

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut in der
Klinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Thomas Kohnen

**Multizentrische prospektive Studie zur Wirkung der objektiv
gemessenen Okklusionstherapie auf die Amblyopie mit exzentrischer
Fixation bei Kindern**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Berna Mehmed-Yumer, geb. Mehmed

aus Stara Zagora, Bulgarien

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin: Prof. Dr. Maria Fronius
Korreferent/in: Prof. Dr. Ralf Brandes
Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2024

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Summary	6
Abkürzungsverzeichnis	8
Übergreifende Zusammenfassung	9
Übersicht der Publikationen	22
Originalarbeit	23
Eigener Anteil an der vorliegenden Arbeit	36
Literaturverzeichnis	37
Danksagung	41
Lebenslauf	43
Schriftliche Erklärung	44

Zusammenfassung

Hintergrund: Amblyopie ist nach Fehlsichtigkeit die häufigste Sehstörung bei Kindern. Sie ist eine wesentliche Ursache für eine lebenslange Minderung der bestkorrigierten Sehschärfe und ist meist unilateral. Eine Asymmetrie in der Qualität des visuellen Eindrucks während der sensiblen Phase führt in der Regel zu einer unzureichenden Entwicklung des binokularen Sehsystems. Die Standardtherapie der Amblyopie besteht aus optimaler optischer Korrektur vorhandener Brechungsfehler und der direkten Okklusion, wobei das funktionsbessere Auge zeitweise mit einem Augenpflaster abgedeckt wird. Bisherige Studien haben gezeigt, dass besonders bei Patienten mit tiefer Amblyopie, die Therapietreue oft mäßig ist. In einigen Fällen kann das amblyope Auge nicht mit der Foveola fixieren. Diese exzentrische Fixation beeinflusst den Therapieerfolg negativ. Unser Ziel war, bei dieser speziellen Patientengruppe die Okklusionsdauer objektiv zu registrieren und deren Auswirkung auf die Visuentwicklung und die Fixationsänderung in Abhängigkeit vom Alter über einen langen Zeitraum zu untersuchen.

Methoden: In unserer prospektiven multizentrischen Pilotstudie untersuchten wir amblyope Kinder mit exzentrischer Fixation im Alter von 3-16 Jahren während 12-monatiger Okklusionsbehandlung. Der Nahvisus wurde mittels Landoltringen und Lea-Symbolen (jeweils Reihenoptotypen) bestimmt. Die Okklusionsdauer wurde kontinuierlich mit einem TheraMon[®]-Mikrosensor aufgezeichnet, der am Augenpflaster angebracht wurde. Der Fixationsort am Augenhintergrund wurde mit einem direkten Ophthalmoskop bestimmt. Unsere Ziele waren: Evaluierung der Sehfunktion, Therapieadhärenz und Beurteilung des Fixationsortes des amblyopen Auges. Der Anteil des korrigierten Visusdefizits, die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Therapieeffizienz wurden berechnet.

Ergebnisse: In unserer Studie wurden 12 Patienten mit Schiel- und kombinierter Schiel- und Anisometropieamblyopie im Alter von 2,9-12,4 Jahren (im Mittel $6,5 \pm 3,4$ Jahre) untersucht. Der Anfangsvisus der amblyopen Augen nach 3 Monaten refraktiver Adaptationsphase lag im Mittel bei $1,4 \pm 0,4$ logMAR (Spannweite 0,9-2,0), und der

Führungsaugen bei $0,3 \pm 0,3$ logMAR (Spannweite -0,1-0,8). Die mittlere interokuläre Visusdifferenz (IOVAD, Visusunterschied zwischen dem amblyopen Auge und dem Führungsauge) zu Beginn betrug im Mittel $1,1 \pm 0,4$ log Einheiten (Spannweite 0,5-1,8). Die verschriebene Okklusionsdauer lag im Median bei 7,7 Stunden/Tag (Spannweite 6,6-9,9), die tatsächlich erreichte bei 5,2 Stunden/Tag (Spannweite 0,7-9,7). Nach 12 Monaten betrug die mediane Visusbesserung der amblyopen Augen 0,6 log Einheiten (Spannweite 0-1,6), die mediane IOVAD 0,3 log Einheiten (Spannweite 0-1,8). Multiple Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination zeigte, dass sowohl das Alter ($p=0,0002$) als auch die Okklusionsdosis ($p=0,046$) signifikante Einflussfaktoren für den Visusanstieg waren. Kinder unter 4 Jahren zeigten das beste Ansprechen mit der niedrigsten Rest-IOVAD (Median 0,1 log Einheiten, Spannweite 0-0,3). Die Effizienzberechnung ergab eine Visusbesserung von etwa einer log Visusstufe pro 100 Stunden Okklusion in den ersten zwei Monaten und einer halben log Visusstufe nach 6 Monaten. Die Therapieeffizienz nahm mit zunehmendem Alter ab ($p = 0,01$). Trotz einer gewissen Visusbesserung auch bei Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren (Median 0,4 log Einheiten), zeigten diese eine geringere Therapieadhärenz sowie -effizienz (mediane Rest-IOVAD 0,8 log Einheiten). Zentrale Fixation wurde von 9 Patienten nach im Median 3 Monaten erreicht (Spannweite 1-4 Monate). Drei Patienten (>6 Jahre) erreichten keine zentrale Fixation.

Schlussfolgerung: Amblyopie mit exzentrischer Fixation stellt auch bei guter Adhärenz eine Herausforderung für den Therapieerfolg dar. Unsere Studie zeigte erstmals prospektive quantitative Daten basierend auf elektronischer Erfassung der Okklusion bei dieser seltenen Patientengruppe. Es konnte die deutliche Abnahme der Therapieeffizienz mit zunehmendem Alter gezeigt werden. Die Visusbesserung wurde viel stärker vom Alter als von der Okklusionsdosis beeinflusst. Nur Kinder, die zum Okklusionsbeginn jünger als 4 Jahre waren, konnten im Studienzeitraum in ihren amblyopen Augen eine für ihr Alter annähernd normale Sehschärfe und eine IOVAD $<0,2$ log Einheiten erreichen. Demzufolge sind, trotz möglicher geringer Visusbesserung auch bei älteren Patienten, eine frühzeitige Diagnose und Therapie dieser Patientengruppe unerlässlich für den Therapieerfolg.

Förderung: bereitgestellt durch den Forschungspreis des Vereins „Augenstern e.V.“

Summary

Background: Amblyopia is the most common vision abnormality in children after refractive errors. It is a significant cause of a lifelong reduction of best corrected visual acuity and usually affects a single eye. An asymmetry in the quality of the visual input during the sensitive period usually leads to abnormal development of the binocular visual system. The mainstay treatment of amblyopia includes optical correction of the refractive error along with direct occlusion, whereby the fellow eye is occluded intermittently with an eye patch. Previous studies have shown that especially in patients with severe amblyopia, adherence to therapy is often only moderate. In some cases the amblyopic eye is not able to fixate with the foveola. This eccentric fixation negatively influences therapy success. Our aim was to objectively record the duration of occlusion of this particular patient group and to explore its effect on visual acuity and change of fixation as a function of age over a long time span.

Methods: In our prospective multicentre pilot study we examined amblyopic children with eccentric fixation between the age of 3 and 16 years during 12 months of occlusion treatment. Near visual acuity was evaluated using crowded Landolt ring charts and crowded Lea Symbols. The patching duration was continuously recorded using a TheraMon® microsensor that was attached to the patch. The fixation locus was determined with a direct ophthalmoscope. Our outcome measures were evaluation of visual function, adherence to therapy and fixation pattern of the amblyopic eye. The proportion of the visual deficit corrected, dose-response relationship and treatment efficiency were calculated.

Results: The study included 12 patients with strabismic and combined strabismic and anisometropic amblyopia aged 2.9-12.4 years (mean age 6.5 ± 3.4 years, strabismus $n=6$, combined amblyopia $n=6$). Mean initial acuity of the amblyopic eyes after 3 months of refractive adaptation was 1.4 ± 0.4 logMAR (range 0.9-2.0) and of the fellow eyes 0.3 ± 0.3 logMAR (range -0.1-0.8). Mean initial interocular visual acuity difference (IOVAD, visual acuity difference between amblyopic and fellow eye) was 1.1 ± 0.4 log units (range 0.5-1.8). Median prescription of occlusion was 7.7 h/d (range 6.6-9.9) and median daily received occlusion was 5.2 h/d (range 0.7-9.7). After 12 months, median acuity gain was

0.6 log units (range 0-1.6) and median residual interocular visual acuity difference (IOVAD) 0.3 log units (range 0-1.8). A multiple regression analysis with backward elimination showed that both age ($p=0.0002$) and dose rate ($p=0.046$) were significant influencing factors for visual acuity gain. Children younger than 4 years showed best response with lowest residual IOVAD (median 0.1 log units, range 0-0.3). Efficiency calculation showed an acuity gain of approximately one line from 100 hours of patching in the first two months and half a line after 6 months. There was a significant decline of treatment efficiency with age ($p=0.01$). Despite some visual acuity improvement even in patients aged ≥ 8 years (median 0.4 log units), older patients showed significantly lower treatment efficiency and adherence to treatment (median residual IOVAD 0.8 log units). Foveolar fixation was reached by 9 patients after median 3 months (range 1-4). Three patients (>6 years) did not gain central fixation.

Conclusion: Amblyopia with eccentric fixation is a challenge to therapy success even with good adherence to treatment. Our study showed for the first time prospective quantitative data based on electronic monitoring of occlusion in this rare patient group. A dramatic reduction of treatment efficiency with increasing age was shown. The visual acuity gain was influenced much stronger by age than by the dose rate. Only children younger than 4 years at the beginning of treatment could achieve near normal visual acuity for their age in their amblyopic eyes and an IOVAD <0.2 log units during the treatment period studied. Hence, despite possible slight vision improvement in older patients, early diagnosis and treatment are essential for the success of treatment.

Funding: provided by Research Award of the association "Augenstern e.V."

Abkürzungsverzeichnis

IOVAD	interokuläre Visusdifferenz (Visusunterschied zwischen dem amblyopen Auge und dem Führungsaug)
Log	Logarithmus
LogMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels)

Übergreifende Zusammenfassung

1. Einleitung

Amblyopie ist nach Fehlsichtigkeit die häufigste Sehstörung bei Kindern¹. Sie ist eine wesentliche Ursache für eine lebenslange Sehschwäche eines oder seltener beider Augen. Sie zeichnet sich durch eine verminderte bestkorrigierte Sehschärfe aus, die nicht durch organische Läsionen erklärt werden kann¹. Eine Asymmetrie des visuellen Eindrucks wie bei Anisometropie, Strabismus oder Deprivation während der sensiblen Phase führt in der Regel zu einer unzureichenden Entwicklung des binokularen Sehsystems². In seltenen Fällen führt dies auch zur Entwicklung einer exzentrischen Fixation³, sodass das amblyope Auge nicht in der Lage ist, mit der Foveola zu fixieren. Dies ist von klinischer Bedeutung, da der Exzentrizitätsgrad die Sehschärfe negativ beeinflusst^{4,5}. Der Fixationsort am Augenhintergrund kann ab einem Patientenalter von 4-5 Lebensmonaten mit einem direkten Ophthalmoskop mit integriertem Fixationsziel bestimmt werden⁶. Die Pathogenese der exzentrischen Fixation ist unvollständig geklärt. Auf die Entdeckung der exzentrischen Fixation folgte die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen wie die Pleoptik^{7,8}, Rotfilter⁹ und inverse Okklusion (Okklusion des amblyopen Auges)¹⁰. Diese Behandlungen zeigten jedoch keine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Okklusionsbehandlung¹¹⁻¹³, sodass der refraktive Ausgleich und die Okklusion des Führungsauges (direkte Okklusion) nach wie vor die Standardtherapie sind¹⁴.

Es ist bekannt, dass die Amblyopiebehandlung während der sensiblen Entwicklungsphase bis zum 7. Lebensjahr, zudem so bald wie möglich nach Krankheitsbeginn am effektivsten ist^{2,15}. Auch bei älteren Kindern zeigten Studien einen gewissen Therapieerfolg, der jedoch sehr unterschiedlich ausfiel¹⁵⁻¹⁷. Da das Vorliegen einer exzentrischen Fixation den Therapieerfolg negativ beeinflusst^{18,19}, ist es wichtig, speziell diese Gruppe und ihre Therapieeffizienz zu untersuchen. Dennoch wurde die Fixation am Augenhintergrund in neueren Studien selten thematisiert. Zudem war die objektive Messung der Adhärenz mit der Okklusion erst in den letzten zwei Jahrzehnten möglich²⁰⁻²³. Somit ist noch nicht ausreichend evaluiert, inwieweit der schlechtere Visusanstieg bei Amblyopen mit exzentrischer Fixation auf eine geringere Adhärenz mit der Therapie zurückzuführen ist. Diese Unsicherheit führt zu einer unzureichenden

Standardisierung der Dosierung und Altersgrenzen der Okklusionstherapie bei dieser speziellen Gruppe.

Aktuellere Studien haben begonnen, die Dosis-Wirkungs-Beziehung²⁴⁻²⁶ und die Effizienz der Okklusionstherapie mit elektronisch gemessener Okklusion¹⁵ zu analysieren. Obwohl es bekannt ist, dass amblyope Augen mit exzentrischer Fixation geringeren Visusgewinn haben¹⁸, gibt es bisher keine prospektiven Studien mit systematisch erhobenen quantitativen Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und Therapieeffizienz speziell bei dieser Patientengruppe.

2. Fragestellung der Dissertation

Unsere Studie untersuchte erstmals die objektiv gemessene Okklusion, die Fixationsänderung, die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Effizienz der Amblyopiebehandlung bei Kindern einer großen Altersspanne mit Schiel- und kombinierter Amblyopie und exzentrischer Fixation. Unser Ziel war, den Zusammenhang zwischen erhaltenen Okklusionsstunden und dem Visus in Abhängigkeit vom Alter, Therapiedauer und Fixationsänderung über einen großen Zeitraum zu untersuchen.

3. Methoden

3.1. Studiendesign und Studienteilnehmer

Diese Dissertation ist in der Universitätsaugenklinik Frankfurt am Main in der Abteilung für Kinderophthalmologie und Strabologie entstanden. In unserer prospektiven multizentrischen Studie in Kooperation mit der Universitätsaugenklinik Tübingen wurden Kinder mit Schiel- und kombinierter Amblyopie und exzentrischer Fixation im Alter zwischen 3 und 16 Jahren eingeschlossen. Vor Studieneintritt erhielten alle Patienten eine ophthalmologische und orthoptische Untersuchung, einschließlich der Untersuchung des Vorderaugenabschnitts, Funduskopie, Skiaskopie in Zykloplegie und Fixationsbestimmung beider Augen mit einem direkten Ophthalmoskop. Bei Bedarf erhielten die Patienten eine neue Brillenverordnung mit einem maximalen Abzug von 0,5 Dioptrien von der Sphäre vom zykloplegischen Skiaskopiewert. Einschlusskriterien waren: Visusunterschied von mindestens 0,2 logMAR nach 3 Monaten refraktiver Adaptationsphase, exzentrische Fixation des amblyopen Auges. Ausschlusskriterien waren: Okklusionstherapie im Jahr vor dem Studieneinschluss, Deprivationsamblyopie

und andere Augenerkrankungen oder neurologische Störungen. Vor Aufnahme in die Studie erklärten Eltern aller Studienteilnehmer und Patienten über 7 Jahren ihr schriftliches Einverständnis und jüngere Patienten ihr mündliches Einverständnis. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethikkommission der Universität Frankfurt hat das Studienprotokoll vor Aufnahme der Studie genehmigt. In Anlehnung an die Leitlinie Amblyopie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) haben Vorschulkinder <7 Jahre eine Okklusion von 12 Stunden/Tag für so viel aufeinander folgende Tage wie das Alter des Kindes mit anschließender eintägiger Pause verordnet bekommen²⁷. Schulkinder ≥ 6 Jahre haben eine Okklusion von 6 Stunden/Tag an Wochentagen und 12 Stunden/Tag an Wochenenden verordnet bekommen, da aufgrund der geringen Sehschärfe des amblyopen Auges eine Okklusion während der Schulzeit nicht durchführbar war.

3.2. Sehschärfe

Der Nahvisus wurde in 40 cm Abstand mit LogMAR-Landoltring-Tafeln mit Einzeloptotypen und Reihenoptotypen mit einem konstanten Sehzeichenabstand von 2,6 Bogenminuten (LC 2,6, Oculus®, Abb. 1) erhoben. Für Kinder unter 4 Jahren, die bei den Landolt-Tafeln keine zuverlässigen Angaben machen konnten, wurden in 40 cm Abstand logarithmische Reihen-Lea-Symbole (CLS, Lea-Test Ltd® von Precision Vision®, Abb. 2) verwendet. Die bei der ersten Untersuchung verwendete Tafel wurde während des gesamten Untersuchungszeitraums verwendet.

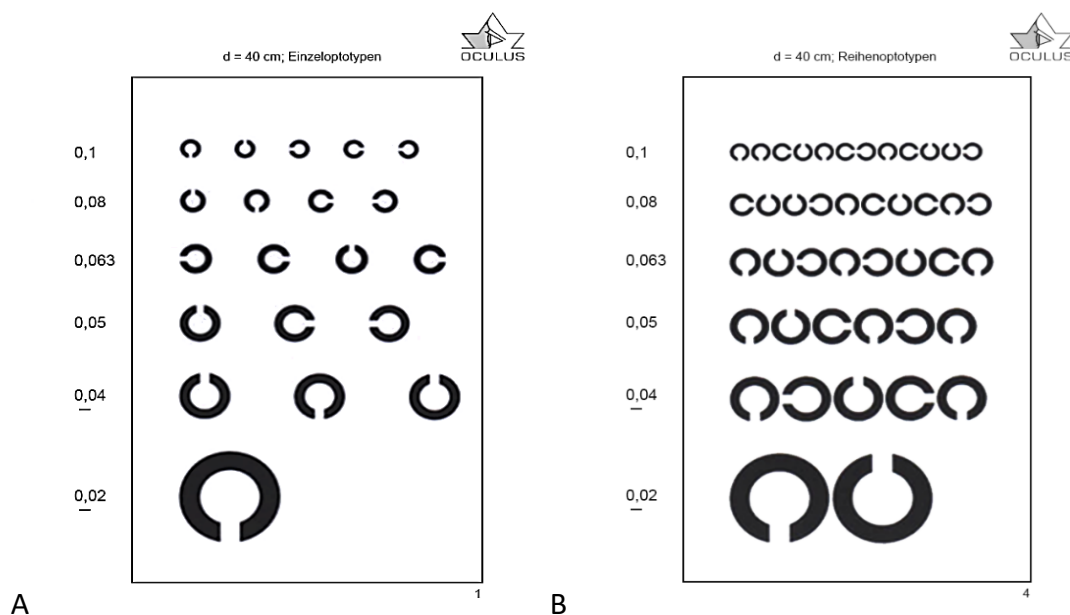


Abb. 1 C-Test von Oculus®, A: Einzeloptotypen, B: Reihenoptotypen mit Abstand 2,6 Bogenminuten.

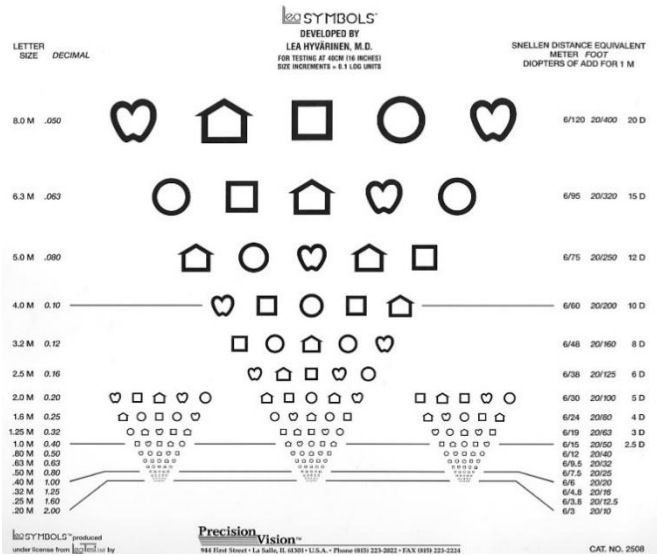


Abb. 2 Lea-Test Ltd® von Precision Vision®

3.3. Fixationsbestimmung

Die Fixation am Augenhintergrund wurde durch zwei erfahrene Untersucherinnen mit einem direkten Ophthalmoskop bestimmt. Beide waren gegenüber den tatsächlichen Okklusionsstunden und dem vorherigen Fixationsort verblindet. Als Fixationsobjekt wurde ein Stern auf die Netzhaut projiziert und seine Position zum foveolären Reflex zeigte den Fixationsort^{1,6,28}. Anhand des Fixationsorts wurden, wie in der Abb. 3 dargestellt, 4 Gruppen unterschieden: foveolär, parafoveolär (<2,5°), parafoveal (≥2,5° bis ≤5°), peripher (>5°)²⁹.

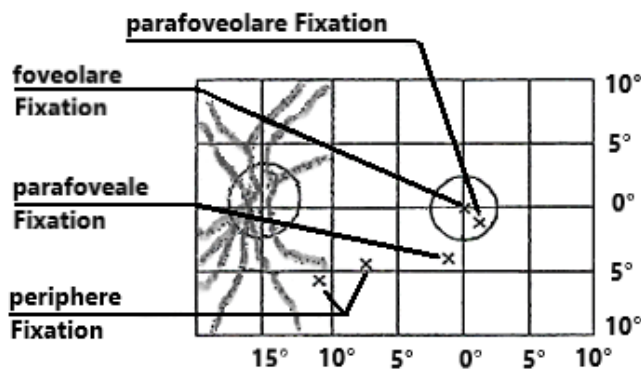


Abb. 3 Fixationsgruppen anhand des Fixationsorts, Bestimmung mit direktem Ophthalmoskop²⁹

3.4. Objektive Erfassung der Okklusion

Die Okklusion wurde mit einem TheraMon®-Mikrosensor (Handelsagentur Gschladt, Hargelsberg, Österreich) erfasst, der an der Innenseite des Pflasters angebracht wurde. Die Aufzeichnungen haben sich in anderen Studien im Hinblick auf die Messung der Okklusionsdauer als zuverlässig erwiesen^{30,31}. Die Temperatur- und Zeitwerte aus der TheraMon®-Software wurden mit einem von der Verfasserin entwickelten Auswertungsprogramm in Visual Basics for Applications in Excel (Microsoft® Excel für Office 365) verarbeitet. Dabei wurde bei jedem Patienten täglich der Anfang und das Ende der Okklusion automatisch bestimmt. Als Beginn wurde der Zeitpunkt eines plötzlichen Temperatursprungs von mindestens 5°C bei gleichzeitig gemessener Temperatur von über 30°C genommen. Als Ende: ein Temperatursprung von mindestens 5° C sowie gemessene Temperatur von unter 28°C. Die mittlere tägliche Okklusionsdauer über 12 Monate wurde berechnet (Okklusionsdosis). Die Eltern protokollierten zusätzlich die Okklusionszeiten, um eine mögliche Datenlücke bei Verlust des Mikrosensors auszugleichen.

3.5. Formeln

Wir berechneten den Anteil des korrigierten Visusdefizits mit der Formel „ $(V_{ai} - V_{ae}) / (V_{ai} - V_{nae})$ “, wo V_{ai} der Anfangsvisus des amblyopen Auges, V_{ae} der Endvisus des amblyopen Auges und V_{nae} der Endvisus des nicht amblyopen Auges in logMAR ist¹⁸. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde mit der Formel „kumulierte Okklusionsstunden / $(V_{ai} - V_{ae}) \times 0,1$ “ (Visuszunahme in log Einheiten) berechnet. Die Therapieeffizienz stellt die Visuszunahme in log Einheiten pro 100 Stunden Okklusion dar und wurde mit der Formel „ $(V_{ai} - V_{ae}) / \text{kumulierte Okklusionsstunden} \times 100$ “ berechnet. Im Gegensatz zur Dosis-Wirkungs-Beziehung kann die Therapieeffizienz auch bei Patienten ohne Visusbesserung berechnet werden (keine Division durch Null), was besonders nützlich ist, wenn ältere Patienten mit exzentrischer Fixation einbezogen werden¹⁵.

3.6. Statistische Analyse

Die Beziehungen zwischen den Variablen wurden durch Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Der Friedman-Test mit Post-hoc-Analyse nach Conover wurde zum Vergleich der Daten zu verschiedenen Zeitpunkten angewendet: beim Studieneintritt und nach 1/

2/ 3/ 4/ 6/ 9/ 12 Monaten Okklusionstherapie. Der exakte Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen den Patientengruppen statistisch zu analysieren. Mittels multipler Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination wurden die Einflussfaktoren (Alter und Okklusionsdosis) auf die Visusbesserung und die Reduktion der interokulären Visusdifferenz (IOVAD-Reduktion) untersucht. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ betrachtet. Die Statistiksoftware BiAS 11.10 (© epsilon Verlag 1989 – 2019 Dr. H. Ackermann, Goethe-Universität Frankfurt) wurde genutzt.

4. Ergebnisse

4.1. Probanden

Insgesamt wurden 17 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Fünf Probanden schieden frühzeitig aus der Studie wegen Nichtteilnahme an Nachuntersuchungen, kompletter Verweigerung des Okklusionspflasters und/oder Verstoßes gegen das Studienprotokoll aus (Verschreibung von weniger Stunden Okklusion als im Studienprotokoll festgelegt). Daher wurden 12 Patienten zwischen 2,9 und 12,4 Jahren (mittleres Alter $6,5 \pm 3,4$ Jahre, Schielamblyopie $n=6$, kombinierte Amblyopie $n=6$, Vorschulgruppe $n=6$, Schulgruppe $n=6$) in die folgenden Analysen eingeschlossen.

Ergebnisse zum Reihervisus in der Nähe werden vorgestellt. Der Anfangsvisus der amblyopen Augen lag im Mittel bei $1,4 \pm 0,4$ logMAR (Spannweite 0,9-2,0) und der Führungsaugen bei $0,3 \pm 0,3$ logMAR (Spannweite -0,1-0,8). Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine Tendenz zu einem besseren Anfangsvisus der amblyopen Augen, die jedoch keine Signifikanz erreichte (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,56$, $p=0,06$). Die mittlere IOVAD am Anfang betrug $1,1 \pm 0,4$ log Einheiten (Spannweite 0,5-1,8) und es gab keine signifikante Korrelation zwischen IOVAD und Alter (Spearman-Korrelation, $\rho=0,12$, $p=0,69$).

Alle Kategorien der exzentrischen Fixation waren bei unseren Studienteilnehmern vorhanden. Parafoveoläre ($n=5$) und parafoveale ($n=2$) Fixation waren gleichmäßig auf alle Altersgruppen verteilt, während periphere Fixation ($n=5$) überwiegend bei Patienten ≤ 4 Jahre gefunden wurde.

4.2. Verordnete und elektronisch erfasste Okklusion

Die während der gesamten Studiendauer verschriebene Okklusion lag im Median bei 7,7 Stunden/Tag (Spannweite 6,6–9,9). In der Vorschulgruppe betrug sie im Median 8,1 Stunden/Tag (Spannweite 6,6–9,9) und in der Schulgruppe für alle 7,7 Stunden/Tag. Der Unterschied in den verordneten Okklusionsstunden zwischen den beiden Gruppen war über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,39$). In den ersten vier Monaten zeigte sich jedoch ein leichter Unterschied zugunsten der Vorschulgruppe: Median 9 Stunden/Tag, Schulgruppe: Median 7,7 Stunden/Tag ($p=0,02$).

Die tatsächlich erreichte Okklusion in der gesamten Gruppe während der 12-monatigen Behandlung lag im Median bei 5,2 Stunden/Tag (Spannweite 0,7–9,7). Die mediane Therapieadhärenz betrug in den ersten 4 Monaten in der Vorschulgruppe 81% (6,8 Stunden/Tag, Spannweite 4,4-9,7) und in der Schulgruppe 60% (4,6 Stunden/Tag, Spannweite 1,3-7,0). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,24$). Während der 12 Monate lag die mediane Adhärenz in der Vorschulgruppe bei 84% (6,4 Stunden/Tag, Spannweite 2,9-9,7) und in der Schulgruppe bei 53% (3,7 Stunden/Tag, Spannweite 0,7-5,7). In diesem Fall war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,04$). Mit zunehmendem Alter nahm die Therapieadhärenz ab. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen erreichten Okklusionsstunden und Alter (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,67$, $p=0,02$), aber nicht zwischen Okklusionsstunden und Anfangsvisus (Spearman-Korrelation, $\rho=0,05$, $p=0,89$). Bei den Vorschulkindern zeigte sich im Hinblick auf die tägliche Okklusionsdauer kein signifikanter Unterschied im Studienverlauf (Friedman-Test, $p=0,58$). Schulkinder hingegen okkludierten nach dem 6. Monat signifikant weniger (Friedman-Test, $p=0,02$, mediane Okklusion 2,8 Stunden/Tag im Vergleich zu 4,6 Stunden/Tag) trotz gleicher Verordnung über den gesamten Zeitraum (7,7 Stunden/Tag).

4.3. Sehschärfe

Die stärkste Visuszunahme der amblyopen Augen fand innerhalb der ersten drei Monate mit einer medianen Zunahme von 0,5 log Einheiten (Spannweite 0-1,5) statt. Am Ende der Studie erreichten drei Patienten (alle ≥ 8 Jahre) keine klinisch relevante

Visusbesserung von mindestens 0,2 log Einheiten. Das betraf zwei Patienten im Alter von 12 Jahren mit niedriger Okklusionsdosis <2 Stunden/Tag und einen 8,5-jährigen Patienten mit relativ guter Okklusionsdosis von 4,1 Stunden/Tag aber weit peripherer papillennaher Fixation. Alle anderen Patienten hatten nach 12 Monaten eine Visusbesserung von mindestens 0,4 log Einheiten (Gesamtgruppe Median 0,6 log Einheiten, Spannweite 0-1,6). Die maximale Sehschärfe mit noch vorhandener exzentrischer Fixation betrug 0,6 logMAR (-0,1 logMAR bei Einzeloptotypenprüfung). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Anfangsvisus und der Visusbesserung am Ende der Studie (Spearman-Korrelation, $\rho=0,49$, $p=0,11$). Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Alter und Visusbesserung der amblyopen Augen am Ende der Studie (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,91$, $p\leq 0,001$). Multiple Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination zeigte, dass sowohl das Alter ($p=0,0002$) als auch die Okklusionsdosis ($p=0,046$) signifikante Einflussfaktoren für die Visusbesserung am Studienende waren. Nach 12 Monaten zeigten Patienten <7 Jahre eine Visusbesserung von im Median 1,0 log Einheiten (Spannweite 0,6-1,6) und Patienten ≥ 7 Jahre: 0,1 log Einheiten (Spannweite 0-0,5).

4.4. Interokuläre Visusdifferenz (IOVAD)

Wir haben zusätzlich die IOVAD berechnet, da dieser Parameter im Gegensatz zur Sehschärfe die physiologische Visuentwicklung bei Kindern berücksichtigt.

Es zeigte sich eine sehr starke Korrelation zwischen Alter und IOVAD-Reduktion unter Therapie (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,92$, $p\leq 0,001$). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der IOVAD zu Beginn und der IOVAD-Reduktion nach 12 Monaten (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,12$, $p=0,69$). Am Ende der Studie betrug die mediane Rest-IOVAD in der Gesamtgruppe 0,3 log Einheiten (Spannweite 0-1,8). Patienten <7 Jahre zeigten eine mediane Rest-IOVAD von 0,2 log Einheiten (Spannweite 0-0,7) und ≥ 7 Jahre von 0,9 log Einheiten (Spannweite 0,2-1,8). Fünf Patienten (alle <5 Jahre alt) erreichten während der Studie eine IOVAD <0,2 log Einheiten und erfüllten somit das Visuskriterium für eine geheilte Amblyopie. Alle Patienten bis auf einen (3,5 Jahre, mittlere Okklusionsdosis 5,4 Stunden/Tag) erreichten die minimale IOVAD innerhalb von 4 Monaten (Median 3 Monate, Spannweite 1-6 Monate). Multiple Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination zeigte, dass das Alter ein signifikanter Einflussfaktor für die

IOVAD-Reduktion am Studienende ist ($p=0,0005$), während eine höhere Okklusionsdosis tendenziell eine bessere IOVAD-Reduktion zeigte ($p=0,09$).

4.5. Anteil des korrigierten Visusdefizits

Der Anteil des korrigierten Defizits betrug 0,75-1,0 bei allen sechs Kindern unter 5 Jahren (50% der Studienpopulation), 0,5-<0,75 bei einem Kind im Alter von 8,4 Jahren (8%), 0,25-<0,5 bei zwei Kindern im Alter von 6,5 und 8,1 Jahren (17%) und <0,25 bei drei Kindern im Alter von 8,5-12,4 Jahren (25%). Bei drei Kindern im Alter von 2,9-3,9 Jahren betrug der Anteil des korrigierten Visusdefizits 0,9-1,0. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Anteil des korrigierten Visusdefizits und dem Alter (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,86$, $p=0,0006$).

4.6. Therapieeffizienz

Die Effizienzberechnung zeigte einen Visusgewinn von etwa einer log Visusstufe (0,1 log Einheiten) durch 100 Stunden Okklusion in den ersten zwei Monaten, von einer halben Stufe (0,05 log Einheiten) nach 6 Monaten und von 0,04 log Einheiten nach 12 Monaten. Das reflektiert die steilere Visusbesserung beim Therapiebeginn insbesondere bei Kindern unter 7 Jahren. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Therapieeffizienz während 12 Monaten und dem Alter (Spearman-Korrelation, $\rho=-0,71$, $p=0,01$).

4.7. Dosis-Wirkungs-Beziehung

Daten für Patienten ≥ 7 Jahre und für die Gesamtgruppe konnten nicht berechnet werden, da 3 Patienten (alle >8 Jahre) aufgrund der fehlenden Visusbesserung (und der damit verbundenen Division durch Null) ausgeschlossen werden müssten. Die Berechnungen für die Patienten <7 Jahre zeigten, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Zeit ungünstiger wird, was die deutlichere Visusbesserung während der Anfangsphase der Behandlung widerspiegelt. Es waren 129,2 Stunden Okklusion während der ersten zwei Monate und 232,6 Stunden Okklusion während der ersten vier Monate erforderlich, um eine Visusbesserung von 0,2 logMAR zu erreichen (klinisch relevante Visusbesserung). Während des Studienzeitraums von zwölf Monaten waren

431,1 Stunden Okklusion erforderlich, um eine klinisch relevante Visusbesserung von 0,2 logMAR zu erreichen.

4.8. Fixation

Eine foveoläre Fixation wurde bei neun Patienten nach im Median drei Monaten (Spannweite 1-4) erreicht. Drei Patienten konnten im Studienzeitraum keine zentrale Fixation erreichen (alle ≥ 6 Jahre). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Zeit bis zur Zentralisierung der Fixation (Spearman-Korrelation, $\rho=0,46$, $p=0,21$). Jedoch wurden Kinder, die keine zentrale Fixation erreichten, nicht in diese Berechnung einbezogen.

Vier von fünf Patienten (80%) mit peripherer Fixation erreichten eine zentrale Fixation (alle < 5 Jahre, mediane Okklusion 6,8 Stunden/Tag), einer blieb während der gesamten Studiendauer peripher (8,5 Jahre, Okklusionsdosis 4,1 Stunden/Tag). Nur das jüngere von zwei Kindern mit parafovealer Fixation (3,5 Jahre, Okklusionsdosis 5,4 Stunden/Tag und 12,3 Jahre, Okklusionsdosis 1,8 Stunden/Tag) erreichte eine zentrale Fixation. Vier von fünf Patienten (80%) mit parafoveolärer Fixation erreichten eine zentrale Fixation (drei von ihnen > 8 Jahre, Altersspanne 3,9-12,3 Jahre, mediane Okklusion 4,5 Stunden/Tag).

5. Diskussion

Die Untersuchung von Kindern einer breiten Altersspanne, beginnend mit dem traditionellen Therapiealter, aber auch darüber hinaus, ermöglichte uns, basierend auf elektronischer Erfassung der Okklusion erstmalig den Zusammenhang zwischen dem Alter und der Behandlungseffizienz bei Amblyopie mit exzentrischer Fixation zu untersuchen. Die Seltenheit dieser Patientengruppe erklärt die relativ kleine Probandenzahl. Dennoch konnte der Sehschärfenanstieg in Abhängigkeit vom Alter und der Behandlungsdauer (Okklusionsstunden) untersucht werden.

5.1. Visus und IOVAD

Beim Vergleich der IOVAD mit der Visusbesserung zeigte sich eine etwas geringere, aber immer noch rapide und deutliche Abnahme der IOVAD unter Okklusionstherapie bei

jüngeren Kindern. Dies unterstreicht den deutlicheren Therapieerfolg bei jüngeren Patienten selbst unter Berücksichtigung der physiologischen Visusentwicklung.

Mittels multipler Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Visusbesserung und die IOVAD viel stärker vom Alter als von der Okklusionsdosis beeinflusst wurden. Ebenso erreichten in einer PEDIG-Studie¹⁹ Patienten unter 5 Jahren mit tiefer Amblyopie eine höhere Visusbesserung als ältere Patienten. Dies wurde auch in ROTAS³² beobachtet: Patienten unter 4 Jahren zeigten bereits bei niedriger Okklusionsdosis von 0-3 Stunden pro Tag eine signifikante Verbesserung des Anteils des korrigierten Visusdefizits, im Gegensatz zu Patienten über 6 Jahren, die nur wenig Verbesserung des Anteils des korrigierten Visusdefizits erreichten.

5.2. Okklusion und Therapieadhärenz

Da Schulkinder an Wochentagen aufgrund des Schulunterrichts nicht ganztägig okkludieren konnten, zeigte sich in den ersten vier Monaten ein signifikanter Unterschied in der verschriebenen Okklusionsdauer zwischen Vorschul- und Schulkindern. Bei nicht signifikant verschiedener Verordnung über die 12 Therapiemonate waren die Schulkinder weniger adhärenz zu der verordneten Okklusionsdauer (53% gegenüber 84% bei Vorschulkindern) und die Okklusionszeit sank bei Schulkindern signifikant nach dem 6. Monat. Ähnliche Ergebnisse mit Abfall der Therapieadhärenz nach dem 6. Therapiemonat bei Kindern im Alter von 7-16 Jahren wurden in der Studie von Kracht et. al³³ gezeigt. Im Vergleich zeigte die Studie von Fronius et. al¹⁵ keine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und Okklusionsdosis (Patienten im Alter 5-16 Jahre). Mögliche Gründe dafür sind die Okklusionserfassung über einen kürzeren Zeitraum von 4 Monaten (Therapieadhärenz sinkt erst später mit der Zeit), die niedrigere Okklusionsverordnung (im Mittel $5,44 \pm 1,08$ Stunden pro Tag) und der bessere Anfangsvisus der amblyopen Augen (im Mittel $0,77 \pm 0,42$ logMAR im Vergleich zu $1,4 \pm 0,4$ logMAR in unserer Studie).

5.3. Dosis-Wirkungs-Beziehung und Therapieeffizienz

Beide Parameter sind Ansätze, um die Wirksamkeit der Okklusionsbehandlung zu definieren und auf die Plastizität des visuellen Systems zu schließen. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bei fehlender Visusbesserung aufgrund Division durch Null nicht

berechenbar, und das betrifft hauptsächlich ältere Patienten¹⁵. Dagegen können in die Effizienzberechnungen alle Patienten unabhängig von der Visusbesserung einbezogen werden, was sinnvoll ist, um die Verzerrung beim Ausschluss von Patienten für Dosis-Wirkungs-Berechnung zu reduzieren. Dennoch haben beide Berechnungen ihre Grenzen bei extremen Okklusionsstunden und klinisch unbedeutenden Visusschwankungen. Eine höhere Therapieeffizienz wurde gemessen, wenn die Patienten sehr wenig okkludierten, aber eine Visusschwankung von 0,1 log Einheiten aufwiesen. Andererseits wurde eine geringere Effizienz gemessen, wenn Patienten eine hohe Therapieadhärenz hatten und viele Stunden okkludierten, möglicherweise, weil eine Effizienzgrenze pro Tag existiert. Unsere Daten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Effizienz, was mit der Studie von Fronius et al.¹⁵ übereinstimmt. Die Effizienzdaten der Gesamtgruppe lagen in beiden Studien in der gleichen Größenordnung: nach einem Monat in unserer Studie 0,113 (Spannweite 0 – 1,025) und in der Studie von Fronius et al.¹⁵ 0,125 (Spannweite –0,08 – 0,92), nach vier Monaten 0,062 (Spannweite 0–0,290) und 0,05 (Spannweite 0–0,39). Wichtig zu beachten ist, dass unsere Patienten eine ähnliche Effizienz zeigten wie die Patienten von Fronius et al.¹⁵, obwohl sie im Durchschnitt viel jünger waren (mittleres Alter 6,5 Jahre, Spannweite 2,9-12,4 vs. 9,2 Jahre, Spannweite 5,4-15,8). Das liegt wahrscheinlich an der exzentrischen Fixation und längeren täglichen Okklusionsdauer unserer Patienten (5,9 vs. 4,2 Stunden/Tag). Im Vergleich zeigten unsere Daten von Patienten <7 Jahre (mittleres Alter 4,1 Jahre) eine ungünstigere Dosis-Wirkungs-Beziehung als 4-jährige Patienten der MOTAS²⁵. MOTAS-Patienten benötigten 170 Stunden Okklusion für 2 Reihen Visusbesserung, während unsere Patienten 233 Stunden Okklusion für 2 Reihen Visusbesserung in den ersten 4 Monaten benötigten. Das schlechtere Therapieansprechen könnte auf die exzentrische Fixation aller unserer Patienten zurückzuführen sein, während in MOTAS nur 29% der Patienten eine exzentrische Fixation aufwiesen²⁵.

5.4. Fixation

Alle Patienten <6 Jahre erreichten in den ersten 4 Monaten eine foveoläre Fixation, unabhängig vom ursprünglichen Ort der exzentrischen Fixation. Eine zentrale Fixation wurde bei allen Patienten im Median nach 3 Monaten erreicht. Analog zu unseren Ergebnissen betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen einer zentralen Fixation in der

Dissertation von Hillesheim (zitiert in²⁹) 4 Monate (75% der Patienten erreichten diese nach 3 Monaten) und in einer Studie von Gusek-Schneider³⁴ 4,5 Monate. In der Studie von Gusek-Schneider gab es keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Zeit bis zur Zentralisierung der Fixation, was mit unseren Daten übereinstimmt.

5.4.1. Ausblick

In den letzten Jahren wurden moderne bildgebende Verfahren auch für neue, technisch ausgefeilte Untersuchungen der Fixationsstelle an der Netzhaut bei Amblyopie adaptiert, nämlich optische Kohärenz-Tomographie (OCT)³⁵ und Mikroperimetrie^{36,37}. Beide Methoden wurden in unserer Studie auch eingeführt, konnten aber aus Kooperationsgründen nur bei unseren älteren Studienpatienten mit exzentrischer Fixation im Verlauf der Therapie erfolgreich eingesetzt werden. Diese Daten können erst bei einer ausreichenden Anzahl dieser Studienteilnehmer analysiert werden und werden zu neuen Erkenntnissen in weiteren Veröffentlichungen beitragen.

6. Fazit

Unsere Studie zeigte erstmals prospektive quantitative Daten zur dramatischen Abnahme der Effizienz der Okklusionsbehandlung mit zunehmendem Alter in der seltenen Gruppe der Amblyopien mit exzentrischer Fixation. Die Visusbesserung wurde viel stärker vom Alter ($p=0,0002$) als von der Okklusionsdosis ($p=0,046$) beeinflusst. Nur Kinder <4 Jahren konnten in ihren amblyopen Augen eine für ihr Alter annähernd normale Sehschärfe und eine IOVAD <0,2 log Einheiten im untersuchten Therapiezeitraum erreichen. Darüber hinaus zeigten ältere Kinder eine geringere Therapieadhärenz. Insbesondere in der Gruppe der Amblyopien mit exzentrischer Fixation, die eine intensive Okklusion benötigen, ist eine geringere Adhärenz ein negativer Einflussfaktor. Daher besteht, trotz möglicher geringer Visusbesserung auch bei älteren Patienten, ein dringender Bedarf an einer frühzeitigen Diagnose und Therapie dieser speziellen Gruppe, idealerweise im Alter unter 4 Jahren.

Übersicht der Publikationen

Originalarbeit

Mehmed B, Fronius M, Pohl T, Ackermann H, Schramm C, Spieth B, Hofmann C, Kohnen T, Wenner Y (2022). Electronically monitored occlusion therapy in amblyopia with eccentric fixation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 260; 1741-1753.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007808/>. Epub 2021 Oct 16. IF der Zeitschrift (2021): 3,535, obere Hälfte der IF-Liste Ophthalmologie.

Tagungsbeiträge

Mehmed B, Fronius M, Pohl T, Schramm C, Spieth B, Hofmann C, Kohnen T, Wenner Y (2020). Elektronisch erfasste Okklusionstherapie und Fixationsänderung am Augenhintergrund bei Amblyopie mit exzentrischer Fixation. Vortrag bei dem jährlichen Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG). Abstract in *Der Ophthalmologe Suppl* 2, S157, Abstr. Nr. 350

Berna Mehmed, Maria Fronius, Tabea Pohl, Charlotte Schramm, Bettina Spieth, Christian Hofmann, Thomas Kohnen, Yaroslava Wenner (2021). Amblyopie mit exzentrischer Fixation: Elektronisch erfasste Okklusionstherapie, Visus- und Fixationsänderung. Vortrag bei der 94. Versammlung des Vereins Rhein-Mainischer Augenärzte.

Berna Mehmed, Maria Fronius, Tabea Pohl, Charlotte Schramm, Bettina Spieth, Christian Hofmann, Thomas Kohnen, Yaroslava Wenner (2021). Amblyopie mit exzentrischer Fixation: Elektronisch erfasste Okklusionstherapie, Visus- und Fixationsänderung. Vortrag bei der 22. Jahrestagung der Bielschowsky Gesellschaft.
https://www.bielschowsky.de/tagungen/2021/Programmheft_Bielschowsky_2021.pdf
S.19



Electronically monitored occlusion therapy in amblyopia with eccentric fixation

Berna Mehmed¹ · Maria Fronius¹ · Tabea Pohl¹ · Hanns Ackermann² · Charlotte Schramm³ · Bettina Spieth³ · Christian Hofmann¹ · Thomas Kohnen¹ · Yaroslava Wenner¹

Received: 18 June 2021 / Revised: 30 August 2021 / Accepted: 10 September 2021 / Published online: 16 October 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2022

Abstract

Purpose Amblyopia with eccentric fixation, especially when not diagnosed early, is a therapeutic challenge, as visual outcome is known to be poorer than in amblyopia with central fixation. Consequently, treatment after late diagnosis is often denied. Electronic monitoring of occlusion provides us the chance to gain first focussed insight into age-dependent dose response and treatment efficiency, as well as the shift of fixation in this rare group of paediatric patients.

Methods In our prospective pilot study, we examined amblyopes with eccentric fixation during 12 months of occlusion treatment. We evaluated their visual acuity, recorded patching duration using a TheraMon®-microsensor, and determined their fixation with a direct ophthalmoscope. Dose-response relationship and treatment efficiency were calculated.

Results The study included 12 participants with strabismic and combined amblyopia aged 2.9–12.4 years (mean 6.5). Median prescription of occlusion was 7.7 h/day (range 6.6–9.9) and median daily received occlusion was 5.2 h/day (range 0.7–9.7). At study end, median acuity gain was 0.6 log units (range 0–1.6) and residual interocular visual acuity difference (IOVAD) 0.3 log units (range 0–1.8). There was neither significant acuity gain nor reduction in IOVAD after the 6th month of treatment. Children younger than 4 years showed best response with lowest residual IOVAD at study end. Efficiency calculation showed an acuity gain of approximately one line from 100 h of patching in the first 2 months and half a line after 6 months. There was a significant decline of treatment efficiency with age ($p = 0.01$). Foveolar fixation was achieved after median 3 months (range 1–6). Three patients (> 6 years) did not gain central fixation.

Conclusion Eccentric fixation is a challenge to therapy success. Based on electronic monitoring, our study quantified for the first time the reduction of treatment efficiency with increasing age in amblyopes with eccentric fixation. Despite some improvement in patients up to 8 years, older patients showed significantly lower treatment efficiency. In younger patients with good adherence, despite poor initial acuity, central fixation and low residual IOVAD could be attained after median 3 months. Hence, the necessity of early diagnosis and intensive occlusion should be emphasized.

Key messages:

- (what is known): Eccentric fixation of the amblyopic eye is a factor that negatively influences success in therapy.
- (new message): Prospective electronic occlusion monitoring allowed quantification of decreasing efficiency of occlusion treatment with increasing age in amblyopes with eccentric fixation, underlining the need of early diagnosis and treatment.
- (new message): Despite poor initial visual acuity in amblyopes with eccentric fixation, foveolar fixation and low difference between acuity of amblyopic and fellow eye could be achieved after median three months of occlusion treatment provided age < 4 years and good adherence.

The study was presented at the Annual Meeting of the German Ophthalmological Society (DOG) in 2020.

Extended author information available on the last page of the article

Keywords Amblyopia · Eccentric fixation · Occlusion treatment · Dose response · Efficiency

Introduction

Amblyopia is the most common vision abnormality among children and is a significant cause of a lifelong deficiency of visual acuity. It often affects a single eye and is characterized by a decreased best corrected visual acuity for which no organic lesion can be detected [1]. Any asymmetry in the quality of visual input such as in anisometropia and/or strabismus or deprivation during the sensitive period leads to abnormal development of the binocular visual system [2]. In some rare cases, this results in the development of an eccentric fixation [3]. The amblyopic eye is unable to fixate with the foveola when the fellow eye is covered. Eccentric fixation can be diagnosed after the age of 4–5 months with a direct ophthalmoscope with an integrated fixation target, which is the most widely used method to determine the fixation position on the retina [4]. This is of clinical importance because the degree of eccentricity affects the visual acuity [5, 6]. Amblyopes with an eccentric fixation have lower contrast sensitivity and more severe visual acuity loss in comparison with other types of strabismic and/or anisotropic amblyopia with central fixation [7]. Moreover, the presence of eccentric fixation is a factor that negatively influences success in therapy [8–10]. Thus, it is important to investigate specifically this group and its treatment efficiency.

The pathogenesis of eccentric fixation is not yet fully understood. According to Cüppers and his anomalous correspondence theory, there may be a shift of the principal visual direction from the foveola to a different retinal area [3, 11]. The discovery of eccentric fixation was followed by the development of new treatment options like pleoptics [12, 13], red filters [14] and inverse occlusion (occlusion of the amblyopic eye) [15]. Haidinger's brushes were introduced to detect the fixation locus and train the amblyopic eye to use its fovea for fixation. These treatment options, however, did not show superiority over conventional occlusion treatment [16–18]. Moreover, pleoptic treatment is time consuming, economically costly and needs specially trained staff [13]. Therefore, refractive correction and occlusion of the fellow eye (direct occlusion) are still the mainstay treatment [19].

It is known that amblyopia treatment is most effective during the sensitive developmental period up to 7 years of age and as soon as possible after the onset of amblyopia [2, 20]. Studies also showed some therapy success in older children, but it is of great variability [20–24]. Nevertheless, even when treatment is initiated early and adherence to the therapy is good, up to 45% of amblyopic children retain residual amblyopia [25], and eccentric fixation may be a factor. Regardless of the fact that the presence of eccentric fixation is a factor that negatively influences success in

therapy [8, 9], fixation is rarely addressed in recent studies. Additionally, the objective measurement of adherence with occlusion has only been possible in the last two decades [26–29]. Thus, it has not yet been adequately evaluated to which extent the poorer outcome in amblyopes with eccentric fixation is due to a lower adherence. This uncertainty leads to a lack of standardization of the dosage and age limits of the occlusion regimens in this particular group.

Recent studies have begun to explore the dose-response relationship [25, 30, 31] and efficiency of occlusion therapy using electronically measured occlusion rates [20], while considering important factors like therapy adherence and also refractive adaptation phase [32–34]. Although it is known that amblyopic eyes with eccentric fixation have a poor visual outcome [9], until now, there are no prospective studies that provide systematically collected quantitative data of the dose response and treatment efficiency focused on this particular group of patients.

This pilot study is the first to examine objective dose rate, dose-response relationship and efficiency of amblyopia treatment in patients of a large age span with strabismic and combined amblyopia and eccentric fixation. Our aim was to explore the relationship between received occlusion hours and visual acuity as a function of age, therapy duration and change of fixation over a large time span.

Methods

Study design and patient inclusion

Children with strabismic and combined amblyopia and eccentric fixation between the age of 3 and 16 years were included in this two-centre prospective pilot study in the University Hospitals of Frankfurt and Tübingen. Patients were recruited from the paediatric ophthalmology departments of the two hospitals, as well as from ophthalmologists' offices. Before study entry, all patients had full ophthalmic and orthoptic assessment, including fundoscopy, cycloplegic retinoscopy and assessment of the fixation of both eyes using a direct ophthalmoscope. When necessary, patients received a prescription for spectacles with maximum subtraction of 0.5 dioptre of the sphere from the cycloplegic retinoscopy value. Inclusion criteria were visual acuity difference of at least 0.2 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) after 3 months of refractive adaptation, eccentric fixation of the amblyopic eye, no occlusion therapy at least 1 year prior to enrolment, no deprivation amblyopia and no other ocular diseases or neurological disorders. Criteria for strabismic amblyopia were existence of heterotropia

when fixating at distance and/or near or a history of strabismus surgery. If there was a difference of ≥ 1 dioptre in the spherical equivalent or ≥ 1.5 dioptre in astigmatism between both eyes, the amblyopia was classified as combined. Prior to enrolment in the study, parents and patients older than 7 years declared their written informed consent and younger patients their assent. The study was administered according to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The Ethics Committees of the Universities of Frankfurt and Tübingen approved the study protocol before initiation.

Based on the guidelines of the German Ophthalmological Society (DOG) for amblyopia with eccentric fixation, preschool children < 7 years were prescribed 12 h/day occlusion for as many days as their age followed by a day pause [35]. School children ≥ 6 years were prescribed 6 h/day occlusion on the weekdays and 12 h/day on weekends, as due to poor visual acuity of the amblyopic eye, occlusion was not feasible during school hours. Alternative therapies in addition to occlusion of the fellow eye were not prescribed while participating in the study. Follow-up examinations were performed every 4 weeks in the first 4 months, then at the sixth, ninth and twelfth month. The extended time span of 12 months was chosen due to the eccentric fixation of the amblyopic eye and the large age span also including older children [31, 36]. Visual acuity test and orthoptic assessment, including measuring the angle of squint (using cover/uncover and alternate cover test with prisms), examining binocular vision and assessing fixation of both eyes were executed on every follow-up examination.

Our therapeutic goal was a crowded visual acuity in the normal range for the respective age and/or an interocular visual acuity difference of ≤ 0.1 logMAR at the end of the study. We also aimed for a shift of the fixation locus to the foveola. Patients who reached this therapeutic goal earlier were then prescribed 6 h/day occlusion.

Visual acuity

Near visual acuity was measured using log-scaled uncrowded and crowded Landolt ring charts at a constant optotype distance of 2.6 arcminute ($LC_{2.6}$, Oculus®). Crowded logarithmic Lea Symbols (CLS, Lea-Test Ltd® by Precision Vision®) were used for children under 4 years of age, who could not be tested successfully while presented a Landolt ring chart. The charts were always presented at exactly 0.4 m distance during the acuity testing (two examiners present). Considering the different inter-optotype distance in both crowded charts, an adjustment was needed prior to the statistical visual acuity evaluation ($LC_{2.6}$ exceeds CLS by 0.2 log units [37]). The

chart used at the first examination was used throughout the entire study period.

Fixation assessment

Fixation assessment was undertaken using a direct ophthalmoscope by two experienced examiners who agreed on the fixation locus. They were both blinded to the actual occlusion hours and previous locus of fixation. We executed the examination in low-intensity illumination of the ophthalmoscope in a darkened room as it is reported that the increased illumination during examination affects the fixation stability [38]. A star was projected as a fixation object on the retina, and its position in relation to the foveolar reflex showed the fixation locus [1, 4, 11]. Because eccentric fixation is rarely stable, we observed the fixation pattern over a period of 20–30 s and chose the most frequently used position on the retina or the midpoint of the range. We diagnosed eccentric fixation based on the fixation locus on the retina and classified the loci in 4 groups: foveolar, parafoveal ($< 2.5^\circ$), parafoveal ($\geq 2.5^\circ$ to $\leq 5^\circ$), peripheral ($> 5^\circ$) [39].

Objective monitoring of occlusion

The wearing time of occlusion patches was continuously recorded using a TheraMon® microsensor (Handelsagentur Gschlatter, Hargelsberg, Austria) that was attached to the inside of the patch as seen in Fig. 1. The recordings have been shown to be reliable in previous studies [40, 41]. The temperature and time values from the TheraMon® Software were processed with Visual Basics for Applications in Excel (Microsoft® Excel for Office 365). The mean daily duration of occlusion during 12 months was calculated (dose rate). Wearing time diaries were kept by the parents to compensate for a potential data gap in case of loss of the microsensor.



Fig. 1 Occlusion patch with a TheraMon® microsensor ($9 \times 13 \times 4.5$ mm) attached to its inside and visible through a hole made at the lateral inferior margin of the patch. The microsensor measures the environment temperature every 15 min, has a memory capacity of 100 days and a battery life of 2 years

Previous studies have shown that there is a good accordance with occlusion diaries when patients and parents were aware of the monitoring of the therapy, even when adherence with therapy was low [28, 42].

Outcome measures

Our outcome measures were evaluation of visual function: amblyopic eye visual acuity in logMAR, acuity gain, interocular visual acuity difference (IOVAD), proportion of deficit corrected; adherence based on objective monitoring of occlusion; and fixation pattern of the amblyopic eye. We calculated the proportion of deficit corrected with the formula “ $(V_{ai} - V_{ae}) / (V_{ai} - V_{nae})$ ”, in which V_{ai} is the initial visual acuity of the amblyopic eye, V_{ae} the end visual acuity of the amblyopic eye and V_{nae} the end visual acuity of the non-amblyopic eye [9]. We explored treatment efficiency and dose-response relationship for amblyopia with eccentric fixation. Treatment efficiency expresses the acuity gain in log units per 100 h of patching and was calculated with the formula “acuity gain/cumulated occlusion hours \times 100”. Dose-response relationship was calculated with the formula “cumulated occlusion hours/acuity gain \times 0.1”. Unlike dose-response relationship, treatment efficiency can also account for patients with no acuity gain, which is especially useful when older patients and patients with eccentric fixation are included [20].

Statistical analysis

Relations between variables were examined by Spearman's rank correlation using Edgeworth approximation. Friedman test with Conover post hoc analysis was applied for comparison of data at different times: study entry and 1/2/3/4/6/9/12 months of occlusion therapy. To statistically analyse differences between different groups of patients, the exact Mann–Whitney U test was used. Multiple regression with backward elimination was applied to study influencing factors for visual acuity gain and IOVAD-reduction. p values < 0.05 were considered statistically significant. Statistics software BiAS 11.10 was used (© epsilon publishing 1989–2019 Dr. H. Ackermann, Goethe-Universität Frankfurt).

Results

Study participants

A total of 17 patients were recruited in this study. Four participants dropped out before the end of the study. One child aged 4.6 years refused to wear the occlusion patch. This child was excluded from the study after 3 months and was

prescribed atropine eye drops thereafter. While occluding 2.9 h/day during the first 2 weeks and 0 h/day thereafter, the visual acuity of this child did not improve during 2 months despite its young age (see Fig. 3 a and b, marked with a star). The other three children (age 8.4, 9.2 and 12.8 years) failed to attend the follow-up examinations. One child aged 10.3 years was not prescribed the necessary occlusion hours and thus was excluded due to violation of the study protocol. Therefore, 12 patients between 2.9 and 12.4 years (mean age 6.5 ± 3.4 years, strabismus $n=6$, combined amblyopia $n=6$) with a total of 96 visits (8 visits per patient) were included in the following analyses. Their characteristics at study initiation as well as visual acuity at study end and mean duration of occlusion (dose rate) are summarized in Table 1.

We present results on near crowded acuity. Mean initial acuity of the amblyopic eyes was 1.4 ± 0.4 logMAR (range 0.9–2.0) and of the fellow eyes 0.3 ± 0.3 logMAR (range -0.1 –0.8). There was a tendency towards a better initial acuity of the amblyopic eye with increasing age, but it did not reach significance (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.56$, $p = 0.06$). Fellow eyes showed significantly better visual acuity with increasing age (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.93$, $p \leq 0.001$). Mean initial interocular visual acuity difference (IOVAD, visual acuity difference between amblyopic and fellow eye) was 1.1 ± 0.4 log units (range 0.5–1.8), and there was no significant correlation between IOVAD and age (Spearman's rank correlation, $\rho = 0.12$, $p = 0.69$).

All categories of eccentric fixation were found in our study participants. Parafoveolar ($n=5$) and parafoveal ($n=2$) fixation loci were distributed evenly among all ages, peripheral fixation ($n=5$) was predominant in patients ≤ 4 years.

Patients and their parents were specifically asked about adverse effects like diplopia and any other complaints. None of the children developed double vision. One child (3.9 years old) developed an allergy to the occlusion patch and had to switch to occluding with an eye patch cover for glasses after 2 months. Due to very good agreement between protocol and objectively measured occlusion, protocol data was used thereafter.

Prescribed and electronically recorded occlusion

Median prescribed occlusion of the whole group was 7.7 h/day (range 6.6–9.9). Median prescribed occlusion in the preschool group was 8.1 h/day (range 6.6–9.9) and in the school group during the whole study period 7.7 h/day. The difference between the two groups after 12 months was not significant (Mann–Whitney U test, $p = 0.39$). There was however a slight difference in the first 4 months (preschool: median 9 h/day, school: median 7.7 h/day, Mann–Whitney U test, $p = 0.02$).

Table 1 Characteristics of the patients at study initiation including final visual acuity and mean daily duration of occlusion during 12 months (dose rate)

Patient	Age (years)	Type of amblyopia	Fixation	Angle of squint, cover/uncover test with prism (prism dioptres)	Eye Refraction (glasses)	Visual acuity crowded near (logMAR)		Dose rate (h/day)	History
						initial	final		
1	2.9	Strab	Peripheral	+25	LE ^a +5.5 sph RE +5 sph	1.7	0.5	6.8	Untreated
2	3.4	Comb	Peripheral	±0	LE ^a +6.75/-0.75/49° RE +3/-0.5/2°	2.0	0.7	6.7	Untreated
3	3.5	Comb	Parafoveal	+8 ^b	RE ^a -4.5 sph LE -0.5/-0.5/0°	1.3	0.4	5.4	Untreated
4	3.8	Strab	Peripheral	+60	RE ^a +2.75/-0.5/180° LE +2.25/-0.5/180°	2.1	0.4	2.9	Untreated
5	3.9	Strab	Parafoveolar	+5	LE ^a +3.5/-1.5/10° RE +2.5/-1/170°	1.2	0.2	6.0	Untreated
6	4.6	Strab	Peripheral	+2	RE ^a +7.5/-2.75/175° LE +6.25/-2/12°	1.1	0.5	9.7	Untreated
7	6.5	Strab	Parafoveolar	+20	LE ^a +1.5/-0.5/180° RE +0.75 sph	1.2	0.6	4.9	Pretreated (occlusion at age 5 for 1 year, 5–6 h/day)
8	8.1	Strab	Parafoveolar	+3	LE ^a +8/-1.5/65° RE +7/-1/175°	1.2	0.8	3.2	Untreated
9	8.4	Comb	Parafoveolar	+5	LE ^a +1.5/-2.5/170° RE +1/-1/180°	0.9	0.4	5.7	Untreated
10	8.5	Comb	Peripheral	+16 +VD 10	RE ^a +3/-1.5/150° LE +1.5/-1/165°	1.7	1.7	4.1	Untreated (strabismus surgery at age 8)
11	12.3	Comb	Parafoveal	-8 ^b	RE ^a +4/-2/20° LE +1/-0.5/170°	1.3	1.2	1.8	Untreated
12	12.4	Comb	Parafoveolar	+2	RE ^a +6 sph LE none	0.9	0.8	0.7	Pretreated (occlusion at age 9 for 1 year, 4 h/day, strabismus surgery at age 10)

Strab strabismus, Comb combined, AE amblyopic eye, NAE non-amblyopic eye, VD vertical deviation, h/day hours per day

^a Amblyopic eye

^b Angle of squint at the second examination when an angle of squint at the first examination was 0 prism dioptres but greater every time after that

Median recorded occlusion in the whole group during the 12 months of treatment was 5.2 h/day (range 0.7–9.7). Median adherence with prescribed occlusion in the first 4 months was 81% in the preschool group (6.8 h/day) and 60% in the school group (4.6 h/day) and during the 12 months 84% (6.4 h/day) and 53% (3.7 h/day), respectively. As shown in Fig. 2, occlusion decreased with age. There was a significant correlation between accomplished occlusion hours and age (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.67$, $p = 0.02$), but not between occlusion hours and initial acuity (Spearman's rank correlation, $\rho = 0.05$, $p = 0.89$). There was no significant difference between different time spans of the study period in preschool children (Friedman test, $p = 0.58$). School children, on the other hand, occluded significantly less after the 6th month despite equal prescription over the whole period (Friedman test, $p = 0.02$).

Visual acuity

Most marked acuity gain in the amblyopic eyes was achieved after 3 months with a median gain of 0.5 log units (range 0–1.5). Over the last 6 months of treatment, the visual acuity of 7 patients (5 of them < 7 years) continued to improve slightly (median 0.1, range 0.1–0.2). At the end of the study, three patients (all ≥ 8 years) did not achieve clinically relevant acuity gain of at least 0.2 log units. Two of them were 12 years old with low dose rate (< 2 h/day), and one was 8.5 years old with a fairly good dose rate of 4.1 h/day, but with a far peripheral fixation near the optic disc. All other patients had acuity gain of at least 0.4 log units after 12 months (whole group median 0.6 log units, range 0–1.6). The maximum visual acuity achieved by our patients with residual eccentric fixation was 0.6 logMAR tested with crowded optotypes and -0.1 logMAR tested with uncrowded optotypes. There was no significant correlation between initial visual acuity and acuity gain at the end of the study (Spearman's rank correlation, $\rho = 0.49$, $p = 0.11$). Figure 3a shows the visual acuity progress of each patient as a function of time (grouped by age). Spearman's

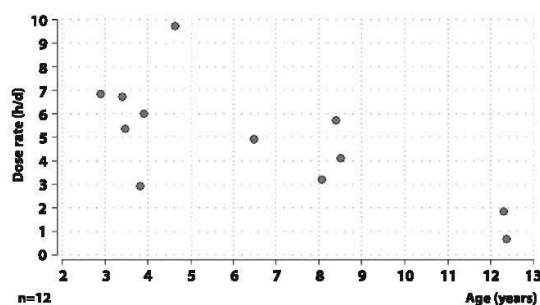


Fig. 2 Correlation between dose rate (mean occlusion in hours per day) during 12 months and age

Springer

rank correlation revealed a strong correlation between age and acuity gain at the end of study ($\rho = -0.91$, $p \leq 0.001$). A multiple regression analysis with backward elimination showed that both age ($p = 0.0002$) and dose rate ($p = 0.046$) were significant influencing factors for visual acuity gain at the end of study. After 12 months, patients < 7 years showed an improvement in visual acuity of median 1.0 log units (range 0.6–1.6) and patients ≥ 7 years: 0.1 log units (range 0–0.5).

IOVAD

We additionally calculated the IOVAD because unlike visual acuity in the amblyopic eyes, this parameter considers the physiological improvement in visual acuity in developing young children, which especially applies to crowded acuity [43].

Figure 3b shows the change in IOVAD of each patient as a function of time (grouped by age). There was a lower but still rapid and clear decrease in IOVAD in younger children compared to visual acuity gain in the amblyopic eye. It underlined the more distinct therapy success in younger

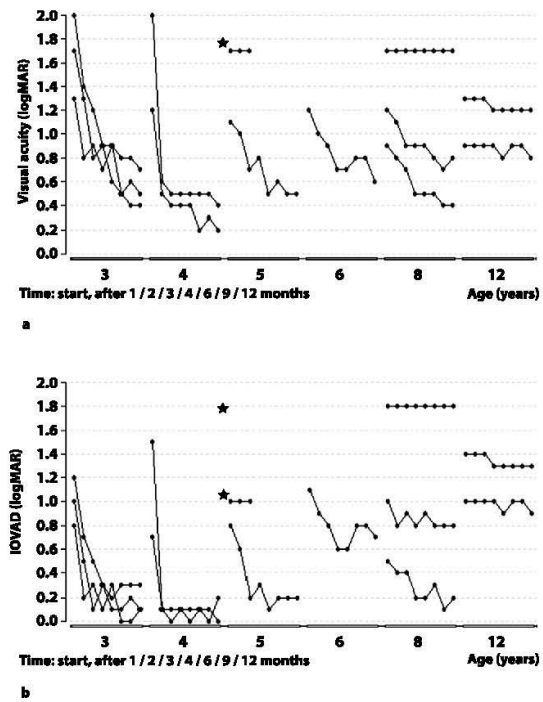


Fig. 3 Results of each patient are shown at start and after 1/2/3/4/6/9/12 months and are grouped by age. a Near crowded visual acuity in the amblyopic eyes in logMAR. b Near crowded IOVAD in logMAR. The child marked with an asterisk was excluded from the study after 2 months because of occlusion patch intolerance. Despite young age, after very few hours of patching in the first 2 weeks and none thereafter, there was neither gain in visual acuity, nor reduction in IOVAD

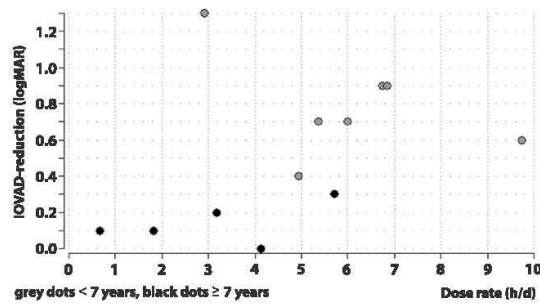


Fig. 4 IOVAD-reduction in logMAR after 12 months in correlation to occlusion in hours per day during 12 months. Grey dots represent children < 7 years and black dots ≥ 7 years

patients even when the physiological increase in acuity was being taken into consideration. Spearman's rank correlation showed a very strong correlation between age and IOVAD-reduction after 12 months ($\rho = -0.92, p \leq 0.001$). There was no significant correlation between initial IOVAD and IOVAD reduction after 12 months (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.12, p = 0.69$). At the end of the study, the median residual IOVAD in the whole group was 0.3 log units (range 0–1.8). Patients < 7 years of age showed a residual median IOVAD of 0.2 log units (range 0–0.7) and ≥ 7 years of 0.9 log units (range 0.2–1.8). Five patients (< 5 years old at therapy initiation) reached an IOVAD of less than 0.2 log units at some point during the study, fulfilling the criterion for cured amblyopia. All patients but one (3.5 years, occlusion 5.4 h/day) reached their minimal IOVAD within 4 months of therapy (median 3 months, range 1–6 months). After achieving central fixation (median after 3 months), there was no further median reduction in the IOVAD (range -0.1 –0.1). Median reduction in IOVAD before achieving central fixation was 0.6 log units (range 0–1.4). The relationship between IOVAD-reduction and mean dose rate (differentiated between children younger and older than 7 years) is shown in Fig. 4. In the overlapping area with similar dose rates of younger and older children, the younger children had a noticeably higher IOVAD-reduction (Mann–Whitney U test, $p = 0.003$). A multiple regression analysis with backward elimination showed that age was a significant influencing factor for IOVAD-reduction at the end of the study ($p = 0.0005$) while higher dose rate showed a tendency for a better IOVAD-reduction ($p = 0.09$).

Table 2 Crowded and uncrowded visual acuity of the amblyopic eye and IOVAD at initiation and end of the study. Median logMAR, range in brackets. Landolt ring chart with an optotype spacing of 35 arc-

	Visual acuity at initiation	Visual acuity at end	IOVAD at initiation	IOVAD at end
Crowded	1.2 (0.9–2.1)	0.6 (0.4–1.7)	1.0 (0.5–1.8)	0.7 (0.1–1.8)
Uncrowded	0.8 (0.6–2.1)	0.1 (–0.1–1.1)	0.8 (0.6–2.1)	0.2 (0–1.2)

As stated above, 7 patients still showed some improvement in amblyopic eye visual acuity over the last 6 months of treatment. However, no patient showed a consistent reduction in IOVAD during that time. Five patients showed a fluctuation of 1 line (range 3.9–12.4 years). Moreover, visual acuity gain and IOVAD-reduction showed similar results until the 4th month but ≥ 0.2 log units difference after the 6th month.

Despite clear improvement in visual acuity during treatment, both final visual acuity and IOVAD assessed with crowded Landolt rings were still far from normal except in the youngest patients (see Fig. 3a and b). However, it is worth mentioning that when measured with an uncrowded Landolt ring chart, both visual acuity and IOVAD were much more favourable, resulting in near normal median amblyopic eye acuity for the age. This is shown in Table 2, where we compared visual acuity and IOVAD of the nine patients in whom acuity could be measured with both crowded and uncrowded optotypes.

Proportion of deficit corrected

The relationship between proportion of deficit corrected and age is shown in Fig. 5. The proportion of deficit corrected was 0.75–1.0 in all six children younger than 5 years (50% of the study population), 0.5–< 0.75 in one child aged 8.4 years (8%), 0.25–< 0.5 in two children aged 6.5 and 8.1 years (17%) and < 0.25 in three children aged 8.5–12.4 years (25%). In three children aged 2.9–3.9 years, the proportion of deficit corrected was 0.9–1.0. There was a significant correlation between proportion of deficit corrected and age (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.86, p = 0.0006$).

Treatment efficiency

Efficiency data is summarized in Table 3. Efficiency calculation showed an acuity gain of approximately one line from 100 h of patching in the first 2 months and half a line after 6 months reflecting the steeper initial improvement in visual acuity especially in children < 7 years. There was a significant correlation between treatment efficiency and age at the end of the study (Spearman's rank correlation, $\rho = -0.71, p = 0.01$). Patients ≥ 7 years showed in median zero efficiency during the first 2 months and an increase in efficiency thereafter. When using uncrowded optotype visual acuity gain to calculate efficiency in those patients, efficiency was overall higher and decreased after the 6th

minutes was used to measure uncrowded acuity and 2.6 arcminutes for crowded acuity ($n = 9$, age range 3.5–12.4 years)

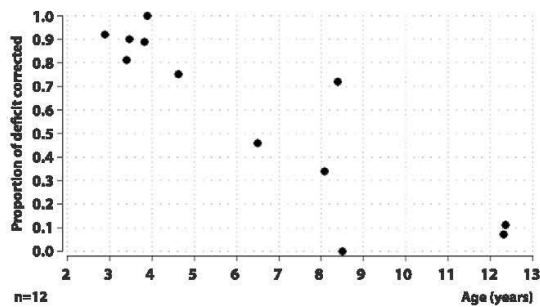


Fig. 5 Correlation between proportion of deficit corrected and age after 12 months of occlusion treatment

month. This suggests that improvement in crowded acuity in older children occurs later than in uncrowded acuity.

Dose response relationship

The dose response data from patients < 7 years is summarized in Table 4. It reveals that dose response to treatment gets more unfavourable with time, reflecting the more pronounced improvement during the initial phase of treatment. A total of 232.6 h of occlusion during the first 4 months was needed to gain 0.2 logMAR acuity (clinically significant acuity gain). Data for patients ≥ 7 years and for the whole group could not be calculated because up to 3 patients (all > 8 years) would have to be excluded due to the lack of acuity gain at different times (and the consequent division by zero).

Fixation

Foveolar fixation was reached by nine patients after median 3 months (range 1–4) and by all patients < 6 years. Three patients could not gain central fixation in the study period

(all ≥ 6 years, median occlusion 4.1 h/day). Two of them did not show improvement towards foveal fixation and in visual acuity. One of them, aged 6.5 years, showed a slight shift of fixation towards the foveola and IOVAD-reduction of 0.5 logMAR but still had an IOVAD of 0.7 logMAR at the end of the study after mean occlusion of 4.9 h/day. Spearman's rank correlation did not show a significant correlation between age and time to achieving foveolar fixation ($\rho = 0.46$, $p = 0.21$). However, children who did not reach central fixation were not included in this calculation.

Figure 6 shows the individual locus of fixation of each patient on every visit. Four out of five patients (80%) with peripheral fixation achieved a central fixation (all < 5 years, median occlusion 6.8 h/day), and one stayed peripheral during the whole study period (8.5 years, mean occlusion 4.1 h/day). Only the younger one of two children with parafoveal fixation (3.5 years, occlusion 5.4 h/day and 12.3 years, occlusion 1.8 h/day) reached central fixation. Four out of five patients (80%) with parafoveal fixation gained central fixation (three of them > 8 years, age range 3.9–12.3 years, median occlusion 4.5 h/day). One patient aged 6.5 years with parafoveal fixation could not achieve central fixation despite 4.9 h/day of mean occlusion.

Discussion

Our prospective pilot study was the first to explore the relationship between electronically monitored occlusion and visual function specifically in amblyopic patients with eccentric fixation while studying the occurring fixation shift. Examining a wide age span, beginning with the traditional age but also extending past it, allowed us to investigate the relationship between age and treatment efficiency in this aetiology. The rarity of this patient group explains the relatively small sample size. Nevertheless, the relationship between occlusion hours and visual acuity in relation to age and treatment duration could be investigated. Despite

Table 3 Median efficiency in log units acuity gain per 100 h occlusion, $n = 12$, < 7 years $n = 7$, ≥ 7 years $n = 5$. In children ≥ 7 years, also efficiency based on uncrowded visual acuity data is presented

Efficiency	1 month	0–2 months	0–3 months	0–4 months	0–6 months	0–12 months
Whole group	0.113	0.102	0.090	0.062	0.053	0.039
< 7 years	0.224	0.155	0.117	0.086	0.081	0.046
≥ 7 years	0	0	0.026	0.044	0.016	0.024
≥ 7 years (uncrowded optotypes)	0.043	0.049	0.050	0.045	0.033	0.028

Table 4 Median dose response in hours per 0.1 log units gain for patients < 7 years, range in brackets, $n = 7$

Dose response	1 month	0–2 months	0–3 months	0–4 months	0–6 months	0–12 months
< 7 years	44.6 (9.8–303)	64.6 (21.1–131.8)	85.2 (29.6–268.1)	116.3 (34.5–175.8)	123.5 (42.6–332.8)	215.5 (65.9–561.8)

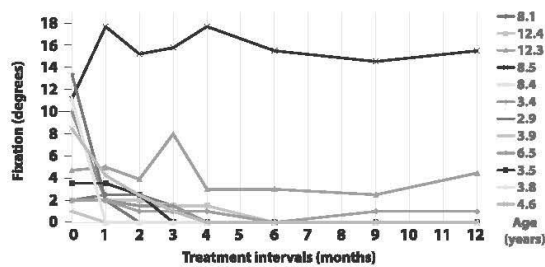


Fig. 6 Change in retinal fixation in degree of every patient during the study period, including clinical categories of fixation pattern. Age of every patient is shown on the right

occasional moderate improvement even in older children, the best therapy response was found for patients < 4 years.

Visual acuity and IOVAD

In our study, young children were also included, which explains the wide crowded visual acuity range with relatively high logMAR values in the fellow eye, but also distinctly higher values in the amblyopic eye. The proportion of amblyopia severity was comparable among younger and older patients. While there was a tendency towards better initial acuity of the amblyopic eye with increasing age, there was no significant correlation between initial IOVAD and age. IOVAD is thus a useful parameter when comparing younger and older patients over a long period of time since it considers the physiological acuity gain in young children.

Our study yielded a significant correlation between acuity gain and age ($\rho = -0.91$, $p \leq 0.001$). The greater treatment success in younger children in our study could be emphasized through the still higher decrease in IOVAD when compared to older patients (Fig. 3b). Seventy-five per cent of our patients (9 out of 12, all ≤ 8 years) had clinically relevant acuity gain of at least 0.2 log units. Moreover, using a multiple regression analysis, it could be shown that visual acuity gain and IOVAD were influenced much stronger by age than by dose rate. Similarly, in the PEDIG study, patients with severe amblyopia younger than 5 years achieved greater improvement than older patients [10]. This was also observed in the ROTAS [44]: patients under 4 years of age showed significantly more improvement in the proportion of deficit corrected even at low dose rates.

Few corresponding studies are available for appraisal of our data. In our study, patients < 7 years (mean age 4.1) showed an improvement in visual acuity of median 1.0 log units (range 0.6–1.6) after 12 months of occlusion. In comparison, other studies which did not explicitly examine amblyopes with eccentric fixation showed less acuity gain in this age range. In the PEDIG study [10] on severe amblyopia

(average visual acuity gain 0.5 logMAR, age 3–7 years), no objective monitoring of the occlusion hours was undertaken and therefore, it is uncertain whether the patients actually occluded full-time. Whereas in our study, adherence with prescribed occlusion in this age group was 84% (6.4 h/day). Children aged 3–8 years gained in the MOTAS [25] 0.35 log units (0.0–1.2) visual acuity and in ROTAS [44] 0.24 log units (0.19–0.29), while occluding 2.8 h/day and 6.2 h/day, respectively. An important factor to consider is that our patients with eccentric fixation had a much more severe amblyopia than the latter, thus allowing for much higher acuity gain.

In the first 4 months of occlusion treatment, our patients ≥ 7 years (mean 9.9 years) had median visual acuity improvement of 0.1 log units and after that 0.0 log units (range for the whole treatment period 0–0.5). Similar results were presented in the study by Kracht et al. [36], which also examined older children over the extended period of 12 months (0.2 log units over the first 4 months, 0.1 log units after that, range –0.1–0.6). Both studies showed that in children older than 7 years, the maximum acuity gain occurred within the first 4 months and after that, there was in median no clinically significant crowded acuity gain. It should be noted that when examining amblyopes with eccentric fixation with crowded optotypes, visual acuity gain is less distinct, especially in those ≥ 7 years. However, in the Kracht et al. study, there were 3 patients who gained 0.2 logMAR acuity even after the 4th month of occlusion whereas in our study, there were no such patients. In the study by Fronius et al. [20] (5–16 years of age, mean 9.2), median gain in crowded acuity after 4 months was 0.3 log units (range 0–1.4), while occlusion was on average 1 h less than in our study (4.2 h/day versus 5.2 h/day). In summary, our patients ≥ 7 years showed less gain than in the studies mentioned above, which could be explained by the fact that most children from those studies had central fixation.

The highest acuity gain and reduction in IOVAD occurred during the first 3 months, and there was no clinically significant decrease in IOVAD over the last 6 months of our study. Interestingly, there was no further mean reduction in the IOVAD after achieving central fixation. Nevertheless, this correlation does not necessarily imply causation, because the maximum IOVAD-reduction and central fixation are usually both achieved during the first months of treatment. The median IOVAD at the end of our study was 0.3 log units (range 0–1.8) which is in accordance with the subsample of patients with eccentric fixation from the MOTAS [9] with median IOVAD of 0.36 log units (range 0–0.98). Patients ≥ 7 years of age showed median IOVAD at the end of our study of 0.9 log units (range 0.2–1.8), which is higher than the

residual IOVAD of patients with severe amblyopia from the PEDIG-trial [22] with 0.51 logMAR. This could be due to the eccentric fixation of our patients, as patients with eccentric fixation were shown to have greater residual amblyopia than patients with central fixation [9].

Occlusion and adherence

Our data showed how much occlusion per day children with severe amblyopia and eccentric fixation can incorporate in their everyday lives. Because school children could not occlude full-time on weekdays due to school visits, there was a significant difference in prescribed occlusion between preschool and school children in the first 4 months. Yet, school children showed a lower adherence with prescribed occlusion (53% versus 84% in preschool children), and despite equal prescription over the 12 months, occlusion hours in school children dropped significantly after the 6th month.

When comparing our results in the first 4 months with the patients from ROTAS [44], who were also prescribed full-time occlusion, our patients were more adherent to the therapy (71% versus 52%). Our results were comparable with two studies from Germany by Fronius et al. [20] (78% adherence during 4 months) and Kracht et al. [36] (80% in the first 4 months and 72% during 4–12 months), which however had lower prescription (5.4 h/day and 6 h/day). The first two studies mentioned above [20, 44] showed no significant relationship between adherence and age. This is comprehensible in the ROTAS due to the smaller age span including only younger children (3–8 years) and in Fronius et al. due to the lower prescription (5.4 h/day).

Dose response and efficiency

Dose response and treatment efficiency are approaches to defining effectiveness of occlusion treatment and to concluding on plasticity of the visual system. Dose-response relationship expresses the occlusion hours needed to gain 0.1 log unit of acuity, thus not calculable if acuity gain is zero. All patients can be included in efficiency calculations regardless of their acuity gain, which is helpful in reducing the bias when excluding patients for dose-response calculations. Nevertheless, both calculations have their limitations when it comes to extreme occlusion hours and clinically insignificant fluctuations of 0.1 log units in visual acuity. Higher treatment efficiency was measured when patients occluded very little but had a fluctuation of 0.1 log units. Lower efficiency was measured when patients were highly adherent and occluded great amounts of hours, possibly because a treatment-efficiency ceiling per day exists.

Our data showed significant correlation between age and treatment efficiency which is in accordance with the

study by Fronius et al. [20]. Efficiency data of the whole group in both studies was of the same order of magnitude: after 1 month in our study 0.113 (range 0–1.025) and 0.125 (range –0.08–0.92) in the study by Fronius et al. [20], after 4 months 0.062 (range 0–0.290) and 0.05 (range 0–0.39), respectively. Important to note is that patients from our study showed similar efficiency as those from Fronius et al. [20] despite being much younger (mean age 6.5 years, range 2.9–12.4 versus mean 9.2 years, range 5.4–15.8) probably due to the eccentric fixation of the amblyopic eyes of our patients. Children < 7 years of age needed less occlusion hours than children > 7 years to achieve 0.1 log unit acuity gain. When compared, our data from patients < 7 years (mean age 4.1) showed a more unfavourable dose-response relationship than patients aged 4 years from the MOTAS [30]. MOTAS patients needed 170 h of occlusion for 2 lines of acuity gain and our patients 233 h during the first 4 months. The lower response to treatment could be because of the eccentric fixation of all our patients, while in MOTAS, only 29% of patients had eccentric fixation [30, 9].

Fixation

In our study, we examined for the first time the shift in fixation in the amblyopic eye while objectively monitoring the adherence to occlusion treatment. For the assessment of fixation pattern in addition to fixation locus, other parameters such as zero retinomotor point (the point of reflex fixation) and primary visual direction could also be taken into consideration [45]. Due to the age range of our patients, including children from 2.9 years, it was not feasible to examine the primary visual direction. It is known that assessment of fixation using a direct ophthalmoscope is subjective and associated with some uncertainty; still, it has been clinically used and established for a long time. In our study, the fixation locus was assessed by the same two experienced examiners who were both blinded to the previous fixation loci and observed the fixation pattern over a period of time.

The relationship between the magnitude of the visual acuity reduction and the degree of eccentric fixation is a controversial issue. The maximum visual acuity that can be achieved with an existing eccentric fixation is not only depending on the fixation locus but also on the existing sensory inhibition [46].

All patients < 6 years at the start of the occlusion treatment achieved foveolar fixation during the first 4 months regardless of the initial locus of eccentric fixation. Central fixation was reached by all patients in median after 3 months. Similar to our results, the mean time to reach central fixation according to the doctoral thesis of Hillesheim (cited in [39]) was 4 months (with 75% of patients reaching it after 3 months) and according to the study by Gusek-Schneider [47], it was 4.5 months. In Gusek-Schneider's study, there was no significant correlation

between age and time to achieving foveolar fixation, which is in accordance with our data.

Three children (25% of our study population, all ≥ 6 years) did not gain central fixation while occluding median 4.1 h/day. About 40% of the patients from the doctoral thesis of Hillesheim did not reach it either (cited in [39]). Von Noorden examined the therapy success of different fixation loci [15]. In his study, only 27% of the patients with a peripheral fixation achieved central fixation, whereas in our study, their number was 80%. This could be because in our study, all children with a peripheral fixation but one were < 5 years. Children with parafoveal fixation reached in both studies central fixation in 50% of the cases. However, in our study, this group had a small sample size. In the study by von Noorden, 82% of the children with a parafoveal fixation reached central fixation, which agrees with our results (80%).

Conclusion

Our study showed for the first time prospective quantitative data on the dramatic decrease in efficiency of occlusion treatment with increasing age in the rare group of amblyopes with eccentric fixation. The visual acuity gain was influenced much stronger by age ($p = 0.0002$) than by the dose rate ($p = 0.046$). Only children < 4 years could achieve near normal visual acuity for their age in their amblyopic eyes and an IOVAD < 0.2 log units while occluding minimum 2.9 h/day. Our data suggest that for children under 4 years of age at the start of the occlusion therapy (good adherence provided), an interocular visual acuity difference of ≤ 0.3 logMAR after 1 year of treatment can be predicted to parents irrespective of the initial locus of fixation. Children < 7 years of age needed less occlusion hours than children > 7 years to achieve 0.1 log unit acuity gain. All children < 6 years achieved central fixation. Moreover, older children were found to be less adherent to the treatment. Especially in the group of eccentric fixators, which requires more intense occlusion, a lower adherence is a negative influencing factor. Therefore, despite possible moderate improvement even in patients > 8 years, there is an urgent need of early diagnosis and intense therapy of this particular group.

The presence of even small degrees of eccentric fixation is a challenge to the therapy success: children with eccentric fixation tended to have lower efficiency than children with foveal fixation. Future studies with objective monitoring of occlusion in larger patient groups are needed in order to establish treatment regimens suitable for children with eccentric fixation according to their age.

Author contribution Berna Mehmed and Yaroslava Wenner participated in the study design, data collection, analysis and interpretation and article preparation. Maria Fronius participated in the study design, data interpretation and article preparation. Tabea Pohl participated in the study design, data collection and critical review of the article. Hanns Ackermann participated in the study design, data analysis and interpretation and critical review of the article. Charlotte Schramm, Bettina Spieth and Christian Hofmann participated in the study design, data collection and critical review of the article. Thomas Kohnen participated in the study design and critical review of the article. All the authors agreed to be accountable for all aspects of the work and approved the final version of this manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Funding was provided by Research Award of the association "Augenstern e.V." (a non-profit association supporting research in paediatric ophthalmology) from Frankfurt, Germany.

Data Availability Reported data are available within the article. To request access to the data a data use agreement must be signed by the researcher. All data are to be used for non-commercial purposes only.

Declarations

Ethics approval The study was administered according to the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The Ethics Committees of the Universities of Frankfurt and Tübingen approved the study protocol before initiation.

Consent to participate Prior to enrolment in the study parents and patients older than 7 years declared their written informed consent and younger patients their assent.

Consent for publication All the authors approved the final manuscript to be published.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Financial disclosure T. Kohnen: Consultant and Research for Abbott/J&J, Alcon/Novartis, Avedro, Oculentis, Oculus, Presbia, Santen, Schwind, Zeiss. Consultant for Allergan, Bausch & Lomb, Dompé, Geuder, Med Update, Merck, Rayner, Staar, Théa, Tear Lab, Thieme, Ziemer. Research for Avedro, Hoya.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References


1. von Noorden GK, Campos EC (2002) Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus, 6th edn. Mosby, St. Louis

2. Daw NW (1998) Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol* 116:502–505. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.4.502>
3. Mackensen G, von Noorden GK (1962) On the phenomenology and pathogenesis of excentric fixation in strabismus amblyopia. *Albrecht von Graefe's Archiv fur Ophthalmologie* 164:235–272. <https://doi.org/10.1007/BF00713782>
4. Haase W (1997) Über die ophthalmoskopische Fixationsprüfung bei Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren (Ophthalmoscopic evaluation of ocular fixation in children up to 2 years old). *Klin Monbl Augenheilkd* 211:113–117. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1035106>
5. Wertheim T (1894) Über die indirekte Sehschärfe (On indirect visual acuity). *Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane*:172–187
6. Kirschen DG, Flom MC (1978) Visual acuity at different retinal loci of eccentrically fixating functional amblyopes. *Am J Optom Physiol Opt* 55:144–150. <https://doi.org/10.1097/00006324-197803000-00003>
7. McKee SP, Levi DM, Movshon JA (2003) The pattern of visual deficits in amblyopia. *J Vis* 3:380–405. <https://doi.org/10.1167/3.5.5>
8. Cleary M (2000) Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: can an optimal duration be identified? *Br J Ophthalmol* 84:572–578. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.6.572>
9. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA et al (2005) Treatment of unilateral amblyopia: factors influencing visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3152–3160. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0357>
10. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW et al (2003) A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology* 110:2075–2087. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.001>
11. Cüppers C (1956) Moderne Schielbehandlung (Modern treatment of strabismus). *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 129:579–604
12. Linksz A (1962) Pathophysiology of amblyopia: an introduction to pleoptics. *Bull N Y Acad Med* 38:311–322
13. Flynn JT, Vereecken E (1967) Amblyopia therapy. Results at the Giessen Clinic. *Br J Ophthalmol* 51:804–814. <https://doi.org/10.1136/bjo.51.12.804>
14. Malik SR, Gupta AK, Choudhry S et al (1968) Red filter treatment in eccentric fixation. *Br J Ophthalmol* 52:839–842. <https://doi.org/10.1136/bjo.52.11.839>
15. von Noorden GK (1965) Occlusion therapy in amblyopia with eccentric fixation. *Arch Ophthalmol* 73:776–781. <https://doi.org/10.1001/archophth.1965.00970030778005>
16. Zurevinsky J (2019) Eccentric fixation and inverse occlusion: renewing our interest? *J Binocul Vis Ocul Motil* 69:136–140. <https://doi.org/10.1080/2576117X.2019.1662250>
17. Clements DB (1968) Treatment of eccentric fixation by the use of a red filter. *Br J Ophthalmol* 52:929–931. <https://doi.org/10.1136/bjo.52.12.929>
18. Veronneau-Troutman S, Dayanoff SS, Stohler T et al (1974) Conventional occlusion vs. pleoptics in the treatment of amblyopia. *Am J Ophthalmol* 78:117–120. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(74\)90019-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(74)90019-1)
19. Loudon SE, Simonsz HJ (2005) The history of the treatment of amblyopia. *Strabismus* 13:93–106. <https://doi.org/10.1080/09273970590949818>
20. Fronius M, Cirina L, Ackermann H et al (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. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.07.018>
21. Birnbaum MH, Koslowe K, Sanet R (1977) Success in amblyopia therapy as a function of age: a literature survey. *Am J Optom Physiol Opt* 54:269–275
22. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW et al (2005) Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 123:437–447. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.4.437>
23. Mintz-Hittner HA, Fernandez KM (2000) Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures. *Arch Ophthalmol* 118:1535–1541. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.11.1535>
24. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P et al (1993) The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 100:323–327. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)32170-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)32170-8)
25. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA et al (2004) Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:3048–3054. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0250>
26. Fielder AR, Irwin M, Auld R et al (1995) Compliance in amblyopia therapy: objective monitoring of occlusion. *Br J Ophthalmol* 79:585–589. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.6.585>
27. Simonsz HJ, Polling JR, Voorn R et al (1999) Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia. *Strabismus* 7:113–123. <https://doi.org/10.1076/stra.7.2.113.645>
28. Chopovska Y, Loudon SE, Cirina L et al (2005) Electronic recording of occlusion treatment for amblyopia: potential of the new technology. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 243:539–544. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-1067-8>
29. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA et al (2002) Design of the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Br J Ophthalmol* 86:915–919. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.8.915>
30. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR et al (2007) Modeling dose-response in amblyopia: toward a child-specific treatment plan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2589–2594. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1243>
31. Fronius M, Bachert I, Lichtenberg M (2009) Electronic monitoring of occlusion treatment for amblyopia in patients aged 7 to 16 years. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1401–1408. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1090-x>
32. Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR et al (2004) Refractive adaptation in amblyopia: quantification of effect and implications for practice. *Br J Ophthalmol* 88:1552–1556. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044214>
33. Cotter SA, Edwards AR, Wallace DK et al (2006) Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. *Ophthalmology* 113:895–903. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.068>
34. Moseley MJ, Neufeld M, McCarry B et al (2002) Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic Physiol Opt* 22:296–299. <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.2002.00034.x>
35. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, German Ophthalmological Society (2010) Leitlinie 26 a Amblyopie (Guideline 26 a amblyopia). <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-26-Amb-2010-12-29-mit-Inhaltsverz-+Interessenkonfl-Endversion.pdf>. Accessed 2015
36. Kracht J, Bachert I, Diehl CM et al (2010) Elektronisch erfasste Okklusionstherapie bei über 7-jährigen Amblyopen: Visusanstieg noch nach mehr als 4 Monaten? (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. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245752>
37. Gräf MH, Becker R, Kaufmann H (2000) Lea symbols: visual acuity assessment and detection of amblyopia. *Graefes Arch Clin*

- Exp Ophthalmol 238:53–58. <https://doi.org/10.1007/s004170050009>
38. Lawwill T (1966) The fixation pattern of the light-adapted and dark-adapted amblyopic eye. *Am J Ophthalmol* 61:1416–1419. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(66\)90479-X](https://doi.org/10.1016/0002-9394(66)90479-X)
 39. Kaufmann HJ, Steffen H (2012) *Strabismus, 4., vollständig überarbeitete Auflage*. Thieme
 40. Schramm C, Abaza A, Blumenstock G et al (2016) Limitations of the TheraMon® -microsensor in monitoring occlusion therapy. *Acta Ophthalmol* 94:e753–e756. <https://doi.org/10.1111/aos.13134>
 41. Januschowski K, Bechtold TE, Schott TC et al (2013) Measuring wearing times of glasses and ocular patches using a thermosensor device from orthodontics. *Acta Ophthalmol* 91:e635–e640. <https://doi.org/10.1111/aos.12171>
 42. Fronius M, Chopovska Y, Nolden J et al (2006) Occlusion treatment for amblyopia: assessing the performance of the electronic occlusion dose monitor. *Strabismus* 14:65–70. <https://doi.org/10.1080/09273970600700962>
 43. Hohmann A, Haase W (1982) Development of visual line acuity in humans. *Ophthalmic Res* 14:107–112. <https://doi.org/10.1159/000265180>
 44. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR et al (2007) Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomised trial. *BMJ* 335:707. <https://doi.org/10.1136/bmj.39301.460150.55>
 45. Cleary M, Thompson CM (2001) Diagnosis of eccentric fixation using a calibrated ophthalmoscope: defining clinically significant limits. *Ophthalmic Physiol Opt* 21:461–469. <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.2001.00613.x>
 46. Hess RF (1977) On the relationship between strabismic amblyopia and eccentric fixation. *Br J Ophthalmol* 61:767–773. <https://doi.org/10.1136/bjo.61.12.767>
 47. Gusek-Schneider GC (2010) Ergebnisse später Therapie von exzentrischer Fixation bei verschiedenen Amblyopieformen (Results of late onset amblyopia therapy for excentric fixation in different forms of amblyopia). *Klin Monbl Augenheilkd* 227:765–773. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245743>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Berna Mehmed¹ · Maria Fronius¹ · Tabea Pohl¹ · Hanns Ackermann² · Charlotte Schramm³ · Bettina Spieth³ · Christian Hofmann¹ · Thomas Kohnen¹ · Yaroslava Wenner¹ 

✉ Yaroslava Wenner
Yaroslava.Wenner@kgu.de

¹ Department of Ophthalmology, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main, Germany

² Department of Biostatistics and Mathematical Modelling, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main, Germany

³ Department of Ophthalmology, Eberhard Karl University Hospital, Tübingen, Germany

Eigener Anteil an der vorliegenden Arbeit

Mein Aufgabenbereich an der vorliegenden Arbeit umfasste folgende Punkte:

- Erarbeitung der Fragestellung zusammen mit den Betreuerinnen der Dissertation
- Koordination der Studienpatienten
- Mitwirkung und Durchführung der klinischen Untersuchungen
- Dokumentation und Organisation der Patientendaten
- Entwicklung neuer Auswertungsmethode der Daten aus dem Mikrosensor mittels Visual Basic for Applications in Excel (Microsoft® Excel für Office 365)
- Durchführung von Mikroperimetrieaufnahmen
- Statistische Auswertung der Daten
- Erstellung des Manuskriptes in Zusammenarbeit mit den Koautoren

Literaturverzeichnis

1. Noorden GK von, Campos EC. *Binocular vision and ocular motility: Theory and management of strabismus*. 6. ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 2002.
2. Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):502-505. doi:10.1001/archopht.116.4.502.
3. Mackensen G, Noorden GK von. On the phenomenology and pathogenesis of excentric fixation in strabismus amblyopia. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*. 1962;164:235-272. doi:10.1007/BF00713782.
4. Wertheim T. Über die indirekte Sehschärfe (On indirect visual acuity). *Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane*. 1894;(7):172-187. <http://echo.mpiwg-berlin.mpg.de/MPIWG:YSKVNKH9>. Zugriff 2023.
5. Kirschen DG, Flom MC. Visual acuity at different retinal loci of eccentrically fixating functional amblyopes. *Am J Optom Physiol Opt*. 1978;55(3):144-150. doi:10.1097/00006324-197803000-00003.
6. Haase W. Über die ophthalmoskopische Fixationsprüfung bei Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1997;211(2):113-117. doi:10.1055/s-2008-1035106.
7. Linksz A. Pathophysiology of amblyopia: an introduction to pleoptics. *Bull N Y Acad Med*. 1962;38(5):311-322.
8. Flynn JT, Vereecken E. Amblyopia therapy. Results at the Giessen Clinic. *Br J Ophthalmol*. 1967;51(12):804-814. doi:10.1136/bjo.51.12.804.
9. Malik SR, Gupta AK, Choudhry S, Sen DK. Red filter treatment in eccentric fixation. *Br J Ophthalmol*. 1968;52(11):839-842. doi:10.1136/bjo.52.11.839.
10. Noorden GK von. Occlusion therapy in amblyopia with eccentric fixation. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:776-781. doi:10.1001/archopht.1965.00970030778005.
11. Zurevinsky J. Eccentric Fixation and Inverse Occlusion: Renewing Our Interest? *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2019;69(4):136-140. doi:10.1080/2576117X.2019.1662250.
12. Clements DB. Treatment of eccentric fixation by the use of a red filter. *Br J Ophthalmol*. 1968;52(12):929-931. doi:10.1136/bjo.52.12.929.

13. Veronneau-Troutman S, Dayanoff SS, Stohler T, Clahane AC. Conventional occlusion vs. pleoptics in the treatment of amblyopia. *American Journal of Ophthalmology*. 1974;78(1):117-120. doi:10.1016/0002-9394(74)90019-1.
14. Loudon SE, Simonsz HJ. The history of the treatment of amblyopia. *Strabismus*. 2005;13(2):93-106. doi:10.1080/09273970590949818.
15. Fronius M, Cirina L, Ackermann H, Kohnen T, Diehl CM. Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual system. *Vision Res*. 2014;103:11-19. doi:10.1016/j.visres.2014.07.018.
16. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):437-447. doi:10.1001/archopht.123.4.437.
17. Mintz-Hittner HA, Fernandez KM. Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(11):1535-1541. doi:10.1001/archopht.118.11.1535.
18. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Treatment of unilateral amblyopia: factors influencing visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3152-3160. doi:10.1167/iovs.05-0357.
19. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, et al. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2075-2087. doi:10.1016/j.optha.2003.08.001.
20. Fielder AR, Irwin M, Auld R, Cocker KD, Jones HS, Moseley MJ. Compliance in amblyopia therapy: objective monitoring of occlusion. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(6):585-589. doi:10.1136/bjo.79.6.585.
21. Simonsz HJ, Polling JR, Voorn R, et al. Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia. *Strabismus*. 1999;7(2):113-123. doi:10.1076/stra.7.2.113.645.
22. Chopovska Y, Loudon SE, Cirina L, et al. Electronic recording of occlusion treatment for amblyopia: potential of the new technology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(6):539-544. doi:10.1007/s00417-004-1067-8.

23. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Design of the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Br J Ophthalmol*. 2002;86(8):915-919. doi:10.1136/bjo.86.8.915.
24. Stewart CE, Moseley MJ, Stephens DA, Fielder AR. Treatment dose-response in amblyopia therapy: the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3048-3054. doi:10.1167/iovs.04-0250.
25. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ. Modeling dose-response in amblyopia: toward a child-specific treatment plan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2589-2594. doi:10.1167/iovs.05-1243.
26. Fronius M, Bachert I, Lüchtenberg M. Electronic monitoring of occlusion treatment for amblyopia in patients aged 7 to 16 years. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(10):1401-1408. doi:10.1007/s00417-009-1090-x.
27. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, German Ophthalmological Society. Leitlinie 26 a Amblyopie (Guideline 26 a amblyopia). <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-26-Amb-2010-12-29-mit-Inhaltsverz-+Interessenkonfl-Endversion.pdf>. Zugriff 2023.
28. Cüppers C. Moderne Schielbehandlung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung*. 1956;129(5):579-604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13399119/>.
29. Kaufmann HJ, Steffen H. *Strabismus*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme; 2012.
30. Schramm C, Abaza A, Blumenstock G, et al. Limitations of the TheraMon® - microsensor in monitoring occlusion therapy. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e753-e756. doi:10.1111/aos.13134.
31. Januschowski K, Bechtold TE, Schott TC, et al. Measuring wearing times of glasses and ocular patches using a thermosensor device from orthodontics. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(8):e635-40. doi:10.1111/aos.12171.
32. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7622):707. doi:10.1136/bmj.39301.460150.55.

33. Kracht J, Bachert I, Diehl CM, et al. Elektronisch erfasste Okklusionstherapie bei über 7-jährigen Amblyopen: Visusanstieg noch nach mehr als 4 Monaten? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227:774–781. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245752>
34. Gusek-Schneider GC. Ergebnisse später Therapie von exzentrischer Fixation bei verschiedenen Amblyopieformen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(10):765-773. doi:10.1055/s-0029-1245743.
35. Nakamoto Y, Takada R, Tanaka M, Matsumoto F, Aomatsu K, Tachibana K, Eguchi H, Kusaka S. Quantification of Eccentric Fixation Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res.* 2018;60(4):231-237. doi: 10.1159/000493487.
36. Subramanian V, Jost RM, Birch EE. A quantitative study of fixation stability in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):1998-2003. doi: 10.1167/iovs.12-11054.
37. Wang S, Tian T, Zou L, Wu S, Liu Y, Wen W, Liu H. Fixation Characteristics of Severe Amblyopia with Eccentric Fixation and Central Fixation Assessed by the MP-1 Microperimeter. *Semin Ophthalmol.* 2021;36(5-6):360-365. doi: 10.1080/08820538.2021.1890142.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Prof. Dr. Maria Fronius und Dr. Yaroslava Wenner danke ich für die Möglichkeit eine Doktorarbeit über das faszinierende Thema der Amblyopie mit exzentrischer Fixation zu schreiben. Ich bedanke mich herzlichst für die hervorragende Betreuung, hilfreiche Anregungen und konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit. Sie standen mir stets mit ihrem langjährigen Fachwissen und menschlicher Kompetenz zur Seite.

Ich bedanke mich bei Dr. med. Charlotte Schramm, Frau Bettina Spieth und Frau Prof. Dorothea Besch für die Einführung in die TheraMon®-Mikrosensor-Technologie, für die gemeinsame Planung der Studie und für die Unterstützung beim Schreiben der Anträge für die Ethikkommission und Forschungsförderung. Ich bedanke mich bei Prof. Thomas Kohnen für die Zurverfügungstellung der Ressourcen der Klinik und für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Mein Dank richtet sich an Frau Dr. Yaroslava Wenner, Dr. Christian Hofmann und Tabea Pohl für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung. Besonders bedanke ich mich bei Tabea Pohl für ihre unerschöpfliche Hilfsbereitschaft und für die ausgesprochen angenehme Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Prof. Dr. Maria Fronius, Dr. Yaroslava Wenner und Prof. Dr. Alina Zubcowlwantscheff für die Rekrutierung der Patienten und ihre ausgezeichnete klinische Betreuung.

Bei Dr. Hanns Ackermann aus dem Institut der Biostatistik der Universität Frankfurt am Main möchte ich mich für die exzellente Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt dem Verein Augenstern e.V. für die finanzielle Förderung unseres Forschungsprojekts.

Lebenslauf

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Multizentrische prospektive Studie zur Wirkung der objektiv gemessenen Okklusionstherapie auf die Amblyopie mit exzentrischer Fixation bei Kindern

in der Klinik für Augenheilkunde, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Maria Fronius mit Unterstützung durch Dr. Yaroslava Wenner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Mehmed B, Fronius M, Pohl T, Ackermann H, Schramm C, Spieth B, Hofmann C, Kohlen T, Wenner Y. Electronically monitored occlusion therapy in amblyopia with eccentric fixation. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 260, 1741-1753 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05416-5>

Frankfurt am Main, _____

(Ort, Datum)

(Unterschrift)



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung (CC BY) 4.0 International.
Published under a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>