

**Aus dem Department für Augenheilkunde  
Tübingen**

**Universitäts-Augenklinik  
Sektion Motilitätsstörungen, periokuläre Chirurgie und  
Kinderophthalmologie**

**Klinische und sozialpsychologische Faktoren, die den  
Effekt der Okklusionsbehandlung und die Rezidivquote  
bei unbehandelten amblyopen Probanden zwischen 12  
und 40 Jahren beeinflussen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Humanwissenschaften**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Simonsz-Tóth, Brigitte**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Besch

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Ziegler

Tag der Disputation: 06.10.2017

Für meine Familie,

Silvia und Imre Tóth

Annika und Huibert Jan Simonsz

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG .....	7
1.1 Definition.....	7
1.2 Ätiologie.....	7
1.2.1 Schielamblyopie .....	8
1.2.2 Refraktionsamblyopie .....	8
1.2.3 Deprivationsamblyopie .....	9
1.2.4 Mischformen .....	9
1.3 Epidemiologie .....	9
1.4 Charakteristika.....	10
1.5 Anatomische Grundlagen der visuellen Verarbeitung.....	11
1.5.1 Retinale Ganglienzellen .....	11
1.5.2 Corpus geniculatum laterale.....	122
1.5.3 Primärer visueller Kortex .....	14
1.5.3.1 Positionssäulen.....	14
1.5.3.2 Augendominanzsäulen .....	14
1.5.3.3 Orientierungssäulen.....	14
1.5.3.4 Neuronentypen .....	15
1.5.4 Extrastriärer Kortex.....	15
1.6 Neuronale Grundlagen der Amblyopie .....	18
1.7 Sensitive Phase der visuellen Entwicklung .....	19
1.8 Plastizität .....	20
1.9 Screening .....	21
1.10 Amblyopiebehandlung.....	22
1.11 Auswirkungen von Amblyopie .....	24
1.12 Ziel der Studie .....	25
1.13 Hypothesen .....	25
2. MATERIAL UND METHODEN .....	30
2.1 Studienpopulation.....	30
2.2 Studiendesign.....	30
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	31
2.4 Berechnung der Fallzahl .....	32
2.5 Haupt- und Nebenzielkriterien.....	33
2.5.1 Definition von Amblyopie .....	34
2.5.2 Visus .....	35
2.6 Behandlung .....	36
2.6.1 Brillenverordnung .....	36
2.6.2 Verordnung von Kontaktlinsen .....	36
2.6.3 Refraktive Adaptation .....	36
2.6.4 Interventionsbehandlung .....	37
2.7 Studienprozeduren .....	37
2.7.1 Visustests .....	38
2.7.2 Fragebogenerhebung .....	39
2.7.3 Ethnizität.....	43
2.7.4 Therapietreue .....	44
2.7.5 Nebenwirkungen der Behandlung.....	44
2.8 Statistische Analysen .....	45
2.8.1 Beschreibende Statistik .....	45
2.8.2 Nicht-parametrische Tests .....	45
2.8.3 Sozialpsychologischer Fragebogen .....	46
2.9 Ethik der Studie .....	47
3. ERGEBNISSE .....	48
3.1 Studienpopulation.....	48
3.1.1 Nebenwirkungen.....	50
3.2 Hauptzielkriterien.....	50
3.2.1 Visusverbesserung.....	50

3.2.2 Erfolgsrate (Responder) .....	53
3.3 Nebenzielkriterien .....	53
3.3.1 Basischarakteristika.....	53
3.3.1.1 Unkorrigierter Visus .....	53
3.3.1.2 Bestkorrigierter Visus.....	54
3.3.1.3 Verordnung optische Korrektur.....	55
3.3.1.4 Refraktionsfehler.....	56
3.3.1.5 Diagnosen Amblyopie und Strabismus.....	57
3.3.1.6 Therapietreue.....	57
3.3.2 Rezidivquote .....	59
3.3.3 Refraktive Adaptation .....	59
3.3.4 Sozioökonomischer und ethnischer Status .....	62
3.3.4.1 Geschlecht .....	62
3.3.4.2 Alter.....	62
3.3.4.3 Generationszugehörigkeit und Herkunftsland .....	62
3.3.4.4 Familienmitglieder mit Amblyopie .....	63
3.3.4.5 Screening.....	63
3.3.4.6 Anzahl Kinder.....	64
3.3.4.7 Beschäftigungsgrad .....	64
3.3.5 Sozialpsychologischer Fragebogen .....	65
3.3.5.1 Beschreibende Statistik .....	65
3.3.6 Einfluss der klinischen, sozioökonomischen und .....	
sozialpsychologischen Faktoren auf den Behandlungserfolg .....	71
3.3.6.1 Klinische Faktoren .....	71
3.3.6.2 Sozioökonomische Faktoren .....	73
3.3.6.3 Sozialpsychologische Faktoren .....	73
3.4 Ergebnisse der Hypothesentestung.....	77
4. DISKUSSION .....	81
4.1 Hauptzielkriterien.....	81
4.2 Nebenzielkriterien.....	83
4.3 Sozialpsychologische und soziodemografische Aspekte.....	89
4.4 Schlusswort .....	95
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	96
6. LITERATURVERZEICHNIS .....	98
7. ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL .....	120

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>BDNF</b>	Wachstumsfaktor ( <i>engl.</i> brain-derived neurotrophic factor)
<b>BVA</b>	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
<b>CGL</b>	Lateraler Kniehöcker ( <i>lat.</i> corpus geniculatum laterale)
<b>D</b>	Dioptrie
<b>DOG</b>	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
<b>ETDRS</b>	Early treatment diabetic retinopathy charts
<b>fMRI</b>	Funktionelle Magnetresonanztomographie ( <i>engl.</i> functional magnetic resonance imaging)
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand ( <i>engl.</i> interquartile range)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KL</b>	Kontaktlinsenkorrektur
<b>LogMAR</b>	Logarithmus des kleinsten Auflösungswinkels ( <i>engl.</i> logarithm of minimal angle of resolution)
<b>MST</b>	Medio-superior-temporales Areal des Kortex
<b>MT</b>	Medio-temporales Areal des Kortex
<b>ODM</b>	Occlusion dose monitor
<b>PEDIG</b>	Pediatric eye disease investigator group
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>PL</b>	Perzeptuelles Lernen
<b>PMT</b>	Theorie der Schutzmotivation ( <i>engl.</i> protection motivation theory)
<b>SÄ</b>	Sphärisches Äquivalent
<b>SD</b>	Standarddeviation
<b>V1</b>	Primärer visueller Kortex
<b>V2 / V3 / V4</b>	Areale im extrastriären Kortex
<b>WMA</b>	Weltärztebund ( <i>engl.</i> world medical association)

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Definition

Unter Amblyopie (aus dem griechischen  $\alpha\mu\beta\lambda\upsilon\sigma$  = stumpf und  $\omega\psi$  = das Auge) versteht man eine Sehminderung eines oder beider Augen. Sie entsteht, wenn Refraktionsfehler (Defokussierung des Netzhautbildes), einseitig ausgeprägter Strabismus (Suppression zur Verhinderung von binokularer Diplopie) oder Deprivation eines scharfen Netzhautbildes (Linsentrübung, Ptosis) in der frühkindlichen Entwicklungsphase auftreten und die normale Sehentwicklung hemmen. Amblyopie zeigt sich als Verminderung der Sehschärfe von mindestens 2 Visuszeilen und dem Vorhandensein von Strabismus, Refraktionsfehlern und/ oder Deprivation. Die Visusverminderung kann nicht oder zumindest nicht ausreichend durch organische Fehler erklärt werden (Bangerter 1953). Der Visus des betroffenen Auges bleibt auch nach Verschreibung der optimalen Korrektur reduziert (Von Noorden 1967, 1985).

## 1.2 Ätiologie

Man unterscheidet 3 Pathomechanismen der Amblyopie.

- 1) Stimulus-Deprivation
- 2) Einseitige Stimulus-Deprivation und Suppression
- 3) Suppression

Bilaterale Medientrübenungen (zum Beispiel kongenitale Katarakt) und bilaterale hohe Ametropien können zu einer Stimulus-Deprivation führen. Alle einseitig ausgeprägten Abweichungen führen zu einer Stimulus-Deprivation und gleichzeitiger Suppression des schlechteren Seheindrucks (zum Beispiel angeborene einseitige Katarakt, Hämangiom, Anisometropie). Reine Suppression tritt auf, wenn eine Abweichung der Sehachsen durch Schielen besteht und diese für eine binokulare Verarbeitung zu groß ist.

Klinisch lassen sich folgende Gruppen unterscheiden.

- 1) Schielamblyopie
- 2) Refraktionsamblyopie
- 3) Deprivationsamblyopie
- 4) Mischformen

### **1.2.1 Schielamblyopie**

Strabismus im Kindesalter löst Suppression im zentralen Gesichtsfeld aus, um Konfusion und Diplopie zu verhindern, denn die Abweichung der Sehachsen kann fusional nicht mehr korrigiert werden. Durch eine starke Ausprägung der Suppression kann die foveolare Fixation eingebüßt werden, was eine exzentrische Fixation zur Folge hat. Die Fixation kann parafoveolar, parafoveal oder weiter peripher sein. Einige Autoren (Bielschowsky 1926, Duke-Elder 1973) beschrieben ein relatives Zentralskotom am Schielaug; periphere Gesichtsfeldausfälle wurden kontrovers diskutiert (Mehdorn 1989, Sireteanu und Fronius 1990). Donahue et al. (1999) fanden eine geringe generalisierte Senkung der Lichtempfindlichkeit im Schielaug. Joosse et al. (1997) wiesen nur bei 36 % der Patienten mit Strabismus ein Suppressionsskotom nach. Es lag im Bereich des Fixierpunkts des Schielauges und hatte in einigen Fällen auch die Fovea miteinbezogen.

### **1.2.2 Refraktionsamblyopie**

Refraktionsamblyopie entsteht durch einseitige oder unterschiedliche Refraktionsfehler eines oder beider Augen (Anisometropie) oder durch hochgradige beidseitige Refraktionsfehler (Ametropie). Die Anisometropie führt aufgrund der Bildunschärfe und des Bildgrößenunterschieds zu einer Suppression des anisometropen Auges.

In der Regel liegt eine Hypermetropie oder ein Astigmatismus vor. Bei Patienten mit hochgradigem Astigmatismus besteht in keiner Distanz eine scharfe Retinaabbildung, weshalb diese Patienten besonders amblyopiegefährdet sind. Wenn beim Vorliegen eines Astigmatismus die Sehzeichen im horizontalen oder vertikalen Meridian schlechter erkannt werden, spricht man von einer meridionalen Amblyopie. Kinder mit beidseitiger Myopie weisen in der Regel keine Amblyopie auf, weil die Bildqualität in der Nähe ausreichend ist. Babu et al. (2013) fanden, dass die Größe und Tiefe der Suppression sowohl bei Amblyopien mit und ohne Strabismus gleich sei und im zentralen Bereich am stärksten ausgeprägt war.

### **1.2.3 Deprivationsamblyopie**

Der Deprivationsamblyopie liegt eine Stimulus-Deprivation durch einseitige oder beidseits ungleiche organische Defekte zugrunde. Dazu zählen Trübungen der brechenden Medien (Linse, Hornhaut) oder der (teilweise) Verschluss des Auges (Ptosis, Hämangiom). Die einseitige Stimulusdeprivation wird ebenfalls von einer Suppression begleitet und gilt als die schwerste Form der Amblyopie.

### **1.2.4 Mischformen**

Die häufigsten Mischformen sind Refraktions- und Schielamblyopie.

## **1.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Amblyopie beträgt in Mitteleuropa etwa 3,5 % (Attebo et al. 1998, Brown et al. 2000, de Koning et al. 2013, Elflein et al. 2015, Vinding et al. 1991). In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz zwischen 0,2 und 5,5 %. Diese Variabilität lässt sich einerseits durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Kriterien für die Amblyopie erklären (Attebo et al. 1998, Vinding et al. 1991), andererseits durch die Ethnizität und den sozialen

Status der Patientengruppen (Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study 2008). Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen. Etwa 50 % der Amblyopien werden verursacht durch Anisometropie (Elflein et al. 2015, Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study 2008). Die Amblyopie ist die häufigste Ursache für eine unilaterale Visusverminderung bei Kindern und Erwachsenen im Alter bis 40 Jahre (Attebo et al. 1998, Buch et al. 2001, Shahriari et al. 2007).

Amblyopie kommt häufiger vor bei familiärer Belastung durch Strabismus und/oder Refraktionsfehler, bei Frühgeborenen (Lennerstrand und Gallo 1989), bei genetisch bedingten Erkrankungen und Syndromen, zum Beispiel Down-Syndrom (Tsiaras et al. 1999), sowie bei kongenitaler Ptosis (Gusek-Schneider 2000), bei hörgeschädigten Kindern (Wager und Whale 1988) und bei Zerebralpareesen (Ghasia et al. 2008, Kozeis et al. 2007).

#### **1.4 Charakteristika**

Das Leitsymptom der Amblyopie ist eine Verminderung der Sehschärfe, wobei das Maß der Sehminderung von leicht bis hochgradig (Visus 0,02) variieren kann.

Durch die Amblyopie entstehen eine Vielzahl gravierender visueller Defizite. Bei einer hochgradigen Amblyopie ist die Fixation des Auges exzentrisch. Im Weiteren treten Trennschwierigkeiten, ein sogenanntes „Crowding-Phänomen“ (Ehlers 1936), auf. Beim Reihenvision oder Lesen eines Textes tritt durch enge Zwischenräume der einzelnen Buchstaben oder Sehzeichen eine störende Interaktion der Konturen auf, die das Erkennen der Sehzeichen limitiert. Crowding-Effekte treten auch auf bei der Vernier-Sehschärfe (Levi und Klein 1982), der Stereosehschärfe (Harris und Fahle 1996) und der Orientierungsdiskrimination. Mit dem C-Test nach Haase können Trennschwierigkeiten bei Amblyopien im klinischen Gebrauch diagnostiziert und quantifiziert werden (Haase und Hohmann 1982). Darüber hinaus sind weitere funktionelle Defizite beschrieben: herabgesetzte Akkommodationsfähigkeit

(Singman et al. 2013), reduzierte Kontrastempfindlichkeit und Kontrasterkennung (bei höheren räumlichen Frequenzen) (Ciuffreda und Fisher 1987), gestörte relative Lokalisation bezüglich Ort, Position, Form und Größe (Lagrèze und Sireteanu 1991, 1992, Sireteanu et al. 2008).

## **1.5 Anatomische Grundlagen der visuellen Verarbeitung**

Visuelle Informationen werden funktionell in zwei verschiedene parallele Sehpfade unterschieden, den parvozellulären Pfad und den magnozellulären Pfad. Der parvozelluläre Pfad vermittelt die Wahrnehmung der Farbe und des Visus; der magnozelluläre Pfad ist für die Wahrnehmung der Bewegung verantwortlich. Diese Trennung beginnt auf dem Niveau der retinalen Ganglienzellen und läuft bis hin zum höchsten Niveau der visuellen Analyse. Elementare Sehverarbeitung beginnt im primären visuellen Kortex (V1), in dem visuelle Informationen anhand verschiedener Bildmerkmale analysiert werden. Außer V1 gibt es weitere Sehzentren (V2 - V4, MT) für die Bildanalyse.

### **1.5.1 Retinale Ganglienzellen**

Ganglienzellen bilden in der Retina die innere Nervenzellschicht. Sie sind selektiv für bestimmte Merkmale eines visuellen Reizes: Bewegung, Orientierung oder Wellenlänge. Man unterscheidet zwischen magnozellulären (M-Ganglienzellen) und parvozellulären Ganglienzellen (P-Ganglienzellen). P-Ganglienzellen repräsentieren etwa 90 % aller Ganglienzellen, M-Ganglienzellen etwa 5 %. Andere Ganglienzellen, auch K-Zellen (koniozellulär) genannt, machen die restlichen 5 % aus. P-Ganglienzellen besitzen eine hohe Farbempfindlichkeit und sind Ausgangsort für räumliches Auflösungsvermögen und Farbanalyse. M-Ganglienzellen sind hauptsächlich in der Peripherie zu finden. Sie reagieren empfindlich auf Kontrastreize, während ihre Farbempfindlichkeit sehr gering ist. Jede Ganglienzelle verfügt über ein rezeptives Feld. Ganglienzellen haben zirkuläre rezeptive Felder, eingeteilt in

ein zentrales und in ein peripheres Gebiet. Die Fähigkeit einer Zelle, auf feine Details zu reagieren, hängt von der Größe des rezeptiven Feldes ab. Zellen mit kleinen rezeptiven Feldern können feinere Details detektieren. Retinale Ganglienzellen können unterschieden werden, ob sie auf eine zunehmende („on“) oder abnehmende („off“) Lichtintensität im Zentrum ihrer rezeptiven Felder reagieren. Die „on-Center“-Zellen werden aktiviert, wenn sie durch Lichteinfall im Zentrum stimuliert werden und sie werden gehemmt, wenn sie von einem Licht in der Peripherie stimuliert werden. Die „off-Center“- Zellen haben die gegenteilige Antwort. Diese Organisation der „on-off-Center“-Zellen findet nicht nur auf retinalem Niveau statt, sondern auch im weiteren Verlauf der Sehbahn bis zum visuellen Kortex. Grundlegende Erkenntnisse über retinale Ganglienzellen und rezeptive Felder bei Katzen und Affen stammen von Kuffler (1953), Wiesel (1959) und Hubel und Wiesel (1959, 1960).

### **1.5.2 Corpus geniculatum laterale**

90 % der Axone der Ganglienzellen, des Sehnerven, des optischen Traktes ziehen zum Corpus geniculatus laterale (CGL). 10 % verlaufen via Colliculus superior und Pulvinar zu den Assoziationsfeldern. Diese Projektionen formen im CGL retinotopie Felder (Hubel und Wiesel 1961). Durch die Überkreuzung der nasalen Retinafasern erhält jedes Geniculatum seine Eingänge von den Ganglienzellen, die auf Reize in der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte antworten. Das ipsilaterale Auge sendet Informationen zu den Schichten 2, 3 und 5, während das kontralaterale Auge Informationen zu den Schichten 1, 4 und 6 leitet. Die sechs Schichten sind so angeordnet, dass die sechs neuronalen Karten der kontralateralen Gesichtsfeldhälfte genau übereinanderliegen. M-Ganglienzellen projektieren zu den magnozellularären Schichten Nummer 1 und 2 des Corpus geniculatum laterale, P-Ganglienzellen zu den parvozellularären Schichten 3, 4, 5 und 6 (Hubel und Wiesel 1972, Leventhal et al. 1981, Lund et al. 1975). Zwischen den sechs Schichten befinden sich die koniozellulären Schichten. Der Schichtaufbau ist dargestellt in Abbildung 1.

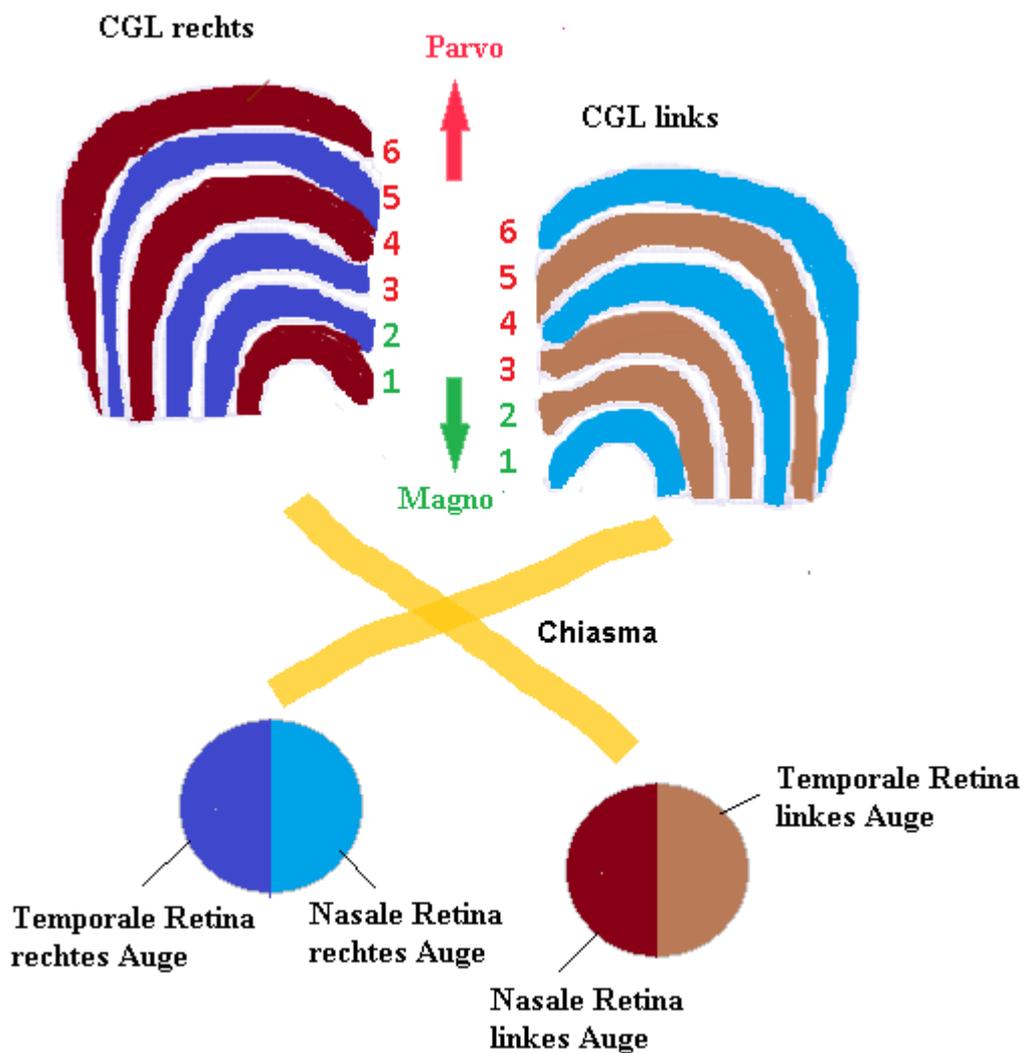


Abbildung 1: Aufteilung der CGL-Neuronen in 6 Schichten

Parvozelluläre (roter Pfeil, Schichten 3, 4, 5, 6) und magnozellanuläre Schichten (grüner Pfeil, Schichten 1 und 2). Der rechtsseitige CGL erhält via das Chiasma opticum (gelb dargestellt) Informationen über das linksseitige Gesichtsfeld (temporale Retinahälfte des rechten Auges und nasale Gesichtsfeldhälfte des linken Auges), der linksseitige CGL erhält Informationen über das rechtsseitige Gesichtsfeld (temporale Gesichtsfeldhälfte des linken Auges und nasale Gesichtsfeldhälfte des rechten Auges).

Aus den Schichtgruppen gehen drei Hauptbahnen für die getrennte Verarbeitung von Farbe, Form, und Bewegung hervor. Diese Bahnen führen zum primären visuellen Kortex.

### **1.5.3 Primärer visueller Kortex**

Die Informationen aus dem CGL enden in Schicht 4. Diese Schicht ist aufgeteilt in 4A, 4B, 4C $\alpha$  und 4C $\beta$ . Die Axone der M-Zellen enden in Schicht 4C $\alpha$ ; die Axone der P-Zellen in 4C $\beta$  und 4A (Hubel und Wiesel 1972, Leventhal et al. 1981, Lund et al. 1975). Diese Zellen projizieren weiter zu Schicht 4B oder Schicht 2 und 3. Von hier aus verläuft die Projektion zu den extrastriären kortikalen Gebieten.

In V1 wird die visuelle Information anhand verschiedener Bildmerkmale (Farbe, Form, Bewegung) analysiert. Die funktionelle Basis für diese Bildanalyse bildet die Organisation in Schichten und Säulen. Das Säulensystem umfasst folgende funktionelle Gliederung (Wiesel und Hubel 1963a, 1963b, 1965a, 1965b):

#### **1.5.3.1 Positionssäulen**

Positionssäulen sind Säulen, deren Nervenzellen rezeptive Felder aufzeigen, die auf der gleichen Stelle der Netzhaut liegen. Diese Retinotopie ist nicht linear. Die Repräsentation der Fovea centralis (zentraler Gesichtsfeldbereich) nimmt einen sehr viel größeren Bereich ein als der periphere Netzhautbereich.

#### **1.5.3.2 Augendominanzsäulen**

Unter Augendominanzsäulen versteht man Säulen, die vorwiegend Informationen aus einem Auge verarbeiten. Säulen, die vorwiegend Informationen vom rechten Auge erhalten, wechseln sich ab mit Säulen, die vorwiegend Informationen aus dem linken Auge erhalten. Dazwischen liegen binokulare Bereiche, in den Zellen gleichstark vom linken und rechten Auge aktiviert werden.

#### **1.5.3.3 Orientierungssäulen**

Innerhalb einer Orientierungssäule haben alle Zellen rezeptive Felder mit derselben Ausrichtung.

#### **1.5.3.4 Neuronentypen**

Hubel und Wiesel (1959, 1968) unterschieden drei Neuronentypen in V1:

1. Einfache Zellen antworten auf Lichtstreifen oder Balken einer bestimmten Orientierung.
2. Komplexe Zellen antworten auch selektiv auf die Orientierung streifenförmiger Reize, wobei aber die genaue Position des Reizes innerhalb des rezeptiven Feldes keine Rolle spielt. Sie zeigen darüber hinaus eine Bevorzugung einer bestimmten Bewegungsrichtung.
3. Hyperkomplexe Zellen antworten auf Streifen, Ecken oder Winkel einer bestimmten Länge, die sich in einer bestimmten Richtung über ihr rezeptives Feld bewegen.

Einfache Zellen sind in Schicht 4, komplexere Zellen in den Schichten 2, 5 und 6 lokalisiert (Hubel und Wiesel 1968).

Eine neuere Klassifikation (Livingstone und Hubel 1984) basiert auf 3 Neuronentypen in V1, den „Blobs“, den „Interblobs“ und der Schicht 4c. „Blobs“ sind tropfenförmige Zellen, die entlang der Augendominanzsäulen laufen. Sie gehören zum parvozellulären System. Neuronen in den „Blobs“ sind an der Verarbeitung von Farbinformation beteiligt. „Interblobs“ liegen zwischen den „Blobs“. Sie verarbeiten Informationen über die Form von Objekten im Sehraum (Livingston und Hubel 1988). In V1 werden zum ersten Mal die Informationen aus dem linken und rechten Auge kombiniert.

#### **1.5.4 Extrastriärer Kortex**

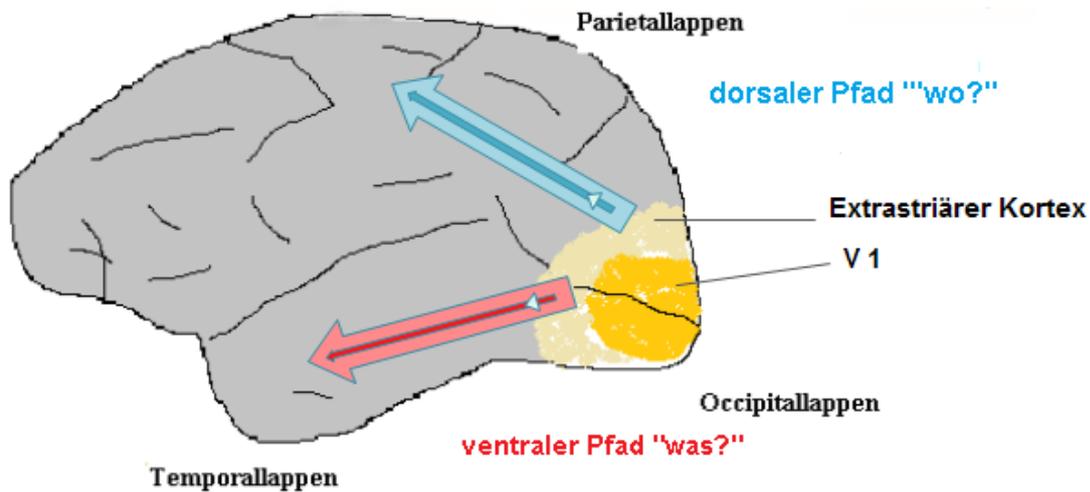
Unter dem extrastriären Kortex versteht man visuelle Areale außerhalb des primären Kortex V1. In diesen höheren kortikalen Arealen findet eine spezifische Auswertung der Sehinformation statt. Beim Menschen lassen sich verschiedene visuelle Areale unterscheiden. Zu den wichtigsten Arealen

gehören V1, V2, V3, V4, MT (mediotemporales Areal) und MST (medio-superior-temporales Areal).

Der größte Anteil des Outputs von V1 wird zu V2 projiziert. In V2 findet man streifenförmige Muster; dünne, breite und blasse Streifen. Zellen der dünnen Streifen sind empfindlich für Farben und dicke Streifen für Orientierung, Richtung und Disparität (Livingstone und Hubel 1988). Es bestehen reziproke Verbindungen mit V1. Zellen in V3 sind empfindlich für Orientierung und Disparität und sind wichtig für die Verarbeitung von stereoskopischen Eindrücken (Felleman und van Essen 1987). Die von V1 und V2 ausgehenden Projektionen in Richtung höherer Areale formen zwei verschiedene Pfade.

Der *ventrale* Pfad („was“) stammt vom parvozellulären Eingang. Er führt über Area 4 zum Inferotemporallappen und vermittelt die Objekterkennung. In V4 ist die Mehrzahl der Neuronen selektiv auf Reize verschiedener Wellenlänge und Farbe (Zeki 1980), sowie für die Form von Reizen (Desimone und Schein 1987) und auch auf die Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit eines Reizes (Moran und Desimone 1985).

Der *dorsale* Pfad („wo“) beruht auf dem magnozellanulären Eingang und verläuft über MT zum Parietalkortex und vermittelt die Objektlokalisierung (Ungerleider und Mishkin 1982). Über 80 % der Neuronen in MT antworten selektiv auf eine bestimmte Bewegungsrichtung eines Reizes (Zeki 1974, Maunsell und van Essen 1983). MST erhält die meisten Inputs von MT (Zeki 1980). Die beiden Pfade sind in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Seitenansicht des Großhirns**

Der striäre Kortex (V1) und der extrastriäre Kortex sind im Occipitallappen lokalisiert. Der dorsale Pfad („Wo“) zieht zum Parietallappen, der ventrale Pfad („Was“) zieht zum Temporallappen. Im gelben Bereich befindet sich V1 und im beige Bereich der extrastriäre Kortex.

Lange Zeit galt die Theorie der parallelen kortikalen Verarbeitung, nach der die Farbinformation getrennt von Form oder Bewegung verarbeitet wird (Ungerleider und Mishkin 1982). Neuere Ergebnisse zeigen, dass Neuronen in V2 nicht nur auf eines der Reizattribute wie Farbe, Form und Bewegung ansprechen und farbsensitive Neurone in V2 nicht nur auf die dünnen Streifen beschränkt sind (Burkhalter und van Essen 1986, Gegenfurtner et al. 1996). Man geht daher davon aus, dass die einzelnen Komponenten der visuellen Information kombiniert verarbeitet werden und daher keine strikte Aufteilung in parallele Verarbeitungsbahnen besteht.

## 1.6 Neuronale Grundlagen der Amblyopie

Hubel und Wiesel (1970) teilten die Antworten der einzelnen Neurone von V1 in 7 Augendominanzklassen ein. Klasse 1 repräsentiert Zellen, die nur vom gegenseitigen Auge aus erregbar sind und Zellen in Klasse 7 sind nur vom gleichseitigen Auge reizbar. Die dazwischen liegenden Klassen, 2 - 6, können von beiden Augen aus stimuliert werden, aber mit verschieden ausgeprägter Dominanz. Klasse 4 wird von beiden Augen gleichermaßen stimuliert. Sie wiesen im Tierversuch durch monokularen Lidverschluss eines Auges (Deprivation) und artifizieller Fehlstellung der Augen (Strabismus) eine Verschiebung der Erregbarkeit der Dominanzsäulen auf. Die Mehrzahl der Zellen antwortete ausschließlich auf Reizung des ipsilateralen Auges (Wiesel und Hubel 1965a). In histologischen Analysen fanden sie ausgeprägte Veränderungen (Zellschwund) in Zellen des CGL, die Impulse vom deprivierten Auge erhielten (Wiesel und Hubel 1963b, 1965b). V1 war morphologisch unauffällig, aber die elektrophysiologischen Potentiale waren reduziert.

Neue bildgebende Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) zeigten bei Stimulation des amblyopen Auges Dysfunktionen vorwiegend in V1 (Alfargue et al. 2002, Anderson et al. 1999, Barnes et al. 2001, Demer et al. 1988, Goodyear et al. 2000), aber auch in den extrastriären Arealen (Imamura et al. 1997, Lerner et al. 2003, Muckli et al. 2006). Auffällig war, dass das Ausmaß der Dysfunktion in V1 nicht immer mit den psychophysischen Defiziten (zum Beispiel Kontrastsehen) korrelierte (Anderson et al. 1999, Barnes et al. 2001). Einige Autoren fanden, dass das Ausmaß der kortikalen Abweichungen abhängig vom Typ der Amblyopie war (Choi et al. 2001, Wang et al. 2012).

Aufgrund der vielfältigen perzeptuellen Defekte bei Amblyopie kann sich eine Schädigung ausschließlich in V1 nicht erklären (Kiorpes et al. 1998, Kiorpes und McKee 1999).

## 1.7 Sensitive Phase der visuellen Entwicklung

Hubel und Wiesel (1970) wiesen im Tierversuch eine hohe Plastizität des Gehirns in einer umschriebenen Periode bis zum 2. Lebensjahr nach und prägten damit die Auffassung, dass Amblyopie nur innerhalb einer bestimmten ‚kritischen‘ Periode entstehen und behandelt werden kann. Das photopische System schien eine kürzere kritische Periode zu haben als das skotopische System. Induzierter Strabismus führte zu permanentem Verlust der Binokularneuronen und Stereopsis (Crawford et al. 1996, Mori et al. 2002).

Es bestehen verschiedene sensitive Perioden für verschiedene sensorische Funktionen, auch innerhalb desselben sensorischen Systems (Harwerth et al. 1987, 1990). Ferner gibt es verschiedene sensitive Perioden für verschiedene Teile des Gehirns, auch innerhalb verschiedener Schichten des primären visuellen Kortex (LeVay et al. 1980). Daraus lässt sich schließen, dass auch verschiedene visuelle Funktionen unterschiedliche sensitive Phasen haben. Man vermutet, dass die Tiefe der Amblyopie abhängig von der Tiefe des Ungleichgewichts zwischen beiden Augen und dem Zeitpunkt des Auftretens des amblyogenen Faktors ist.

Klinische, retrospektive Beobachtungen beim Menschen zeigen, dass frühe monokulare Deprivation, wie zum Beispiel eine kongenitale Katarakt, die visuelle Entwicklung stark beeinträchtigt und die resultierende Amblyopie irreversibel ist. Es besteht Konsens, dass therapeutische Interventionen wie Brillenverordnung und Okklusionsbehandlung früh gestartet und vor dem Schulalter abgeschlossen sein sollten (Epelbaum et al. 1993, Flynn et al. 1998, PEDIG 2005). Das Alter beim Start der Okklusionsbehandlung ist nicht hauptsächlich verantwortlich für das erzielte Endergebnis nach der Okklusionsbehandlung.

Das Ende der sensitiven Phase ist nicht genau definiert. Die Behandlung von Amblyopie wurde bisher bis zum 10. Lebensjahr empfohlen (U.S. Preventive Services Task Force 2004) und wurde in den letzten Jahren ausgedehnt auf 18 Jahre (DOG/ BVA 2010).

## 1.8 Plastizität

Wiesel und Hubel (1965a) schlossen die Diskussion in einer ihrer letzten Arbeiten mit der Frage, ob „einmal verloren gegangene (neuronale) Verbindungen nicht imstande sind, sich zu regenerieren oder ob der Misserfolg eine Frage des Alters ist“. Diese Frage ist auch Jahrzehnte später noch aktuell.

Jenseits der kritischen Phase der sensorischen Entwicklung ist die Plastizität stark beschränkt. Das Erwachsenehirn ist auf zellulärer und molekularer Ebene limitiert (Bavelier et al. 2010). Diese Barrieren sind einerseits strukturell, zum Beispiel durch perineuronale Netzwerke oder Myelin, die das Wachstum der Neuriten im maturen Gehirn hemmen, oder andererseits funktionell und spielen sich direkt beim Gleichgewicht der Erregung/ Hemmung im lokalen neuronalen Regelkreis ab (Morishita und Hensch 2008). Ein Weg, um nichtinvasiv Plastizität im maturen visuellen System zu induzieren ist durch Regulierung funktioneller erregender und hemmender Neuromodulatoren, chemische Substanzen, die die Arbeitsweise des Nervensystems beeinflussen. Sie können vom Körper selbst produziert (Wachstumsfaktor BDNF) oder von außen zugeführt werden (zum Beispiel Levodopa). Therapeutische Ansätze, welche diese Erregung/ Hemmung-Balance verändern, können Plastizität im maturen amblyopen System reaktivieren. Zum Beispiel reduzieren Norepinephrine, Acetylcholin und Dopamin lokal die Hemmung, was zu einer erhöhten Plastizität führt.

Studien bei amblyopen Kindern und Jugendlichen (Bhartiya et al. 2002, PEDIG 2015) zeigten, dass die Kombination von Okklusionsbehandlung und Einnahme von Levodopa gegenüber der Okklusionsbehandlung ohne Medikation keinen signifikanten Vorteil bietet, andere Autoren (Dadeya et al. 2009, Leguire et al. 1998, Rashad 2012) fanden einen signifikant besseren Therapieeffekt in Kombination mit Levodopa, auch bei Erwachsenen mit Amblyopie (Gottlob et al. 1995). Der Therapieeffekt durch Levodopa ist nach Absetzen der Medikation aber nicht von Dauer.

Neurophysiologische Studien haben aufgezeigt, dass sich durch perzeptuelles Lernen (PL) bestimmte visuelle Funktionen wie Noniussehstärke (Levi und

Polat 1996), Kontrasterkennung (Hou et al. 2011, Zhou et al. 2006) und Positionsdiskriminierung (Li et al. 2008, 2011) auch noch im Erwachsenenalter nachhaltig verbessern können. Die hohe Spezifität des PL weist darauf hin, dass der primäre Kortex beteiligt ist, denn nur dort sind die Nervenzellen sowohl monokular als auch orientierungsspezifisch.

## **1.9 Screening**

Flächendeckendes Screening wird in vielen europäischen Ländern durchgeführt, damit Amblyopien frühzeitig entdeckt und vor Ende der sensitiven Phase, mit etwa 6 bis 8 Jahren (Von Noorden 1981), behandelt werden können. In den Niederlanden werden Kinder von den Mütterberatungsstellen nach der Geburt bis zum 10. Lebensjahr regelmäßig untersucht. Vor dem 3. Lebensjahr werden die Augenstellung und monokulare Folgebewegungen untersucht, denn Angaben zum Visus sind in diesem Alter meist noch nicht möglich. Der Visus wird im Alter von 3 Jahren (Amsterdamer Bildertest) und 3  $\frac{3}{4}$  Jahren (Landolt C Test) monokular geprüft. Amblyopie durch Mikrostrabismus und/ oder einseitige Refraktionsfehler wird in der Regel erst durch Ermittlung des Visus festgestellt. Eltern, deren Kinder eine auffällige Schielstellung aufweisen, konsultieren eine Orthoptistin/ einen Augenarzt meist im 1. oder 2. Lebensjahr, ungeachtet von den Kontrollen in den Mütterberatungsstellen. Bisher konnte der Kinderarzt der Mütterberatungsstelle nicht direkt zur Orthoptistin/ zum Augenarzt überweisen. Die Eltern der positiv gescreenten Kinder wurden aufgefordert, den Hausarzt zu konsultieren. Dieser für Eltern langwierige Überweisungsprozess war lange Zeit ein Diskussionspunkt, denn die Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study (RAMSES) (Juttmann 2001) hat aufgezeigt, dass ein Drittel aller positiv gescreenten Kinder (reduzierter Visus) nicht weiter zur orthoptischen und ophthalmologischen Untersuchung verwiesen wurden. Seit 2014 dürfen Kinderärzte der Mütterberatungsstellen direkt zur Orthoptistin überweisen.

Vorschulkinder werden in vielen Entwicklungsländern wie Afghanistan, Irak, Marokko und Pakistan nicht oder nur unzureichend auf Amblyopie getestet (Ayed et al. 2002, Gilbert et al. 2008, Shahriari et al. 2007), so dass dort die Anzahl von Menschen mit unbehandelter Amblyopie hoch ist. Den Haag, der Studienort, ist die drittgrößte Stadt der Niederlanden und zeichnet sich durch eine große kulturelle und ethnische Vielfalt aus. 42 % der Einwohner sind ausländischen Ursprungs und stammen hauptsächlich aus Suriname, der Türkei und Marokko (Loudon et al. 2006). Daraus resultiert, dass im Vergleich zu anderen Regionen in Den Haag die Anzahl der Menschen mit unbehandelter Amblyopie viel höher ist.

### **1.10 Amblyopiebehandlung**

Die Okklusionsbehandlung des besseren Auges zur Verbesserung des amblyopen Auges stellt weltweit eine seit Jahrzehnten etablierte Behandlungsmethode dar (Loudon und Simonsz 2005).

In den Niederlanden konnte durch die Etablierung des Augenscreenings in den 70er Jahren Amblyopie frühzeitig erfasst und somit die Anzahl von Patienten mit unbehandelter Amblyopie verringert werden. Trotz frühzeitiger Behandlung erreicht ein Drittel der Patienten, etwa 1 % der Bevölkerung, im Erwachsenenalter keinen Lesevisus ( $\geq 0,3$  logMAR) auf dem amblyopen Auge (Jensen und Goldschmidt 1986, Vinding et al. 1991). Die unzureichenden Ergebnisse der Amblyopiebehandlung warf vor einigen Jahren selbst die Frage nach der Effektivität der Okklusionsbehandlung und dem Nutzen von Screening auf (Snowden und Stewart-Brown 1997).

Um die effektive Okklusionszeit elektronisch zu messen, wurde der „Occlusion dose monitor“ (ODM) entwickelt (Fielder et al. 1994, 1995, Simonsz et al. 1999). Dieses kleine Gerät wird auf dem Pflaster angebracht und misst alle 2 Minuten die Temperaturdifferenz zwischen Vorder- und Rückseite des Klebers. Dies ermöglicht eine Aussage über die Tragezeiten der Okklusion und die Dosis-

Wirkungsbeziehung (Fronius et al. 2009, Stewart et al. 2004a). Hiermit konnte nachgewiesen werden, dass die Therapietreue bei der Okklusionsbehandlung durchschnittlich nur bei ungefähr 65 % lag (Fronius et al. 2009, Loudon et al. 2003). Therapieuntreue bei der Okklusionsbehandlung wird seither als Hauptgrund für Therapieversagen angesehen (Awan et al. 2005, Fielder et al. 1994, Loudon et al. 2006, Simonsz et al. 1999, Stewart et al. 2005).

Die Folgen der Okklusionsbehandlung auf das zu behandelnde Kind und dessen Eltern wurde in den letzten Jahren vielfach diskutiert (Holmes et al. 2003), insbesondere der Einfluss von sozialpsychologischen Faktoren auf die Therapietreue (Norman et al. 2003, Searle et al. 2000, 2002). Als Prädiktoren für Therapieuntreue werden Herkunftsland (allochthon), schlechte Sprachkenntnisse und Schulbildung der Eltern, Disstress und Stigma angesehen (Loudon et al. 2006, 2009, Tjiam et al. 2011 a).

Bisher wurde angenommen, dass Amblyopie nur erfolgreich behandelt werden kann, wenn die Behandlung vor dem Ende der sensitiven Phase der visuellen Entwicklung stattfindet. Dies ist etwa im Alter von 6 - 8 Jahren der Fall. Frühere Studien (Epelbaum et al. 1993) zeigten auf, dass eine Okklusionsbehandlung nach dem 12. Lebensjahr nicht mehr effektiv ist. Die meisten Studien waren retrospektiv (Lee und Lee 2006, Mintz-Hittner und Fernandez 2000), hatten unterschiedliche Einschlusskriterien (Patwardhan 2007), eine kurze Follow-up-Periode und das Durchschnittsuntersuchungsalter lag bei etwa 10 - 12 Jahren (Brar et al. 2006, Park et al. 2004). Insgesamt, aufgrund der Studien, besteht Konsens, dass die Ergebnisse der Okklusionsbehandlung besser ausfallen, wenn die Behandlung im Vorschulalter durchgeführt wird (Flynn et al. 1998, PEDIG 2005). Es wird jedoch kontrovers diskutiert, bis zu welchem Alter der Visus des amblyopen Auges verbessert werden kann und ob diese Verbesserung von Dauer ist. Bis vor einigen Jahren lag die obere Altersgrenze zur Behandlung der Amblyopie bei etwa 10 Jahren. In den deutschsprachigen Ländern liegt sie deutlich höher als im Vereinigten Königreich Großbritannien und in Nordirland (Tan et al. 2003). Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

(BVA) empfehlen deshalb einen frühzeitigen Beginn und eine Fortführung und/oder Wiederaufnahme der Okklusionsbehandlung im Einzelfall bis zum 18. Lebensjahr (DOG/ BVA 2010), während die Amerikanische Augenärztereinigung in ihren Richtlinien eine Okklusionsbehandlung bis zum 10. Lebensjahr empfiehlt (U.S. Preventive Services Task Force 2004). Der Grund für die Diskussion über eine Ausdehnung der Altersgrenze zur Behandlung von Amblyopie sind eine Vielzahl neurophysiologischer Studien, die zeigen, dass durch perzeptuelles Lernen und Videospiele (Li et al. 2011) spezifische visuelle Aufgaben auch im Erwachsenenalter noch erlernbar und unabhängig vom Alter (Levi 2012) sind. Weiterführende klinische prospektive Studien (Fronius 2009, PEDIG et al. 2005) zeigten eine klinisch relevante Visusverbesserung bei Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren.

Bisher wurden noch keine prospektiven Studien durchgeführt, welche die Effektivität der Okklusionsbehandlung auch bei Erwachsenen, den Einfluss der refraktiven Adaptation, sowie die klinischen, sozioökonomischen und sozialpsychologischen Faktoren, die zum Erfolg oder Misserfolg der Behandlung beitragen, untersuchen.

### **1.11 Auswirkungen von Amblyopie**

Eine unzureichend behandelte Amblyopie verdoppelt das Risiko auf ein beidseitige Visusverminderung im Laufe des Lebens, verursacht durch eine Beeinträchtigung oder den Verlust des nicht amblyopen („guten“) Auges (Rahi et al. 2002, van Leeuwen et al. 2007). Dieser Verlust wird meistens verursacht durch eine traumatische Verletzung des Auges im jungen Erwachsenenalter oder durch eine altersbedingte Makuladegeneration bei älteren Menschen. Inwieweit fehlendes oder reduziertes Stereosehen ursächlich beteiligt ist und warum bevorzugt das gesunde Auge betroffen ist, ist nicht bekannt. Eine bilaterale Sehinderung kann zu Arbeitsunfähigkeit, erhöhter Morbidität, sozialer Isolation und somit zu verminderter Lebensqualität führen (Rahi et al.

2002, van de Graaf et al. 2004). Eine bilaterale Sehbehinderung verursacht zudem hohe Kosten (Cleemput und Kesteloot 2002) für das Gesundheitswesen.

### **1.12 Ziel der Studie**

Es wird kontrovers diskutiert, bis zu welchem Alter eine Amblyopiebehandlung noch effektiv ist. Bisher wurden keine klinischen Studien bei erwachsenen Amblyopen durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Effektivität der Okklusionsbehandlung bei unbehandelten amblyopen Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr. Die Hauptzielkriterien waren die Visusverbesserung des amblyopen Auges, vom bestkorrigierten Visus des amblyopen Auges (nach refraktiver Adaptation) zu Beginn bis Ende der Okklusionsbehandlung, sowie die Bestimmung der Erfolgsrate, d. h. der Visusverbesserung von mindestens 2 logMAR Visuszeilen von Beginn bis Ende der Okklusionsbehandlung. Die Nebenzielkriterien waren die Bestimmung der Rezidivquote und der refraktiven Adaptation, sowie die Untersuchung des Einflusses der klinischen, sozioökonomischen und sozialpsychologischen Faktoren auf den Behandlungserfolg und die Rezidivquote.

### **1.13 Hypothesen**

Klinische Studien haben aufgezeigt, dass der Visus des amblyopen Auges durch Okklusionsbehandlung bis zum 18. Lebensjahr verbessert werden kann. Das Alter der Patienten war in den meisten Studien kein Indikator für den Therapieerfolg. Man kann erwarten, dass auch Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr einen Therapieeffekt aufweisen.

*H<sub>1</sub>*: Okklusionsbehandlung verbessert den Visus von amblyopen Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr um mindestens 2 logMAR Visuszeilen.

*H<sub>01</sub>*: Okklusionsbehandlung verbessert den Visus von amblyopen Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr um weniger als 2 logMAR Visuszeilen.

Die Rezidivquote nach erfolgter Okklusionsbehandlung wird in der Literatur bis 37 % angegeben. Die erzielte Visusverbesserung durch die Okklusion bei älteren Kindern und Erwachsenen wird innerhalb von 9 Monaten nicht abnehmen.

*H<sub>2</sub>*: Der verbesserte Visus des amblyopen Auges wird 9 Monate nach Beendigung der Okklusionsbehandlung um weniger als 2 logMAR Zeilen abnehmen.

*H<sub>02</sub>*: Der verbesserte Visus des amblyopen Auges wird 9 Monate nach Beendigung der Okklusionsbehandlung um mindestens 2 logMAR Zeilen abnehmen.

Es wird beschrieben, dass sich der Visus des amblyopen Auges bei Kindern durch Verschreiben der optischen Korrektur und nachfolgender Adaptation verbessert. Es ist anzunehmen, dass diese refraktive Adaptation auch bei Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr eintreten wird.

*H<sub>3</sub>*: Durch die 18-wöchige Adaptationszeit an die optische Korrektur verbessert sich der Visus des amblyopen Auges um mindestens 2 logMAR Zeilen.

*H<sub>03</sub>*: Durch die 18-wöchige Adaptationszeit an die optische Korrektur verbessert sich der Visus des amblyopen Auges um weniger als 2 logMAR Zeilen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass der Behandlungserfolg vom Grad der Therapietreue abhängt.

*H<sub>4</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Therapietreue und Visusverbesserung.

*H<sub>04</sub>*: Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Therapietreue und Visusverbesserung.

Der Begriff ‚signifikant‘ bedeutet in diesem Zusammenhang ‚signifikant von Null verschieden‘.

Verschiedene sozialpsychologische Faktoren beeinflussen die Therapietreue während der Okklusionsbehandlung und damit den Effekt der Behandlung. Nach Rogers Schutzmotivationstheorie ist anzunehmen, dass Probanden, die ihr amblyopes Auge als ernsthaftes Problem erkennen, die empfohlene Okklusionsbehandlung als wirksam betrachten und von sich selber überzeugt sind, sich an die therapeutischen Massnahmen halten zu können, eine hohe Schutzmotivation entwickeln und therapietreu sind. Studien haben gezeigt, dass ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ einer der wichtigsten sozialpsychologischen Faktoren für den Behandlungserfolg darstellt. Unter der Annahme, dass auch im Erwachsenenalter eine gewisse Plastizität gegeben ist, wird sich bei therapietreuen Probanden eine Visusverbesserung zeigen.

*H<sub>5</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und der Therapietreue.

*H<sub>05</sub>*: Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und der Therapietreue.

Die Einschätzung der Möglichkeit der Bedrohung des Verlusts des guten Auges und deren weitreichende Konsequenzen spielen eine Schlüsselrolle in Rogers

Theorie der Schutzmotivation. Eine große Bedrohung wird die Therapietreue während der Behandlung positiv beeinflussen.

*H<sub>6</sub>*: Die Skala ‚Vulnerabilität‘ ist ein Prädiktor für Therapietreue.

*H<sub>06</sub>*: Die Skala ‚Vulnerabilität‘ ist kein Prädiktor für Therapietreue.

In einigen Kulturen wird das Tragen eines Okklusionspflasters und damit das Zeigen einer Erkrankung in der Öffentlichkeit als stigmatisierend empfunden. Die Skala ‚Stigma‘ und die Ethnizität (allochthon/ autochthon) der Probanden wird die Therapietreue während der Behandlung beeinflussen.

*H<sub>7</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Stigma‘ und der Therapietreue.

*H<sub>07</sub>*: Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Stigma‘ und der Therapietreue.

*H<sub>8</sub>*: Die Therapietreue ist bei allochthonen Probanden statistisch signifikant schlechter als bei autochthonen Probanden.

*H<sub>08</sub>*: Die Therapietreue ist bei allochthonen und autochthonen Probanden statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Studien zeigten, dass das Tragen der Okklusion mit negativen Stress verbunden ist und die Tätigkeiten im Alltag einschränkt. Dieser negative Stress beeinträchtigt die Therapietreue.

*H<sub>9</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Disstress‘ und der Therapietreue.

*H<sub>09</sub>*: Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Disstress‘ und der Therapietreue.

Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung ist der wichtigste klinische Faktor für den Behandlungserfolg. Ein schlechter Visus wird während der Okklusion zu Disstress und einer Beeinträchtigung im Alltag führen.

$H_{10}$ : Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung weist eine statistisch signifikante Korrelation mit der Skala ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ auf.

$H_{010}$ : Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung weist keine statistisch signifikante Korrelation mit der Skala ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ auf.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studienpopulation**

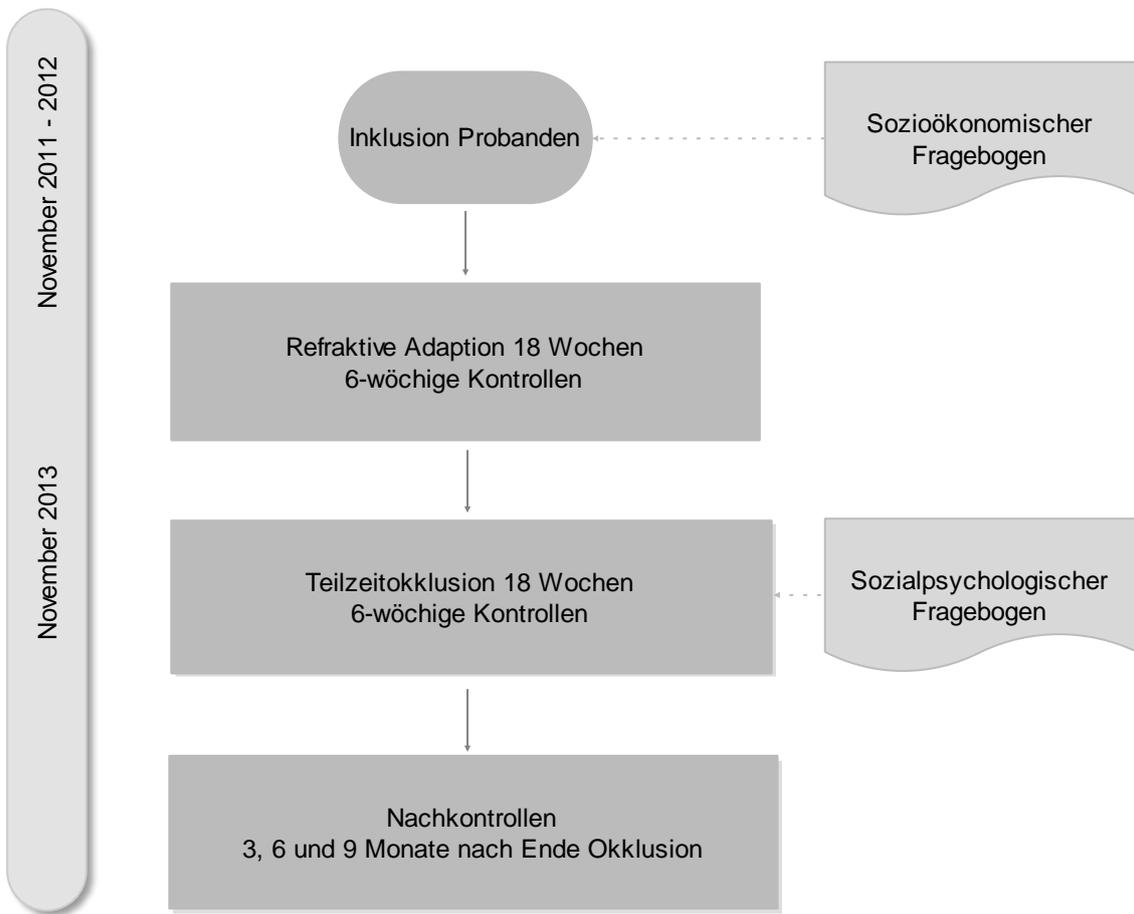
Eingeschlossen wurden alle jugendlichen und erwachsenen Patienten, die eine Orthoptistin oder das medizinische Fachpersonal im Krankenhaus „Haaglanden Medisch Centrum, Westeinde“ in Den Haag konsultierten. Auch Begleitpersonen dieser Patienten, insbesondere Eltern von Kindern, die wegen einer Refraktionsanomalie und/ oder einer Amblyopie in Behandlung waren, wurden in die Studie eingeschlossen.

### **2.2 Studiendesign**

Diese Studie war eine prospektive Interventionsstudie. Die Rekrutierung der Probanden erstreckte sich vom 1. November 2011 bis zum 30. November 2012. Die Nachkontrollen fanden bis einschließlich 30. November 2013 statt.

Bei allen Probanden, bei denen eine optische Korrektur verschrieben wurde, wurde der Visus direkt nach Aufsetzen der Brille bzw. nach Einsetzen der Kontaktlinsen, sowie 6, 12 und 18 Wochen nach Tragen der optischen Korrektur gemessen ('refraktive Adaptation'). Ebenfalls bei allen Probanden erfolgte danach die Verschreibung einer fazialen Teilzeitokklusionsbehandlung, d. h. 3 Stunden pro Tag Pflaster-Okklusion des besseren Auges für einen Zeitraum von maximal 18 Wochen (= 4,5 Monate). Während dieser Periode wurde der Visus in 6-wöchigen Abständen kontrolliert. Die Nachkontrollen erfolgten 3, 6 und 9 Monate nach Ende der Okklusionsbehandlung. Die optische Korrektur wurde während der ganzen Studiendauer getragen.

Am Tag der Inkludierung wurde ein sozioökonomischer Fragebogen und 6 Wochen nach Beginn der Okklusionsbehandlung ein sozialpsychologischer Fragebogen ausgefüllt. Eine Übersicht des Studiendesigns ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3: Studiendesign**

### 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Personen zwischen 12 und 40 Jahren, mit unbehandelter Schielamblyopie (keine Okklusionsbehandlung, Penalisation oder Atropinisation), Refraktionsamblyopie (keine oder unterkorrigierte Brillenkorrektur) oder kombinierter Amblyopie (Schiel- und Refraktionsamblyopie). Amblyopie wurde vom Untersucher definiert als Differenz von  $\geq 2$  logMAR Visuszeilen zwischen dem (bestkorrigierten) Visus des besseren und des amblyopen Auges und das Vorhandensein von amblyogenen Faktoren (Strabismus und/ oder Anisometropie). Der bestkorrigierte Fernvisus des amblyopen Auges musste mindestens 1,0

logMAR (Dezimaläquivalent  $\geq 0,1$ ) betragen. Ausgeschlossen wurden Patienten beim Vorliegen einer organischen Schädigung der Augen, der Sehbahn und/ oder des Zerebrums, mit einem Nystagmus und wenn die Einnahme von visusbeeinträchtigenden Medikamenten vermerkt war. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abbildung 4 dargestellt.



Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien

## 2.4 Berechnung der Fallzahl

Der primäre Hauptzielkriteriumparameter war die Visusverbesserung in logMAR. Die Berechnung der Fallzahl basierte auf einer Pilotstudie (Simonsz Toth 2008). Bei dieser Pilotstudie wurden 19 Probanden mit unbehandelter Amblyopie mit einer Teilzeitokklusion von 3 Stunden pro Tag während 5 Wochen behandelt. Das Hauptzielkriterium war die Stabilität des Visus am amblyopen Auge am Ende der Okklusionsbehandlung im Vergleich zur Kontrolluntersuchung 5 und 15 Wochen nach Ende der Okklusionsbehandlung. Bei der Pilotstudie konnten innerhalb von 3 Monaten 27 Probanden mit

unbehandelter Amblyopie im Alter von 8 bis 60 Jahren rekrutiert werden. Die Drop-out-Quote betrug 33 %. Die erzielte Visusverbesserung, bestkorrigierter Visus des amblyopen Auges beim Start bis Ende der Okklusionsbehandlung betrug 0,23 logMAR, mit einer Standarddeviation von 0,33 und mit einer resultierenden Effektstärke von 0,67.

Basierend auf den Daten der Pilotstudie wurde die Fallzahl berechnet. Um eine Power von 0,9 zu erreichen, waren 26 Probanden nötig, um eine Visusdifferenz von 0,2 zu detektieren auf einem Signifikanzniveau von 0,05 (Gpower 3.1).

## **2.5 Haupt- und Nebenzielkriterien**

Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Effektivität der Okklusionsbehandlung bei unbehandelten amblyopen Probanden zwischen 12 und 40 Jahren.

Die Hauptzielkriterien waren

- a) die Visusverbesserung des amblyopen Auges in logMAR, vom bestkorrigierten Visus des amblyopen Auges (nach refraktiver Adaptation) zu Beginn bis Ende der Okklusionsbehandlung.
- b) die Bestimmung der Erfolgsrate, d.h. der Visusverbesserung von mindestens 2 logMAR Visuszeilen von Beginn bis Ende der Okklusionsbehandlung.

Die Nebenzielkriterien waren

- a) die Bestimmung der Rezidivquote, definiert als Visusabnahme des amblyopen Auges von mindestens 2 logMAR Zeilen, bestimmt 9 Monate nach Ende der Okklusionsbehandlung, im Vergleich zum Visus am Ende der Okklusionbehandlung.

- b) die Bestimmung der refraktiven Adaptation, definiert als Visusverbesserung des amblyopen Auges von mindestens 2 logMAR Zeilen, ausgehend vom bestkorrigierten Visus nach Verschreibung der optischen Korrektur und im Vergleich zum Visus nach 18 Wochen, unter 6-wöchentlichen Kontrollen.
- c) die Untersuchung des Einflusses der klinischen, sozioökonomischen und sozialpsychologischen Faktoren und auf den Behandlungserfolg und die Rezidivquote.

### **2.5.1 Definition von Amblyopie**

Amblyopie wurde definiert als Differenz von  $\geq 2$  logMAR Visuszeilen zwischen dem (bestkorrigierten) Visus des besseren und des amblyopen Auges und das Vorhandensein von amblyogenen Faktoren (Strabismus und/ oder Anisometropie).

- Eine Schielamblyopie wurde definiert als Strabismus in der Ferne und/ oder in der Nähe, einschließlich Mikrostrabismus mit Identität, ebenso wie eine Anisometropie von  $\leq 1$  D sphärischem Äquivalent.
- Eine Anisometropieamblyopie wurde definiert als  $> 1,0$  D im sphärischen Äquivalent oder  $> 1,50$  D Unterschied des Astigmatismus in einem Meridian, basierend auf der zyклоplegischen Refraktionsbestimmung unter Cyclopentolat Augentropfen 1 %. Es bestand keine manifeste Schielstellung für die Ferne und Nähe und keine exzentrische Fixation.
- Eine kombinierte Amblyopie (Schiel- und Anisometropieamblyopie) wurde definiert als Strabismus in der Ferne und/ oder in der Nähe (einschließlich Mikrostrabismus mit Identität) kombiniert mit einer Anisometropie von  $> 1$  D im sphärischen Äquivalent oder  $> 1,50$  D Unterschied des Astigmatismus in einem Meridian, basierend auf der zyклоplegischen Refraktionsbestimmung.

### 2.5.2 Visus

Die Visusverbesserung als Hauptzielkriterium wurde mit 2 verschiedenen Methoden berechnet:

- Visusverbesserung in logMAR, bezogen auf den bestkorrigierten Visus des amblyopen Auges (nach refraktiver Adaptation) von Beginn bis Ende der Okklusionsbehandlung
- Berechnung des Anteils des korrigierten Visusdefizits. Diese Methode nimmt den Visus des besseren Auges als Referenzauge und berücksichtigt auch die natürliche Visusentwicklung während der Studiendauer. Die Formel lautet folgendermaßen:

$$\frac{VA_{as} - VA_{ae}}{VA_{as} - VA_{fe}}$$

$$VA_{as} - VA_{ae}$$

Dabei steht  $VA_{as}$  für den „Visus des amblyopen Auges zu Beginn“ und  $VA_{ae}$  für den „Visus des amblyopen Auges am Ende der Okklusionsbehandlung“,  $VA_{fe}$  für den „Visus des Begleitauges am Ende der Okklusionsbehandlung“.

Ein 100 % Anteil des korrigierten Visusdefizits und eine residuelle Amblyopie von 0,0 logMAR Zeilen repräsentiert das Optimum des möglichen Ergebnisses, so dass das amblyope Defizit vollständig korrigiert und der Visus beider Augen seitengleich ist.

Ferner wurde die Responder-Quote ermittelt, d. h. die Visusverbesserung des amblyopen Auges von mindestens 2 logMAR Zeilen, von Beginn bis Ende Okklusionsbehandlung.

Die Rezidivquote wurde definiert als Visusverschlechterung von  $> 1$  logMAR Zeilen 9 Monate nach Ende der Okklusionsbehandlung, verglichen mit dem Visus am Ende der Okklusionsbehandlung

## **2.6 Behandlung**

### **2.6.1 Brillenverordnung**

Bei der Erstuntersuchung wurde eine objektive Refraktionsbestimmung mit Cyclopentolat 1 % und Minims Tropicamid 1 % (5 Min. zeitlicher Abstand zwischen der Tropfengabe, Skiaskopie nach 45 Minuten) durchgeführt.

Folgende Richtlinien für die Verordnungen bestanden:

- Vollkorrektur von Anisometropie, Astigmatismus und Myopie
- Symmetrische Unterkorrektur von Hypermetropie, maximal 1,0 D von den Werten der objektiven Refraktionsbestimmung

Die Probanden wurden angehalten, die Brille noch nicht direkt nach Erhalt, sondern erst bei der nächsten Kontrolluntersuchung aufzusetzen (vgl. 2.6.3).

### **2.6.2 Verordnung von Kontaktlinsen**

Die Kontaktlinsenkorrektur wurde bei einem Optometristen angepasst. Nach Erhalt der Kontaktlinsen wurde mittels Autorefraktometer verifiziert, ob keine signifikante optische Unter- oder Überkorrektur bestand. Wenn ein residueller Astigmatismus von  $> 0,50$  D oder eine unkorrigierte Anisometropie von  $> 0,50$  D bestand, wurde der Proband erneut zum Optometristen zur Anpassung der Kontaktlinsenkorrektur verwiesen.

### **2.6.3 Refraktive Adaptation**

Um den Visuseffekt nach Verschreiben der optischen Korrektur zu untersuchen, wurde der Visus direkt nach Aufsetzen der Brille oder Einsetzen der Kontaktlinsen sowie 6, 12 und 18 Wochen nach Tragen der optischen Korrektur gemessen.

#### **2.6.4 Interventionsbehandlung**

Nach refraktiver Adaptation wurde jedem Probanden eine faziale Teilzeitokklusionsbehandlung, d.h. 3 Stunden pro Tag Okklusion des besseren Auges, für einen Zeitraum von maximal 4,5 Monaten (3x 6 Wochen) verordnet. Die Probanden wurden instruiert, während der Okklusionsdauer mindestens 1 Stunde Naharbeiten zu verrichten (z.B. Lesen, Computerarbeit, Hausaufgaben). Die Okklusionspflaster (ORTOPAD Regular, Art.-Nr. 6626775) wurden den Probanden gratis mitgegeben. Der Visus wurde 6, 12 und 18 Wochen nach Beginn der Okklusionsbehandlung kontrolliert.

#### **2.7 Studienprozeduren**

Bei allen Probanden wurde eine orthoptische und ophthalmologische Untersuchung durchgeführt (orthoptischer Status: B. Simonsz Toth, augenärztliche Untersuchung: Dr. M. Joosse).

Die Visuserhebung erfolgte getrennt für das rechte und linke Auge in 4 m und 40 cm (siehe Punkt 2.7.1). Die Fixation an beiden Augen wurde am Augenhintergrund mit dem direkten Ophthalmoskop und einem kleinen Stern beurteilt. Das Kontrastsehen wurde in beiden Augen bei jeder Untersuchung in 4 m mittels 5 % Sloan Chart (Precision Vision, Cat. No. 2186) im Small Illuminator Cabinet (Precision Vision, Nr. 914) getestet. Die Zusammenarbeit der Augen wurde mit dem Bagolini Lichtschweiftest in 6 m und 30 cm, Titmus-Test, LANG-Stereotest II und dem TNO-Stereotest geprüft. Die Prüfung der Augenstellung erfolgte mit dem simultanen und alternierenden Cover- und Prismencovertest in Primärposition in 6 m und 30 cm. Die Prüfung der Augenmotilität wurde mit dem Hornhautreflexetest in den sekundären und tertiären Blickrichtungen durchgeführt. Die objektive Refraktionsbestimmung erfolgte in Zykloplegie, mittels Gebrauch von Cyclopentolat 1 % und Minims Tropicamid 1 %. Bei der ophthalmologischen Untersuchung wurden die

vorderen und hinteren Augenabschnitte mittels Spaltlampe und indirektem/direktem Ophthalmoskop geprüft.

### 2.7.1 Visustests

Der Visus wurde standardisiert mit einer ETDRS Visustafel, Landolt C (ESV3000, Medical Workshop, Niederlande) gemäss ETDRS-Empfehlung in 4 m Abstand getestet (Abbildung 5).

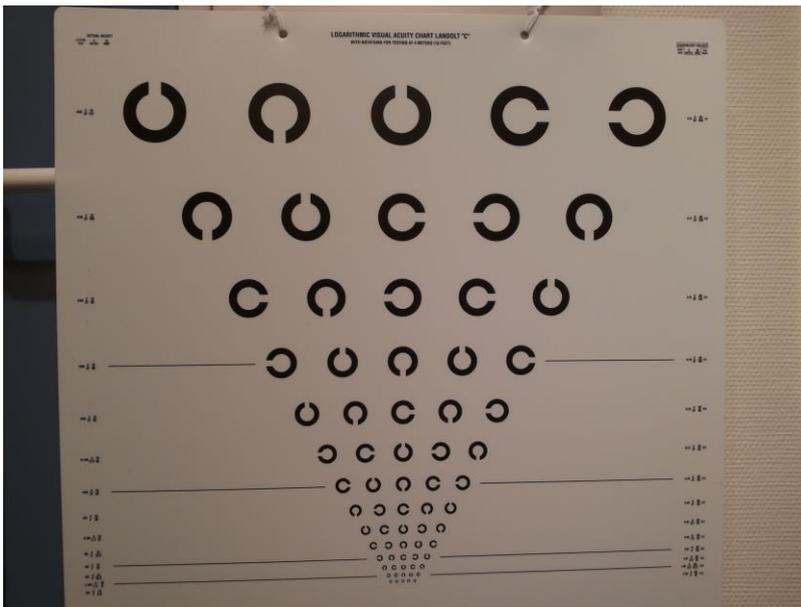


Abbildung 5: ETDRS Visustafel Landolt C

Der Visus wurde in einem Abstand von 4 m geprüft. Die Skala ist logarithmisch in 0,1 log Einheiten. Der Visusbereich erstreckt sich von 1 bis -0,3 logMAR, was einem Dezimalvisus von 0,1 bis 2,0 entspricht.

In der Nähe (40 cm) wurde der Radner-Lesevisus (Maaijwee et al. 2008, Radner et al. 1998) geprüft. Es wurde die niederländische Version verwendet. Um den nötigen Abstand vom Auge des Probanden zu gewährleisten, wurde am Rande der Lesetafel ein Tau befestigt, um den Abstand von 40 cm zu gewährleisten (Abbildung 6).

Der Radnertest verfügt über eine logarithmische Skala und umfasst einen Visusbereich von 1,2 bis -0,2 logMAR, was einem Dezimalvisus von 0,06 bis 1,6 entspricht. Die Wörter des Lesetextes gleichen sich bezüglich syntaktischer Komplexität, lexikalischem Niveau sowie der Satz- und Wortlänge.

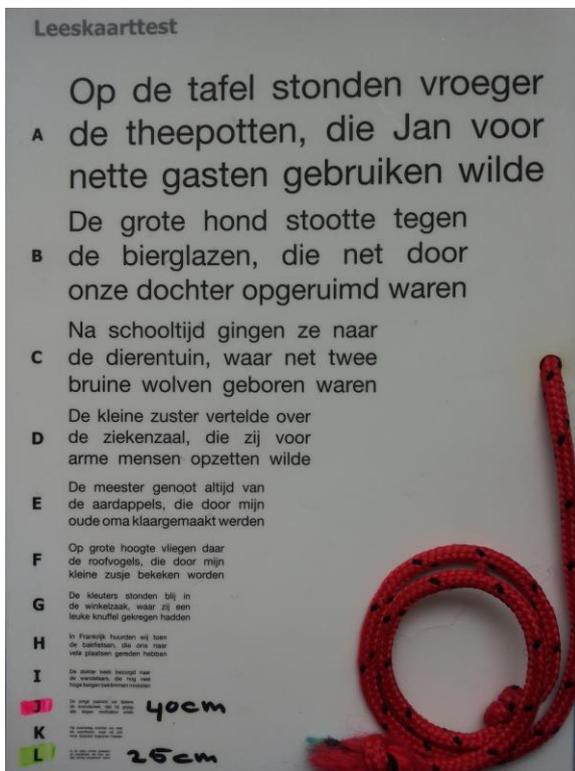


Abbildung 6: Radner-Lesevisus

Für die statistische Analyse wurde der Visus in 2 Gruppen eingeteilt ( $0,0 < 0,6$  logMAR und  $0,6 - 1,0$  logMAR).

## 2.7.2 Fragebogenerhebung

Vor der Inklusion wurde eine Anamnese der Probanden erhoben mit Fragen zu Vorerkrankungen und allfälliger Medikation. Im Weiteren wurde gefragt, ob früher eine Amblyopiebehandlung (Okklusionsbehandlung, Atropinisation, Penalisation) stattgefunden hat und ob eine Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektur getragen wurde.

Es wurden zwei Fragebogen abgegeben, ein Fragebogen zum sozioökonomischen und ethnischen Status der Probanden und ein sozialpsychologischen Fragebogen.

Beim *sozioökonomischen Fragebogen* wurden folgende Informationen erfasst: Alter, Geschlecht, Geburtsort des Probanden und dessen Eltern, Ethnizität, Beschäftigungsgrad (Arbeitsstunden pro Woche), Anzahl Kinder, Alter bei Erstdiagnose Amblyopie, Familienmitglieder mit Amblyopie. Der Fragebogen wurde am Tag der Inklusion abgegeben.

Für die statistische Analyse wurden 2 Altersgruppen gebildet, Alter zwischen 12 < 26 Jahren und zwischen 26 ≤ 40 Jahren.

Im deutschen und englischen Sprachraum steht kein entwickelter und validierter sozialpsychologischer Fragebogen für erwachsene Personen mit Amblyopie zur Verfügung. Es wurde daher ein Fragebogen mit 45 Items verteilt über 7 Skalen entwickelt, basierend auf Rogers (1975, 1983) Theorie der Schutzmotivation und angepasst von Searle et al. (2002).

Die 7 Skalen waren wie folgt:

1) ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘

Erwartung des Patienten, um Handlungen aufgrund eigener Kompetenzen erfolgreich selbst ausführen zu können.

Fragen 1 - 8 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Ich erwarte von mir, dass ich die Okklusionstherapie gemäß Vorschrift durchführen kann.

-Ich habe keine Mühe, einen Termin einzuhalten (zum Beispiel beim Hausarzt).

## 2) ‚Schweregrad der Erkrankung‘

Subjektive Einschätzung der Erkrankung: Wie schwer und belastend wird Amblyopie empfunden? Was sind die Konsequenzen von nichtbehandelter Amblyopie in der Zukunft?

Fragen 9 - 15 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Ich Sorge mich um mein schwachsichtiges Auge.

-Eine Schwachsichtigkeit ist eine ernste Abweichung.

## 3) ‚Disstress‘

Empfinden von negativem Stress: Verursacht die Okklusionsbehandlung negativen Stress? Erfahre ich die Behandlung als belastend?

Fragen 16 - 23 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Das Tragen des Pflasters irritiert mich.

-Durch die Pflasterbehandlung sind Spannungen in meiner Familie entstanden.

## 4) ‚Stigma‘

Werde ich von meiner Familie oder der Gesellschaft durch das Tragen der Okklusion als andersartig oder abweichend und minderwertig angesehen?

Fragen 24 - 29 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-In meiner Kultur ist das Tragen eines Augenpflasters nicht üblich.

-In meiner Kultur sprechen wir im Allgemeinen nicht offen über Krankheiten.

## 5) ‚Beeinträchtigung im Alltag‘

Searle et al. (2002) beschrieben unter dem Begriff ‚costs/ barriers‘ die Beeinträchtigung im Alltag durch das Tragen des Pflasters. Er unterteilte ‚costs/ barriers‘ in drei separate Skalen: Distress, Stigma und „beliefs regarding the prohibition of activities“. Der Begriff ‚prohibition of activities‘ wurde in dieser Arbeit mit ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ umschrieben.

Inwiefern beeinträchtigt mich die Okklusion bei meinen Aktivitäten im Alltag?  
Kann ich meine gewohnten Arbeiten verrichten?

Fragen 30 - 33 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Mit meinem schwachsichtigen Auge kann ich, wenn ich mein gutes Auge abklebe, den Haushalt nicht versorgen.

-Ich kann mit meinem schwachsichtigen Auge, wenn ich mein gutes Auge abklebe, nicht fernsehen.

## 6) ‚Vulnerabilität‘

Verletzlichkeit, Verwundbarkeit, Auswirkungen der Amblyopie in der Zukunft.

Wie anfällig bin ich für eine Sehbehinderung? Wie groß ist die Gefahr des Verlusts des guten Auges?

Fragen 34 - 40 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Ich habe Angst, dass ich durch ein Unglück oder eine Augenerkrankung auf meinem einzig guten Auge schlechter sehen werde, sodass ich dann sehbehindert werde.

-Ich habe Angst, dass ich im Falle des Verlusts meines guten Auges wegen meinem eingeschränkten Sehvermögen im Alter im Alltag auf die Hilfe meiner Familie/ anderer Menschen angewiesen bin.

## 7) 'Wirksamkeitserwartung':

Zu erwartender Effekt der Amblyopietherapie: Wird die Okklusionsbehandlung die Sehschärfe des amblyopen Auges wirklich verbessern?

Fragen 41 - 45 des sozialpsychologischen Fragebogens, zum Beispiel:

-Wenn ich meine Brille oder Kontaktlinse/ Pflaster trage wie verordnet, werde ich in der Zukunft besser sehen.

-Die Pflasterbehandlung ist eine effektive Methode zur Behandlung eines schwachsichtigen Auges.

Alle 45 Items wurden auf einer 5-Punkte-Skala beurteilt (1 = Stimmt nicht, 2 = Stimmt wenig, 3 = Stimmt mittelmäßig, 4 = Stimmt ziemlich, 5 = Stimmt sehr). Der Fragebogen wurde 6 Wochen nach Okklusionsbeginn abgegeben.

Der Fragebogen wurde nur an volljährige ( $\geq 18$  Jahre alt) Probanden abgegeben, weil sich die Lebensumstände eines Erwachsenen (Familienstand, Beschäftigung) von denen eines Jugendlichen unterscheiden.

### **2.7.3 Ethnizität**

Nach dem niederländischen Amt für Statistik sind ‚allochthone‘ Personen definiert als Menschen, die in den Niederlanden leben und von denen mindestens ein Elternteil im Ausland geboren wurde (Centraal Bureau voor de Statistiek 2014). Zu unterscheiden gilt es die 1. von der 2. Generation der Allochthonen: Die erste Generation besteht aus Personen, die selber im Ausland geboren wurde, die zweite Generation hingegen ist in den Niederlanden geboren und hat mindestens ein Elternteil, welcher nicht in den Niederlanden geboren wurde. Ein Kind von Eltern, die beide zur zweiten Generation gehören, wird als autochthon bezeichnet. Ebenfalls als autochthon

werden Menschen bezeichnet, die im Ausland geboren, deren Eltern aber in den Niederlanden geboren wurden.

#### **2.7.4 Therapietreue**

Die Probanden notierten auf einem abgegebenen Kalender, wie viele Stunden/Minuten täglich okkludiert wurde. Die Therapietreue wurde folgendermaßen in Prozenten berechnet: Notierte Okklusionsdauer geteilt durch verschriebene Okklusionsdauer. Bei der Analyse wurde die Gruppe von Probanden mit einer Therapietreue von 50 % und mehr als ‚therapietreu‘ bezeichnet.

#### **2.7.5 Nebenwirkungen der Behandlung**

Bei jeder Kontrolle wurde der Proband und/ oder bei Minderjährigen die Eltern gefragt, ob Beschwerden durch das Tragen des Okklusionspflasters wie Hautirritationen, Doppelbilder, Kopfschmerzen oder unscharfes Sehen aufgetreten seien. Vorkommen und Häufigkeit wurden im Untersuchungsprotokoll notiert.

## **2.8 Statistische Analysen**

### **2.8.1 Beschreibende Statistik**

Alle Visuswerte wurden in logMAR erhoben. Alle ermittelten Intervalldaten (Visus, Refraktionswerte, Okklusionsdauer, Therapietreue und Alter) waren nicht normal verteilt. Mit beschreibender Statistik wurden der Median und gegebenenfalls der Interquartilsabstand (IQR) ermittelt. Beim Hauptzielkriterium Visusverbesserung und Nebenzielkriterium refraktive Adaptation wurden die Visuswerte und der IQR auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Alle anderen Werte wurden auf 1 Stelle nach dem Komma gerundet.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewählt, gegebenenfalls wurde das 95 % Konfidenzintervall (KI) ermittelt und auf 3 Stellen nach dem Komma gerundet. Alle p-Werte waren zweiseitig und wurden auf 3 Stellen nach dem Komma gerundet.

### **2.8.2 Nicht-parametrische Tests**

Das Hauptzielkriterium ‚Visus‘ beziehungsweise ‚Visusverbesserung‘ war linksschief. Es wurden daher nicht-parametrische Tests für die statistische Analyse durchgeführt.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde angewendet, um die Signifikanz der Visusverbesserung nach refraktiver Adaptation und nach Okklusion zu berechnen sowie die Stabilität des Visus (Ende Okklusion bis 9 Monate nach Okklusion).

Der Friedman-Test wurde durchgeführt, um die Signifikanz der Visusverbesserung bei Start, am Ende und 9 Monate nach Ende der Okklusion, sowie während der refraktiven Adaptation zu berechnen.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde angewendet, um die Visusverbesserung bei Variablen mit 3 oder mehr Kategorien (Diagnose Amblyopie) zu vergleichen. Bei Gruppen mit 2 Kategorien (Altersgruppen, Therapietreue, Fixation) wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Alter, Therapietreue und Visus wurden

arithmetisch aufgeteilt in jeweils 2 Gruppen, Alter  $12 < 26$  bzw.  $26-40$  Jahre, Therapietreue  $0 < 50$  bzw.  $50 - 100$  Prozent und Visus  $0,0 < 0,6$  logMAR bzw.  $0,6 - 1,0$  logMAR. Der Kruskal-Wallis-Test wurde angewendet, um den Einfluss von sozioökonomischen Faktoren, nominalen Daten mit 3 oder mehr Kategorien (Ethnizität) auf die Visusverbesserung und die Therapietreue zu berechnen.

Spearman rho Korrelation wurde durchgeführt, um den Einfluss der klinischen Faktoren (Intervalldaten) auf die Therapietreue und die Visusverbesserung (abhängige Variablen, Intervalldaten, nicht normal verteilt) zu testen.

### **2.8.3 Sozialpsychologischer Fragebogen**

Zur Analyse des Fragebogens wurde eine Reliabilitätsanalyse durchgeführt. Das Maß der internen Konsistenz der Skala wurde mit Cronbachs Alpha bestimmt. Alle Items mit geringer Trennschärfe, d.h. mit einem Wert  $\alpha < 0,2$ , wurden entfernt und der Reliabilitätskoeffizient neu berechnet.

Von allen sieben Skalen wurden Mittelwerte und Standarddeviation der Items ermittelt.

Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Prädiktoren für die Visusverbesserung und die Therapietreue zu bestimmen (abhängige Variablen). Die unabhängigen sozialpsychologischen Variablen waren ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘, ‚Schweregrad der Erkrankung‘, ‚Disstress‘, ‚Stigma‘, ‚Beeinträchtigung im Alltag‘, ‚Vulnerabilität‘ und ‚Wirksamkeitserwartung‘ (als Intervalldaten analysiert). Im Weiteren wurde untersucht (SPSS-Makro PROCESS, Hayes 2013), ob der Zusammenhang zwischen Therapietreue (unabhängige Variable X) und Visusverbesserung (abhängige Variable Y) durch die Skala ‚Stigma‘ vermittelt wird (Mediator M). Mittels Moderatoranalyse wurde getestet, ob der Zusammenhang zwischen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ (unabhängige Variable X) und Therapietreue (abhängige Variable Y) und ‚Stigma‘ moderiert wird (Moderatorvariable M). Vor der Analyse wurden alle Variablen z-transformiert.

## **2.9 Ethik der Studie**

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (WMA-Generalversammlung im Oktober 2013, Brasilien) durchgeführt.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Studienpopulation**

Während der Rekrutierungszeit wurden 50 Patienten oder Begleitpersonen von Patienten gemeldet, die fraglich eine Amblyopie hatten und welche die Einschlusskriterien erfüllten. Davon waren 15 als Patienten in Behandlung und 35 waren Verwandte von Patienten. Von diesen 35 Personen waren 31 verwandt im ersten Grad, 3 verwandt im zweiten und 1 verwandt im dritten Grad mit den Patienten.

Alle Personen wurden persönlich oder telefonisch kontaktiert und über den Zweck der Studie informiert. Außerdem wurden alle mit dem Ziel der Diagnosestellung einer Amblyopie gemäß den Einschlusskriterien und zu einer ausführlichen Information über die Studie eingeladen. 38 von 50 Personen erschienen zur Voruntersuchung. 5 Personen erfüllten die Einschlusskriterien nicht. 1 Person entschied sich gegen eine Studienteilnahme. 32 Personen wurden inkludiert.

Bei 1 Proband mit Mikrostrabismus und Exophorie dekompenzierte nach Erhalt der Brillenkorrektur die latente Komponente und er hatte störende Doppelbilder, weshalb die Brillenkorrektur nicht getragen wurde. Der Proband wurde von der Studie ausgeschlossen.

4 Probanden sind bei der zweiten Kontrolle nach der Inkludierung und nach Verschreibung der optischen Korrektur nicht mehr erschienen. 2 Probanden sind nach Verschreibung der Teilzeitokklusion nicht mehr erschienen. Die Drop-out-Quote lag bei 22 %.

1 Proband wies nach der refraktiven Adaptationsphase, trotz hoher Anisometropie, keine Amblyopie mehr auf, weshalb keine Teilzeitokklusion verschrieben wurden. Von diesem Probanden wurden nur die Angaben des sozioökonomischen Fragebogens sowie die Visuswerte vor, bei Start und Ende der refraktiven Adaptation analysiert.

24 Probanden beendeten die Studie. Auf Abbildung 7 ist der Rekrutierungsprozess dargestellt.

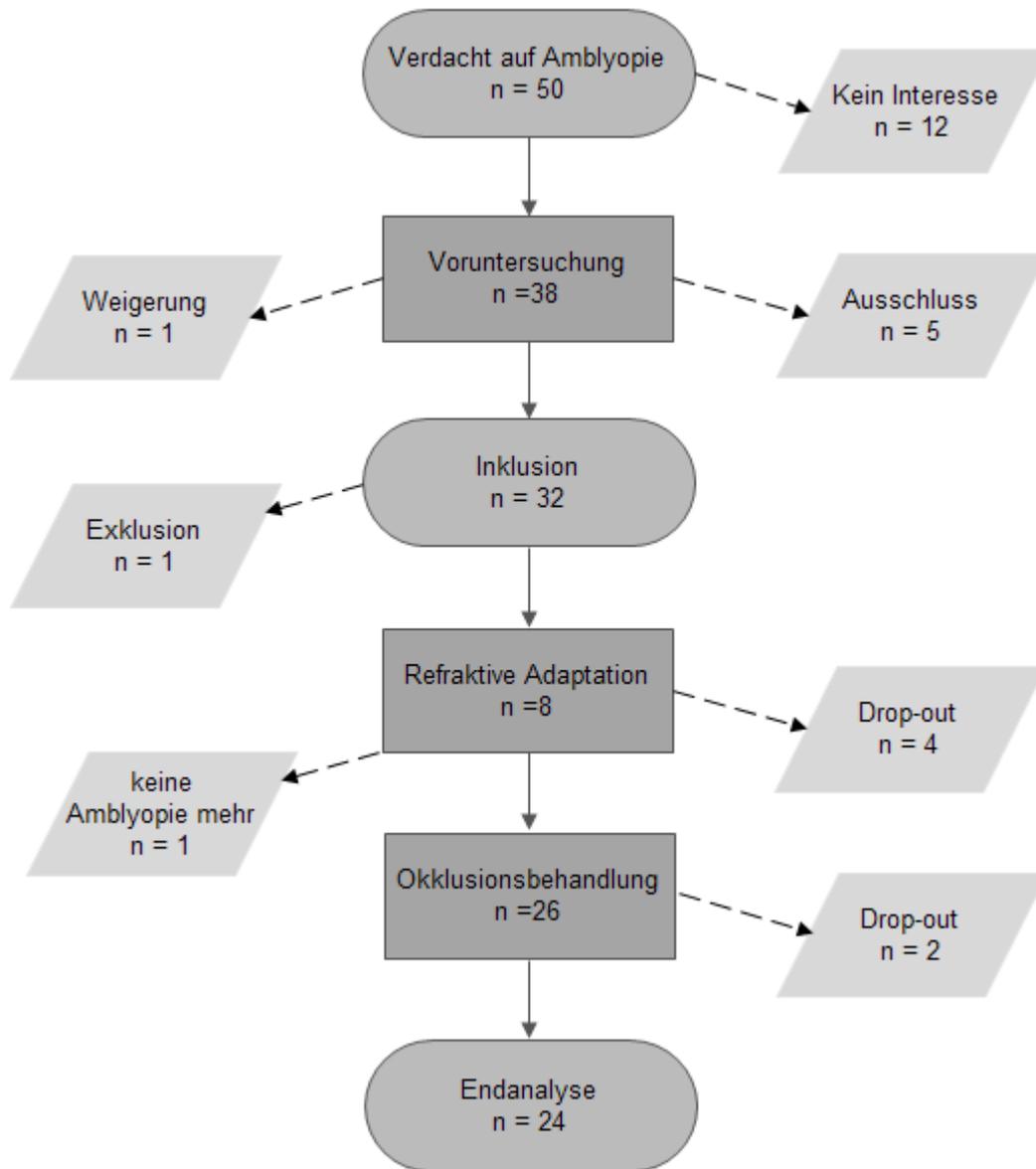


Abbildung 7: Rekrutierungsprozess

### **3.1.1 Nebenwirkungen**

Bei keinem der Probanden traten Hautirritationen oder Allergien durch das Tragen der Okklusion auf. Keiner der Probanden klagte nach Erhalt der optischen Korrektur über Kopfschmerzen, Fokusprobleme oder unscharfes Sehen. Bei 1 Proband dekompenzierte nach Erhalt der Brillenkorrektur die latente Komponente der Schielabweichung und er nahm störende Doppelbilder wahr.

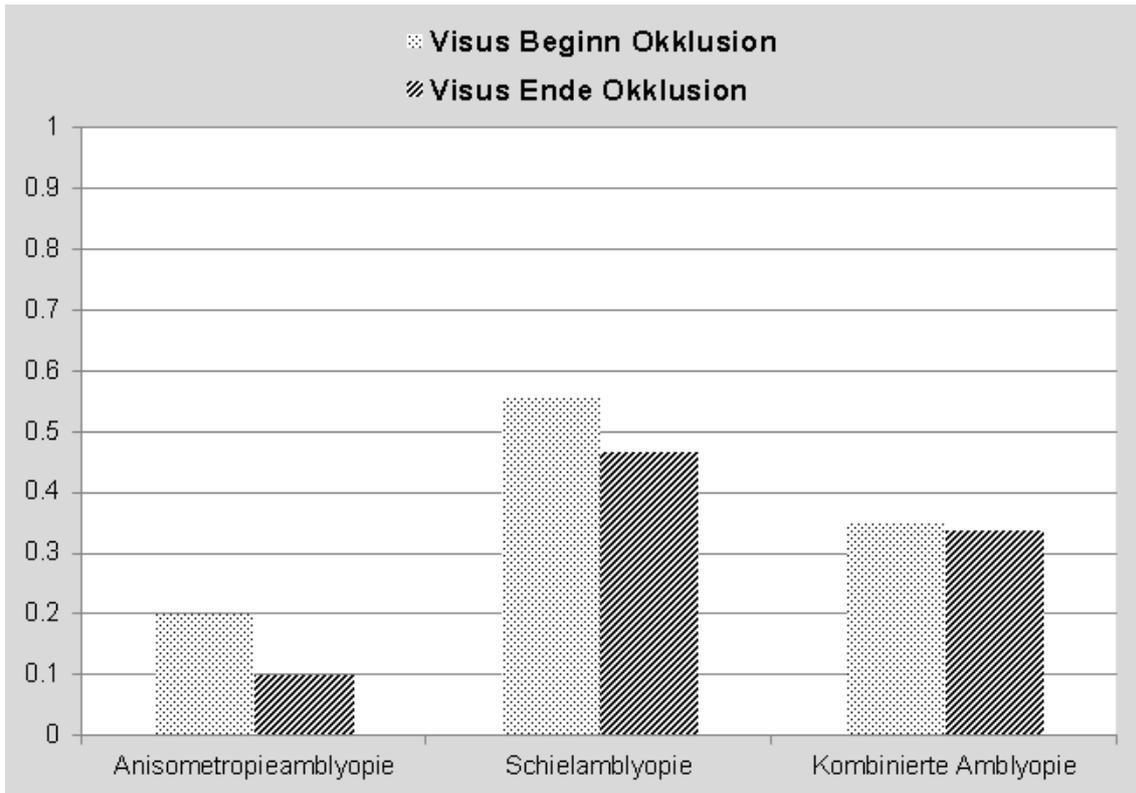
Während der Okklusionsbehandlung ist bei keinem Probanden Diplopie aufgetreten, auch nicht kurzfristig.

## **3.2 Hauptzielkriterien**

### **3.2.1 Visusverbesserung**

Bei 1 aus 25 Probanden bestand nach der refraktiven Adaptationsphase kein Visusunterschied mehr (Fern- und Nahvisus) und wurde nicht okkludiert. Die folgenden Daten beziehen sich auf die Analyse von 24 Probanden.

Der bestkorrigierte Visus des amblyopen Auges ( $n = 24$ ) nach refraktiver Adaptation betrug vor der Okklusion im Median 0,35 (IQR 0,50) logMAR und am Ende der Okklusionsbehandlung im Median 0,30 (IQR 0,40) logMAR, eine Visusverbesserung von 0,05 logMAR. In Diagramm 1 ist der Visus Beginn - Ende Okklusion per Diagnose Amblyopie dargestellt.



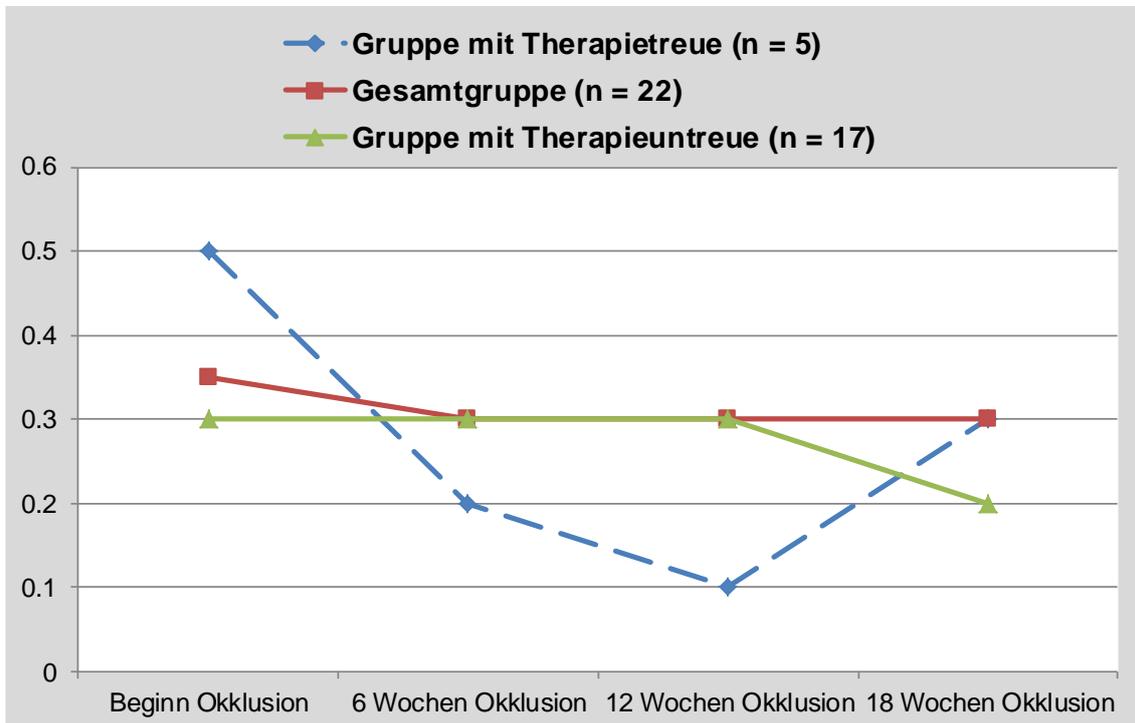
**Diagramm 1: Visus Beginn - Ende Okklusion (n = 24)**

**X-Achse: Diagnosen Amblyopie (Anisometropie, Strabismus, kombinierte Amblyopie), unterteilt nach Visus im Median zu Beginn der Okklusion (gepunktet) und Visus am Ende der Okklusion (gestreift). Y-Achse: Visus (Median) in logMAR. Probanden mit kombinierter Amblyopie hatten die geringste Visusverbesserung, Probanden mit Anisometropieamblyopie den größten Effekt.**

In der Gruppe von Probanden mit Therapietreue (n = 5) betrug der Visus vor der Okklusion im Median 0,50 (IQR 0,45) logMAR und am Ende der Behandlung im Median 0,30 (IQR 0,45) logMAR, eine Verbesserung von 0,2 logMAR (Diagramm 2). Der Visus des amblyopen Auges betrug in dieser Gruppe nach 6 Wochen Okklusion 0,20 logMAR (IQR 0,50), nach 12 Wochen Okklusion 0,10 (IQR 0,50) und am Ende der Okklusion, nach 18 Wochen, 0,30 logMAR (IQR 0,45). Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung war in der Gesamtgruppe (0,35 logMAR) besser als in der Gruppe mit Therapietreue (0,50 logMAR).

Probanden in der Gruppe mit Therapieuntreue (n = 17) hatten vor, nach 6 und 12 Wochen Okklusionsbehandlung einen Visus von 0,30 log MAR (IQR 0,50)

und nach 18 Wochen Okklusion einen Visus von 0,20 logMAR. Die Darstellung des Visusverlaufs ist in den 3 Gruppen Therapietreue in Diagramm 2 dargestellt.



**Diagramm 2: Visusverlauf vor, nach 6, 12 und 18 Wochen Okklusion in der Gruppe mit Therapietreue (n = 5), in der Gruppe mit Therapieuntreue (n = 17) und in der Gesamtgruppe (n = 22).**

X-Achse: Beginn, 6, 12 und 18 Wochen nach Okklusion. Y-Achse: Visus (Median) in logMAR. Die blaue Linie zeigt den Visusverlauf der Gruppe mit Therapietreue, die rote Linie den Visus der Gesamtgruppe und die grüne Linie den Visusverlauf in der Gruppe mit Therapieuntreue. Der größte Okklusionseffekt zeigte sich in der Gruppe mit Therapietreue nach 6 Wochen und der maximale Effekt nach 12 Okklusionsbehandlung. Im letzten Drittel der Behandlung verschlechterte sich der Visus wieder. Probanden in der Gruppe mit Therapieuntreue hatten nur im letzten Drittel der Behandlung eine geringe Visusverbesserung. In der Gesamtgruppe zeigt sich nach 6 Wochen Okklusion der maximale, gering ausgeprägte Effekt der Behandlung.

Die erzielte Visusverbesserung innerhalb der Gesamtgruppe (n = 24) von 0,05 logMAR im Median war statistisch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,004$ , 95 % KI 0,038 - 0,104). Die Visusverbesserung war statistisch nicht signifikant unterschiedlich in den 2 Altersgruppen ( $p = 0,190$ ).

Unterteilt in 2 Gruppen, war die Visusverbesserung signifikant besser ( $p = 0,013$ ) in der Gruppe 50 - 100 % Therapietreue (im Median 0,20 logMAR) als in der Gruppe 0 < 50 % Therapietreue (im Median 0 logMAR).

Der Nahvisus betrug bei Okklusionsbeginn im Median 0,4 (IQR 0,40) logMAR und am Ende im Median 0,3 (IQR 0,40) logMAR, das entspricht einer Verbesserung von 0,1 logMAR ( $p = 0,001$ , 95 % KI 0,054 - 0,133).

Der Anteil des korrigierten Visusdefizits (Median) betrug 0,0 (IQR 0,30) logMAR, d. h. das amblyope Defizit wurde um 0 % korrigiert.

### **3.2.2 Erfolgsrate (Responder)**

5 (21 %) von 24 Probanden hatten eine Visusverbesserung des amblyopen Auges von mindestens 2 logMAR am Ende der Okklusion.

## **3.3 Nebenzielkriterien**

### **3.3.1 Basischarakteristika**

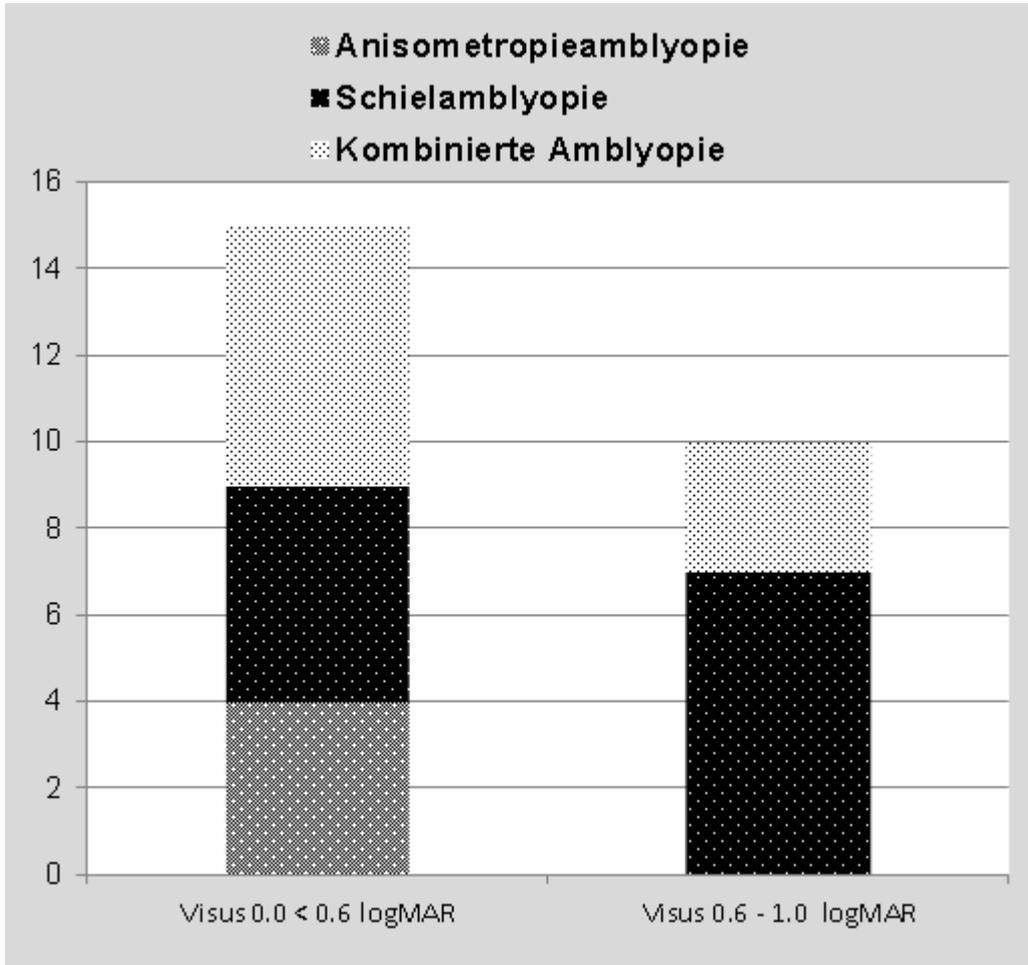
#### **3.3.1.1 Unkorrigierter Visus**

Der unkorrigierte Visus des amblyopen Auges betrug in der Gesamtgruppe ( $n = 25$ ) im Median 0,7 (IQR 0,5) logMAR und 0,0 (IQR 0,2) logMAR am besseren Auge.

#### **3.3.1.2 Bestkorrigierter Visus**

In der Gesamtgruppe ( $n = 25$ ) betrug der bestkorrigierte Visus des amblyopen Auges 0,35 (IQR 0,5) logMAR. Bei Schielamblyopien betrug der Visus 0,6 (IQR 0,3) logMAR, bei Anisotropieamblyopien 0,2 (IQR 0,1) logMAR und bei kombinierter Amblyopie 0,3 (IQR 0,4) logMAR (Diagramm 3).

Der Visus bei Beginn der Okklusion war stark positiv korreliert mit dem Visus am Ende der Okklusion ( $r = 0,942$ ,  $p < 0,001$ ).



**Diagramm 3: Verteilung in 2 Visusgruppen nach Diagnose der Amblyopie**

**X-Achse:** Gesamtgruppe ( $n = 25$ ) mit bestkorrigiertem Visus vor Beginn der refraktiven Adaptation und Okklusion. Zwei Visusgruppen, Visus (Median)  $0,0 < 0,6$  logMAR und  $0,6-1,0$  logMAR, drei Gruppen Diagnose Amblyopie (Strabismus, Anisometropie und kombiniert). **Y-Achse:** Anzahl Probanden. In der Gruppe mit dem schlechteren Visus hatten die meisten Probanden eine Schielamblyopie, Anisometropieamblyopien kamen in dieser Gruppe nicht vor (Balken rechts).

### 3.3.1.3 Verordnung optische Korrektur

4 von 25 Probanden hatten keine verschreibungsbedürftige Refraktionsanomalie. 9 Probanden trugen eine optische Korrektur (8 trugen Brillen und 1 Kontaktlinsen). 6 Korrekturen waren korrekt. 11 Probanden waren optisch nicht korrigiert. 15 Probanden erhielten eine neue oder angepasste Korrektur, 9 Brillen und 6 Kontaktlinsen. 6 Probanden, bei denen eine Kontaktlinse verschrieben wurde, hatten eine Anisometropie von 3,2 D, die Zylinderkorrektur betrug 3 D. Ein Überblick der Verschreibung der optischen Korrektur ist in Abbildung 8 dargestellt.

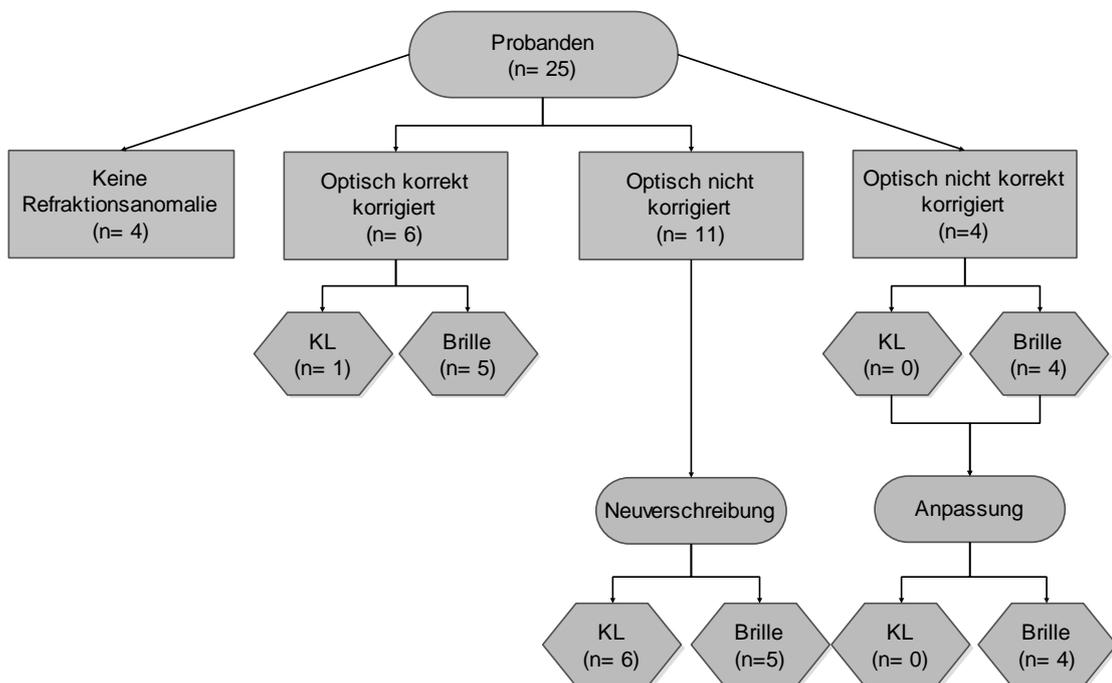


Abbildung 8: Verschreibung der optischen Korrektur

In der Gesamtgruppe (n = 25) hatten 4 Probanden keine Refraktionsanomalie und bei 6 Probanden war der Refraktionsfehler optisch korrekt korrigiert. Bei insgesamt 15 Probanden war der Refraktionsfehler gar nicht (n = 11) oder nicht korrekt (n = 4) korrigiert. Bei 15 Probanden wurden die bestehende Korrektur angepasst oder neu verschrieben, 9 Probanden wählten eine Brillenkorrektur und 6 Probanden eine Kontaktlinsenkorrektur (KL).

### 3.3.1.4 Refraktionsfehler

In der Gesamtgruppe (n = 25) betrug das sphärische Äquivalent des amblyopen Auges im Median 2,3 (IQR 3.6). Die Anisometropie betrug im Median 0,8 (IQR 2.7) D. Bei 11 von 25 Probanden lag eine Anisometropie (44 %) vor. Eine Aufstellung der Refraktionsfehler ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Typ und Größe der Refraktionsfehler der Probanden

Refraktionsfehler, nach Diagnose Amblyopie, sphärischer Abweichung und zylindrischer Abweichung in Dioptrie (D), Achsenlage des Zylinders (horizontal, vertikal, schräg), sphärischem Äquivalent (SÄ) und Anisometropie in Dioptrie. Minusvorzeichen (-) zeigen eine myope Korrektur auf, Plusvorzeichen (+) eine hypermetropische Korrektur. In der Spalte ‚Anisometropie‘ sind alle Werte > 1,0 D fett gedruckt.

Refraktionsfehler amblyopes Auge						
Proband	Diagnose Amblyopie	Sphäre	Zylinder	Achsenlage	Sphärisches Äquivalent (SÄ)	Anisometropie (D)
1	Kombiniert	-2,25			-2,12	<b>2,8</b>
2	Anisometropie	+2,25			2,25	<b>1,8</b>
3	Strabismus	+1,0	0,75	horizontal	0,63	0,3
4	Kombiniert	+4,0			-4,0	<b>3,0</b>
5	Strabismus	+4,25	4,5	horizontal	2,0	0
6	Kombiniert	+3,75	0,75	horizontal	3,38	<b>3,1</b>
7	Strabismus	+2,0			2	0
8	Strabismus	-0,75			-0,75	0,6
9	Kombiniert	-5,25	5,0	horizontal	-7,75	<b>7,9</b>
10	Strabismus	+7,5			7,5	0,8
11	Kombiniert	-13	3,0	horizontal	-14,5	<b>14,5</b>
12	Kombiniert	+3,5			3,5	<b>3,1</b>
13	Kombiniert	+3,75			3,75	<b>3,3</b>
14	Anisometropie	+4,0			4,0	<b>3,0</b>
15	Strabismus	-4,0	0,75	horizontal	-4,37	0,6
16	Strabismus	+4,25	0,5	horizontal	4,0	0,3
17	Kombiniert	+3,0	1,25	schräg	2,37	<b>2,2</b>
18	Strabismus	-0,25	0,75	vertikal	-0,72	0,5
19	Strabismus	+1,0			1,0	0,8
20	Kombiniert	+0,75			1,0	0,1
21	Anisometropie	+2,25	1,5	horizontal	1,5	<b>2,6</b>
22	Strabismus	+2,25	0,5	horizontal	2,0	0,5
23	Strabismus	+4,75	0,75	horizontal	4,42	0,3
24	Strabismus	+0,75			0,75	0,3
25	Anisometropie	+2,75	4,5	horizontal	0,5	0,4

### **3.3.1.5 Diagnosen Amblyopie und Strabismus**

12 Probanden (48 %) hatten eine Schielamblyopie, 4 hatten eine Anisometropieamblyopie (16 %) und 9 Probanden hatten eine kombinierte Amblyopie (36 %).

Bei 21 Probanden lag ein Strabismus vor, bei 19 Probanden lag ein Mikrostrabismus und bei 2 eine frühkindliche Esotropie vor. 4 (80 %) von 5 Probanden in der Gruppe mit Therapietreue hatten eine Schielamblyopie und 1 Proband (20 %) eine Anisometropieamblyopie.

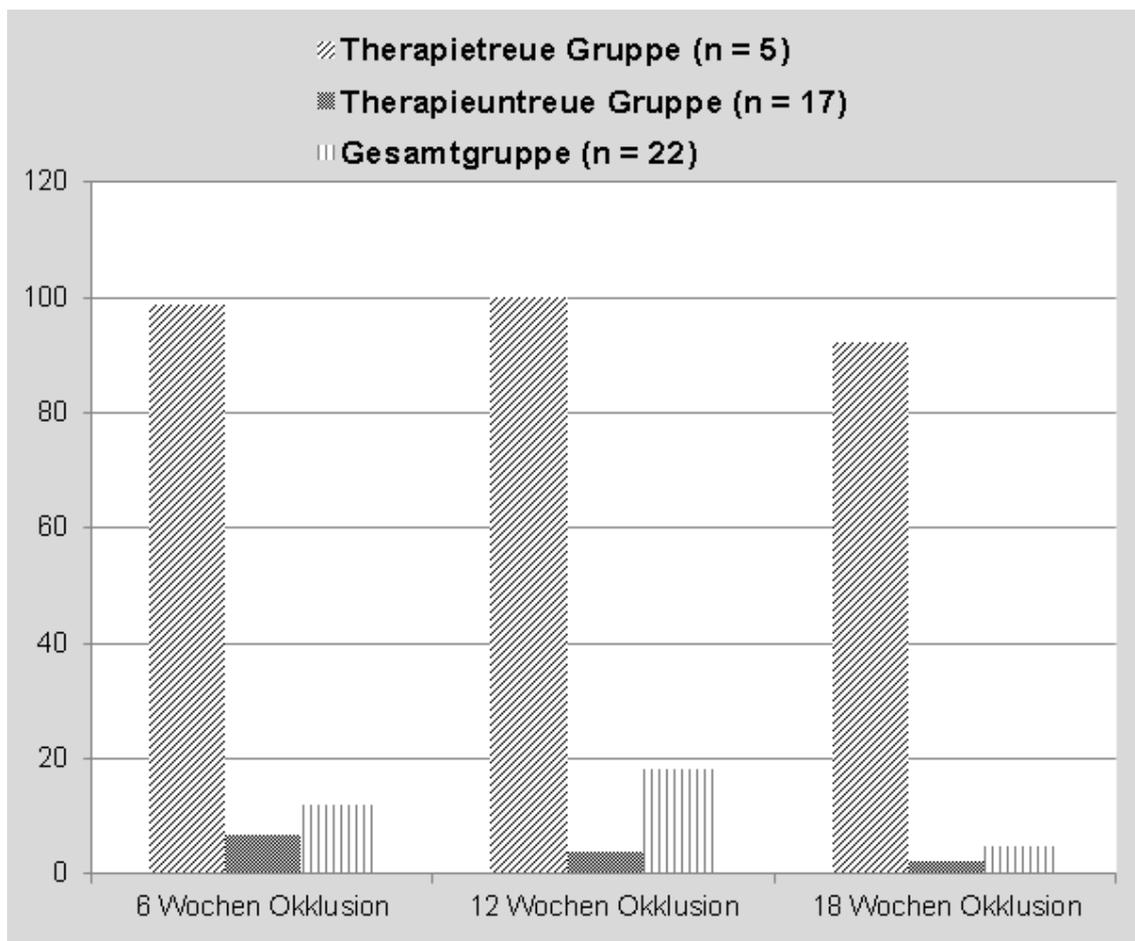
### **3.3.1.6 Therapietreue**

Die Probanden sollten das bessere Auge 3 Stunden pro Tag okkludieren, was 126 Okklusionsstunden pro 6 Wochenintervall entspricht. Von den 25 Probanden mussten 24 Probanden okkludieren, von diesen 24 Probanden füllten 22 Probanden den Kalender aus. Die folgenden Daten beziehen sich auf diese 22 Probanden.

Die tatsächliche Okklusionszeit betrug nach 6 Wochen Okklusion im Median 15,3 (IQR 50), nach 12 Wochen Okklusion im Median 23 (IQR 43) und nach 18 Wochen Okklusion im Median 6 (IQR 50) Stunden. Dies entspricht einer Okklusionsdauer von täglich 15 Minuten in den ersten 6 Wochen Okklusion, 30 Minuten zwischen 6 und 12 Wochen Okklusion und 6 Minuten zwischen 12 und 18 Wochen Okklusion. Dies entspricht einer Therapietreue von im Median 12 (IQR 48) % in den ersten 6 Wochen, 18 (IQR 52) % nach 12 Wochen und 5 (IQR 40) % nach 18 Wochen. Die Therapietreue innerhalb der 18-wöchigen Okklusionsperiode betrug im Median 17 (IQR 38) %. Wenn man das Ausmaß der Therapietreue in 2 Gruppen aufteilte, hatten 17 (68 %) von 22 Probanden weniger als 50 % Therapietreue und 5 (20 %) 50 % und mehr Therapietreue.

Die tatsächliche Okklusionszeit in der Gruppe mit Therapietreue (n = 5) betrug in den ersten 6 Wochen Okklusion im Median 125 (IQR 42) Stunden, nach 12 Wochen im Median 126 (IQR 40) Stunden und nach 18 Wochen Okklusion im Median 116 (IQR 40) Stunden. Dies entspricht einer Okklusionsdauer von

täglich 3 Stunden in den ersten 12 Wochen und 2,8 Stunden zwischen 12 und 18 Wochen Okklusion. Die Therapietreue betrug im Median 99 (IQR 33,1) % in den ersten 6 Wochen, 100 % (IQR 32) % nach 12 Wochen und 92 (IQR 32) % nach 18 Wochen Okklusion. Die Therapietreue innerhalb der 18-wöchigen Okklusionsperiode betrug im Median 99 (IQR 31) %. In Diagramm 4 ist das Ausmaß der Therapietreue während der Okklusionsperiode dargestellt.



**Diagramm 4: Therapietreue in Prozenten in der therapietreuen Gruppe (n = 5), in der Gesamtgruppe (n = 22) und in der therapieuntreuen Gruppe (n = 17).**

X-Achse: 6, 12 und 18 Wochen Okklusionsbehandlung. Y-Achse: Therapietreue in Prozenten. Der quergestreifte Balken stellt die Therapietreue Gruppe, der graue Balken die Therapieuntreue Gruppe und der längsgestreifte Balken die Therapietreue der Gesamtgruppe dar.

Die Therapietreue war schwach positiv korreliert mit dem Visus bei Beginn der Okklusion ( $r = 0,252$ ,  $p = 0,258$ ), schwach negativ korreliert mit dem Beschäftigungsgrad ( $r = -0,282$ ,  $p = 0,308$ ) und sehr schwach negativ korreliert mit dem Alter der Probanden ( $r = -0,098$ ,  $p = 0,666$ ).

Die Therapietreue war statistisch signifikant unterschiedlich in den zwei Gruppen Ethnizität allochthon und autochthon ( $p = 0,022$ ). Allochthone Probanden okkludierten schlechter. Das Ausmaß der Therapietreue war statistisch nicht signifikant unterschiedlich in den zwei Alters- ( $p = 0,336$ ) und Visusgruppen ( $p = 0,267$ ).

### **3.3.2 Rezidivquote**

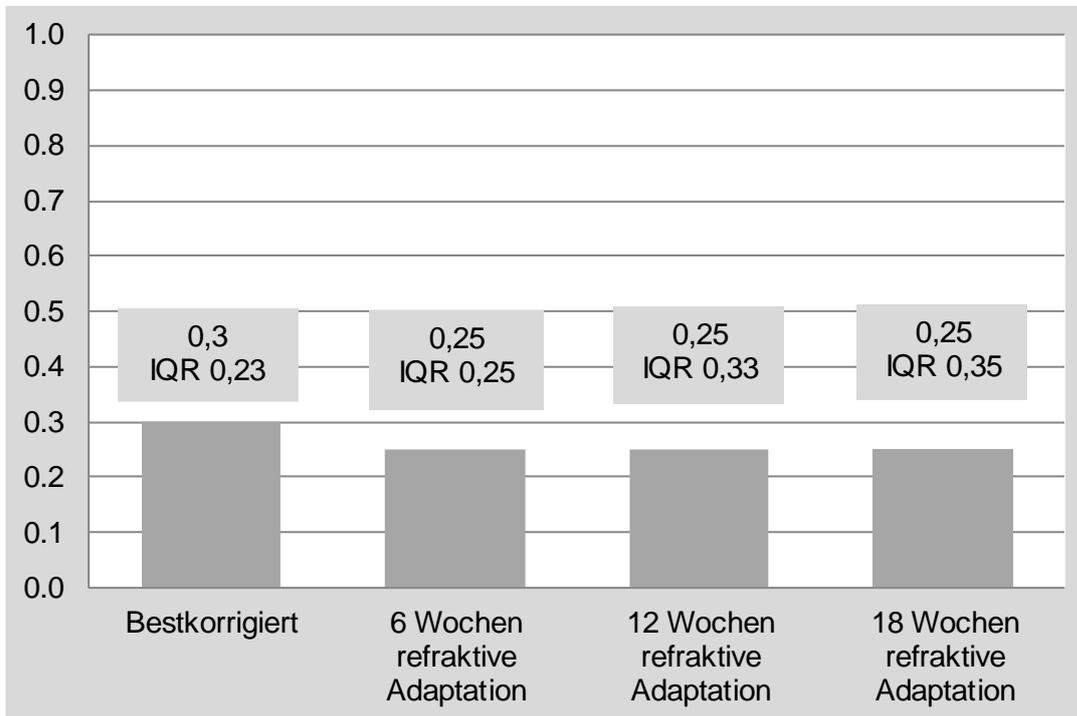
Der erzielte Visusverbesserung nach der Okklusionsbehandlung ( $n = 24$ ) hatte sich 9 Monate nach Ende der Okklusionsbehandlung nicht signifikant verschlechtert ( $p = 0,157$ ). Der Visus der 5 ‚Responder‘ betrug am Ende der Okklusion und 9 Monate nach Ende der Okklusion im Median 0,2 logMAR ( $p = 0,317$ ), d. h. die Rezidivquote war null.

### **3.3.3 Refraktive Adaptation**

8 von 25 Probanden (Gesamtgruppe) wurden im Rahmen der refraktiven Adaptation 6, 12 und 18 Wochen nach Erhalt der Brille oder Kontaktlinsen untersucht. Der Visus des amblyopen Auges betrug, direkt nach Erhalt der optischen Korrektur, im Median 0,3 (IQR 0,23) logMAR und am Ende der refraktiven Adaptation, nach 18 Wochen, 0,25 (IQR 0,35) logMAR ( $p = 0,140$ ). 1 von 25 Probanden hatte am Ende der Phase der refraktiven Adaptation keinen Visusunterschied mehr und wurde nicht okkludiert (Diagramm 5)

Nebst der refraktiven Adaptation wurde auch der optische Effekt, direkt nach Auf- oder Einsetzen der Korrektur, berechnet. Probanden, denen eine optische Korrektur verschrieben oder die bestehende verändert wurde, hatten nach

Erhalt eine signifikante Visusverbesserung von 0,25 IQR 0,25 logMAR ( $p = 0,006$ ).



**Diagramm 5: Bestkorrigierter Visus des amblyopen Auges und im Verlauf der refraktiven Adaptation (n = 8)**

X-Achse: Visus (Median) in logMAR bei Beginn, 6, 12 und 18 Wochen nach Erhalt der optischen Korrektur. Y-Achse Visus in logMAR. Der größte Effekt wurde nach 6 Wochen gemessen.

Eine Übersicht des Visus vom Beginn bis Ende der Studie ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

**Tabelle 2: Visusübersicht**

<b>Refraktionsfehler amblyopes Auge</b>						
<b>Proband</b>	<b>Diagnose Amblyopie</b>	<b>Sphäre</b>	<b>Zylinder</b>	<b>Achsenlage</b>	<b>Sphärisches Äquivalent (SA)</b>	<b>Anisometropie (&gt; 1,0 D)</b>
1	Kombiniert	-2,25			-2,12	<b>2,8</b>
2	Anisometropie	+2,25			2,25	<b>1,8</b>
3	Strabismus	+1,0	0,75	horizontal	0,63	0,3
4	Kombiniert	+4,0			-4,0	<b>3,0</b>
5	Strabismus	+4,25	4,5	horizontal	2,0	0
6	Kombiniert	+3,75	0,75	horizontal	3,38	<b>3,1</b>
7	Strabismus	+2,0			2	0
8	Strabismus	-0,75			-0,75	0,6
9	Kombiniert	-5,25	5,0	horizontal	-7,75	<b>7,9</b>
10	Strabismus	+7,5			7,5	0,8
11	Kombiniert	-13	3,0	horizontal	-14,5	<b>14,5</b>
12	Kombiniert	+3,5			3,5	<b>3,1</b>
13	Kombiniert	+3,75			3,75	<b>3,3</b>
14	Anisometropie	+4,0			4,0	<b>3,0</b>
15	Strabismus	-4,0	0,75	horizontal	-4,37	0,6
16	Strabismus	+4,25	0,5	horizontal	4,0	0,3
17	Kombiniert	+3,0	1,25	schräg	2,37	<b>2,2</b>
18	Strabismus	-0,25	0,75	vertikal	-0,72	0,5
19	Strabismus	+1,0			1,0	0,8
20	Kombiniert	+0,75			1,0	0,1
21	Anisometropie	+2,25	1,5	horizontal	1,5	<b>2,6</b>
22	Strabismus	+2,25	0,5	horizontal	2,0	0,5
23	Strabismus	+4,75	0,75	horizontal	4,42	0,3
24	Strabismus	+0,75			0,75	0,3
25	Anisometropie	+2,75	4,5	horizontal	0,5	0,4

### **3.3.4 Sozioökonomischer und ethnischer Status**

#### **3.3.4.1 Geschlecht**

16 (64 %) Probanden waren weiblich, 9 (36 %) Probanden männlich.

#### **3.3.4.2 Alter**

Das Alter der Probanden betrug im Median 32,4 (IQR 19,2) Jahre. Aufgeteilt nach 2 Altersgruppen waren 8 Probanden zwischen  $12 < 26$  Jahren und 17 Probanden zwischen  $26 \leq 40$  Jahren. 7 Probanden waren unter 18 Jahren (nicht volljährig).

#### **3.3.4.3 Generationszugehörigkeit und Herkunftsland**

10 Probanden waren autochthon, 8 Probanden Ausländer der ersten Generation, 7 Probanden Ausländer der zweiten Generation.

Von den 8 Ausländern der ersten Generation stammten jeweils 2 aus der Türkei und Marokko, jeweils 1 Proband wurde in Ägypten, Sudan, Frankreich und der Dominikanischen Republik geboren (siehe Tabelle 3). 2 von 8 Probanden kamen vor dem 4. Lebensjahr in die Niederlanden, die restlichen waren zum Zeitpunkt der Immigration 14,5 (IQR 9,1) Jahre alt.

Von den 7 Ausländern der zweiten Generation stammten die Eltern von 4 Probanden aus Marokko, die übrigen aus Suriname, Irland, Indonesien und aus Pakistan.

**Tabelle 3: Geburts- und Herkunftsland der Probanden**

<b>Geburts- und Herkunftsland</b>				
<b>Geburtsland</b>	<b>Autochthon</b>	<b>Ausländer 1. Grades</b>	<b>Ausländer 2. Grades</b>	<b>Total</b>
Niederlande	9		7	16
Türkei	0	2	0	2
Marokko	0	2	0	2
Ägypten	0	1	0	1
Polen	1	0	0	1
Sudan	0	1	0	1
Frankreich	0	1	0	1
Dom. Republik	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>25</b>

#### **3.3.4.4 Familienmitglieder mit Amblyopie**

15 Probanden gaben an, dass kein Familienmitglied eine Amblyopie hatten. Bei 10 Probanden fanden sich Familienmitglieder mit vermuteter Amblyopie. Am häufigsten handelte es sich um die eigenen Kinder.

#### **3.3.4.5 Screening**

Von 25 Probanden gaben 14 (56 %) an, dass sie ein Amblyopie-Screening in der Kindheit hatten. 8 von 11 Probanden ohne Screening waren allochthon. Von den gescreenten Probanden waren 8 Ausländer der 1. Generation, 6 Probanden Ausländer der 2. Generation. 20 (80 %) von 25 Probanden gaben an, dass sie in der Vergangenheit durch eine Orthoptistin und/ oder Augenarzt

untersucht, aber nicht behandelt wurden. 2 der 5 Probanden, die nie durch eine Orthoptistin untersucht war, hatten ein Amblyopiescreening, wurden aber angeblich nicht weiter verwiesen.

### 3.3.4.6 Anzahl Kinder

18 Probanden hatten im Median 2 Kinder.

### 3.3.4.7 Beschäftigungsgrad

18 Probanden arbeiteten im Median 21 Stunden/ Woche (IQR 13). Allochthone Probanden arbeiteten 0 (IQR 25) Stunden, autochthone Probanden 24 (IQR 17). Beide Gruppen hatten dieselbe Verteilung des Geschlechts, 6 Frauen: 3 Männer. Eine Übersicht der demografischen Daten ist in Tabelle 4 gegeben.

**Tabelle 4: Übersicht demografische Daten**

	Median (IQR)	Anzahl (%)	
Geschlecht		9 (36) Frauen	16 (64) Männer
Alter/ Altersgruppen	32,4 (19,2)	12 < 26 8 (32)	26 ≤ 40 17 (68)
Beschäftigungsgrad	21 (13) Std/ Woche		
Screening Amblyopie		14 (56) ja	11 (44) nein
Konsultation Orthoptistin		20 (80) ja	5 (20) nein

### **3.3.5 Sozialpsychologischer Fragebogen**

Der sozialpsychologische Fragebogen wurde nur an erwachsene Probanden ( $\geq 18$  Jahre) abgegeben. Bei 24 von 25 Probanden wurde eine Okklusionsbehandlung durchgeführt, davon 17 Erwachsene. 13 (54 %) Probanden füllten den sozialpsychologischen Fragebogen aus. 4 Probanden weigerten sich, den Fragebogen auszufüllen, 2 von 3 Probanden stoppten direkt nach der Okklusionsbehandlung und wollten nicht mehr kontaktiert werden, 1 Proband konnte die Fragen nicht beantworten aufgrund fehlender Sprachkenntnisse und lehnte eine Übersetzung bzw. Erklärung der Fragen in seiner Landessprache ab.

Im Vergleich zur Gesamtgruppe ( $n = 25$ ) waren Probanden mit verwertbarem Fragebogen ( $n = 13$ ) häufiger autochthon 40 %, respektive 62 %. Der Visus bei Beginn der Okklusion war in beiden Gruppen gleich hoch (0,4 logMAR). Die Therapietreue betrug 29 %, respektive 34 %, und das Alter 28 Jahre, respektive 35 Jahre.

#### **3.3.5.1 Beschreibende Statistik**

Im Folgenden sind die Antworten auf die Fragen aufgelistet (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Psychosozialer Fragebogen**

	Stimmt nicht	Stimmt wenig	Stimmt mittelmäßig	Stimmt ziemlich	Stimmt sehr
1) Wenn ich ein Ziel habe, dann setze ich alles daran, um mein Ziel zu erreichen.	-	-	7,7% n = 1	61,5% n = 8	30,8% n = 4
2) Ich kann Probleme selber lösen.	7,7% n = 1	-	7,7% n = 1	61,5% n = 8	23,1% n = 3
3) Ich kann schwierige Situationen in meinem Leben meistern.	-	-	7,7% n = 1	46,2% n = 6	46,2% n = 6
4) Ich habe keine Mühe, einen Termin einzuhalten (z.B. beim Hausarzt).	-	-	-	38,5% n = 5	61,5% n = 8
5) Wenn mir der Hausarzt Medikamente verschreibt, dann habe ich Mühe, alle Medikamente bis zum Ende der Therapie nach Vorschrift einzunehmen.	38,5% n = 5	23,1% n = 3	30,8% n = 4	-	7,7% n = 1
6) Ich erwarte, dass ich mich an die Verschreibung der Pflasterbehandlung halten kann.	-	15,4% n = 2	53,8% n = 7	23,1% n = 3	7,7% n = 1
7) Ich werde mein Bestes geben, um mein Auge zu verbessern.	-	-	-	53,8% n = 7	46,2% n = 6
8) Es wird schwierig, das gute Auge jeden Tag 3 Stunden abzukleben.	-	-	7,7% n = 1	38,5% n = 5	53,8% n = 7
9) Ich Sorge mich um mein schwachsichtiges Auge.	-	30,8% n = 4	46,2% n = 6	15,4% n = 2	7,7% n = 1
10) Eine Schwachsichtigkeit ist eine ernste Abweichung.	7,7% n = 1	46,2% n = 6	15,4% n = 2	15,4% n = 2	15,4% n = 2

	Stimmt nicht	Stimmt wenig	Stimmt mittelmäßig	Stimmt ziemlich	Stimmt sehr
11) Ein Auge genügt mir um gut sehen zu können.	7,7% n = 1	30,8% n = 4	30,8% n = 4	30,8% n = 4	-
12) Im Alltag macht mir mein schwachichtiges Auge keine Mühe.	7,7% n = 1	23,1% n = 3	30,8% n = 4	30,8% n = 4	7,7% n = 1
13) Ich finde es ärgerlich, dass mein schwachichtiges Auge nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wurde.	-	7,7% n = 1	15,4% n = 2	30,8% n = 4	46,2% n = 6
14) Wegen meines schwachichtigen Auges habe ich Mühe beim Sporttreiben.	23,1% n = 3	53,8% n = 7	15,4% n = 2	7,7% n = 1	-
15) Wegen meines schwachichtigen Auges habe ich in der Schule/ während meiner Ausbildung/ in meinem Beruf schlechtere Leistungen.	30,8% n = 4	30,8% n = 4	23,1% n = 3	15,4% n = 2	-
16) Das Tragen des Pflasters irritiert mich.	7,7% n = 1	7,7% n = 1	30,8% n = 4	38,5% n = 5	15,4% n = 2
17) Meine Familie stört sich am Tragen des Pflasters.	7,7% n = 1	30,8% n = 4	30,8% n = 4	30,8% n = 4	-
18) Durch die Pflasterbehandlung sind Spannungen in meiner Familie entstanden.	38,5% n = 5	23,1% n = 3	30,8% n = 4	7,7% n = 1	-
19) Ich erhalte negative Reaktionen von Freunden, wenn ich das Pflaster trage.	23,1% n = 3	46,2% n = 6	23,1% n = 3	-	7,7% n = 1
20) Ich wage es nicht mit dem Pflaster einzukaufen oder die Kinder in die Schule zu bringen, weil ich negative Reaktionen von anderen Leuten fürchte.	7,7% n = 1	30,8% n = 4	15,4% n = 2	15,4% n = 2	15,4% n = 2

	Stimmt nicht	Stimmt wenig	Stimmt mittelmäßig	Stimmt ziemlich	Stimmt sehr
21) Es ärgert mich, wenn ich negative Reaktionen wegens des Pflastertragens erfahre.	15,4% n = 2	46,2% n = 6	15,4% n = 2	23,1% n = 3	-
22) Meine Familie stört sich daran, wie ich beim Pflastertragen aussehe.	53,8% n = 7	38,5% n = 5	7,7% n = 1	-	-
23) Das Tragen des Pflasters sorgt für mehr Probleme als die Schwachsichtigkeit selber.	15,4% n = 2	30,8% n = 4	30,8% n = 4	23,1% n = 3	-
24) In meiner Kultur ist das Tragen eines Augenpflasters nicht üblich.	53,8% n = 7	7,7% n = 1	30,8% n = 4	-	7,7% n = 1
25) In meiner Kultur sprechen wir im allgemeinen nicht offen über Krankheiten.	46,2% n = 6	23,1% n = 3	23,1% n = 3	-	7,7% n = 1
26) Wir sprechen zu Hause nicht über mein schwachsichtiges Auge.	30,8% n = 4	30,8% n = 4	15,4% n = 2	15,4% n = 2	7,7% n = 1
27) Ich erzähle niemandem, dass ich eine Zeitlang mein Auge abkleben muss.	46,2% n = 6	30,8% n = 4	15,4% n = 2	7,7% n = 1	-
28) Ich trage das Pflaster nur, wenn ich zu Hause bin.	30,8% n = 4	-	38,5% n = 5	15,4% n = 2	15,4% n = 2
29) Ich will nicht, dass andere Menschen merken, dass mein Auge eine Abweichung hat.	23,1% n = 3	46,2% n = 6	30,8% n = 4	-	-
30) Mit meinem schwachsichtigen Auge kann ich, wenn ich mein gutes Auge abklebe, nicht lesen.	7,7% n = 1	23,1% n = 3	15,4% n = 2	15,4% n = 2	15,4% n = 2

	Stimmt nicht	Stimmt wenig	Stimmt mittelmäßig	Stimmt ziemlich	Stimmt sehr
31) Mit meinem schwachsichtigen Auge kann ich, wenn ich mein gutes Auge abkebe, den Haushalt nicht versorgen.	15,4% n = 2	38,5% n = 5	23,1% n = 3	15,4% n = 2	7,7% n = 1
32) Ich kann mit meinem schwachsichtigen Auge, wenn ich mein gutes Auges abkebe, nicht fernsehen.	7,7% n = 1	53,8% n = 7	15,4% n = 2	7,7% n = 1	15,4% n = 2
33) Ich kann mit meinem schwachsichtigen Auge, wenn ich mein gutes Auge abkebe, nicht einkaufen.	-	30,8% n = 4	7,7% n = 1	46,2% n = 6	15,4% n = 2
34) Das Sehen auf dem schwachsichtigen Auge wird, wenn ich es jetzt nicht behandeln lasse, noch schlechter in der Zukunft.	-	15,4% n = 2	38,5% n = 5	15,4% n = 2	30,8% n = 4
35) Ich habe Angst, dass ich durch ein Unglück oder eine Augenerkrankung auf meinem einzig guten Auge schlechter sehen werde, sodass ich dann sehbehindert werde.	-	15,4% n = 2	-	46,2% n = 6	38,5% n = 5
36) Das Risiko, dass ich später auf beiden Augen schlecht sehe ist	sehr klein: -	klein: 23,1% n = 3	weder klein, noch groß: 84,6% n = 8	groß: 15,4% n = 2	sehr groß: -
37) Ich habe Angst, dass ich im Falle des Verlusts meines guten Auges wegen meinem eingeschränkten Sehvermögen im Alter auf die Hilfe meiner Familie/ andere Menschen angewiesen bin.	-	15,4% n = 2	30,8% n = 4	46,2% n = 6	7,7% n = 1
38) Mit meinem schwachsichtigen Auge ist das Risiko doppelt so gross, dass das Sehvermögen im Alter eingeschränkt sein wird (z.B. durch eine Augenerkrankung), wie bei Menschen mit 2 guten Augen.	-	30,8% n = 4	15,4% n = 2	46,2% n = 6	7,7% n = 1
39) Wenn ich wie abgesprochen 3 Stunden pro Tag abkebe, werde ich auf meinem schwachsichtigen Auge besser sehen können.	7,7% n = 1	7,7% n = 1	7,7% n = 1	38,5% n = 5	38,5% n = 5

	Stimmt nicht	Stimmt wenig	Stimmt mittelmäßig	Stimmt ziemlich	Stimmt sehr
40) Ich finde es wichtig, dass die Augen meiner Kinder in der Vorsorgeuntersuchung getestet werden.	-	-	-	46,2% n = 6	53,8% n = 7
41) Wenn ich meine Brille oder Kontaktlinse/ mein Pflaster trage wie verordnet, werde ich in der Zukunft besser sehen.	-	-	15,4% n = 2	53,8% n = 7	30,8% n = 4
42) Die Pflasterbehandlung ist eine effektive Methode zur Behandlung eines schwachsichtigen Auges.	-	-	23,1% n = 3	46,2% n = 6	30,8% n = 4
43) Durch die Pflasterbehandlung muss das schwachsichtige Auge mehr "arbeiten".	-	-	7,7% n = 1	38,8% n = 5	53,8% n = 7
44) Die Pflasterbehandlung hat keinen Einfluss auf meine Sehschärfe in der Zukunft.	7,7% n = 1	30,8% n = 4	38,5% n = 5	23,1% n = 3	-
45) Es ist wichtig, mich an die Verschreibung der Pflasterbehandlung zu halten, um die Sehschärfe zu verbessern.	-	-	7,7% n = 1	64,3% n = 9	23,1% n = 3

Von 45 Fragen wurden insgesamt 9 Fragen mit geringer Itemtrennschärfe ( $\alpha < 0,2$ ) ausgeschlossen. Die interne Konsistenz der sieben Skalen sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Cronbachs Alpha ( $\alpha$ ), Durchschnittswerte und Standarddeviationen der Skalen**

Cronbachs Alpha  $\alpha$  aller Items per Skala und nach Eliminierung von Items mit geringer Trennschärfe ( $\alpha < 0,2$ ). Die Skalen ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ und ‚Stigma‘ weisen die höchste interne Konsistenz auf ( $\alpha$ ) und ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und ‚Wirksamkeitserwartung‘ zeigen den höchsten Durchschnittswert an.

Skalen	$\alpha$	$\alpha$ korrigiert	Durchschnitt/ SD
Selbstwirksamkeitserwartung	0,312	0,732	4,4 $\pm$ 0,55
Schweregrad der Erkrankung	0,762	0,789	2,9 $\pm$ 1,03
Disstress	0,603	0,816	2,3 $\pm$ 0,96
Stigma	0,861	-	2,2 $\pm$ 1,2
Beeinträchtigung im Alltag	0,892	-	3,1 $\pm$ 1,28
Vulnerabilität	0,782		3,7 $\pm$ 0,91
Wirksamkeitserwartung	0,655	0,874	4,4 $\pm$ 0,73

### **3.3.6 Einfluss der klinischen, sozioökonomischen und sozialpsychologischen Faktoren auf den Behandlungserfolg**

#### **3.3.6.1 Klinische Faktoren**

Unterteilt in 2 Gruppen, war die Visusverbesserung signifikant besser ( $p=0,013$ ) in der Gruppe 50 -100 % Therapietreue (Median 0,2 logMAR) als in der Gruppe 0 < 50 % Therapietreue (Median 0 logMAR). Die Visusverbesserung

war statistisch nicht signifikant unterschiedlich bezüglich Fixation des amblyopen Auges ( $p = 0,793$ ) und der Diagnose der Amblyopie ( $p = 0,100$ ).

Die Visusverbesserung war stark positiv korreliert mit der Therapietreue ( $r = 0,667$ ,  $p = 0,001$ ), sehr schwach positiv korreliert mit dem Visus des amblyopen Auges bei Beginn der Okklusion ( $r = -0,147$ ,  $p = 0,494$ ) und dem sphärischen Äquivalent des amblyopen Auges ( $r = -0,145$ ,  $p = 0,499$ ) und sehr schwach negativ korreliert mit der Anisometropie ( $r = -0,232$ ,  $p = 0,275$ ). Die Korrelationen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7: Korrelationen der klinischen Faktoren und der Visusverbesserung**

**R = Korrelationskoeffizient, p-Wert < 0,05 statistisch signifikant\*. Die Therapietreue war stark positiv korreliert mit der Visusverbesserung.**

<b>Korrelationen Spearman's rho</b>	
	<b>Visusverbesserung</b>
<b>Therapietreue</b>	$r = 0,667$ $p = 0,001^*$
<b>Visus Beginn Okklusion</b>	$r = 0,147$ $p = 0,494$
<b>Anisometropie</b>	$r = -0,232$ $p = 0,275$
<b>Sphärisches Äquivalent</b>	$r = -0,145$ $p = 0,499$

### **3.3.6.2 Sozioökonomische Faktoren**

Die Visusverbesserung war sehr schwach negativ korreliert mit dem Alter der Probanden ( $r = -0,244$ ,  $p = 0,251$ ) und schwach positiv korreliert mit dem Beschäftigungsgrad der Probanden ( $r = -0,273$ ,  $p = 0,289$ ).

Die Therapietreue hingegen war statistisch signifikant unterschiedlich in den zwei Gruppen Ethnizität allochthon und autochthon ( $p = 0,022$ ). Allochthone Probanden okkludierten schlechter.

### **3.3.6.3 Sozialpsychologische Faktoren**

Die Skala ‚Vulnerabilität‘ war stark positiv korreliert mit der Visusverbesserung ( $r = 0,876$ ,  $p < 0,001$ ) und mit der Therapietreue ( $r = 0,656$ ,  $p = 0,015$ ). ‚Stigma‘ war stark negativ korreliert mit der Therapietreue ( $r = -0,713$ ,  $p = 0,006$ ). ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ war stark negativ und ‚Disstress‘ war schwach negativ korreliert ( $r = -0,567$ ,  $p = 0,043$ ) mit dem Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung ( $r = -0,794$ ,  $p = 0,001$ ). Die anderen Korrelationen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich von Null. Die Korrelationen der Skalen mit der Visusverbesserung, dem Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung und dem Grad der Therapietreue sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8: Korrelationen der Skalen mit der Visusverbesserung, dem Visus bei Beginn der Okklusion und der Therapietreue**

r = Korrelationskoeffizient, p-Wert < 0,05 statistisch signifikant\*

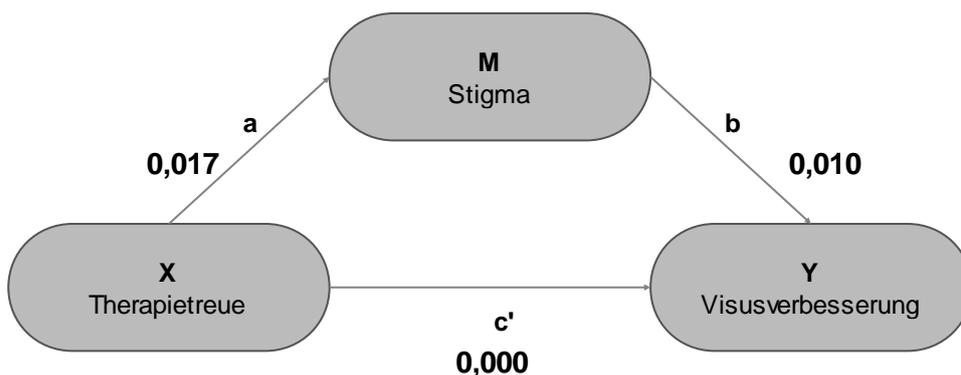
Skalen	Visusverbesserung	Visus Beginn Okklusion	Therapietreue
Selbstwirksamkeitserwartung	r = 0,452 p = 0,121	r = -0,269 p = 0,374	r = 0,456 p = 0,117
Schweregrad der Erkrankung	r = 0,400 p = 0,176	r = -0,171 p = 0,577	r = 0,240 p = 0,430
Disstress	r = -0,668 p = 0,824	r = -0,567 <b>p = 0,043*</b>	r = -0,103 p = 0,737
Stigma	r = -0,311 p = 0,300	r = -0,328 p = 0,274	r = -0,713 <b>p = 0,006*</b>
Beeinträchtigung im Alltag	r = -0,061 p = 0,843	r = -0,794 <b>p = 0,001*</b>	r = -0,074 p = 0,811
Vulnerabilität	r = 0,876 <b>p &lt; 0,001*</b>	r = -0,114 p = 0,710	r = 0,656 <b>p = 0,015*</b>
Wirksamkeitserwartung	r = 0,497 p = 0,084	r = 0,085 p = 0,783	r = 0,430 p = 0,143

Bei der Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Skala ‚Vulnerabilität‘ ( $\beta$  0,732,  $t = 3,560$ ,  $p = 0,004$ ) der wichtigste Prädiktor für die Visusverbesserung ist. ‚Vulnerabilität‘ erklärt 54 % der Varianz in Visusverbesserung ( $R^2 = 0,535$ ,  $F(1, 11) = 12,676$ ,  $p = 0,004$ ).

Die Skala ‚Stigma‘ konnte als wichtigster Prädiktor für die Therapietreue identifiziert werden ( $\beta = 0,657$ ,  $t = 2,889$ ,  $p = 0,015$ ). ‚Stigma‘ erklärt 43 % der Varianz ( $R^2 = 0,431$ ,  $F(1, 11) = 8,344$ ,  $p = 0,015$ ).

Es wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt und untersucht, ob der Zusammenhang zwischen Therapietreue (X) und Visusverbesserung (Y) möglicherweise durch die Skala ‚Stigma‘ (M) vermittelt wird.

Der Sobel-Z-Test ergab keinen signifikanten Effekt der Therapietreue über ‚Stigma‘ auf die Visusverbesserung,  $z = 0,146$ ,  $p = 0,884$ . Eine Bootstrap-Analyse mit  $m = 1000$  Ziehungen ergab ebenfalls keinen signifikanten indirekten Effekt, KI  $-0,001 - 0,003$ . Die Regressionskoeffizienten zwischen Therapietreue (X) und ‚Stigma‘ (M) betragen  $0,017$ ,  $p = 0,083$  (Pfad „a“), zwischen ‚Stigma‘ (M) und Visusverbesserung (Y)  $0,010$ ,  $p = 0,872$  (Pfad „b“) und zwischen Therapietreue (X) und Visusverbesserung (Y)  $0,000$ ,  $p = 0,640$  (Pfad c‘). Die Regressionskoeffizienten sind in Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9: Regressionskoeffizienten der Mediatoranalyse**

Pfad „a“ entspricht dem Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen X (Therapietreue) zur Mediatorvariablen (Stigma), Pfad „b“ dem Regressionskoeffizienten der Mediatorvariablen (Stigma) zur abhängigen Variablen Y (Visusverbesserung). Der direkte Effekt der Therapietreue auf die Visusverbesserung ist mit „c“ angegeben. Unter dem indirekten Effekt versteht man den Pfad von Therapietreue (X) auf Visusverbesserung (Y) via dem Mediator M.

Es wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Zusammenhang zwischen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und Therapietreue und von ‚Stigma‘ moderiert wird, das heißt, ob die Höhe des Zusammenhangs zwischen den beiden Variablen sich in Abhängigkeit der Ausprägung von der Variable ‚Stigma‘ (Moderatorvariable) verändert. Vor der Analyse wurden alle Variablen z-transformiert. Die unabhängige Variable (X) war ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und die abhängige Variable Therapietreue die abhängige Variable (Y). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Moderatoranalyse**

**b = Regressionskoeffizient, p-Wert, F (3,9) 7,45, p = 0,008, R<sup>2</sup> = 0,474**

<b>Prädiktor</b>	<b>b</b>	<b>p</b>
<b>Selbstwirksamkeitserwartung</b>	0,253	0,528
<b>Stigma</b>	0,519	0,076
<b>Interaktion</b>	0,082	0,781

Die Interaktion zwischen den Skalen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und ‚Stigma‘ war nicht signifikant (p = 0,781). Dies bedeutet, dass die Wirkung der unabhängigen Variablen X ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ nicht von der Moderatorvariable ‚Stigma‘ abhängt.

Eine Bootstrap-Analyse mit m = -1000 Ziehung war der Zusammenhang zwischen unabhängiger und abhängiger Variable nicht signifikant (p = 0,736). Das heißt, bei Probanden, die unterdurchschnittlich ‚Stigma‘ empfanden, gab es keinen Zusammenhang zwischen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und

Therapietreue. Weder bei einer durchschnittlichen Ausprägung ( $m = 0,000$ ) noch bei der überdurchschnittlichen Ausprägung der Moderatorvariablen ( $m = 1000$ ) gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und Therapietreue ( $p = 0,528$ , bzw.  $p = 0,490$ ).

### 3.4 Ergebnisse der Hypothesentestung

$H_1$ : Okklusionsbehandlung verbessert den Visus von amblyopen Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr um mindestens 2 logMAR Visuszeilen.

$H_{01}$ : Okklusionsbehandlung verbessert den Visus von amblyopen Probanden zwischen dem 12. und 40. Lebensjahr um weniger als 2 logMAR Visuszeilen.

Die Nullhypothese wird nicht verworfen. Die erzielte Visusverbesserung betrug 0,05 logMAR ( $p = 0,004$ ).

$H_2$ : Der verbesserte Visus des amblyopen Auges wird 9 Monate nach Beendigung der Okklusionsbehandlung um weniger als 2 logMAR Zeilen abnehmen.

$H_{02}$ : Der verbesserte Visus des amblyopen Auges wird 9 Monate nach Beendigung der Okklusionsbehandlung um mindestens 2 logMAR Zeilen abnehmen.

Die Nullhypothese wird verworfen. Der Visus des amblyopen Auges war am Ende der Okklusion und 9 Monate nach Ende der Okklusion statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,157$ ).

$H_3$ : Durch die 18-wöchige Adaptationszeit an die optische Korrektur verbessert sich der Visus des amblyopen Auges um mindestens 2 logMAR Zeilen.

*H<sub>03</sub>*: Durch die 18-wöchige Adaptationszeit an die optische Korrektur verbessert sich der Visus des amblyopen Auges um weniger als 2 logMAR Zeilen.

Die Nullhypothese wird nicht verworfen. Der Visus hat sich im Median nur um 0,05 logMAR verbessert ( $p = 0,140$ ).

Klinische Studien haben gezeigt, dass der Behandlungserfolg (= Visusverbesserung) vom Grad der Therapietreue abhängt.

*H<sub>4</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Therapietreue und Visusverbesserung.

*H<sub>04</sub>*: Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Therapietreue und Visusverbesserung.

Die Nullhypothese wird verworfen. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation ( $r = 0,667$ ,  $p = 0,001$ ). Je besser die Therapietreue, desto größer der Behandlungserfolg.

*H<sub>5</sub>*: Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und der Therapietreue.

*H<sub>05</sub>*: Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und der Therapietreue.

Die Nullhypothese wird nicht verworfen. Die Korrelation war statistisch nicht signifikant von Null unterschiedlich ( $r = 0,456$ ,  $p = 0,117$ ). Das Ausmaß an subjektiver Selbstwirksamkeitserwartung beeinflusst den Grad der Therapietreue nicht.

*H<sub>6</sub>*: Die Skala ‚Vulnerabilität‘ ist ein Prädiktor für Therapietreue.

*H<sub>06</sub>*: Die Skala ‚Vulnerabilität‘ ist kein Prädiktor für Therapietreue.

Die Nullhypothese wird nicht verworfen. Bei der Regressionsanalyse zeigte sich, dass ‚Vulnerabilität‘ kein wichtiger Prädiktor für die Therapietreue ist ( $p = 0,758$ ).

$H_7$ : Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Stigma‘ und Therapietreue.

$H_{07}$ : Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Stigma‘ und Therapietreue.

Die Nullhypothese wird verworfen. Die Korrelation war statistisch signifikant von Null unterschiedlich ( $r = -0,713$ ,  $p = 0,006$ ). Je mehr ‚Stigma‘ empfunden wird während der Okklusionsbehandlung, desto schlechter die Therapietreue.

$H_8$ : Die Therapietreue ist bei allochthonen Probanden statistisch signifikant schlechter als bei autochthonen Probanden.

$H_{08}$ : Die Therapietreue ist bei allochthonen und autochthonen Probanden statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Nullhypothese wird verworfen. Allochthone Probanden okkludierten signifikant schlechter als autochthone Probanden ( $p = 0,022$ ).

$H_9$ : Es besteht statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Disstress‘ und der Therapietreue.

$H_{09}$ : Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Skala ‚Disstress‘ und der Therapietreue.

Die Nullhypothese wird nicht verworfen. Die Korrelation war statistisch nicht signifikant unterschiedlich von Null ( $r = -0,103$ ,  $p = 0,737$ ). Disstress bei der

Behandlung wirkt sich nicht negativ auf die Therapietreue während der Behandlung auf.

*H<sub>10</sub>*: Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung weist eine statistisch signifikante Korrelation mit der Skala ‚Beinträchtigung im Alltag‘ auf.

*H<sub>010</sub>*: Der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung weist keine statistisch signifikante Korrelation mit der Skala ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ auf.

Die Nullhypothese wird verworfen. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation ( $r = -0,794$ ,  $p = 0,001$ ). Je schlechter der Visus des amblyopen Auges bei Beginn der Okklusionsbehandlung ist, desto stärker wird die Beeinträchtigung des Alltags während der Okklusionsperiode empfunden.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Hauptzielkriterien

Die durch Okklusion erzielte Visusverbesserung ist statistisch signifikant unterschiedlich, aber klinisch nicht relevant. Als relevante Visusverbesserung und ‚Responder‘ hatten wir, anlehnend an andere Studien (Rosser et al. 2003, Stewart et al. 2004b), eine Visusverbesserung von mindestens 2 logMAR Zeilen definiert.

In der Gruppe der Probanden mit Therapietreue hingegen liegt die erzielte Visusverbesserung mit 0,2 logMAR über dem Bereich der Test-Retest-Variabilität beim EDTRS Visustest bei Erwachsenen von  $\pm 0,1$  logMAR (Laidlaw et al. 2008, Rosser et al. 2003, Siderov und Tiu 1999). Alle Probanden wurden unter denselben Umständen (Orthoptistin, Untersuchungszimmer, Visustest, Beleuchtung) untersucht. Eine mögliche Variabilität des Untersuchers und der Testverfahren konnte dadurch minimiert werden.

Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der Probanden mit Therapietreue zeigte sich die maximale Visusverbesserung nach 6 bzw. 12 Wochen Okklusionsbehandlung. Auch andere Autoren (Stewart et al. 2004a/b) beschrieben, dass der größte Behandlungseffekt innerhalb der ersten 12 Wochen auftritt, mit einem Maximum in den ersten 4 Wochen nach Beginn der Okklusion. Cleary (2000) fand bei amblyopen Kindern nach 6 Monaten intensiver Okklusionsbehandlung keinen wesentlichen Visusanstieg mehr. Fronius et al. (2009) und Kracht et al. (2010) hingegen fanden nach 4-monatiger Okklusionsbehandlung eine Visusverbesserung von 0,3 logMAR und bis zu 12-monatiger Okklusionsbehandlung einen Visusanstieg von 0,1 logMAR. Es scheint, dass nicht die Dauer der Okklusionsbehandlung, sondern die kumulative Okklusionszeit innerhalb einer bestimmten Zeitspanne und die Therapietreue während der Behandlung die ausschlaggebenden Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung sind.

Seit der Erfassung von objektiven Okklusionszeiten mittels ODM konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Visusverbesserung und Okklusionsdauer

ermittelt werden (Awan et al. 2005, Fielder et al. 1995, Moseley und Fielder 1995, Stewart et al. 2004a, 2007). Diese Beziehung zwischen Visusanstieg und kumulativer Okklusionszeit zeigt sich während der ersten 400 Stunden Okklusion, danach flacht sie ab (Stewart et al. 2007). Diese objektive Messung der Okklusionsdauer bei der Beurteilung der Effektivität verschiedener Okklusionsregimes, zum Beispiel zwischen 0, 3, 6 oder 12 Stunden Okklusion täglich, deckte auf, dass das Ausmaß der Therapietreue und die Anzahl der kumulativen Okklusionsstunden die Effektivität der Behandlung bestimmen und dass unterschiedliche Therapietreue bei den verschiedenen Okklusionsregimes die unterschiedliche Effektivität der Behandlung bestimmten (Awan et al. 2005, PEDIG 2003).

Ein interessanter Aspekt ist, dass der Okklusionseffekt, also die erzielte Visusverbesserung in der Gruppe der Probanden mit Therapietreue mit 124,5 Stunden Okklusion und einer Visusverbesserung von 0,3 logMAR nach 6 Wochen Okklusionsbehandlung größer war als im Vergleich zu den Studienteilnehmern von Fronius et al. (2009), die für einen Visusanstieg von 0,1 logMAR 234 Stunden Okklusionszeit benötigten. Eine exakte Dosis-Wirkungsbeziehung konnten wir nicht vornehmen, weil wir keine elektronische Messung der Okklusionszeit durchführen konnten. Im Weiteren war diese Untergruppe mit 5 Probanden zu klein für eine eingehende statistische Analyse. Man geht davon aus, dass bei Kindern etwa 120 Stunden Okklusion für einen Visusanstieg von 0,1 logMAR nötig sind (Stewart et al. 2004a), bei Jugendlichen etwa 234 Stunden per 0,1 logMAR Visusanstieg (Fronius et al. 2009). Stewart et al. (2007) fanden, dass die meisten Kinder unabhängig von der Diagnose der Amblyopie mit einer kumulativen Okklusionsdosis von 150 bis 250 Stunden den bestmöglichen Visus erreichten, während Schielamblyopien in der Studie von Cleary (2000) bis zu 400 Stunden Okklusion nötig hatten, danach stellte sich keine wesentliche Verbesserung mehr ein.

Nach dem erfolgten Visusanstieg nach 12 Wochen Okklusionsbehandlung konnten wir in der Gruppe der Probanden mit Therapietreue keine weitere Verbesserung messen. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass wir im

letzten Drittel der Behandlungsperiode eine Abnahme der Therapietreue feststellten, sowohl in der Gruppe der Probanden mit Therapietreue, als auch ausgeprägter in der Gesamtgruppe. Einige Autoren beschrieben die Abnahme der Therapietreue mit zunehmender Dauer der medizinischen Behandlung (DiMatteo 1995, 2004, Farmer et al. 1994, Menzies et al. 1993). Die Abnahme der Therapietreue bei zunehmender Dauer der Okklusionsbehandlung konstatierten auch andere Autoren (Loudon et al. 2006, Wallace et al. 2013). Möglicherweise ist die abnehmende Therapietreue der Grund für das Stagnieren der Visusverbesserung bei unserer Studie. Kracht et al. (2010) und Fronius et al. (2009) fanden bei ihren Patienten bis zu 12 Monaten eine Visusverbesserung, aber keine nennenswerte Abnahme der Therapietreue mit zunehmender Dauer der Okklusionsbehandlung.

#### **4.2 Nebenzielkriterien**

Seit es möglich ist, Therapietreue während der Okklusionsbehandlung objektiv mittels eines „Occlusion Dose Monitor“ (Fielder et al. 1994, Loudon et al. 2003, Simonsz et al. 1999) zu messen, wird Therapieuntreue als Hauptgrund für einen schlechten Therapieerfolg der Okklusionsbehandlung angesehen. Das Ausmaß der Therapietreue in der vorliegenden Studie war mit 17 % deutlich schlechter als bei Kindern und Jugendlichen in anderen Studien (ca. 65 %) (Fronius et al. 2009, Loudon et al. 2003). In diesen zwei Studien wurde die Therapietreue elektronisch registriert. Im Gegensatz dazu notierten unsere Probanden die tägliche Tragezeit der Okklusion mit Hilfe eines Kalenders. Es ist beschrieben, dass die subjektiven Tagebuchaufzeichnungen von Patienten stark abweichend sind von den objektiv elektronisch erfassten Registrierungen der Medikation. Bei der Applikation von Pilocarpin Augentropfen zur Behandlung von Glaukom (Kass et al. 1986a) ergab die selbst dokumentierte Therapietreue bei der Tropfenapplikation 97 %, im Gegensatz zur gleichzeitigen elektronischen Registrierung von 76 %. Die Untersucher konnten nicht einschätzen, welche Probanden therapietreu und therapieuntreu waren (Kass et al. 1986b). Einige Autoren beschrieben den positiven Einfluss der Registrierung

von Therapietreue auf das Ausmaß der Therapietreue, sowohl mit objektiver elektronischer Registrierung aber auch mit einem Selbstrapport der Patienten (Checchi et al. 2014, DiMatteo et al. 2002, McKenney et al. 1992). Man kann davon ausgehen, dass eine objektive Messung der Therapietreue in unserer Studie noch schlechtere Ergebnisse aufgezeigt hätte.

Der Einfluss der Therapietreue auf die Visusverbesserung war deutlich. Therapietreue Probanden (mindestens 50 % Therapietreue) hatten eine Visusverbesserung von 0,2 logMAR. Mehrere Autoren (Awan et al. 2005, Loudon et al. 2003, Mintz-Hittner und Fernandez 2000, Stewart et al. 2005) beschrieben Therapietreue als wichtigsten Faktor für den Behandlungserfolg.

Die Visusverbesserung von 0,2 logMAR bei Probanden mit Therapietreue innerhalb von 18 Wochen ist vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen Visusverbesserung von 0,21 logMAR (nach 18 Wochen Okklusion) bei Kindern zwischen 9-16 Jahren (Fronius et al. 2009). Die erzielte Visusverbesserung ist im Vergleich zum Effekt bei Vorschulkindern von 0,29 logMAR in 12 Wochen (Awan et al. 2005) schlechter.

Viele Autoren (Loudon et al. 2006, Oliver et al. 1986, PEDIG 2003) haben als wichtigsten klinischen Faktor für Therapieuntreue den Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung gefunden, je schlechter der Visus, desto schlechter die Therapietreue. Wir konnten dies nicht bestätigen. Das Ausmaß der Therapietreue war statistisch nicht signifikant unterschiedlich in den Visusgruppen.

Die erzielte Visusverbesserung blieb 9 Monate nach Ende der Okklusion stabil. In der Literatur wird die Rezidivquote bei Kindern 1 Jahr nach Beendigung der Okklusionsbehandlung zwischen 9 % und 27 % angegeben (Bhola et al. 2006, Holmes et al. 2004, Lee und Lee 2006, Mohan et al. 2004, PEDIG 2007, Walsh et al. 2009). In den Studien von Mohan et al. (2004) und Walsh et al. (2009) hatte eine ausschleichende Okklusionsbehandlung im Gegensatz zur abrupten Beendigung der Okklusion keinen signifikant unterschiedlichen Effekt auf die

Stabilität des Visus nach Ende der Behandlung, wobei in der Studie von Holmes et al. (2004) das Risiko auf einen Visusabfall 4x höher war ohne Ausschleichbehandlung. In Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum fanden Garoufalis et al. (2007) einen stabilen Visus (Follow up-Periode 6,6 Jahre), Scott und Dickey (1988) hingegen beobachteten bei 25 % der Probanden einen Visusabfall (Follow up-Periode 9 Jahre). Eine Visusevaluierung 30 - 35 Jahre nach Ende der Okklusionsbehandlung zeigte, dass 39 % der Probanden langfristig einen Visusabfall zeigten (Simonsz-Toth et al. 2007). Betroffen waren vor allem Patienten mit einer Zunahme der Anisometropie (Simonsz-Toth et al. 2007) oder mit kombinierter Amblyopie (Simonsz-Toth et al. 2007, Tacagni et al. 2007). Prospektive randomisierte Studien der Altersgruppe ab 16 Jahren haben den Langzeiteffekt bisher noch nicht untersucht.

Es zeigte sich, dass nicht behandelte Probanden mit Amblyopie optisch schlecht oder gar nicht versorgt sind, wenn auf dem Führungsaugauge keine optische Korrektur nötig war. Die Visusverbesserung durch das Verschreiben einer adäquaten Korrektur auf dem amblyopen Auge war groß. Die gute Akzeptanz der optischen Korrektur bei Jugendlichen wurde auch von Fronius et al. (2009) und PEDIG (2003, 2005) beschrieben. Kein Patient hatte optische Nebenwirkungen nach (Erst-)Verschreibung der Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektur, obwohl teils hohe einseitige Refraktionsfehler vorlagen. Alle Probanden, die zuvor keine Korrektur trugen, wählten aus kosmetischen Gründen eine einseitige Kontaktlinsenkorrektur, was mögliche Nebenwirkungen durch Aniseikonie minimierte. Keiner der Probanden hatte Sehstörungen, monokulare oder binokulare Doppelbilder oder Dekompensation während der Okklusionsbehandlung. 1 Patient mit Mikrostrabismus und Exophorie dekompensierte in die Divergenz direkt nach Verschreiben der anisohypermetropen Brillenkorrektur. Die Eltern lehnten eine Schieloperation ab und verzichteten auf die Brille. Die Patientin wurde aus der Studie ausgeschlossen. Nur 1 von 16 Probanden, bei denen eine optische Korrektur

verschrieben wurde, konnte sich nicht an die Handhabung der Kontaktlinse gewöhnen und lehnte eine Brillenkorrektur ab. Im Weiteren wurde die Therapietreue beim Tragen der optischen Korrektur nicht objektiviert. Probanden berichteten, dass sie die Korrektur tagsüber permanent trugen. Keiner der Probanden hat während der Kontrolluntersuchungen jemals die Korrektur nicht getragen und zu Hause vergessen. Wir beobachten im klinischen Alltag, dass bei Eltern aus dem östlichen Kulturkreis die Akzeptanz einer Brillenverschreibung oft sehr schlecht ist. Dies wurde auch beschrieben von Aldebasi (2013), Castanon Holguin et al. (2006), Khandekar et al. (2002), wobei die Daten zwischen 15 % und 70 % Therapietreue lagen. Viele Probanden entschieden sich für das Tragen von Kontaktlinsen, das hat sicherlich zur Akzeptanz beigetragen.

Stewart et al. (2004b) fanden bei amblyopen Kindern (Strabismus-, Refraktions- und kombinierte Amblyopie) im Vorschulalter nach Verschreiben der optischen Korrektur und einer nachfolgenden Adaptationszeit von 18 Wochen eine Visusverbesserung von 0,24 logMAR. Auch Chen et al. (2007) und Steele et al. (2006) zeigten auf, dass sich der Visus des amblyopen Auges bei 3- bis 7-jährigen Kindern mit reiner Refraktionsamblyopie ausschließlich mit optischer Korrektur korrigiert ohne zusätzliche Okklusionsbehandlung innerhalb von 6 Monaten normalisiert. Der Visus bei Beginn war der wichtigste klinische Prädiktor für den Behandlungserfolg. Das Alter hatte in allen 3 Studien keinen Einfluss auf das Ausmaß der Visusverbesserung. Es hat sich nach diesen Studienergebnissen etabliert, dass vor Interventionsstudien mit Okklusion erst eine etwa 4-monatige Adaptationszeit an die optische Korrektur erfolgen muss, sodass der Effekt durch die Okklusionsbehandlung nicht vom adaptiven Effekt durch die Verordnung der optischen Korrektur überlagert wird. Bei unserer Studie konnten wir keine signifikante Visusverbesserung im Rahmen der 18-wöchigen refraktiven Adaptationsphase nachweisen. Im Gegensatz zu den Studien von Chen et al. (2007), Cotter et al. (2006) und Steele et al. (2006) hatten nur 16 % unserer Probanden eine reine Refraktionsamblyopie. Bei Probanden mit Refraktionsamblyopien ist der bestkorrigierte Visus in der Regel besser im Vergleich zu Schiel- oder kombinierten Amblyopien. So war es auch

in unserer Studie. Wenn der bestkorrigierte Visus ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg bei der refraktiven Adaptation ist, wäre eine mögliche Erklärung, dass der Startvisus bei unseren Probanden wegen dem kleinen Anteil an reinen Refraktionsamblyopien schlechter war und der Therapieerfolg durch das Verschreiben der optischen Korrektur darum schlechter als in den anderen Studien. Dies war aber nicht so; der Visus in unserer Gesamtgruppe war besser als in den anderen Studien.

In unserer Studie war die Therapietreue ausschlaggebend für den Behandlungserfolg. In retrospektiven Studien bei älteren Kindern und Jugendlichen wurden der Einfluss des Visus bei Beginn der Okklusion, die Diagnose der Amblyopie sowie das Fixationsverhalten des amblyopen Auges sehr unterschiedlich diskutiert (Mintz-Hittner und Fernandez 2000, Oliver et al. 1986, PEDIG 2003, Simonsz-Toth et al. 2007, Vereecken und Brabant 1984). Dies kann durch die unterschiedlichen Untersuchungsprotokolle und die heterogenen Patientengruppen erklärt werden. Auch bei prospektiven Studien bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren besteht mehrheitlich Konsens, dass der Visus bei Beginn der Okklusionsbehandlung der wichtigste klinische Faktor für den Therapieerfolg ist (Holmes et al. 2011, Loudon et al. 2006, Singh und Agrawal 2013, Stewart et al. 2005). Das heißt, je schlechter der Ausgangsvisus, desto schlechter der Endvisus. Loudon et al. (2006) fanden wiederum, dass ein schlechter Ausgangsvisus ein Prädiktor für Therapieuntreue ist. Das trifft bei unserer Studie nicht zu.

Seit Jahren wird eine, wenn auch rigide, Altersgrenze von etwa 8 bis 10 Jahren zur Behandlung der Amblyopie angehalten. Es bestehen bisher keine einheitlichen Richtlinien zur Behandlung der Amblyopie und es wird sehr unterschiedlich gehandhabt, was die Art der Behandlung (Okklusion und/ oder Atropinisation), die Dauer (Teil- oder Vollzeit) und die obere Altersgrenze der Patienten betrifft. Es besteht Konsens, dass die Ergebnisse der Okklusionsbehandlung besser ausfallen, wenn die Behandlung im Vorschulalter durchgeführt wird (Flynn et al. 1998, Holmes et al. 2011, PEDIG 2005), obwohl

einige Studien auch außerhalb des konventionellen Behandlungsalters eine Visusverbesserung nachwiesen. In diesen Studien bei älteren Kindern war das Alter bei Beginn der Behandlung nicht relevant.

Fronius et al. (2014) hatten in ihrer Patientengruppe von amblyopen Kindern und Jugendlichen von 5 bis 16 Jahren (Durchschnittsalter 9 Jahre) nachgewiesen, dass die erzielte Visusverbesserung nach 4-monatiger Okklusionsbehandlung altersabhängig war und mit zunehmendem Alter abnahm. Die Okklusion hatte bei Kindern unter 7 Jahren einen deutlich besseren Effekt als bei älteren Kindern. Nur prospektive Studien, die unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungsbeziehung den Behandlungseffekt eruieren, erlauben eine Aussage über die Effektivität der Behandlung. In unserer Studie war diese elektronische Messung nicht möglich, jedoch zeigt sich auch hier die enge Relation von Therapietreue und Therapieeffekt. Es zeigte sich in unserer Studie aber vor allem, dass auch im Falle nachgewiesener Plastizität des visuellen maturen Systems, die Behandlung (= Okklusion) nicht in den Alltag integriert werden kann.

Es besteht in Europa kein Konsens unter den Orthoptistinnen bezüglich Intensität, Dauer und Nachsorgebehandlung der Okklusionsbehandlung. Die Variabilität der Okklusionsstunden pro Tag ist per Kasus und Orthoptistin sehr groß (Loudon et al. 2004). Orthoptistinnen in deutschsprachigen Ländern verschreiben häufiger Volloklusionen in Kombination mit 1 freien Tag pro Woche oder täglich mehrstündige Okklusion des Führungsauges. In den Niederlanden und in England verschreibt man meist Teilzeitokklusionen, d. h. wenige Stunden Okklusion pro Tag. In unserer Klinik beobachten wir, dass Patienten mehr als 3 Stunden Okklusion pro Tag nicht in den Alltag integrieren können. Erfolgt mit 3-stündiger Okklusion innerhalb von 12 Wochen kein Visusanstieg des amblyopen Auges, wird dies meist fehlender Therapietreue zugeschrieben. Neuere Studien mit elektronischer Messung der Okklusionszeiten bzw. der Therapietreue widerlegten die frühere Annahme, dass wenige Stunden Teilzeitokklusion genauso effektiv sind wie ein strenges

Okklusionsregime, z. B. 6 oder 12 Stunden Okklusion (PEDIG 2003). Awan et al. (2005) zeigten auf, dass die Therapieuntreue bei mehrstündiger Okklusion schlecht ist, bzw. dass Probanden unabhängig der verschriebenen Stunden Okklusion (2 vs. 6 Stunden Okklusion) etwa 2 Stunden okkludieren und dementsprechend eine vergleichbare Visusverbesserung aufwiesen. Hingegen, wenn Probanden effektiv 6 Stunden okkludierten, hatten diese Probanden einen größeren Visusanstieg als diejenigen mit 2-stündiger Okklusion. Alotaibi et al. (2012) und PEDIG (2005) haben aufgezeigt, dass Teilokklusion in Kombination mit Naharbeiten wirkungsvoller ist als Teilzeitokklusion ohne Naharbeiten. Aufgrund dieser Überlegungen hatten wir uns entschieden, 3 Stunden Okklusion (inklusive 1 Stunde Naharbeiten) zu verschreiben. Es ist nicht auszuschließen, dass mit einem strengeren Okklusionsregime bei therapietreuen Probanden ein größerer Visusanstieg erzielt werden könnte.

#### **4.3 Sozialpsychologische und soziodemografische Aspekte**

Wie sich Patienten verhalten, hängt von Lern- und Denkprozessen ab. Sozialpsychologische Modelle verknüpfen das soziale Gefüge der Patienten und die individuellen Verhaltensweisen (Buser, Schneller und Wildgrube 2007). Es gibt verschiedene Verhaltensmodelle, um die gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen zu erklären und hervorzusagen. Ein Referenzmodell stellt das Modell der Gesundheitsüberzeugung („Health Belief Model“) dar. Nach diesem Modell wird Gesundheitsverhalten von der subjektiv wahrgenommenen Bedrohung einer Krankheit beeinflusst. Wer sich selbst gegenüber einer Erkrankung für verwundbar hält, ist eher geneigt, sich präventiv zu verhalten. Ein weiterer Faktor ist der Schweregrad der Krankheitssymptome, die häufig nicht ernst genommen werden. Der Schweregrad und die Verwundbarkeit ergeben gemeinsam den Grad der wahrgenommenen Bedrohung durch eine Krankheit. Ein weiteres Modell ist die Theorie der Handlungsveranlassung („Theory of Reasoned Action“), wobei die Einstellung und subjektive Norm das Gesundheitsverhalten beeinflussen. Die Theorie der Schutzmotivation

(„Protection Motivation Theory“) beschrieben von Rogers (1975, 1983) kombiniert Elemente dieser beiden Modelle. Die Theorie basiert auf der Annahme, dass Furchtappelle dazu führen, dass Menschen ihr Gesundheitsverhalten ändern wollen, genauer gesagt, dass sie Gesundheitsverhaltensintentionen ausbilden. Es werden zwei parallel ablaufende Einschätzungsprozesse angenommen:

-die Einschätzung der gesundheitlichen Bedrohung („threat appraisal“)

-die Einschätzung der eigenen Fähigkeiten zur Abwendung der gesundheitlichen Gefährdung („coping appraisal“).

Aus diesen beiden Prozessen entsteht eine „Gesundheitsschutzmotivation“, die das gesundheitsbezogene Handeln bestimmt. Eine hohe Schutzmotivation entsteht, wenn die Bedrohung der Gesundheit (amblyopes Auge) als ernsthaftes Problem erkannt, die empfohlene medizinische Massnahme (Okklusion) als wirksam bewertet wird und der Patient davon überzeugt ist, dass er die Therapie erfolgreich durchführen kann und diese auch effektiv sein wird. Wenn der Patient sein amblyopes Auge als nicht ernstzunehmende Abweichung sieht, die Gefahr des Verlustes des guten Auges als minimal einschätzt und selber zweifelt, ob er eine Okklusionsbehandlung durchführen kann, ist die Schutzmotivation klein und dementsprechend werden die medizinischen Massnahmen nicht durchgeführt. Als ‚gesundheitserhaltend‘ wird die Grundüberzeugung, selbst wirkungsvoll agieren zu können, als ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ beschrieben (Rogers 1975).

Der Stellenwert der Therapietreue und deren klinischer und ökonomischer Konsequenzen im Gesundheitswesen stehen seit den 60er-Jahren unter Diskussion (Koltun und Stone 1986). Therapietreue bei medizinischen Behandlungen kommt häufig vor. In einem Review von pädiatrischen Studien fand Dunbar (1983) eine Therapietreue von 18 % bis 58 % bei der Behandlung akuter und 11 % bis 89 % bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen. Auch bei Erwachsenen mit Langzeitmedikation variieren die

Angaben zur Therapietreue abhängig von der Erkrankung, der Medikation und dem Alter der Probanden zwischen 25 % bis 85 % (Cerkoney und Hart 1980, Rubin 2005, Tebbi et al. 1986). Im Fachgebiet Orthoptik/ Strabologie wurde die Therapieuntreue als wichtiger Faktor für den Behandlungserfolg erst in den letzten 15 Jahren erkannt. Die Forschung konzentrierte sich auf die Identifikation von soziodemographischen Merkmalen von Patienten, um therapieuntreues Verhalten vorherzusagen und Interventionskonzepte zu entwickeln. Der Einfluss von Alter, Geschlecht, Haushaltseinkommen, Bildungsniveau und kultureller Zugehörigkeit auf die Therapietreue wird sehr unterschiedlich diskutiert, so dass man zum Schluss kommt, dass es sich bei Therapietreue „um ein multifaktorielles Phänomen handelt, bei dem sich unterschiedlichste Faktoren wechselseitig bedingen“ (Ludwig 2008).

Es besteht kein validierter Fragebogen, der die sozialpsychologischen Aspekte während der Okklusionsbehandlung bei Erwachsenen untersucht. Es wurde ein Fragebogen entwickelt, der auf den Hauptelementen von Rogers Schutzmotivationstheorie basiert, nämlich ‚Schweregrad der Erkrankung‘, ‚Vulnerabilität‘, ‚Wirksamkeitserwartung‘ und ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘. Searle et al. (2002) hatten zudem das Element ‚Kosten-Nutzen-Abwägung‘ unterteilt in 3 Untergruppen ‚Disstress‘, ‚Stigma‘ und ‚Beeinträchtigung im Alltag‘.

Die Itemanalyse des Fragebogens zeigte eine gute Reliabilität aller Items der Skalen ‚Beeinträchtigung im Alltag‘, ‚Stigma‘, ‚Vulnerabilität‘ und ‚Schweregrad der Erkrankung‘, aber eine unbefriedigende Reliabilität der Skalen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘, ‚Disstress‘ und ‚Wirksamkeitserwartung‘. Der sozialpsychologische Fragebogen mit reduzierter Itemzahl (Eliminierung Items  $\alpha < 0,2$ ) zeigte eine befriedigende bis gute interne Konsistenz. Aufgrund der geringen Anzahl Fragebogen war es nicht möglich, um die dimensionale Struktur der Skalen mittels Faktorenanalyse zu überprüfen.

Von den sieben Skalen des sozialpsychologischen Fragebogens war ‚Stigma‘ der wichtigste Prädiktor für Therapietreue und diese wiederum war der wichtigste Faktor für den Behandlungserfolg. Therapietreue Probanden wiesen eine deutlich größere und statistisch signifikant unterschiedlich Visusverbesserung im Vergleich zu therapieuntreuen Probanden auf. Man kann daraus schließen, dass Therapietreue ein direkter Prädiktor für den Behandlungserfolg ist. Die Vermutung, dass ‚Stigma‘ eine Mediatorvariable ist, d. h. dass der direkte Effekt zwischen Therapietreue und Visusverbesserung möglicherweise durch einen indirekten Effekt über ‚Stigma‘ erklärt wird, konnte die statistische Analyse aber nicht bestätigen. Möglicherweise spielt hier die geringe Stichprobengröße eine entscheidende Rolle (Preacher und Hayes 2004).

‚Stigma‘ ist nach Goffman (1986) „ein Merkmal, das Menschen kompromittiert.“ Das bedeutet, dass Menschen von anderen Personen in Gedanken von einer vollwertigen und ‚normalen‘ Person auf eine geschädigte und minderwertige reduziert werden. Einerseits spielten Screening und Prävention von Krankheiten in vielen islamischen Ländern eine untergeordnete Rolle, andererseits wird ein anderer Umgang mit dem Begriff ‚Krankheit‘ gepflegt. Vor allem die strengeren Strömungen des Islam sehen ‚Krankheit‘ als Strafe für begangene Sünden oder Unreinheit. Auch in der westeuropäischen Kultur sind Erkrankungen wie Schizophrenie (Cathoor et al. 2003) und HIV-Infektionen (Logie und Gadalla 2009) mit dem Begriff ‚Stigma‘ belastet, doch das Tragen eines Okklusionspflasters zur Behandlung der Amblyopie zieht keine Ausgrenzung im Sinne einer sozialen ‚Entwertung‘ nach. In der islamistischen Kultur scheint das anders. Das Okklusionspflaster macht äußerlich sichtbar, dass eine Krankheit besteht, was zu unangenehmen Diskussionen innerhalb der Familie, Freunden oder Außenstehenden führt. Als Folge von ‚Stigma‘ entwickeln Patienten Scham- und Minderwertigkeitsgefühle, was zur Folge hat, dass ihre Selbstwirksamkeitserwartung sinkt.

Die Probanden stufen ihre Selbstwirksamkeitserwartung als hoch ein. Die Fragen des sozialpsychologischen Fragebogens bezogen sich nicht nur auf die Erwartungen der eigenen Kompetenz, sondern auch konkret auf die Durchführung der Okklusionsbehandlung. Der Fragebogen wurde während der ersten 6 Wochen der Okklusionsbehandlung ausgefüllt. Die Probanden wussten daher bereits, dass sie nicht gemäß Vorschrift okkludierten, aber stufen sich, im Allgemeinen aber auch in Bezug auf die Okklusionsbehandlung, als sehr therapietreu ein. Im Gegensatz zur Studie von Loudon et al. (2006) und Searle et al. (2002) war die Skalen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ in unserer Studie kein Prädiktor für Therapietreue. Dies lässt vermuten, dass ‚Stigma‘ eine Moderatorvariable ist, die je nach Ausprägung die Interaktion zwischen ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘ und Therapietreue abschwächt oder verstärkt. Dies konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

Ein hohe Selbstwirksamkeitserwartung wird in der Literatur als wichtiger Prädiktor für medizinische Behandlungen und sozialgesellschaftliche Funktionen (Fung et al. 2008, Lysaker et al. 2008) angesehen. Im Modell der Selbstwirksamkeit- bzw. der Kompetenzerwartung (Bandura 1977) sind die Intention und die willentliche Handlungsplanung von der eigenen Kompetenz abhängig. In diesem Sinne würde man annehmen, dass in die wahrgenommene Verhaltenskontrolle neben der Selbstwirksamkeitserwartung noch Erwartungen bezüglich bestehender interner oder externer Hindernissen eingehen. Das heißt konkret: Wenn ein Patient sein amblyopes Auge und die Okklusionsbehandlung als Stigma betrachtet und dies auch von seiner direkten und indirekten Umwelt suggeriert wird, wird sich das negativ auf seine Selbstwirksamkeitserwartung auswirken und dies wird dazu beitragen, dass seine Therapietreue während der Behandlung schlecht ist. Die Skala ‚Stigma‘ war der wichtigste Prädiktor für ‚Selbstwirksamkeitserwartung‘.

Die Probanden gaben an, durch das Tragen des Pflasters im Alltag mittelmäßig beeinträchtigt zu sein, aber sie fühlten sich mehrheitlich keinem negativen Stress ausgesetzt. ‚Beeinträchtigung im Alltag‘ und ‚Disstress‘ waren signifikant

korreliert mit dem Visus des amblyopen Auges bei Beginn der Okklusion: Je schlechter der Visus, desto häufiger waren die Probanden durch die Okklusionsbehandlung im Alltag beeinträchtigt und gaben Disstress an. ‚Disstress‘ war jedoch kein Prädiktor für Therapieuntreue, im Gegensatz zu den Studien von Hrisos et al. (2004), Loudon et al. (2009), Norman et al. (2003) und Packwood et al. (1999). Diese Diskrepanz kann an der kurzen Dauer der Okklusion in unserer Studie liegen: die Probanden wussten, dass sie die Okklusionsbehandlung nur 18 Wochen lang durchführen sollten und es sich nicht um eine Langzeitbehandlung handelte.

Die Probanden waren vom Nutzen der Okklusionsbehandlung überzeugt. ‚Wirksamkeitserwartung‘ war mittelgradig korreliert mit der Visusverbesserung und der Therapietreue. Den ‚Schweregrad der Erkrankung‘, die Amblyopie, beurteilten Probanden als mittelmäßig schwer, aber sie fürchteten mehrheitlich die Konsequenzen bei Verlust des besseren Auges. Diese ‚Vulnerabilität‘ der Probanden war stark korreliert mit der Visusverbesserung und der Therapietreue. ‚Vulnerabilität‘ war der wichtigste Prädiktor für die Visusverbesserung. Wie bereits beschrieben, spielt die Einschätzung der Möglichkeit der Bedrohung („threat appraisal“) des Verlusts des guten Auges und deren weitreichende Konsequenzen eine Schlüsselrolle in Rogers Theorie der Schutzmotivation. Eine große Bedrohung, kombiniert mit der Einschätzung der Steuerbarkeit des eigenen Handelns („coping appraisal“), wird den Behandlungserfolg positiv beeinflussen.

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung auf die Determinierung von soziodemographischen, sozioökonomischen, sozialpsychologischen und klinischen Faktoren, die Therapieuntreue verursachen, um sie positiv beeinflussen zu können (Loudon et al. 2006, 2009, Tjiam et al. 2010, 2011a /b, 2012, 2013). Als soziodemographische und sozioökonomische Determinanten für Therapieuntreue bei der Okklusionsbehandlung von Kindern fanden Loudon

et al. (2007) schlechte Sprachbeherrschung und Schulbildung der Eltern, Herkunftsland (Allochthone), sowie tiefes Einkommen und schlechte Integration in die niederländische Gesellschaft (Tjiam et al. 2011a). In unserer Studie mit vergleichbarer Studienpopulation bezüglich ethnischem Hintergrund war die Ethnizität auch ausschlaggebend für die Therapietreue und den Behandlungserfolg.

#### **4.4 Schlusswort**

Die erzielte Visusverbesserung durch Okklusion war statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant. Die Therapietreue war schlecht und für den Behandlungserfolg bestimmend. Bei therapietreuen Probanden lag die ermittelte Visusverbesserung im Ausmass des Okklusionseffekts bei Kindern. Eine gewisse Plastizität im Erwachsenenalter ist somit gegeben. Der initiale Effekt durch die Okklusion fand nur innerhalb der ersten 6 Wochen der Okklusionsbehandlung statt. Sozialpsychologische Faktoren hatten einen großen Einfluss auf den Behandlungserfolg. Der wichtigste Prädiktor für die Therapietreue war die Skala ‚Stigma‘ und für die Visusverbesserung die Skala ‚Vulnerabilität‘.

Die meisten Probanden waren auf dem amblyopen Auge optisch nicht versorgt und die Visusverbesserung durch das Verschreiben einer adäquaten Korrektur war groß. Der Fokus sollte bei amblyopen Patienten im Erwachsenenalter auf der optischen Versorgung liegen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

### EINLEITUNG

Durch die Einführung von Screening kann Amblyopie frühzeitig behandelt werden. Trotzdem erreicht ein Drittel der Patienten, etwa 1 % der Bevölkerung, im Erwachsenenalter keinen Lesevisus auf dem amblyopen Auge. Der Hauptgrund dafür ist Therapieuntreue bei der Okklusionsbehandlung. Amblyopie wird am effektivsten im frühen Kindesalter bis etwa zum 7. Lebensjahr, dem Ende der sensitiven Phase, behandelt. Es wird kontrovers diskutiert, bis zu welchem Alter eine Behandlung noch effektiv ist. Neurophysiologische Studien zeigten, dass visuelle Funktionen auch im Erwachsenenalter noch erlernbar sind. Klinische Studien zeigten auch im Jugendalter noch Potential zur Verbesserung. Die vorliegende Studie untersucht, ob eine Amblyopiebehandlung auch im Jugend- und Erwachsenenalter effektiv ist und welche klinischen, sozioökonomischen und sozialpsychologischen Faktoren den Behandlungserfolg und die Rezidivquote beeinflussen.

### MATERIAL UND METHODEN

Prospektive Interventionsstudie. Inklusion aller Probanden ( $n = 25$ ) zwischen 12 und 40 Jahren mit unbehandelter Amblyopie. Verschreibung der optimalen optischen Korrektur, 18 Wochen refraktive Adaptation. Anschließend 18 Wochen Okklusion des besseren Auges 3 Stunden pro Tag (Intervention), 6-wöchige Visuskontrollen. Nachkontrollen 3, 6 und 9 Monate nach Ende der Behandlung. Fragebogen zur Erhebung des sozioökonomischen Status und zu den sozialpsychologischen Aspekten während der Okklusionsbehandlung.

### ERGEBNISSE

Der bestkorrigierte Visus des amblyopen Auges betrug vor der Okklusion 0,35 IQR 0,5 logMAR und nach der Okklusion 0,3 IQR 0,4 logMAR, eine Verbesserung von 0,05 logMAR ( $p = 0,004$ , 95 % KI 0,038 - 0,104). 5 Probanden hatten eine Visusverbesserung von mindestens 2 logMAR. Die

Rezidivquote war null. Die Visusverbesserung während der refraktiven Adaptationsphase (n = 8) betrug 0,05 IQR 0,3 logMAR (p = 0,140). Probanden (n = 15), denen eine optische Korrektur verschrieben wurde, hatten eine Visusverbesserung von 0,25 IQR 0,25 logMAR (p = 0,006). Die Therapietreue während der Okklusionsbehandlung betrug 16,9 IQR 37,8 %. Probanden (n = 5) mit einer Therapietreue von mindestens 50 % hatten eine Visusverbesserung von 0,2 logMAR. Die Visusverbesserung war stark korreliert mit der Therapietreue (r = 0,667, p = 0,001). ‚Stigma‘ war der wichtigste Prädiktor für Therapietreue (p = 0,015) und ‚Vulnerabilität‘ für die Visusverbesserung (p = 0,004). Allochthone Probanden okkludierten schlechter (p = 0,022).

## DISKUSSION

Die erzielte Visusverbesserung durch Okklusion und refraktive Adaptation war klinisch nicht relevant. Die Therapietreue war während der Behandlung schlecht und für den Behandlungserfolg bestimmend. Bei therapietreuen Probanden lag die ermittelte Visusverbesserung im Ausmaß des Okklusionseffekts bei Kindern. Eine gewisse Plastizität im Erwachsenenalter ist somit gegeben. Die meisten Probanden waren auf dem amblyopen Auge optisch nicht versorgt. Die Visusverbesserung durch das Verschreiben einer adäquaten Korrektur war groß. Der Fokus sollte bei amblyopen Patienten im Erwachsenenalter auf der optischen Versorgung liegen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

Aldebasi YH (2013) A descriptive study on compliance of spectacle-wear in children of primary schools at Qassim Province, Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)* 7: 291-299.

Algaze A, Roberts C, Leguire L, Schmalbrock P, Rogers G (2002) Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human cortex: a pilot study. *J AAPOS* 6: 300-308.

Alotaibi AG, Fawazi SM, Alenazy BR, Abu-Amero KK (2012) Outcomes of 3 hours part-time occlusion treatment combined with near activities among children with unilateral amblyopia. *Saudi Med J* 33: 395-398.

Anderson SJ, Holliday IE, Harding GFA (1999) Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res* 39: 1723-1738.

Attebo K, Mitchell P, Cumming R, Smith W, Jolly N, Sparkes R (1998) Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology* 105: 154-159.

Awan M, Proudlock FA, Gottlob I (2005) A randomized controlled trial of unilateral strabismus and mixed amblyopia using occlusion dose monitors to record compliance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 1435-1439.

Ayed T, Sokkah M, Charfi O, El Matri L (2002) Epidemiologic study of refractive errors in schoolchildren in socioeconomically deprived regions in Tunisia. *J Fr Ophtalmol* 25: 712-717.

Babu RJ, Clavagnier SR, Bobier W, Thompson B, Hess RF (2013) The regional extent of suppression: strabismics versus nonstrabismics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 6585-6593.

Bandura A (1977) Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review* 84: 191-215.

Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK (2002) Levodopa-carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. *J AAPOS* 6: 368-372.

Bangerter A (1953) *Amblyopiebehandlung*. Basel, New York: Karger

Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike GB (2001) The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol* 533: 281-297.

Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK (2010) Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *J Neurosci* 30: 14964-14971.

Bielschowsky A (1926) Zur Frage der Amblyopia ex anopsia (strabotica). *Klin Monbl Augenheilkd* 77: 302-314.

Bhola R, Keech RV, Kutschke P, Pfeifer W, Scott WE (2006) Recurrence of amblyopia after occlusion therapy. *Ophthalmology* 113: 2097-2100.

Brar GS, Bandyopadhyay S, Kaushik S, Raj S (2006) Efficiency of occlusion therapy for management of amblyopia in older children. *Indian J Ophthalmol* 54: 257-260.

Brown SA, Weih LM, Fu CL, Dimitrov P, Taylor HR, McCarty CA (2000) Prevalence of amblyopia and associated refractive errors in an adult population in Victoria, Australia. *Ophthalmic Epidemiol* 7: 249-258.

Buch H, Vindig T, La Cour M, Nielsen NV (2001) The prevalence and causes of bilateral and unilateral blindness in an elderly urban Danish population. The Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 79: 441-449.

Burkhalter A, van Essen DC (1986) Processing of color, form and disparity information in visual areas VP and V2 of ventral extrastriate cortex in the macaque monkey. *J Neurosci* 6: 2327-2351.

Buser K, Schneller T, Wildgrube K (2007), *Sozialpsychologische Modelle*, S.29-S.31. Urban & Fischer (Hrsg.), *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie - Medizinische Soziologie* München, Elsevier: Jena.

Castanon Holguin AM, Congdon N, Patel N, Ratcliffe A, Estes P, Toledo Flores S, Gilbert D, Pereyra Rito MA, Munoz B (2006) Factors associated with spectacle-wear compliance in school-aged Mexican children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 925-928.

Catthoor KCEER, Hert de M, Peuskens J (2003) Stigma bij schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 45: 87-96.

Centraal Bureau voor de Statistiek, Allochtoon. Online: <http://www.cbs.nl> (Stand: 20.7.2014).

Cerkoney KA, Hart LK (1980) The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 3: 594-598.

Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS (2014) Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA* 312: 1237-1247.

Chen PL, Chen JT, Tai MC, Fu JJ, Chang CC, Lu DW (2007) Anisometric amblyopia treated with spectacle correction alone: possible factors predicting success and time to start patching. *Am J Ophthalmol* 143: 54-60

Choi MY, Lee KM, Hwang JM, Choi DG, Lee DS, Park KH, Yu YS (2001) Comparison between anisometric and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 85: 1052-1056.

Cleary M (2000) Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: can an optimal duration be identified? *Br J Ophthalmol* 84: 572-578.

Cleemput I, Kesteloot K (2002) Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet* 359: 2129-2130.

Ciuffreda KJ, Fisher SK (1987) Impairment of contrast discrimination in amblyopic eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 7: 461-467.

Cotter SA; Pediatric Eye Disease Investigator Group, Edwards AR, Wallace DK, Beck RW, Arnold RW, Astle WF, Barnhardt CN, Birch EE, Donahue SP, Everett DF, Felius J, Holmes JM, Kraker RT, Melia M, Repka MX, Sala NA, Silbert DI, Weise KK (2006) Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology* 113: 895-903.

Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, Von Noorden GK (1996) Loss of stereopsis in monkeys following prismatic binocular dissociation during infancy. *Behav Brain Res* 79: 207-218.

Dadeya S, Vats P, Malik KP (2009) Levodopa/carbidopa in the treatment of amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 46: 87-90.

De Koning HJ, Groenewoud JH, Lantau VK, Tjiam AM, Hoogeveen WC, de Faber JT, Juttman RE, Simonsz HJ (2013) Effectiveness of screening for amblyopia and other eye disorders in a prospective birth cohort study. *J Med Screen* 20: 66-72.

Demer JL, Von Noorden GK, Volkow ND, Gould KL (1988) Imaging of cerebral blood flow and metabolism in amblyopia by positron emission tomography. *Am J Ophthalmol* 105: 337-347.

Desimone R, Schein SJ (1987) Visual properties of neurons in area V4 of the macaque: sensitivity to stimulus form. *J Neurophysiol* 57: 835-868.

DiMatteo MR (1995) Patient adherence to pharmacotherapy: the importance of effective communication. *Formulary* 30: 596-598, 601-602, 605.

DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW (2002) Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 40: 794-811.

DiMatteo M R (2004) Variations in patients adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 42: 200-209.

DOG/ BVA, Leitlinie 26a Amblyopie. Online: <http://www.dog.org> (Stand: November 2010).

Donahue SP, Wall M, Kutzko KE, Kardon RH (1999) Automated perimetry in amblyopia: a generalized depression. *Am J Ophthalmol* 127: 312-321.

Duke-Elder S (1973) Abnormal ocular motility. S. 223- 317. London: Henry Kimpton.

Dunbar J (1983) Compliance in pediatric populations: A review, S. 115-145, McGrath & P. Firestone (Hrsg.), P.J. Pediatric and adolescent behavioral medicine, Spectrum: New York.

Ehlers H (1936). The movements of the eyes during reading. *Acta Ophthalmologica* 14: 56-63.

Elflein HM, Fresenius S, Lamparter J, Pitz S, Pfeiffer N, Binder H, Wild P, Mirshahi A (2015) The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg health study. *Dtsch Arztebl* 112: 338-344.

Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL (1993) The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 100: 323-327.

Farmer KC, Jacobs EW, Phillips CR (1994) Long-term patient compliance with prescribed regimens of calcium channel blockers. *Clin Ther* 16: 316-326.

Felleman DJ, van Essen DC (1987) Receptive field properties of neurons in area V3 of macaque monkey extrastriate cortex. *J Neurophysiol* 57: 889-920.

Fielder AR, Irwin M, Auld R, Cocker KD, Jones HS, Moseley MJ (1994) Compliance monitoring in amblyopia therapy. *Lancet* 343: 547.

Fielder AR, Irwin M, Auld R, Cocker KD, Jones HS, Moseley MJ (1995) Compliance in amblyopia therapy: objective monitoring of occlusion. *Br J Ophthalmol* 79: 585-589.

Flynn JT, Schiffman J, Feuer W, Corona A (1998) The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96: 431-450.

Fronius M, Bachert I, Lüchtenberg M (2009) Electronic monitoring of occlusion treatment for amblyopia in patients aged 7 to 16 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 1401-1408.

Fronius M, Cirina L, Ackermann H, Kohnen T, Diehl CM (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.

Fung KM, Tsang HW, Corrigan PW (2008) Self-stigma of people with schizophrenia as predictor of their adherence to psychosocial treatment. *Psychiatric Rehabilitation Journal* 32: 95-104.

Garoufalis P, Georgievski Z, Koklanis K (2007) Long term vision outcomes of conventional treatment of strabismic and anisometropic functional amblyopia. *Binocul Vis Strabismus Q* 22: 49-56.

Gegenfurtner KR, Kiper DC, Fenstemaker SB (1996) Processing of color, form, and motion in macaque area V2. *Vis Neurosci* 13: 161-172.

Ghasia F, Brunstrom J, Gordon M, Tychsen L (2008) Frequency and severity of visual sensory and motor deficits in children with cerebral palsy: gross motor function classification scale. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 572-580.

Gilbert CE, Shah SP, Jadoon MZ, Bourne R, Dineen B, Khan MA, Johnson GJ, Khan MD, Pakistan National Eye Survey Study Group (2008) Poverty and blindness in Pakistan: results from the Pakistan national blindness and visual impairment survey. *BMJ* 336: 29-32.

Goffman E (1986) *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*. Simon and Schuster (Hrsg.) Touchstone books: New York.

Goodyear BG, Nicolle DA, Humphrey GK, Menon RS (2000) BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J Neurophysiol* 84: 1907-1913.

Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD (1995) Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 407-413.

Gusek-Schneider GC, Martus P (2000) Stimulus deprivation amblyopia in human congenital ptosis: a study of 100 patients. *Strabismus* 8: 261-270.

Haase W, Hohmann A (1982) Ein neuer Test (C-Test) zur quantitativen Prüfung der Trennschwierigkeiten („crowding“) - Ergebnisse bei Amblyopie und Ametropie. *Klin Monbl Augenheilkd* 180: 210-215.

Harris JP, Fahle M (1996) Differences between fovea and periphery in the detection and discrimination of spatial offsets. *Vision Res* 36: 3469-3477.

Harwerth RS, Smith EL, Duncan GC, Crawford MLJ, Von Noorden GK (1987) Multiple sensitive periods in the development of the primate visual system. *Science* 232: 235-238.

Harwerth RS, Smith EL, Duncan GC, Crawford MLJ, Von Noorden GK (1990) Behavioral studies of the sensitive periods of development of visual functions in monkeys. *Behav Brain Res* 41: 179-198.

Hayes AF (2013) *Introduction to Mediation, Moderation and Conditional Process Analysis*. New York, New York: Guilford Press.

Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Cole SR, Repka MX, Birch EE, Felius J, Christiansen SP, Coats DK, Kulp MT, Pediatric Eye Disease Investigator Group (2003) Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Arch Ophthalmol* 121: 1625-1632.

Holmes JM, Beck RW, Kraker RT, Astle WF, Birch EE, Cole SR, Cotter SA, Donahue S, Everett DF, Hertle RW, Keech RV, Paysse E, Quinn GF, Repka MX, Scheiman MM; Pediatric Eye Disease Investigator Group (2004) Risk of amblyopia recurrence after cessation of treatment. *J AAPOS* 8: 420-428.

Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, Astle WF, Dagi LR, Donahue SP, Frazier MG, Hertle RW, Repka MX, Quinn GE, Weise KK; Pediatric Eye Disease Investigator Group (2011) Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol* 129:1451-1457.

Hou F, Huang CB, Tao L, Feng L, Zhou Y, Lu ZL (2011) Training in contrast detection improves motion perception of sinewave gratings in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 6501-6510.

Hrisos S, Clarke MP, Wright CM (2004) The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: randomized controlled trial. *Ophthalmology* 111: 1550-1556.

Hubel DH, Wiesel TN (1959) Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 148: 574-591.

Hubel DH, Wiesel TN (1960) Receptive fields of optic nerve fibres in the spider monkey. *J Physiol* 154: 572-580.

Hubel DH, Wiesel TN (1961) Integrative action in the cat's lateral geniculate body. *J Physiol* 155: 385-398.

Hubel DH, Wiesel TN (1965a) Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. *J Neurophysiol* 28: 229-289.

Hubel DH, Wiesel TN (1965b) Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 28: 1041-1059.

Hubel DH, Wiesel TN (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195: 215-243.

Hubel DH, Wiesel TN (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Neurophysiol* 206: 419-436.

Hubel DH, Wiesel TN (1972) Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 146: 421-450.

Imamura K, Richer H, Fischer H, Lennerstrand G, Franzén O, Rydberg A, Andersson J, Schneider H, Onoe H, Watanabe Y, Långström B (1997) Reduced activity in the extrastriate cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci Lett* 225: 173-176.

Jensen H, Goldschmidt E (1986) Visual acuity in Danish schoolchildren. *Acta Ophthalmologica (Copenh)* 64: 187-191.

Josse MV, Simonsz HJ, van Minderhout HM, de Jong PT, Noordzij B, Mulder PG (1997) Quantitative perimetry under binocular viewing conditions in microstrabismus. *Vision Res* 37: 2801-2812.

Juttmann RE (2001) The Rotterdam Amblyopia Screening Effectiveness Study (RAMSES): compliance and predictive value in the first 2 years. *Br J Ophthalmol* 85: 1332-1335.

Kass MA, Meltzer DW, Gordon M, Cooper D, Goldberg J (1986a) Compliance with topical pilocarpine treatment. *Am J Ophthalmol* 10: 515-523.

Kass MA, Gordon M, Meltzer DW (1986b) Can ophthalmologists correctly identify patients defaulting from pilocarpine therapy? *Am J Ophthalmol* 101: 524-530.

Khandekar R, Mohammed AJ, Al Raisi A (2002) Compliance of spectacle wear and its determinants among schoolchildren of Dhakhiliya region of Oman: A descriptive study. *J Sci Res Med Sci* 4: 39-43.

Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA (1998) Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci* 18: 6411-6424.

Kiorpes L, McKee SP (1999) Neural mechanisms underlying amblyopia. *Curr Opin Neurobiol* 9: 480-486.

Koltun A, Stone GC (1986) Past and current trends in patient noncompliance research: focus on diseases, regimens-programs, and provider-disciplines. *J Compliance Health Care* 1: 21-32.

Kracht J, Bachert I, Diehl CM, Kämmerling S, Lüchtenberg M, Zubcov A, Simonsz H, 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.

Kuffler SW (1953) Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 16: 37-68.

Kozeis N, Anogeianaki A, Mitova DT, Anogianakis G, Mitov T, Klisarova A (2007) Visual function and visual perception in cerebral palsied children. *Ophthalmic Physiol Opt* 27: 44-53.

Lagrèze WA, Sireteanu R (1991) Verzerrte Formwahrnehmung bei Schielamblyopie. *Zeitschr prakt Augenheilk* 12: 309-313.

Lagrèze WA, Sireteanu R (1992) Fehler der monokularen Lokalisation bei Schielamblyopie - Zweidimensionale Verzerrungen. *Klin Monatsbl Augenheilk* 20: 92-96.

Laidlaw DA, Tailor V, Shah N, Atamian S, Harcourt C (2008) Validation of a computerised logMAR visual acuity measurement system (COMPllog): comparison with ETDRS and the electronic ETDRS testing algorithm in adults and amblyopic children. *Br J Ophthalmol* 92: 241-244.

Lee YR, Lee JY (2006) Part-time occlusion therapy for anisometropic amblyopia detected in children eight years of age and older. *Korean J Ophthalmol* 20: 171-176.

Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, Bremer DL, McGregor ML (1998) Occlusion and levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia. *J AAPOS* 2: 257-264.

Lennerstrand G, Gallo JE (1989) Prevalence of refractive errors and ocular motility disorders in 5- to 10-year-old Swedish children born prematurely or at full-term. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 67: 717-718.

Lerner Y, Pianka P, Azmon B, Leiba H, Stolovitch C, Loewensrein A (2003) Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations. *Neuron* 40: 1023-1029.

LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH (1980) The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol* 191: 1-51.

Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B (1981) Retinal ganglion cell classes in the old world monkey: morphology and central projections. *Science* 213: 1139-1142.

Levi DM, Klein S (1982) Differences in vernier discrimination for grating between strabismic and anisometropic amblyopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23: 398-407.

Levi DM, Polat U (1996) Neural plasticity in adults with amblyopia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6830-6834.

Levi DM (2012) Prentice award lecture 2011: removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. *Optom Vis Sci* 89: 827-838.

Li RW, Klein SA, Levi DM (2008) Prolonged perceptual learning of positional acuity in adult amblyopia: perceptual template retuning dynamics. *J Neurosci* 28: 14223-14229.

Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM (2011) Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. *PLoS Biol* 9:e1001135.

Livingston M, Hubel DH (1984) Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci* 4: 309-356.

Livingston M, Hubel DH (1988) Segregation of form, colour, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science* 240: 740-749.

Logie C, Gadalla TM (2009) Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV. *AIDS Care* 21: 742-753.

Loudon SE, Polling JR, Simonsz HJ (2003) Electronically measured compliance with occlusion therapy for amblyopia is related to visual acuity increase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 176-180.

Loudon SE, Polling JR, Simonsz B, Simonsz HJ (2004) Objective survey of the prescription of occlusion therapy for amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 736-740.

Loudon SE, Simonsz HJ (2005) The history of the treatment of amblyopia. *Strabismus*, 13: 93-106.

Loudon SE, Fronius M, Looman CWN, Awan M, Simonsz B, van der Maas PJ, Simonsz HJ (2006) Predictors and a remedy for noncompliance with amblyopia therapy in children measured with the occlusion dose monitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4393-4400.

Loudon SE, Passchier J, Chaker L, de Vos S, Fronius M, Harrad RA, Looman CW, Simonsz B, Simonsz HJ (2009) Psychological causes of non-compliance with electronically monitored occlusion therapy for amblyopia. *Br J Ophthalmol* 93: 1499-1503.

Ludwig A (2008) Der Einfluss sozialer Faktoren auf den Umgang mit komplexen Medikamentenregimen – (k)ein Thema? S. 345-362. In: *Soziale Ungleichheit und Pflege Beiträge sozialwissenschaftliche orientierter Pflegeforschung*. Ullrich Bauer, Andreas Büscher (Hrsg.) Verlag für Sozialwissenschaften: Wiesbaden.

Lund JS, Boothe RG (1975) Interlaminar connections and pyramidal neuron organisation in the visual cortex, area 17, of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 159: 305-334.

Lund JS, Lund RD, Hendrickson AE, Bunt AH, Fuchs AF (1975) The origin of efferent pathways from the primary visual cortex, area 17, of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 164: 287-303.

Lysaker PH, Tsai J, Yanos P, Roe D (2008). Associations of multiple domains of self-esteem with four dimensions of stigma in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 98: 194-200.

Maaijwee K, Mulder P, Radner W, van Merus JC (2008) Reliability testing of the Dutch version of the Radner reading charts. *Optom Vis Sci* 85: 353-358.

Maunsell JHR., Van Essen DC (1983) Functional properties of neurons in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed and orientation. *J Neurophysiol* 49: 1127-1147.

McKenney JM, Munroe WP, Wright JT Jr (1992) Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J. Clin. Pharmacol.* 32: 277-283.

Mehdorn E (1989) Suppression scotomas in microstrabismus – perimetric artefact? *Doc Ophthalmol* 71: 1-18.

Menzies R, Rocher I, Vissandjee B (1993) Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 74: 32-37.

Mintz-Hittner HA, Fernandez KM (2000) Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures. *Arch Ophthalmol* 118: 1535-1541.

Mohan K, Saroha V, Sharma A (2004) Successful occlusion therapy for amblyopia in 11- to 15-year-old children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 41: 89-95.

Moran J, Desimone R (1985) Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229: 782-784.

Mori T, Matsuura K, Zhang B, Smith EL 3rd, Chino YM (2002) Effects of the duration of early strabismus on the binocular responses of neurons in the monkey visual cortex (V1). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1262-1269.

Morishita H, Hensch TK (2008) Critical period revisited: impact on vision. *Curr Opin Neurobiol* 18: 101-107.

Moseley MJ, Fielder AR (1995) Measurement of compliances with occlusion therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 32: 399-400.

Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, Singer W, Goegel R, Sireteanu R (2006) Cerebral correlates of impaired grating perception in individual psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res* 46: 506-526.

Multi-ethnic Pediatric Eye Disease Study Group (2008) Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology* 115: 1229-1236.

Norman P, Searle A, Harrad R, Vedhara K (2003) Predicting adherence to eye patching in children with amblyopia: an application of protection motivation theory. *Br J Health Psychol* 8: 67-82.

Oliver M, Neumann R, Chaimovitch Y, Gotesman N, Shimshoni M (1986) Compliance and results of treatment for amblyopia in children more than 8 years old. *Am J Ophthalmol* 102: 340-345.

Packwood EA, Cruz OA, Rychwalski PJ, Keech RV (1999) The psychosocial effects of amblyopia study. *J AAPOS* 3: 15-17.

Park KH, Hwang JM, Ahn JK (2004) Efficacy of amblyopia therapy initiated after 9 years of age. *Eye* 18: 571-574.

Patwardhan NA (2007) Is age relevant for the success of treatment of anisometropic amblyopia? *Indian J Ophthal* 55: 469-470.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2003) A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 121: 603-611.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2005) Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 123: 437-447.

Pediatric Eye Disease Investigator Group (2007) Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years. *Arch Ophthalmol* 125: 655-659.

Pediatric Eye Disease Investigator Group, Repka MX, Kraker RT, Dean TW, Beck RW, Siatkowski RM, Holmes JM, Beauchamp CL, Golden RP, Miller AM, Verderber LC, Wallace DK (2015) A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children. *Ophthalmology* 122: 874-881.

Preacher KJ, Hayes AF (2004) SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*: 36: 717.

Radner W, Willinger U, Obermayer W, Mudrich C, Velikay-Parel M, Eisenwort B (1998) A new German reading chart for the simultaneous evaluation of reading acuity and reading speed. *Klin Monbl Augenheilkd* 213: 174-181.

Rahi J, Logan S, Timms C, Russel-Eggitt I, 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.

Rashad MA (2012) Pharmacological enhancement of treatment for amblyopia. *Clin Ophthalmol* 6: 409-416.

Rogers RW (1975) A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol* 91: 93-114.

Rogers RW (1983) Cognitive and physiological processes in fear appeals and attitude change: a revised theory of protection motivation. In: UT Cacioppo, RE Petty (Hrsg). *Social Psychophysiology: A Source Book*. Guilford Press: New York, 153-176.

Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA (2003) How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 3278-3281.

Rubin RR (2005) Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 118 Suppl 5A: 27-34.

Scott WE, Dickey CF (1988) Stability of visual acuity in amblyopic patients after visual maturity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 154-157.

Searle A, Vedhara K, Norman P, Frost A, Harrad R (2000) Compliance with eye patching in children and its psychosocial effects: a qualitative application of protection motivation theory. *Psychol Health Med* 5: 43- 53.

Searle A, Norman P, Harrad R, Vedhara K (2002) Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for amblyopic children. *Eye (Lond)* 16: 150-155.

Shahriari HA, Izadi S, Rouhani MR, Ghasemzadeh F, Maleki AR (2007) Prevalence and causes of visual impairment and blindness in Sistan-va-Baluchestan Province Iran: Zahedan Eye Study. *Br J Ophthalmol* 91: 579-584.

Siderov J, Tiu AL (1999) Variability of measurements of visual acuity in a large eye clinic. *Acta Ophthalmol Scand* 77: 673-676.

Simonsz HJ, Polling JR, Voorn R, van Leeuwen J, Meester H, Romijn C, Dijkstra BG (1999) Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia. *Strabismus* 7: 113-123.

Simonsz Toth B (2008) Efficacy of occlusion therapy initiated in subjects with untreated amblyopia beyond 7 years of age (Diplomarbeit Master of Medical Science), Universität Sheffield.

Simonsz-Toth B, Loudon SE, van Kempen-du Saar H, van de Graaf ES, Groenewoud JH, Simonsz HJ (2007) Visusevaluierung in einer historischen Kohorte von 137 okkludierten Probanden, 30 - 35 Jahre nach Ende der Okklusionsbehandlung. *Klin Monbl Augenheilkd* 224: 40-46.

Singh V, Agrawal S (2013) Visual functions in amblyopia as determinants of response to treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 50: 348-354.

Singman E, Matta N, Tian J, Silbert D (2013) Association between accommodative amplitudes and amblyopia. *Strabismus* 21: 137-139.

Sireteanu R, Fronius M (1990) Human amblyopia: structure of the visual field. *Exp Brain Res* 79: 603-614.

Sireteanu R, Bäumer CC, Iftime A (2008) Temporal instability in amblyopic vision: relationship to a displacement map of visual space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3940-3954.

Snowdon SK, Stewart-Brown (1997) Preschool vision screening. *Health Technol Assess* 1: 1-83.

Steele AL, Bradfield YS, Kushner BJ, France TD, Struck MC, Gangnon RE (2006) Successful treatment of anisometropic amblyopia with spectacles alone. *J AAPOS* 10: 37-43.

Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR (2004a) Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 3048-3054.

Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR, Stephens DA, the MOTAS cooperative (2004b) Refractive adaptation in amblyopia: quantification of effect and implications for practice. *Br J Ophthalmol* 88: 1552-1556.

Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ (2005) Treatment of unilateral amblyopia: factors influencing visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3152-3160.

Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ ; MOTAS Cooperative (2007) Modeling dose-response in amblyopia: toward a child-specific treatment plan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2589-2594.

Tacagni DJ, Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR (2007) Factors affecting the stability of visual function following cessation of occlusion therapy for amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 811-816.

Tan JH, Thompson JR, Gottlob I (2003) Differences in the management of amblyopia between European countries. *Br J Ophthalmol* 87: 291-296.

Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J (1986) Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer* 58: 1179-1184.

Tjiam AM, Vukovic E, Asjes-Tydeman WL, Holtslag G, Loudon SE, Sinoo MM, Simonsz HJ (2010) How Dutch orthoptists deal with noncompliance with occlusion therapy for amblyopia. *Strabismus* 18: 146-166.

Tjiam AM, Akcan H, Ziyhan F, Vukovic E, Loudon SE, Looman CW, Passchier J, Simonsz HJ (2011a) Sociocultural and psychological determinants in migrants for noncompliance with occlusion therapy for amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249: 1893-1899.

Tjiam AM, Groenewoud JH, Passchier J, Loudon SE, de Graaf M, Hoogeveen WC, Lantau VK, Juttman RE, de Koning HJ, Simonsz HJ (2011b) Determinants and outcome of unsuccessful referral after positive screening in a large birth-cohort study of population-based vision screening. *J AAPOS* 15: 256-262.

Tjiam AM, Holtslag G, Vukovic E, Asjes-Tydeman WL, Loudon SE, Borsboom GJ, de Koning HJ, Simonsz HJ (2012) An educational cartoon accelerates amblyopia therapy and improves compliance, especially among children of immigrants. *Ophthalmology* 119: 2393-2401.

Tjiam AM, Holtslag G, Van Minderhout HM, Simonsz-Tóth B, Vermeulen-Jong MH, Borsboom GJ, Loudon SE, Simonsz HJ (2013) Randomised comparison of three tools for improving compliance with occlusion therapy: an educational cartoon story, a reward calendar, and an information leaflet for parents. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 321-329.

Tsiaras W, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S (1999) Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 83: 1112-1114.

Ungerleider LG, Mishkin M (1982) Two cortical visual systems. S. 549-586. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (Hrsg.) *Analysis of visual behavior*. MIT Press: Cambridge, MA.

U.S. Preventive Services Task Force (2004) Screening for visual impairment in children younger than age 5 years: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2: 263-266.

Van de Graaf ES, van der Sterre GW, Polling JR, van Kempen H, Simonsz B, Simonsz HJ (2004) Amblyopia & Strabismus Questionnaire: design and initial validation. *Strabismus* 12: 181-193.

Van Leeuwen R, Eijkemans MJ, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT, Simonsz HJ (2007) Risk of bilateral visual impairment in individuals with amblyopia: the Rotterdam study. *Br J Ophthalmol* 91: 1450-1451.

Vereecken EP, Brabant P (1984) Prognosis for vision in amblyopia after the loss of the good eye. *Arch Ophthalmol* 102: 220-224.

Vinding T, Gregersen E, Jensen A, Rindziunski E (1991) Prevalence of amblyopia in old people without previous screening and treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 69: 796-798.

Von Noorden GK (1967) Classification of amblyopia. *Am J Ophthalmol* 63: 238-244.

Von Noorden GK (1981) New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *Am J Ophthalmol* 92: 416-421

Von Noorden GK (1985) Amblyopia: A multidisciplinary approach (Proctor Lecture). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1704-1716.

Wager H, Whale K (1988) Visual defects in children with hearing impairment. *Brit Orthopt J* 45: 56.

Wallace MP, Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR; MOTAS Cooperatives (2013) Compliance with occlusion therapy for childhood amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 6158-6166.

Walsh LA, Hahn EK, LaRoche GR (2009) The method of treatment cessation and recurrence rate of amblyopia. *Strabismus*. 17:107-116.

Wang X, Cui D, Zheng, L, Yang, X, Yang, H, Zeng J (2012) Combination of blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of amblyopia. *Mol Vis* 18: 909-919.

Wiesel TN (1959) Recording inhibition and excitation in the cat's retinal ganglion cells with intracellular electrodes. *Nature* 183: 264-265.

Wiesel TN, Hubel DH (1963a) Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J Neurophysiol* 26: 978-993.

Wiesel TN, Hubel D (1963b) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 26: 1003-1017.

Wiesel TN, Hubel DH (1965a) Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *J Neurophysiol* 28: 1060-1072.

Wiesel TN, Hubel DH (1965b) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 28: 1029-1040.

Wright JM, Lee C, Chambers G (2000) Real-world effectiveness of antihypertensive drugs. *CMAJ* 162: 190-191

Zeki S (1974) Functional organization of a visual area in the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J Physiol* 236: 549-573.

Zeki S (1980) The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature* 284: 412-418.

Zhou Y, Huang C, Xu P, Tao L, Qiu Z, Li X, Lu ZL (2006) Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropia amblyopia. *Vision Res* 46: 739-750.

## 7. ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL

Die Dissertation wurde unter Betreuung von Frau Prof. Dr. D. Besch, Universitäts-Augenklinik Tübingen, Sektion Motilitätsstörungen, periokuläre Chirurgie, Kinderophthalmologie erstellt. Die Zweitbetreuung bezüglich der sozialpsychologischen Aspekte hat Herr Prof. Dr. M. Diehl, Dekan der Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim übernommen.

Die klinische Studie wurde im Krankenhaus Haaglanden Medisch Centrum, Abteilung Augenheilkunde, Den Haag, Niederlande, durchgeführt.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst habe.

Dies beinhaltet folgende Punkte

- Erstellen des Studienprotokolls
- Antrag an die Ethikkommission
- Rekrutierung der Probanden
- Durchführung der Untersuchungen am Probanden
- Durchführung der statistischen Analyse
- Verfassen der Doktorarbeit
- Anfertigung der grafischen Abbildungen

Ich erkläre hiermit, dass ich alles inhaltlich von anderen übernommene (aus Bücher, Zeitschriften, Internet) als solches kenntlich gemacht habe durch Zitieren im Text und Aufführen im Literaturverzeichnis.

Jantien Hofland, Schülerin der Orthoptikausbildung der Hochschule in Utrecht, Niederlande, unterstützte mich in der Logistik der Studie (Terminplanung, Untersuchungsformulare ausfüllen, elektronische Datenerfassung) während ihres 6-monatigen Praktikums.

Die augenärztlichen Untersuchung während der klinischen Studie erfolgte durch Herrn Dr. M.V. Joesse, Augenarzt, Haaglanden Medisch Centrum.

Die Studie wurde finanziert durch den wissenschaftlichen Fonds, 'Wetenschapsfonds', des Haaglanden Medisch Centrum in Den Haag.

Rotterdam, 14.12.2016

Brigitte Simonsz Toth