somit durch das Studienprotokoll eine deutlich geringere Selektion der Patienten als in der methodisch sonst ähnlichen Arbeit von Kämpf et al., in der letztlich nur etwa 28% der tatsächlich therapierten Patienten

ausgewertet wurden (Kämpf et al. 2008). Im Mittel wurden in der vorliegenden Arbeit pro Patient 25 Untersuchungstermine ausgewertet. Ab Beginn der Stimulationstherapie wurden die Patienten durchschnittlich für weitere 43 Monaten kontrolliert. Damit war der durchschnittlich betrachtete Zeitraum nach Therapiebeginn etwa 7 mal so lang wie in der Arbeit von Kämpf et al. und ließ erstmalig auch eine Aussage über den langfristigen Erfolg der Therapie zu, da auch der Zeitraum beinhaltet war, in dem ein möglicher Rückfall nach Beendigung der Okklusionstherapie am ehesten zu erwarten gewesen wäre (Holmes et al. 2007) (Holmes et al. 2004) (De Weger et al. 2010).

Der häufigste Grund für den Ausschluss eines Patienten von dieser Studie war die Verschreibung einer veränderten Sehhilfe innerhalb von 2 Monaten vor Beginn der PC-Schulung. Dieses Ausschlusskriterium hatte zum Ziel, dass das auch schon von Bau et al als wichtig erachtete Risiko der Beeinflussung der Ergebnisse durch eine refraktive Adaptation zu minimieren. Denn schon die alleinige Korrektur von Refraktionsfehlern kann eine therapeutische Wirkung auf die Amblyopie haben (Lin et al. 2016) (Taylor et al. 2012) (Bau et al. 2012).

Im Gegensatz zu Kämpfs Arbeit ist dies eine monozentrische Studie. Dies bot den Vorteil von vergleichbareren und standardisierten Visusbestimmungen unter immer denselben Bedingungen und durch die gleichen Orthoptisten (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2008). Außerdem wurden etwa doppelt so viele Patienten ausgewertet wie in der Studie von Kämpf et al.

Die Alterszusammensetzung (MW= 6,1 Jahre; Median= 5,6 Jahre; SD=2,1 Jahre) war insgesamt ähnlich den prospektiven Arbeiten von Bau et al. und Kämpf et al.. Es wurden jedoch auch einige wenige ältere Patienten eingeschlossen (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2001). In der methodisch sonst ähnlichen zweiten Arbeit von Kämpf et al. war die Alterszusammensetzung nicht angegeben (Kämpf et al. 2008).

Patienten der vorliegenden Studie absolvierten zu Beginn der Stimulationstherapie 10 Behandlungssitzungen unter Aufsicht einer Orthoptistin. Dies war vergleichbar mit dem Umfang der Anschubbehandlung in Kämpfs prospektiver Arbeit, weniger als in der Arbeit von Bau et al. und doppelt so viel wie in der zweiten Arbeit von Kämpf et al. (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008). Eine Kontrolle der tatsächlich zuhause durchgeführten Okklusion oder PC-Schulungen war jedoch auch in dieser Arbeit nicht möglich. In der vorliegenden Studie sollten die Patienten in den ersten 3 Monaten der PC-Schulung an 5 Tagen pro Woche jeweils 2x20 Minuten, anschließend an 5 Tagen der Woche 1x20 Minuten mittels der PC-Schulung üben.

Therapierefraktärität:
Ein wichtiges Einschlusskriterium für die vorliegende Stichprobe war, wie bei Kämpf et al., eine stagnierend und frustran vorbehandelte Amblyopie. Bau et al kritisieren an der Arbeit von Kämpf et al. unter anderem eine unklare Definition der „Therapierefraktärität“ (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2008). Durch den 6-monatigen Kontrollzeitraum vor Beginn der Stimulationstherapie soll dieser Kritikpunkt in dieser Arbeit aufgegriffen, und der ausbleibende Erfolg der Okklusionstherapie belegt werden.

In der Kontrollzeit zeigt sich bei einer durchschnittlich verordneten Okklusionszeit von 5,7 Stunden täglich zwar eine kleine Verbesserung um durchschnittlich 0,3 Visusstufen für Nah- und Fernvisus, bei einer erfolgreichen Okklusionstherapie wäre über einen solch langen Zeitraum jedoch eine deutlich höhere Verbesserung zu erwarten gewesen (Fronius 2016) (Sattler 2009) (Kracht et al. 2010). Mangels ausreichender Daten wird jedoch nicht näher unterschieden, ob die Okklusion grundsätzlich keinen Visusanstieg erbrachte oder ob die Verbesserung im Verlauf stagnierte. Eine objektive Kontrolle der tatsächlich durchgeführten Okklusion war nicht möglich. In dieser Hinsicht war das Patientengut also ähnlich heterogen wie in der Arbeit von Kämpf et al. (Kämpf et al. 2008). Abweichend vom vorgegebenen Kontrollzeitraum von sechs Monaten wurde bei wenigen, von anderen Ärzten bereits frustran vorbehandelten und explizit zur Durchführung der PC-Schulung überwiesenen Patienten, in der Studienpraxis auf das Abwarten der vollen sechs Monate verzichtet. Dies betraf vor allem Patienten im Alter von >7 Jahren, bei denen ein weiteres Verzögern der Therapie aufgrund des fortgeschrittenen Alters nicht vertretbar gewesen wäre (Fronius 2016) (Holmes et al. 2011). Dadurch reduzierte sich die durchschnittliche Kontrollzeit vor Beginn der PC-Schulung für diese Altersgruppe auf 4 Monate. Bedenkt man für diese Patienten jedoch die Zeit der Vorbehandlung durch einen anderen Arzt zusammen mit der in dieser Arbeit dokumentierte Kontrollzeit ist für alle Patienten eine Therapierefraktärität unter vorgeschriebener reiner Okklusionstherapie belegt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Visusbesserung im Rahmen der Stimulationstherapie

In dieser Studie zeigte sich bei bereits durch alleinige Okklusionstherapie vorbehandelten und im Verlauf therapierefraktären amblyopen Kindern eine signifikante Visusverbesserung ab Beginn der Stimulationstherapie bis zum Ende der Nachkontrollen um 1,7 Visusstufen (95% KI: 1,4-2,0) für den Fernvisus (Einzeloptotypen) bzw. 2,4 Visusstufen (95% KI: 2,0-2,8) für den Nahvisus (Reihenoptotypen). Damit erreichten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle 62,7% der Patienten einen Fernvisus von 1,0 (Visusstufe 14) oder besser und 74,5% einen Nahvisus von 1,0 oder besser. Anteilig daran zeigte sich allein im Zeitraum der intensivierten PC-Schulung in der Praxis bereits eine Verbesserung von 1,4 Visusstufen für den Fernvisus und 1,7 Visusstufen für den Nahvisus. Im gleichen Zeitraum stieg die Sehleistung der nicht amblyopen Augen nur um durchschnittlich 0,3 Visusstufen für den Fern- bzw. 0,5 Visusstufen für den Nahvisus an. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Anhalt dafür, dass Patienten mit Amblyopie, die mittels alleiniger Okklusion nicht erfolgreich therapiert werden können, von zusätzlich durchgeführten Übungsprogrammen mit Hintergrundstimulation profitieren.

Bei bereits mit Okklusionstherapie vorbehandelten Patienten wird im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung der Okklusionstherapie von etwa 500 Stunden Okklusionszeit pro Reihe Visusverbesserung ausgegangen (Fronius 2016) (Stewart et al. 2007a). Die in dieser Studie im 6-monatigen Kontrollzeitraum vor Beginn der Stimulationstherapie unter verschriebener Vollokklusion erzielte Verbesserung von nur 0,3 Visusstufen für Nah- und Fernvisus blieb also deutlich unter der zu erwartenden Verbesserung zurück und macht die Therapierefraktärität unter herkömmlicher Okklusionstherapie wahrscheinlich. Im darauffolgenden Zeitraum ab Beginn der Stimulationsübungen wurde jedoch eine Verbesserung erzielt, welche nahezu dem Erfolg entsprach, der bei erstmalig therapierten Patienten über einen vergleichbaren Zeitraum zu erwarten gewesen wäre. Diese Verbesserung ist besonders bemerkenswert, da bei den bereits vorbehandelten Patienten ein schlechteres Ansprechen zu erwarten gewesen wäre (Holmes et al. 2011).

Auch Kämpf et al. untersuchten die hier genutzte Form der Stimulationsmuster bei therapierefraktären Kindern in einer methodisch ähnlichen Arbeit und berichteten nach einem 6-monatigen Therapiezeitraum von einer Verbesserung des Fernvisus von etwa 2 Visusstufen für das amblyope beziehungsweise 0,5 Visusstufen für das nicht

amblyope Auge (Kämpf et al. 2008). In einer weiteren prospektiven Arbeit beschreiben Kämpf et al. sogar eine Steigerung des Nahvisus von 3 Visusstufen innerhalb von 14 Tagen für die Therapiegruppe, ohne eine signifikante Änderung in der Kontrollgruppe feststellen zu können (Kämpf et al. 2001). Die in dieser Arbeit im Rahmen der Stimulationstherapie beobachte Visusbesserung bestätigt damit weitgehend die Ergebnisse von Kämpf et al, auch wenn diese eine teils schnellere und stärkere Besserung des Nahvisus beobachteten. Auch Bau et al untersuchten in einer kleinen prospektiven Arbeit den Nutzen dieser Art von aktiven Sehübungen, fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (Bau et al. 2012). Dabei untersuchte die Arbeit von Bau et al. jedoch nicht den Nutzen des Übungsprogrammes zusätzlich zur herkömmlichen Okklusionstherapie, sondern zeigte, dass die Übungsprogramme mit Hintergrundstimulation keine alleinstehende Alternative zur Okklusionstherapie sind (Bau et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Arbeit sind somit aufgrund des unterschiedlichen Therapieprotokolls nicht direkt mit der vorliegenden und den Arbeiten von Kämpf et al. vergleichbar.

Vorausgesetzt, dass die verordnete Okklusionstherapie im Vorfeld auch tatsächlich durchgeführt wurde, zeigt sich in dieser Arbeit also, dass Übungsprogramme mit Hintergrundstimulation eine aussichtsreiche Therapieerweiterung für Patienten sein könnten, die unter alleiniger Okklusionstherapie keine weitere Steigerung des Visus mehr erreichen.

4.2.2 Rückfälle nach Beendigung der Therapie

Rückfälle nach Beendigung einer Amblyopietherapie sind bei etwa ¼ der Patienten zu beobachten und treten insbesondere bei kurzfristig starkem Visusanstieg im Rahmen der Therapie oder abrupter Therapiebeendigung auf (Holmes et al. 2007) (Saxena et al. 2013) (Haase und Gräf 2004) (De Weger et al. 2010). Die meisten Rückfälle sind dabei innerhalb eines Jahres, 95% innerhalb von 24 Monaten nach Therapieende zu beobachten (De Weger et al. 2010) (Holmes et al. 2007) (Holmes et al. 2004) (Ohlsson et al. 2002). In dieser Studie wurde durch den langen Beobachtungszeitraum somit auch der Zeitraum ausgewertet, in dem ein möglicher Rückfall zu erwarten gewesen wäre.

Im Verlaufe der durchschnittlich etwa 3-jährigen Kontrollzeit nach Abschluss der Stimulationstherapie zeigte sich bei 24,5% der Patienten ein Abfall der Sehschärfe des amblyopen Auges um >1 Visusstufe, bei 8% um >2 Visusstufen und bei 5% um >3 Visusstufen. Der größte Abfall betrug dabei 5 Visusstufen. In der Regression bestätigte sich, dass Patienten mit höherer Anisometropie ein höheres Rückfallrisiko hatten. Entgegen den Angaben in der aktuellen Literatur zeigte sich jedoch für den Nahvisus ein abnehmendes Risiko für Rückfälle bei Patienten, die während der Stimulationstherapie einen größeren Visusanstieg zu verzeichnen hatten (Holmes et

al. 2007) (Saxena et al. 2013) (Haase und Gräf 2004) (De Weger et al. 2010). Da sich diese Beziehung in dieser Arbeit jedoch nur für den Nah- und nicht für den Fernvisus herstellen lässt, ist diese Aussage nur eingeschränkt verlässlich und sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Letztlich war die Rückfallquote nach der Stimulationstherapie in Schwere und Häufigkeit jedoch gut vergleichbar mit den Angaben für reguläre Okklusionstherapie. So beobachteten Holmes et al. bei 25% der Patienten einen Rückfall und De Weger et al. bei 27% einen Abfall von >1 Visusstufe und bei 2% der Patienten einen Abfall von >2 Visusstufen (De Weger et al. 2010) (Holmes et al. 2007). Insgesamt zeigte sich jedoch auch trotz Rückfällen von Beginn der Stimulationstherapie bis zur letzten Nachkontrolle eine durchschnittliche Visusbesserung von 2,4 Visusstufen für den Nah- bzw. 1,7 Visusstufen für den Fernvisus des amblyopen Auges.

4.2.3 Unterschiede zwischen beidseitiger und einseitiger Amblyopie

In dieser Studie wurden im Vergleich zur normalen Bevölkerung überdurchschnittlich viele beidseitig amblyope Patienten eingeschlossen. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist die bei beidseitig betroffenen Augen häufig tiefere Amblyopie und damit schwierigere Therapie. Da im Studienprotokoll ausschließlich nicht erfolgreich therapierte Patienten eingeschlossen wurden, sind beidseitige Amblyopien im Studienkollektiv somit überrepräsentiert. Im Vergleich zu den einseitig Amblyopen war der Ausgangsfernvisus von beidseitig amblyopen Patienten bei Therapiebeginn durchschnittlich 0,7 Visusstufen geringer. Zugleich verbesserte sich der Fernvisus beidseitig amblyoper im Verlauf der Stimulationstherapie um 0,7 Visusstufen besser als der von einseitig Amblyopen. Beim Nahvisus unterschied sich weder die Verbesserung noch der Ausgangsvisus signifikant zwischen einseitig und beidseitig amblyopen Patienten. Beidseitig amblyope Patienten waren zwar im Mittel bei Therapiebeginn etwas jünger, sonst zeigten sich jedoch keine Gruppenunterschiede für Art der Amblyopie, Anisometropie oder Geschlecht, welche den Unterschied erklären könnten. Dass Patienten mit tieferer Amblyopie häufig auch stärker von einer Therapie profitieren, ist vorbeschrieben (Tsirlin et al. 2015). Warum diese Gruppenunterschiede in der vorliegenden Arbeit jedoch nur für den Fernvisus (Einzeloptotypen) zu beobachten sind bleibt offen. Über alle Gruppen hinweg zeigt sich jedoch eine deutlich größere Zunahme des Nahvisus (Reihenoptotypen) von durchschnittlich 2,4 Visusstufen im Vergleich zum Fernvisus (Einzeloptotypen), welcher sich ab Beginn der Stimulationstherapie durchschnittlich um 1,7 Visusstufen besserte. Dies ist unter anderem durch eine Besserung des amblyopiebedingten Crowding Phänomens zu erklären, welches in dieser Arbeit vor allem für den Nahvisus relevant war (Haase und Rassow 2004).

4.2.4 Kontrolle für altersabhängige Visusbesserung

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums der Patienten von mitunter über 5 Jahren sollte bei Beurteilung der Ergebnisse auch die altersentsprechende Entwicklung der Sehschärfe berücksichtigt werden. Zwar entwickelt sich das Führungsauge eines amblyopen Patienten nicht in jedem Fall gänzlich normal, dennoch lässt es Rückschlüsse auf die altersentsprechende Verbesserung der Sehleistung des Patienten zu, und ist damit bedingt als Kontrollauge für das amblyope Auge verwendbar (Fuisting 1993) (Gutzeit 2010) (Leguire et al. 1990). Um also für eine altersentsprechende Visusentwicklung zu kontrollieren, wurde die Verbesserung des jeweiligen Führungsauges vom amblyopen Auge subtrahiert. In dieser Betrachtung fehlen demnach die beidseitig amblyopen Patienten dieser Studie, welche gleichzeitig auch die größte Visusverbesserung aufwiesen. Für die einseitig Amblyopen zeigte sich im Therapieverlauf eine im Mittel für den Fernvisus um 0,9 (KI: 0,5-1,3) Visusstufen und für den Nahvisus um 1,3 (KI: 0,8-1,8) Visusstufen stärkere Verbesserung als für das jeweilige nicht amblyope Auge. Dabei zeigte sich die stärkste Verbesserung in den ersten 3 Wochen der Stimulationstherapie. Somit zeigte sich auch nach der Kontrolle für eine altersentsprechende Visusbesserung nicht nur eine statistisch signifikante, sondern auch klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe des amblyopen Auges im Verlaufe der Therapie.

4.2.5 Einflussfaktoren auf den Erfolg der Therapie

Grundsätzlich lässt neben dem Ausgangsvisus vor allem die Compliance sowie das Alter des Patienten bei Therapiebeginn einen Schluss auf die Erfolgsaussicht einer Amblyopietherapie zu (Arikan et al. 2005) (Holmes et al. 2011) (Haase und Gräf 2004) (Stewart et al. 2007b) (Fronius 2016) (Arikan et al. 2005) (Tsirlin et al. 2015).

Besserung der Compliance als möglicher Einflussfaktor auf den Erfolg der Therapie

Der Goldstandard der Amblyopietherapie ist die Okklusion (Haase und Gräf 2004) (Bangerter 1953) (Stewart et al. 2004) (Awan et al. 2005). Dass häufig tatsächlich nur ein Bruchteil der verschriebenen Zeit okkludiert wird, ist unumstritten und stellt gleichzeitig einen der wichtigsten Gründe für einen ausbleibenden Therapieerfolg dar (Foss 2017) (Stewart et al. 2017; Stewart et al. 2004) (Vagge und Nelson 2017). Die geringe Compliance hat vielfältige Ursachen, wird aber unter anderem durch die lange Therapiedauer, die erfahrene Beeinträchtigung der Patienten im Alltag und nicht zuletzt auch durch ein mangelndes Krankheitsverständnis bei Eltern und Patienten verursacht. Durch Patientenedukation kann die Compliance und damit auch der Therapieerfolg jedoch stark gesteigert werden und schon Sachsenweger bemerkte, dass das Wecken von Interesse bei Patienten und Eltern einen positiven Einfluss auf den Therapieerfolg haben kann (Sachsenweger 1966a) (Pradeep et al. 2014) (Vagge und Nelson 2017) (Dean et al. 2016) (Tjiam et al. 2016). Zusätzlich wird

die (Okklusions-)Therapie durch den Einsatz von Computerspielen unter Umständen auch für die Kinder attraktiver und lässt sich so für die Eltern leichter durchsetzen (Tailor et al. 2015) (Foss 2017). Somit stellt sich die Frage, ob Stimulationstherapie nach Kämpf et al. vor allem im Sinne einer compliancefördernden Maßnahme Erfolg hat oder ob die Verbesserung der Sehleistung durch die Stimulation selbst hervorgerufen wird.

Da wie auch schon bei Kämpf et al. keine objektivierte Messung der tatsächlichen Okklusionszeit und der Zuhause durchgeführten PC-Schulungen durchführbar war, lässt sich über die compliancefördernde Komponente der Stimulationstherapie nur mutmaßen (Bau et al. 2012). Es ist jedoch bei den eingeschlossenen Patienten (und Eltern) dieser Studie von einem eher guten Krankheitsverständnis und einer guten Compliance auszugehen, da sie vor Beginn der Stimulationstherapie durch die Orthoptistin ausführlich aufgeklärt wurden und die über 2 Wochen täglich in der Praxis durchgeführten PC-Schulungen ein hohes zeitliches und, soweit die Schulungskosten nicht durch die Krankenkasse getragen wurden, auch finanzielles Engagement der Eltern voraussetzten. Letztlich muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die verordnete Okklusions- und PC-Schulungszeit nicht vollständig umgesetzt wurde.

Als Anhalt für die Compliance der Patienten dieser Arbeit könnte man den Anteil der tatsächlich durchgeführten PC-Schulungen in der Praxis interpretieren. Denn in der Regression zeigt sich eindeutig, dass Patienten, die weniger als die verordneten 10 PC-Schulungen in der Praxis absolvierten, auch eine geringere Verbesserung erzielten. Die Deutung ist jedoch nicht sicher. Zum einen könnte dies bedeuten, dass Eltern und Patienten, die den Aufwand der Schulungen in der Praxis scheuten, auch sonst eine geringere Compliance aufwiesen. Es ließe sich jedoch auch als Beleg für die Wirkung der Stimulation selbst interpretieren, da im Sinne des Dosis-Wirkung Prinzips, eine geringere Therapieintensität einen geringen Erfolg erwarten ließe.

Neuere Untersuchungen zeigen außerdem, dass Computeranwendungen mit spielerischem Charakter zur Amblyopietherapie nicht per se eine Verbesserung der Compliance bewirken. Sie sind somit als Indiz gegen einen rein compliancebedingten Erfolg der Stimulationstherapie zu werten (Birch et al. 2015) (Holmes et al. 2016). Letztlich können weder die vorliegende noch die Arbeiten von Kämpf et al. die Frage klären, ob die PC-Schulung vor allem im Sinne einer dauerhaften Complianceförderung oder durch das Stimulationsmuster selbst wirkt. Sie zeigten jedoch eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe, die mit der Okklusionstherapie allein nicht zu erreichen war. Zukünftige Forschungsvorhaben sollten daher auch die Relevanz einer möglichen Verbesserung der Compliance im Rahmen der Stimulationstherapie untersuchen.

Das Alter als Einflussfaktor auf den Erfolg der Therapie

Jüngere Patienten sprechen in der Regel besser auf eine Amblyopietherapie an und erzielen bei gleichem Therapieaufwand meist ein besseres Ergebnis. Dies wurde bereits auch für andere Verfahren von aktiven Sehübungen bestätigt (Fronius et al. 2014) (Stewart et al. 2004) (Stewart et al. 2007a) (Holmes et al. 2016) (Holmes et al. 2011) (Kracht et al. 2010) (Fronius 2016) (Oliver et al. 1986). In dieser Arbeit zeigte sich insgesamt für alle Altersgruppen eine signifikante Steigerung des Visus ab Beginn der Übungsprogramme bis zur letzten Nachkontrolle. Jedoch verbesserten sich Patienten die zu Beginn der Stimulationstherapie jünger als 5 Jahre alt waren im Verlauf der Therapie signifikant stärker als ältere Patienten. Für Patienten über 7 Jahren zeigte sich zwar während der Durchführung der Stimulationsübungen in der Praxis ebenfalls eine signifikante Visusverbesserung von 1-2 Visusstufen. Die weitere Visusverbesserung währen der Heimtherapie fiel dann jedoch nicht mehr statistisch signifikant aus. Mögliche Ursachen sind die abnehmende Plastizität des visuellen Systems, abnehmende Compliance im höheren Patientenalter oder ein abnehmendes Dosis-Wirkungsverhältnis der Stimulation bei zunehmendem Alter (Kracht et al. 2010) (Fronius 2016) (Oliver et al. 1986).

In der Regression zeigte sich außerdem bei höherer verschriebener Okklusionszeit zum Zeitpunkt der PC-Schulung eine insgesamt leicht erhöhte Visusbesserung des Nahvisus für das amblyope Auge. Schwere und Häufigkeit von Rückfällen nach Beendigung der Therapie sind in dieser Studie jedoch altersunabhängig. Weiterhin zeigte sich analog zur Literatur kein signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Amblyopie und Therapieerfolg (Tsirlin et al. 2015) (Stewart et al. 2007b) (Holmes et al. 2011). Für das nicht amblyope Auge war in dieser Studie bei zunehmendem Alter sowie bei zunehmender Okklusionsdosierung ein reduzierter Sehschärfezugewinn im Verlaufe der Therapie zu beobachten. Beides ist gut nachvollziehbar, da das visuelle System mit zunehmen Alter ausreift und für die Amblyopietherapie zugleich eine höhere tägliche Dosierung der Okklusionstherapie empfohlen wird (Haase 1986) (Haase und Gräf 2004). Zwar besteht bei der Amblyopietherapie grundsätzlich auch die Gefahr einer okklusionsinduzierten Amblyopie. Da in dieser Studie jedoch keine therapieinduzierten Amblyopien zu beobachten waren, ist davon auszugehen, dass das Alter als Confounder sowohl die Veränderung der Sehschärfe als auch die der Okklusionsdosierung beeinflusst.

Insgesamt bestätigt sich also auch in dieser Arbeit, dass jüngere Patienten im Rahmen der Amblyopietherapie vielversprechendere Erfolgsaussichten haben. Gerade bei älteren Kindern gestaltet sich die Amblyopietherapie aufgrund von Schule, sozialem Druck und Freizeitaktivitäten jedoch häufig schwierig, sodass die im Rahmen der Stimulationstherapie beobachten Visusbesserung für Kinder über 7 Jahren besonders beachtlich sind. Insgesamt profitierten Patienten mit beidseitiger Amblyopie jedoch

am stärksten von der Therapie mit den Übungsprogrammen. Interessant ist auch, dass Patienten, die weniger als die empfohlenen zehn Schulungen in der Praxis absolvierten, insgesamt einen geringeren Erfolg aufwiesen. In dieser Untersuchung konnte jedoch nicht geklärt werden, ob die reduzierte Schulungszahl durch eine reduzierten Compliance verursacht wurde oder ob der reduzierte Therapieerfolg durch die reduzierte Therapiedosis zu erklären ist. Im direkten Vergleich zur Literatur ist zu bemerken, dass Kämpf et al. keine Regressionsanalyse durchführten und Bau et al. keine signifikanten Einflussfaktoren identifizieren konnten (Bau et al. 2012; Kämpf et al. 2001; Kämpf et al. 2008). Insgesamt sind die hier identifizierten Einflussfaktoren auf den Erfolg der Stimulationstherapie jedoch vergleichbar mit denen für die herkömmliche Okklusionstherapie.

4.3 Ausblick

Die Amblyopietherapie ist für Patienten und Behandler eine Herausforderung, und eine frühe Diagnostik und Einleitung der Therapie ist entscheidend für ein optimales Behandlungsergebnis (Fronius et al. 2014) (Stewart et al. 2004) (Stewart et al. 2007a) (Haase und Gräf 2004). Der in Deutschland teilweise herrschenden Unsicherheit im Umgang mit älteren Kindern und Jugendlichen mit Amblyopie kann jedoch mit dem Wissen begegnet werden, dass auch bei diesen Patienten noch substantielle Erfolge erzielt werden können (Holmes et al. 2016) (Holmes et al. 2011) (Kracht et al. 2010) (Fronius 2016). Die Übungsprogramme mit Hintergrundstimulation könnten dabei insbesondere für Patienten, die unter alleiniger Okklusionstherapie keinen zufriedenstellenden Visus erreichen, eine vielversprechende Therapieerweiterung darstellen. Denn auch schon die weiteren Verbesserungen der Sehkraft um 1-2 Visusstufen könnte für diese Patienten mitunter eine freiere Berufswahl ermöglichen oder bei späterem Sehkraftverlust des besseren Auges einen verlässlichen Ersatz der Sehfähigkeit bedeuten.

Dieses Potential zur Verbesserung der herkömmlichen Okklusionstherapie wurde auch international erkannt und in vielfältigen Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen untersucht. Während im angloamerikanischen und asiatischen Raum vor allem binokulare Programme untersucht werden, konzentrierten sich die aktuelleren Untersuchungen der aktiven Sehübungen in Deutschland vor allem auf die monokulare Stimulationstherapie nach Kämpf et al. (Birch et al. 2015) (Li et al. 2015) (Polat et al. 2009) (Guo et al. 2016) (Dadeya und Dangda 2016) (Kelly et al. 2016). Ob mono- oder binokulare Übungsprogramme die Okklusionstherapie ergänzen sollten und in wieweit der Erfolg der Stimulationstherapie nach Kämpf insbesondere auf eine Steigerung der Compliance zurückzuführen ist, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. In jedem Fall bieten aktive Sehübungen

eine vielversprechende Erweiterung des Behandlungsspektrums und könnten die Amblyopietherapie für Behandler und Patienten in Zukunft maßgeblich beeinflussen.

Wird darauf eingegangen, dass nicht klar ist wieviel und ob zuvor okkludiert wurde? Kein ODM?, in der Regel Compliance sehr niedrig

5 Zusammenfassung

Einleitung:
Die Amblyopie beschreibt eine durch Deprivation oder gestörte binokulare Interaktion erworbene Reifestörung des kindlichen Sehsystems ohne organische Ursache der reduzierten Sehfähigkeit. In Deutschland sind etwa 5% der Menschen von einer Amblyopie betroffen. Häufigste Ursachen sind Refraktionsfehler und Strabismus.Strabismus. Die Amblyopie ist für Patienten und Behandler eine Herausforderung und kann eine bedeutende Gesundheitsstörung mit potenziell lebenslanger Einschränkung der Sehleistung und Lebensqualität bedeuten. Eine frühe Diagnostik und Einleitung der Therapie ist dabei entscheidend für den Behandlungserfolg. Der Goldstandard ist die Okklusionstherapie, also das zeitweilige Abkleben des gesunden Auges. Die Therapie ist langwierig und mitunter schwierig in den Alltag zu integrieren und wird daher häufig durch mangelnde Compliance der Eltern und Patienten gefährdet. Ob neu entwickelte Computeranwendungen mit Hintergrundstimulation die Okklusionstherapie ergänzen können ist Gegenstand aktueller Forschung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung der zusätzlich zur Okklusionstherapie durchzuführenden und mit dem PC abspielbaren Übungsprogramme der Firma Caterna® mit Hintergrundstimulation nach Kämpf et al. zu untersuchen und Ergebnisse aus dem Praxisgebrauch für die Amblyopietherapie zu beschreiben.

Methoden:
102 Akten von Patienten, welche von 1999-2012 in einer Hamburger Augenarztpraxis mittels Stimulationstherapie behandelt worden waren, wurden retrospektiv ausgewertet., Eingeschlossen wurden alle Patienten, die unter altersentsprechender Okklusionstherapie über durchschnittlich 6 Monate keinen weiteren wesentlichen Visusanstieg mehr erzielen konnten und anschließend unter fortgesetzter Okklusionstherapie die computergestützte Stimulationstherapie durchführten. Die Stimulationsübungen wurden initial unter Aufsicht einer Orthoptistin in der Praxis begonnen und im Verlauf zuhause für 3-6 Monate fortgeführt. Im Mittel wurden pro Patient 25 Untersuchungstermine über einen Zeitraum von 49 Monaten ausgewertet. Es wurden mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen. Bei 28% der Patienten bestand eine beidseitige Amblyopie. Bei Beginn der PC-Schulung waren die Patienten durchschnittlich 6,3 Jahre alt.

Ergebnisse:
Vor Beginn der Stimulationstherapie zeigte sich über den durchschnittlich 6-monatigen Kontrollzeitraum am amblyopen Auge unter altersentsprechender Okklusionstherapie ein durchschnittlicher Nah- und Fernvisusanstieg von 0,3 Visusstufen.

Nach Beginn der Stimulationstherapie kam es zu einem signifikanten Visusanstieg des amblyopen Auges, wobei sich der Nahvisus (Reihenoptotypen) stärker als der Fernvisus (Einzeloptotypen) verbesserte. So stieg während der intensivierten PC-Schulung in der Praxis der Visus im Mittel um 1,4 für den Fern- und 1,7 Visusstufen für den Nahvisus. Von Beginn der PC-Schulung bis zur letzten Nachkontrolle nach durchschnittlich 43 Monaten zeigte sich ein Visusanstieg von durchschnittlich 1,7 für den Fern- und 2,4 Visusstufen für den Nahvisus. Das nicht amblyope Auge zeigte von Beginn der Stimulationstherapie bis zur letzten Nachkontrolle eine durchschnittliche altersentsprechende Verbesserung von 0,5 für den Fern- bzw. 0,8 Visusstufen für den Nahvisus.
In der Subgruppenanalyse kam es in allen Altersgruppen zu einer signifikanten Visussteigerung ab Beginn der Stimulationstherapie. Patienten, die zu Beginn der Stimulationstherapie jünger als 5 Jahre alt waren, besserten sich jedoch signifikant stärker als ältere Patienten. Weiterhin zeigte sich ein stärkerer Visusanstieg bei Patienten, die mehr PC-Schulungen in der Praxis absolviert hatten. Es zeigte sich kein Unterschied im Visusanstieg für verschiedene Amblyopieformen.

Diskussion:
Diese Arbeit zeigt für amblyope Patienten eine ab Beginn der Stimulationstherapie einsetzende klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe, die mit alleiniger Okklusionstherapie nicht zu erreichen war. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch weitere Studien gestützt. Eine alleinige Stimulationstherapie ohne altersentsprechende Okklusion kann laut Literatur jedoch keine vergleichbaren Ergebnisse erzielen. Die vorliegende Arbeit konnte durch den langen Beobachtungszeitraum erstmals auch den Zeitraum möglicher Rückfälle und einen langfristigen Therapieerfolg untersuchen. Rückfälle nach Beendigung der Stimulationstherapie waren dabei in Intensität und Häufigkeit vergleichbar zu in der Literatur beschriebenen Rückfällen nach alleiniger Okklusionstherapie. Weiterhin konnte die bereits für herkömmliche Okklusionstherapie gezeigte abnehmende Plastizität des visuellen Systems mit zunehmenden Alter auch für die stimulationsunterstützte Therapie bestätigt werden. Somit bleibt eine frühe Diagnostik und Einleitung der Therapie weiterhin wichtig, jedoch sind auch bei älteren Patienten noch gewisse Therapieerfolge möglich.

Mangelnde Compliance stellt einen der wichtigsten Gründe für einen ausbleibenden Erfolg der Amblyopietherapie dar. In wieweit der Erfolg der Stimulationstherapie

nach Kämpf et al. auf eine dauerhafte Steigerung der Compliance oder primär auf die Wirksamkeit des Stimulationsmuster selbst zurückzuführen ist, ist unklar und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. In jedem Fall bieten aktive Sehübungen eine vielversprechende Erweiterung des Behandlungsspektrums und könnten die Amblyopietherapie für Behandler und Patienten in Zukunft maßgeblich beeinflussen.

6 Literatur

Adams, G. G. und Sloper, J. J. (2003). **Update on squint and amblyopia**. J R Soc Med *96*, 3-6.

Ambrose, P. S. und von Noorden, G. K. (1976). **Past pointing in comitant strabismus**. Arch Ophthalmol *94*, 1896-1898.

Arikan, G., Yaman, A. und Berk, A. T. (2005). **Efficacy of occlusion treatment in amblyopia and clinical risk factors affecting the results of treatment**. Strabismus *13*, 63-69, doi: 10.1080/09273970590922682.

Arnold, R. W. (2013). **Amblyopia risk factor prevalence**. J Pediatr Ophthalmol Strabismus *50*, 213-217, doi: 10.3928/01913913-20130326-01.

Aust, W. (1962). **[Observations in amblyopia due to strabismus after blinding of the the leading eye]**. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild *141*, 706-711.

Awan, M., Proudlock, F. A. und Gottlob, I. (2005). **A randomized controlled trial of unilateral strabismic and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance**. Invest Ophthalmol Vis Sci *46*, 1435-1439, doi: 10.1167/iovs.04-0971.

Bach, M. und Kommerell, G. (1998). **Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung**. Klin Monatsbl Augenheilkd *212*, 190-195, doi: 10.1055/s-2008-1034863.

Bangerter, A. (1953). **[Amblyopia therapy]**. Bibl Ophthalmol *112*, 1-96.

Bau, V., Rose, K., Pollack, K., Spoerl, E. und Pillunat, L. E. (2012). **[Effectivity of an occlusion-supporting PC-based visual training programme by horizontal drifting sinus gratings in children with amblyopia]**. Klin Monbl Augenheilkd *229*, 979-986, doi: 10.1055/s-0032-1315308.

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., D. O. G. e. V. (2010). **S2 Leitlinie: Amblyopie**. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-26-Amb-2010-12-29-mit-Inhaltsverz-+Interessenkonfl-Endversion.pdf [Stand:16.02.2018].

Bhola, R., Keech, R. V., Kutschke, P., Pfeifer, W. und Scott, W. E. (2006). **Recurrence of amblyopia after occlusion therapy**. Ophthalmology *113*, 2097-2100, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.034.

Birch, E. E., Li, S. L., Jost, R. M., Morale, S. E., De La Cruz, A., Stager, D., Jr., Dao, L. und Stager, D. R., Sr. (2015). **Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children**. J AAPOS *19*, 6-11, doi: 10.1016/j.jaapos.2014.09.009.

Blachowski, S. (1913). **Studien über den Binnenkontrast**. Z. Sinnesphysiol. *47*, 291-330.

Bohme, G. (1955). **[The nature of eccentric fixation with reference to treatment of amblyopia]**. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild *126*, 694-719.

Campbell, F. W., Hess, R. F., Watson, P. G. und Banks, R. (1978). **Preliminary results of a physiologically based treatment of amblyopia**. Br J Ophthalmol *62*, 748-755.

Caterna Vision GmbH **Caterna hilft. Schneller. Online-Sehübungen bei Amblyopie.** URL: https://caterna.de/#video [Stand:16.02.2019].

Caterna Vision GmbH **Was kostet die Caterna Sehschulung?** URL: https://caterna.de/patienteneltern/#video [Stand:16.02.2019].

Cüppers, C. (1956). **[Modern treatment of strabismus]**. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild *129*, 579-604.

Cüppers, C. (1961). **Grenzen und Möglichkeiten der pleoptischen Therapie**. Bücheri des Augenarztes *38*, 1-68.

Dadeya, S. und Dangda, S. (2016). **Television Video Games in the Treatment of Amblyopia in Children Aged 4-7 Years**. Strabismus *24*, 146-152, doi: 10.1080/09273972.2016.1242637.

De Weger, C., Van Den Brom, H. J. und Lindeboom, R. (2010). **Termination of amblyopia treatment: when to stop follow-up visits and risk factors for recurrence**. J Pediatr Ophthalmol Strabismus *47*, 338-346, doi: 10.3928/01913913-20100218-03.

Dean, S. E., Povey, R. C. und Reeves, J. (2016). **Assessing interventions to increase compliance to patching treatment in children with amblyopia: a systematic review and meta-analysis**. Br J Ophthalmol *100*, 159-165, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307340.

Decker, D. (1973). **Occurence of squint and efficiency of treatment in Schleswig-Holstein**. klin Monbl Augenheilkd *162*, 34-42.

Elflein, H. M., Fresenius, S., Lamparter, J., Pitz, S., Pfeiffer, N., Binder, H., Wild, P. und Mirshahi, A. (2015). **The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study**. Dtsch Arztebl Int *112*, 338-344, doi: 10.3238/arztebl.2015.0338.

Firat, P. G., Ozsoy, E., Demirel, S., Cumurcu, T. und Gunduz, A. (2013). **Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography**. Int J Ophthalmol *6*, 90-94, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.19.

Foss, A. J. (2017). **Use of video games for the treatment of amblyopia**. Curr Opin Ophthalmol *28*, 276-281, doi: 10.1097/ICU.0000000000000358.

Frauz, A., Koudmani, A. und de Decker, W. (1974). **[Results of amblyopia management using occlusion exclusively]**. Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges *72*, 416-419.

Friedburg, D. (2004). **Physiologische Optik**, Bd. 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Fronius, M. (2016). **[Occlusion treatment for amblyopia. Age dependence and dose-response relationship]**. Ophthalmologe *113*, 296-303, doi: 10.1007/s00347-016-0235-7.

Fronius, M., Cirina, L., Ackermann, H., Kohnen, T. und Diehl, C. M. (2014). **Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual system**. Vision Res *103*, 11-19, doi: 10.1016/j.visres.2014.07.018.

Fronius, M. und Sireteanu, R. (1994). **Pointing errors in strabismics: complex patterns of distorted visuomotor coordination**. Vision Res *34*, 689-707.

Fuisting, B. (1993) **Gestörte relative Lokalisation bei Amblyopie vor und nach pleoptischer Therapie**. Universiität Hamburg.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). **Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres**, Gemeinsamer Bundesauschuss, Hrsg. (Berlin)253.

Guo, C. X., Babu, R. J., Black, J. M., Bobier, W. R., Lam, C. S., Dai, S., Gao, T. Y., Hess, R. F., Jenkins, M., Jiang, Y., Kowal, L., Parag, V., South, J., Staffieri, S. E., Walker, N., Wadham, A., Thompson, B. und team, B. s. (2016). **Binocular treatment of amblyopia using videogames (BRAVO): study protocol for a randomised controlled trial**. Trials *17*, 504, doi: 10.1186/s13063-016-1635-3.

Gutzeit, K. (2010) **Amblyopiebehandlung in einer niedergelassenen Praxis: Eine retrospektive Studie**. Universität Hamburg.

Haase, W. (1986). **Amblyopie**, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 202-271 S.

Haase, W. (1994). **[Refraction in childhood as a risk factor for the development of amblyopia and/or strabismus. Recording a round table discussion at the 89th Congress of the German Society of Ophthalmology 25 September 1991 in Leipzig]**. Klin Monbl Augenheilkd *204*, 48-54.

Haase, W. und Gräf, M. (2004). **Amblyopie**, Bd. 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 243-318 S.

Haase, W. und Rassow, B. (2004). **Sehschärfe**, Bd. 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 75-96 S.

Haidinger, W. (1844). **Über das direkte Erkennen des polarisierten Lichts und der Lage der Polarisationsebenene**, Bd. 63, Poggendorff, J. C. , Berlin, 29-39 S.

Ham, O. und Claramunt, M. (1985). **Strabismic amblyopia final results of occulsion treatment in 205 Cases**. Binocul Vis *1*, 195.

Hartmann, E. (1987). **[Determining visual acuity]**. Klin Monbl Augenheilkd *191*, 62-68, doi: 10.1055/s-2008-1050468.

Holmes, J. M., Beck, R. W., Kraker, R. T., Astle, W. F., Birch, E. E., Cole, S. R., Cotter, S. A., Donahue, S., Everett, D. F., Hertle, R. W., Keech, R. V., Paysse, E., Quinn, G. F., Repka, M. X., Scheiman, M. M. und Pediatric Eye Disease Investigator, G. (2004). **Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment**. J AAPOS *8*, 420-428, doi: 10.1016/S1091853104001612.

Holmes, J. M., Lazar, E. L., Melia, B. M., Astle, W. F., Dagi, L. R., Donahue, S. P., Frazier, M. G., Hertle, R. W., Repka, M. X., Quinn, G. E., Weise, K. K. und Pediatric Eye Disease Investigator, G. (2011). **Effect of age on response to amblyopia treatment in children**. Arch Ophthalmol *129*, 1451-1457, doi: 10.1001/archophthalmol.2011.179.

Holmes, J. M., Manh, V. M., Lazar, E. L., Beck, R. W., Birch, E. E., Kraker, R. T., Crouch, E. R., Erzurum, S. A., Khuddus, N., Summers, A. I., Wallace, D. K. und Pediatric Eye Disease Investigator, G. (2016). **Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Ophthalmol *134*, 1391-1400, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4262.

Holmes, J. M., Melia, M., Bradfield, Y. S., Cruz, O. A., Forbes, B. und Pediatric Eye Disease Investigator, G. (2007). **Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching**. Ophthalmology *114*, 1427-1432, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.11.023.

Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1962). **Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex**. J Physiol *160*, 106-154.

Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1970). **The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens**. J Physiol *206*, 419-436.

Huurneman, B., Boonstra, F. N., Cox, R. F., Cillessen, A. H. und van Rens, G. (2012). **A systematic review on 'Foveal Crowding' in visually impaired children and perceptual learning as a method to reduce Crowding**. BMC Ophthalmol *12*, 27, doi: 10.1186/1471-2415-12-27.

Kämpf, U., Muchamedjarow, F. und Seiler, T. (2001). **[Supportive amblyopia treatment by means of computer games with background stimulation; a placebo controlled pilot study of 10 days]**. Klin Monbl Augenheilkd *218*, 243-250, doi: 10.1055/s-2001-14921.

Kämpf, U., Shamshinova, A., Kaschtschenko, T., Mascolus, W., Pillunat, L. und Haase, W. (2008). **Long-term application of computer-based pleoptics in home therapy: selected results of a prospective multicenter study**. Strabismus *16*, 149-158, doi: 10.1080/09273970802451125.

Kaufmann, H. (2004). **2.4 Heterotropie (manifester Strabismus)**. In: Strabismus, Hrsg. Kaufmann, H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, doi: 10.1055/b-0033-3861, S.

Kelly, K. R., Jost, R. M., Dao, L., Beauchamp, C. L., Leffler, J. N. und Birch, E. E. (2016). **Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Ophthalmol *134*, 1402-1408, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4224.

Kracht, J., Bachert, I., Diehl, C. M., Kammerling, S., Luchtenberg, M., Zubcov, A., Simonsz, H. und Fronius, M. (2010). **[Electronically recorded occlusion treatment in amblyopes older than 7 years: acuity gain after more than 4 months of treatment?]**. Klin Monbl Augenheilkd *227*, 774-781, doi: 10.1055/s-0029-1245752.

Lang, G., Esser, J., Gareis, O., Lang, G., Lang, S., Recker, D., Spraul, C. und Wagner, P. (2014). **Augenheilkunde**, Bd. 5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21-22 S.

Leguire, L. E., Rogers, G. L. und Bremer, D. L. (1990). **Amblyopia: the normal eye is not normal**. J Pediatr Ophthalmol Strabismus *27*, 32-38; discussion 39.

Leibinger, W. (1962). **Über unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit des amblyopen und des nichtamblyopen Auges**. Klin. Mbl. Augenheilk. *141*, 217.

Lempert, P. (2016). **Re: Hoyt C.: What is next in amblyopia treatment? (Ophthalmology 2015;122:871-3)**. Ophthalmology *123*, e8-9, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.046.

Li, S. L., Jost, R. M., Morale, S. E., De La Cruz, A., Dao, L., Stager, D., Jr. und Birch, E. E. (2015). **Binocular iPad treatment of amblyopia for lasting improvement of visual acuity**. JAMA Ophthalmol *133*, 479-480, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5515.

Lin, P. W., Chang, H. W., Lai, I. C. und Teng, M. C. (2016). **Visual outcomes after spectacles treatment in children with bilateral high refractive amblyopia**. Clin Exp Optom *99*, 550-554, doi: 10.1111/cxo.12412.

Liu, H., Zhong, L., Zhou, X. und Jin, Q. Z. (2010). **Macular abnormality observed by OCT in children with amblyopia failing to achieve normal visual acuity after long-term treatment**. J Pediatr Ophthalmol Strabismus *47*, 17-23, quiz 24-15, doi: 10.3928/01913913-20100101-16.

Mackensen, G. und von Noorden, G. (1962). **[On the phenomenology and pathogenesis of excentric fixation in strabismus amblyopia]**. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol *164*, 235-272.

Maffei, L. und Fiorentini, A. (1973). **The visual cortex as a spatial frequency analyser**. Vision Res *13*, 1255-1267.

Manh, V. M., Holmes, J. M., Lazar, E. L., Kraker, R. T., Wallace, D. K., Kulp, M. T., Galvin, J. A., Shah, B. K., Davis, P. L. und Pediatric Eye Disease Investigator, G. (2018). **A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-Time Patching in Children Aged 13 to 16 Years With Amblyopia**. Am J Ophthalmol *186*, 104-115, doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.017.

Mehdorn, E., Mattheus, S., Schuppe, A., Klein, U. und Kommerell, G. (1981). **Treatment for amblyopia with rotating gratings and subsequent occlusion: a controlled study**. Int Ophthalmol *3*, 161-166.

Nilsson, J., Baumann, M. und Sjostrand, J. (2007). **Strabismus might be a risk factor for amblyopia recurrence**. J AAPOS *11*, 240-242, doi: 10.1016/j.jaapos.2007.01.117.

Ohlsson, J., Baumann, M., Sjostrand, J. und Abrahamsson, M. (2002). **Long term visual outcome in amblyopia treatment**. Br J Ophthalmol *86*, 1148-1151.

Oliver, M., R., N., Chaimocitch, Y., Gotesman, N. und M., S. (1986). **Compliance and Results of Treatment for Amblyopia in Children More Than 8 Years Old**. American Journal of Opthalmology *102*, 340-345.

Oppel, O. (1962). **[On the phenomenology of eccentric fixation]**. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild *141*, 161-199.

Osterloh, J. (1972) **Beeinflussung von Fixation und Fernvisus amblyoper Augen durch optomotorische Reize**. Universität Hamburg.

Otto, J. und Stangler, E. (1969). **[Effect of optomotor stimulation on the kind of fixation and correction of amblyopic eyes with excentric fixation]**. Ophthalmologica *157*, 135-141.

Polat, U., Ma-Naim, T., Belkin, M. und Sagi, D. (2004). **Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning**. Proc Natl Acad Sci U S A *101*, 6692-6697, doi: 10.1073/pnas.0401200101.

Polat, U., Ma-Naim, T. und Spierer, A. (2009). **Treatment of children with amblyopia by perceptual learning**. Vision Res *49*, 2599-2603, doi: 10.1016/j.visres.2009.07.008.

Pradeep, A., Proudlock, F. A., Awan, M., Bush, G., Collier, J. und Gottlob, I. (2014). **An educational intervention to improve adherence to high-dosage patching regimen for amblyopia: a randomised controlled trial**. Br J Ophthalmol *98*, 865-870, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304187.

Rahi, J., Logan, S., Timms, C., Russell-Eggitt, I. und Taylor, D. (2002). **Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study**. Lancet *360*, 597-602.

Sachsenweger, R. (1966a). **[Methodical contribution to the active training of young children with squint amblyopia]**. Klin Monbl Augenheilkd *149*, 85-87.

Sachsenweger, R. (1966b). **Prophylaxe und Frühbehandlung der Schielschwachsichtigkeit**. VEB Verlag Volk und Gesundheit.

Sattler, C. H. (2009). **Experiences with the elimination of amblyopia and the restoration of binocular vision in squinters, part I. 1927**. Strabismus *17*, 90-93, doi: 10.1080/09273970902987663.

Saxena, R., Puranik, S., Singh, D., Menon, V., Sharma, P. und Phuljhele, S. (2013). **Factors predicting recurrence in successfully treated cases of anisometropic amblyopia**. Indian J Ophthalmol *61*, 630-633, doi: 10.4103/0301-4738.123144.

Sengpiel, F. und Blakemore, C. (1996). **The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus**. Eye (Lond) *10 (Pt 2)*, 250-258, doi: 10.1038/eye.1996.54.

Sloper, J. (2016). **New Treatments for Amblyopia-To Patch or Play?** JAMA Ophthalmol *134*, 1408-1410, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4296.

Stewart, C. E., Moseley, M. J., Georgiou, P. und Fielder, A. R. (2017). **Occlusion dose monitoring in amblyopia therapy: status, insights, and future directions**. J AAPOS *21*, 402-406, doi: 10.1016/j.jaapos.2017.06.018.

Stewart, C. E., Moseley, M. J., Stephens, D. A. und Fielder, A. R. (2004). **Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS)**. Invest Ophthalmol Vis Sci *45*, 3048-3054, doi: 10.1167/iovs.04-0250.

Stewart, C. E., Stephens, D. A., Fielder, A. R. und Moseley, M. J. (2007a). **Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomised trial**. BMJ *335*, 707, doi: 10.1136/bmj.39301.460150.55.

Stewart, C. E., Stephens, D. A., Fielder, A. R., Moseley, M. J. und Cooperative, R. (2007b). **Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomised trial**. BMJ *335*, 707, doi: 10.1136/bmj.39301.460150.55.

Tailor, V. K., Glaze, S., Khandelwal, P., Davis, A., Adams, G. G., Xing, W., Bunce, C. und Dahlmann-Noor, A. (2015). **Prescribed computer games in addition to occlusion versus standard occlusion treatment for childhood amblyopia: a pilot randomised controlled trial**. Pilot Feasibility Stud *1*, 23, doi: 10.1186/s40814-015-0018-y.

Taylor, K., Powell, C., Hatt, S. R. und Stewart, C. (2012). **Interventions for unilateral and bilateral refractive amblyopia**. Cochrane Database Syst Rev *4*, CD005137, doi: 10.1002/14651858.CD005137.pub3.

Tjiam, A. M., Asjes-Tydeman, W. L., Holtslag, G., Vukovic, E., Sinoo, M. M., Loudon, S. E., Passchier, J., de Koning, H. J. und Simonsz, H. J. (2016). **Implementation of an Educational Cartoon ("the Patchbook") and Other Compliance-Enhancing Measures by Orthoptists in Occlusion Treatment of Amblyopia**. Strabismus *24*, 120-135, doi: 10.1080/09273972.2016.1205101.

Tommila, V. und Tarkkanen, A. (1981). **Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia**. Br J Ophthalmol *65*, 575-577.

Tsirlin, I., Colpa, L., Goltz, H. C. und Wong, A. M. (2015). **Behavioral Training as New Treatment for Adult Amblyopia: A Meta-Analysis and Systematic Review**. Invest Ophthalmol Vis Sci *56*, 4061-4075, doi: 10.1167/iovs.15-16583.

Tytla, M. E. und Labow-Daily, L. S. (1981). **Evaluation of the CAM treatment for amblyopia: a controlled study**. Invest Ophthalmol Vis Sci *20*, 400-406.

Urist, M. J. (1955). **Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia**. AMA Arch Ophthalmol *54*, 345-350.

Vagge, A. und Nelson, L. B. (2017). **Compliance with the prescribed occlusion treatment for amblyopia**. Curr Opin Ophthalmol *28*, 454-459, doi: 10.1097/ICU.0000000000000409.

Von Noorden, G. K. (1965). **Occlusion Therapy in Amblyopia with Eccentric Fixation**. Arch Ophthalmol *73*, 776-781.

Von Noorden, G. K. (1967). **Classification of amblyopia**. Am J Ophthalmol *63*, 238-244.

Walsh, L. A., Hahn, E. K. und LaRoche, G. R. (2009). **The method of treatment cessation and recurrence rate of amblyopia**. Strabismus *17*, 107-116, doi: 10.1080/09273970903126709.

Wesemann, W., Schiefer, U. und Bach, M. (2010). **[New DIN norms for determination of visual acuity]**. Ophthalmologe *107*, 821-826, doi: 10.1007/s00347-010-2228-2.

Wu, C. und Hunter, D. G. (2006). **Amblyopia: diagnostic and therapeutic options**. Am J Ophthalmol *141*, 175-184, doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.060.

Zurcher, B. und Lang, J. (1980). **Reading capacity in cases of 'cured' strabismic amblyopia**. Trans Ophthalmol Soc U K *100*, 501-503.

Züricher, B. und Lang, J. (1981). **Die Lese-Amblyopie.**, Bd. 13, Berufsverb. Augenärzte Deutschland, Wiesbaden.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Beisse für die stets geduldige und hervorragende Betreuung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Haase für die Anregung des Themas und seine fachliche Unterstützung bei dessen Bearbeitung bedanken.

Meiner Familie danke ich für ihre unerschöpfliche Geduld und Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation.

Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Amblyopietherapie mittels computergestützter Stimulationsübungen – Ergebnisse aus der Praxis“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum Unterschrift