

Aus dem
Department für Augenheilkunde Tübingen
Universitäts-Augenklinik

**Die Anwendung des TheraMon® Thermosensors in der
Amblyopie-Therapie**

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

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

vorgelegt von

Wahl, Gideon Philipp

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Besch

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Seeliger

Tag der Disputation: 29.06.2023

Für Katrin

Inhalt

1. Einleitung.....	8
1.1. Amblyopie.....	8
1.1.1. Definition	8
1.1.2. Prävalenz	9
1.1.3. Ursachen.....	9
1.1.4. Folgen	10
1.1.5. Therapie.....	11
1.1.6. Therapieüberwachung.....	13
1.2. Ziel der Studie	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Studienaufbau	15
2.1.1. Fallzahlplanung.....	16
2.1.2. Ethikvotum	16
2.1.3. Studienpopulation	17
2.1.4. Einschlusskriterien	17
2.1.5. Ausschlusskriterien	17
2.1.6. Probandenrekrutierung.....	18
2.1.7. Aufklärung und Datenschutz	19
2.2. Technische Studienausrüstung.....	20
2.2.1. Thermosensor	20
2.2.2. Auslesestation.....	21
2.2.3. Ausleesoftware	21
2.3. Studiendurchführung	22
2.3.1. Tragezeit	22

2.3.2.	Brillensitz	23
2.3.3.	Trageversuch	25
2.3.4.	Okklusion	25
2.4.	Tragezeitprotokoll	27
2.5.	Statistik	28
2.5.1.	Tragezeit	28
2.5.2.	Brillensitz	29
2.5.3.	Trageversuch	29
2.5.4.	Okklusion	29
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Tragezeit	30
3.2.	Brillensitz	34
3.3.	Trageversuch	39
3.4.	Okklusion	40
4.	Diskussion	43
4.1.	Beantwortung der Fragestellung	43
4.2.	Prospektive Beobachtungsstudie	48
5.	Zusammenfassung und Ausblick	48
6.	Tabellenverzeichnis	51
7.	Abbildungsverzeichnis	52
8.	Literaturverzeichnis	54
9.	Erklärung zum Eigenanteil	57
10.	Veröffentlichung	57
11.	Danksagung	58
12.	Anhang	59

4.3.	Entscheidung der Ethikkommission.....	59
4.4.	Entscheidung BfArm.....	62
4.5.	Tragezeitprotokoll.....	64
4.6.	Einwilligungserklärung.....	67
4.7.	Informationsblatt zur Studie.....	69
4.8.	Aufklärung und Einverständnis Okklusion	73

1. Einleitung

1.1. Amblyopie

1.1.1. Definition

Die Amblyopie, aus dem Griechischen ἀμβλύς, (amvlís) für ‚stumpf‘ und ὄψις (opsis) für ‚Auge‘, ist die Schwachsichtigkeit eines einzelnen oder beider Augen, die auf eine unzureichende Entwicklung der Sehrinde in der Kindheit zurückzuführen ist. Durch eine Beeinträchtigung unterdrückt das kindliche Gehirn das kortikale Bild des betroffenen Auges, wodurch es zu einem teilweise unwiederbringlichen Verlust dieses Seheindrucks kommt, obwohl das betroffene Auge oft organisch gesund ist.

Generell werden anhand der Ursache drei Amblyopie-Arten unterschieden, jedoch sind Mischformen weitaus häufiger als die Reinform.

Bei der Stimulus-Deprivations-Amblyopie kommt es aufgrund organischer Störungen, wie zum Beispiel einer Linsentrübung oder einer Lidptosis am betroffenen Auge, zu einem deutlich geminderten visuellen Reiz, der in Folge zu einer verminderten Sehschärfe des betroffenen Auges führt (Pschyrembel, 2007).

Die Suppressions-Amblyopie, oder auch Schiel-Amblyopie, entwickelt sich aufgrund einer funktionellen Störung des visuellen Reizes, wie zum Beispiel eines einseitigen Strabismus. Da es durch das einseitige Schielen zu Doppelbildern kommt, wird der Reiz des schielenden Auges unterdrückt (Pschyrembel, 2007).

Bei der Refraktions-Amblyopie kommt es aufgrund von unterschiedlichen Refraktionen, also verschiedener Brechkraft der Augen zu einem unterschiedlichen Seheindruck der Augen und einer ungleichen Qualität des

visuellen Reizes. Das Auge mit dem qualitativ schlechteren Reiz steht in der Gefahr eine Amblyopie zu entwickeln (Pschyrembel, 2007).

1.1.2. Prävalenz

Die Amblyopie ist mit einer Prävalenz von 1 – 10%, je nach untersuchter Population und angewandter Definition, eine der häufigsten Ursachen einer Sehbehinderung im Kindesalter weltweit (Rahi et al., 2002, Webber and Wood, 2005, Noche et al., 2011, Aldebasi, 2015, Elflein et al., 2015, Tailor et al., 2016). In Deutschland lag die Prävalenz der Amblyopie im Jahr 2015 bei 5,6%. Allerdings gibt es keine einheitliche international anerkannte Definition einer Amblyopie, weshalb Studien zur Prävalenz einer Amblyopie nur bedingt miteinander verglichen werden können (Elflein et al., 2015).

Die Prävalenz der Stimulus-Deprivations-Amblyopie liegt in Studien bei ungefähr 2% der an Amblyopie erkrankten Probanden. An einer Suppressions-Amblyopie leidet etwa ein Viertel der Patienten, eine Refraktionsamblyopie ist Ursache etwa jeder zweiten Amblyopie. Bis zu 27% der untersuchten Probanden leiden an einer Mischform aus Suppressions- und Refraktionsamblyopie (Attebo et al., 1998, Elflein et al., 2015).

1.1.3. Ursachen

In der Kindheit findet die Entwicklung des Sehens statt. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zum sechsten oder siebten Lebensjahr das visuelle System sehr empfindlich auf die Unterdrückung des Seheindrucks reagiert (Hess and Malin, 2003). Aus diesem Grund wird diese Phase der Sehentwicklung als sensitive Phase bezeichnet. Eine Störung der Sehentwicklung in dieser Phase führt zu irreversiblen Sehminderungen und zur Amblyopie. Folglich muss die Therapie von Sehfehlern möglichst frühzeitig begonnen werden (Flynn et al., 1998, Flynn et al., 2000, Fronius et al., 2014).

2% aller Amblyopiefälle werden auf eine Beeinträchtigung der optischen Achse, beispielsweise durch eine Katarakt oder eine Oberlidptose, zurückgeführt (Hatt et al., 2006) (Stimulus-Deprivations-Amblyopie).

Ungefähr ein Viertel der Amblyopiefälle werden durch einen (unilateralen) Strabismus ausgelöst (Suppressions-Amblyopie), der aufgrund einer einseitigen parazentralen retinalen Fixation zur Wahrnehmung von Doppelbildern führt. Um dies zu verhindern, unterdrückt das Gehirn den Seheindruck des schielenden Auges, wodurch der Stimulus zur Entwicklung der Sehrinde unterdrückt wird (Sengpiel and Blakemore, 1996).

Ungefähr die Hälfte aller Amblyopiefälle werden durch höhere, nicht korrigierte Refraktionsfehler verursacht (Refraktions-Amblyopie), die zu unscharfen Seheindrücken führen, wodurch der Stimulus für die Entwicklung der vollen Sehschärfe fehlt (Elflein et al., 2015, Donahue et al., 2006). Insbesondere eine Anisometropie, also ein Unterschied der Brechkraft der Augen größer 1 Dioptrie ist ein herausragender Risikofaktor für das Auge mit dem höheren Refraktionsfehler, amblyop zu werden (Leon et al., 2008).

Bis zu 17% werden durch eine Kombination aus Refraktionsfehler und Strabismus verursacht (Elflein et al., 2015).

1.1.4. Folgen

Bleibt eine Amblyopie unbehandelt, steigt das Risiko für eine beidseitige Sehbehinderung stark an. In einer holländischen populationsbasierten Studie betrug das lebenslange Risiko einer beidseitigen Sehbehinderung mit einem Visus < 0,5 bei Patienten mit einseitiger Amblyopie 18%. Bei gesunden Probanden betrug dieses Risiko lediglich 10% (van Leeuwen et al., 2007).

Auch das Risiko für den Verlust des gesunden Auges steigt an. In einer finnischen Studie wurde festgestellt, dass bei einer einseitigen Amblyopie die Erblindungsrate um 1‰ höher lag, also bei 1,75‰ als in der gesunden Bevölkerung. In mehr als 50% der Erblindungsfälle gab es eine traumatische Ursache (Tommila and Tarkkanen, 1981). Ein Grund für das erhöhte Risiko

einer beidseitigen Sehbehinderung oder des Verlusts des gesunden Auges liegt unter anderem darin, dass Patienten mit einseitiger Amblyopie zur besseren Orientierung und Einschätzung der Situation in Gefahrensituationen das gesunde Auge der Gefahr zuwenden. Folglich setzen diese Patienten das gesunde Auge vermehrt dieser Gefahr aus, was zu einer vermehrten Schädigung oder dem Verlust des gesunden Auges führt (Tommila and Tarkkanen, 1981).

Die Folgen einer unbehandelten Amblyopie erstrecken sich allerdings noch weiter. Die Betroffenen haben Einschränkungen im sozialen Leben. Das Richtungssehen sowie das räumliche Sehen sind durch eine Amblyopie beeinträchtigt wodurch beispielsweise der Schulsport oder andere Tätigkeiten, bei welchen räumliches Sehen und das Erfassen von schnellen Bewegungen essentiell ist (z.B. Ballsportarten, Straßenverkehr,...) aber auch die Berufswahl (z.B. Busfahrer, Chirurg, Mechaniker,...) deutlich beeinträchtigt ist. Zudem kann es zu Kontureninteraktionen und Schwierigkeiten beim Erkennen von Gesichtern kommen (Williams et al., 2003, Simons and Preslan, 1999).

1.1.5. Therapie

Die Therapie der Amblyopie zielt darauf ab, die Unterdrückung des kortikalen Bildes des betroffenen Auges im kindlichen Gehirn möglichst gering zu halten. Hierzu wird das betroffene Auge vermehrt der visuellen Stimulation zugeführt. Der erste Therapieschritt ist hierbei die früheste und bestmögliche Korrektur von Refraktionsfehlern, um die Unterdrückung des Seheindrucks während der sensitiven Phase der Sehentwicklung möglichst gering zu halten. Hierzu wurde das Augenscreening im Rahmen der U2 eingeführt, bei dem die Neugeborenen auf eine Linsentrübung hin untersucht werden. Laut der Leitlinie 26a der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft sollte bei Kindern mit Lidanomalien oder dem Verdacht oder der familiären Disposition zu Medientrüben bereits in der ersten Lebenswoche eine augenärztliche Untersuchung stattfinden. Bei Kindern ohne diese Risikofaktoren ist eine Untersuchung zwischen der 6. und 8. Lebenswoche sinnvoll.

Bei bis zu 30% aller Amblyopiefälle ist die Korrektur von Refraktionsfehlern alleine ausreichend (Moseley et al., 2002). Falls die Verbesserung durch eine alleinige Refraktionskorrektur nicht ausreichend ist, kann eine Okklusionstherapie sinnvoll sein, gegebenenfalls kann auch eine Penalisation mit Atropin in Erwägung gezogen werden (Moseley et al., 2002). Bei organischen Ursachen, wie einer kindlichen Katarakt oder einem Tumor, der die Sehachse behindert, kann gegebenenfalls auch eine operative Therapie notwendig sein (Hatt et al., 2006).

Bei der Okklusionstherapie wird das nicht amblyope Auge mit einem Augenpflaster okkludiert. Hierdurch werden dem Gehirn über das amblyope Auge die visuellen Informationen angeboten und die Unterdrückung des Seheindrucks des amblyopen Auges kann verhindert werden. Die Dauer der Okklusion variiert zwischen 1 Stunde Okklusion pro Tag bis hin zu Vollzeitokklusion (Hatt et al., 2006). Die Intensität der Okklusion ist abhängig vom Alter des Kindes, der Sehbeeinträchtigung und der Zeit bis zum nächsten Kontrolltermin. Als Zeit bis zum nächsten Kontrolltermin wird laut Studien eine Woche pro Lebensalter des Kindes in Jahren veranschlagt (Simon et al., 1987). Die Okklusion sollte bis zur Anpassung der Sehstärke beider Augen fortgeführt werden, beziehungsweise bis zu dem Zeitpunkt, bei dem nach dreimonatiger Okklusion unter guter Compliance keine Verbesserung mehr erreicht werden kann (Pratt-Johnson and Tillson, 2001). Nachuntersuchungen sollten nach abgeschlossener Therapie bis zum siebten Lebensjahr des Kindes durchgeführt werden, um ein Wiederauftreten der Amblyopie frühzeitig zu erkennen (Mein and Harcourt, 1986).

Bei der Penalisation mit Atropin wird das gesunde Auge täglich mit Atropin-Augentropfen an der Akkommodation gehindert, wodurch dem Gehirn über das erkrankte Auge visuelle Informationen angeboten werden (Pouliquen, 1959).

Da die Refraktionskorrektur ein wichtiger Bestandteil der Amblyopietherapie ist, hat das tägliche und regelmäßige Tragen einer Brille einen hohen Stellenwert in der Amblyopietherapie. Ein richtiger Brillensitz ist wichtig, da ein Verrutschen

der Brille zu einem unscharfen Seheindruck oder zu Doppelbildern führen kann (Moseley et al., 2002).

1.1.6. Therapieüberwachung

Insbesondere der Erfolg einer Okklusionstherapie hängt sehr stark von der Mitarbeit der Kinder und ihrer Eltern ab. 1994 wurde durch die Erfindung des Okklusions-Dosis-Monitors (ODM) ein Gerät zur objektiven Messung der Okklusions-Zeiten entwickelt. Die Messung der Okklusionszeiten erfolgte über die Messung des Widerstandverlustes an kleinen Elektroden bei Hautkontakt. Es zeigte sich, dass die tatsächlichen Okklusionszeiten deutlich geringer waren als die verordneten Okklusionszeiten, obwohl bekannt war, dass eine objektive Aufzeichnung durch den ODM erfolgte (Simonsz et al., 1999).

Allerdings waren die ersten ODM sehr groß und es konnte aufgrund der Messung über den Hautkontakt nicht zwischen der adäquaten Okklusion und einem inadäquaten Gebrauch (z.B. Tragen des ODM am Arm, Abkleben des schwachen Auges) differenziert werden (Fielder et al., 1995). Im Laufe der Zeit wurden die ODM dahingehend verbessert, dass sie nun über Temperatursonden die Differenz zwischen der Temperatur an der Vorderseite und der Rückseite des ODM maßen (Chopovska et al., 2005). Allerdings waren die Datenanalyse und das Monitoring bei höheren Außentemperaturen schwierig. Zudem hatten diese ODM Nachteile in Bezug auf Batterieleistung, Größe, Speicherkapazität und bei Auftreten von Feuchtigkeit im zu kontrollierenden Bereich (Fronius et al., 2006, Fronius et al., 2009).

Das objektive Monitoring der Refraktionkorrektur ist derzeit von starkem Interesse, seit in einer Machbarkeitsstudie die Anwendbarkeit des TheraMon® Thermosensors aus der Kieferorthopädie zur Messung der Tragezeiten von Brillen und Okklusionspflastern beschrieben wurde (Januschowski et al., 2013). Der TheraMon® Thermosensor eignet sich aufgrund seiner Größe von 9x13x4,5 mm sehr gut dazu, an Brillengestelle angebracht zu werden, beziehungsweise unter Okklusionspflastern nahezu beschwerdefrei getragen zu werden (Januschowski et al., 2013). Aufgrund seiner Anwendung in der

Kieferorthopädie zum Monitoring der Tragezeit von Zahnsparren ist er für diesen Zweck bereits sehr gut evaluiert (Schott and Goz, 2011, Charavet et al., 2019, Schott and Menne, 2018). Zudem existiert eine Auslesesoftware zur Evaluation der Tragezeiten. Durch sein Polyurethanegehäuse ist er wasserdicht und hautfreundlich. Ältere ODM konnten wegen ihrer Größe nicht an Brillengestelle angebracht werden (Fielder et al., 1995).

Aufgrund dieser Eigenschaften und der durchgeführten Studien scheint sich der TheraMon® Thermosensor zur Therapieüberwachung in der Amblyopietherapie zu eignen.

1.2. Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die Anwendbarkeit des TheraMon® Thermosensors für das objektive Monitoring der Tragezeit von Brillen und des Brillensitzes zu überprüfen. Des Weiteren soll eine Aussage über die Anwendbarkeit des TheraMon® Thermosensors für das Monitoring der Compliance bei der Okklusionstherapie sowie über die klinische Anwendbarkeit des TheraMon® Thermosensors bei der Amblyopietherapie getroffen werden.

Konkret sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann mithilfe des TheraMon® Thermosensors die Tragezeit von Brillen festgestellt werden?
2. Kann mithilfe des TheraMon® Thermosensors der richtige Brillensitz festgestellt werden?
3. Kann der TheraMon® Thermosensor im klinischen Umfeld zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern eingesetzt werden?
4. Eignet sich der TheraMon® Thermosensor zur klinischen Anwendung bei der Okklusionstherapie mittels Pflaster?

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau

Die Studie ist in drei Phasen unterteilt:

Im ersten Teil der ersten Phase wurde getestet, ob mittels des Thera®Mon Mikrosensors die Tragedauer einer Brille aufgezeichnet werden kann. Im zweiten Teil der ersten Phase wurde mithilfe einer Datenerhebung bei verschiedenen Tragestatus der Brille die Aussagekraft des TheraMon® Thermosensors zur Sitzgenauigkeit überprüft.

In der zweiten Phase fand ein vergleichender Trageversuch zwischen Brille und Okklusionspflaster bei höheren Umgebungstemperaturen statt, um eine Aussage über die Leistungsfähigkeit des Sensors bei diesen Temperaturen zu treffen.

In der dritten Phase wurde überprüft, ob mithilfe des TheraMon® Thermosensors eine Aussage über die korrekte Okklusion getroffen werden kann.

Die Ergebnisse des dritten Teils der Studie wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht

SCHRAMM, C., ABAZA, A., BLUMENSTOCK, G., BECHTOLD, T. E., RICKMANN, A., BARTZ-SCHMIDT, K. U., BESCH, D. & JANUSCHOWSKI, K. 2016. Limitations of the TheraMon((R)) - microsensor in monitoring occlusion therapy. *Acta Ophthalmol*, 94, e753-e756.

2.1.1. Fallzahlplanung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Die statistische Planung der gesamten Studie wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Gunnar Blumenstock aus dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt. Aus den Erfahrungen der vorangegangenen Studie „Etablierung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance bei Amblyopietherapie“ (Januschowski et al. (2013)) und der Tatsache, dass es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie handelt, wurde in Abstimmung mit Dr. Blumenstock für die erste Phase der Studie eine Probandenzahl von 20 Probanden¹ gewählt. Für die Datenerhebung zur Ermittlung der Sitzgenauigkeit wurde von Seiten der Biometrie eine Probandenzahl von drei Probanden für ausreichend befunden, sofern bei jedem Probanden für jeden Tragestatus drei Messpunkte vorliegen. Die Fallzahlplanung für die zweite Phase erfolgte in Anlehnung an eine vorangegangene Studie der Universitäts-Augenklinik Frankfurt. Nach Rücksprache mit der dortigen Studienleiterin Prof. Dr. med. Maria Fronius und der Biometrie der Universität Tübingen erschien eine Fallzahl von drei Probanden für sinnvoll.

Für die dritte Phase der Studie gingen wir in Zusammenarbeit mit Dr. Blumenstock von einer Probandenzahl von 20 Probanden aus.

Die Fallzahlplanung für alle Phasen der Studie wurde so berechnet, dass eine Trennschärfe von 80% in allen Versuchen erreicht werden konnte.

2.1.2. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigte unter der Projektnummer 646/2012BO1 am 16.05.2013 die Studie mit 20 Probanden zur Okklusionsüberprüfung, welche in dieser Doktorarbeit als Phase 3 bezeichnet wird. Unter der Projektnummer 610/2014BO1 genehmigte die Ethikkommission der Universität Tübingen am 09.02.2015 die klinische Studie zum Monitoring

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text durchgängig die männliche Form gewählt. Nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

der Compliance von Brillenträgern mittels des TheraMon® Sensors (Phase 1 und 2). Die im Schreiben der Ethikkommission vom 11.02.2015 geforderte Vorlage als MPG Studie bei der Bundesoberbehörde über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte am 06.05.2015. Die Befreiung von der Genehmigungspflicht gemäß §7 Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erfolgte am 18.06.2015 (s. Anhang).

2.1.3. Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand in Phase 1 aus 20 und im zweiten Teil der ersten Phase aus drei freiwilligen erwachsenen Brillenträgern.

In die zweite Phase der Studie wurden drei freiwillige Personen als Probanden eingeschlossen.

In die dritte Phase der Studie wurden 20 freiwillige erwachsene Probanden eingeschlossen.

2.1.4. Einschlusskriterien

In alle Phasen der Studie wurden gesunde Erwachsene, die der Teilnahme in schriftlicher Form zugestimmt hatten, eingeschlossen. Für Phase 1 war ein zusätzliches Einschlusskriterium das Tragen einer Brille aufgrund einer Kurz-, Weit- oder Stabsichtigkeit.

In Phase drei der Studie wurden gesunde, 25-30 Jahre alte Erwachsene eingeschlossen.

2.1.5. Ausschlusskriterien

Die Probanden durften an keiner weiteren Allgemein- oder Augenerkrankung leiden, außer an einer mittels Brille korrigierten Kurz-, Weit- oder Stabsichtigkeit.

	Tragezeit	Brillensitz	Trageversuch	Okklusion
Brillenträger	✓	✓	✓	✗
Augen- oder Systemerkrankung	✗	✗	✗	✗
Schriftl. Zustimmung	✓	✓	✓	✓
Brillenbügel-Schläfenabstand 4,5mm	✓	✓	✗	✗
Starke Behaarung im Schläfenbereich	✗	✗	✓	✓

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien. ✓ steht für die Notwendigkeit des Kriteriums in diesem Studienabschnitt, ✗ steht für das Außer-Acht-Lassen-Können des Kriteriums in dem jeweiligen Studienabschnitt.

Zudem durfte der Brillenbügel-Schläfenabstand bei den Probanden der Phase 1 nicht weniger als 4,4mm oder mehr als 4,6mm betragen und es durfte keine starke Behaarung im Schläfenbereich geben, die den Hautkontakt des Thermosensors beeinträchtigen könnte.

2.1.6. Probandenrekrutierung

In Phase 1 wurden 20 fehlsichtige, aber ansonsten gesunde, erwachsene Probanden aus dem privaten und beruflichen Umfeld der studierendurchführenden Personen (siehe Kapitel 9) anhand der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert, deren Fehlsichtigkeit mit Hilfe einer Brille korrigiert wurde.

Im zweiten Teil der ersten Phase wurden die TheraMon® Thermosensoren durch die studierendurchführenden Personen getragen. Der Untersuchungszeitpunkt in diesem Teil erstreckte sich aufgrund der gewünschten Umgebungstemperaturen über mehrere Monate.

In Phase 2 der Studie wurden die TheraMon® Mikrosensoren durch die studierendurchführenden Personen getragen, während in Phase drei der Studie

20 gesunde Erwachsene aus den Mitarbeitern der Universitäts-Augenklinik Tübingen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert wurden.

2.1.7. Aufklärung und Datenschutz

Die Probanden für Phase 1 und Phase 3 der Studie wurden zunächst mündlich auf die Studie aufmerksam gemacht. Bei Interesse an der Teilnahme wurde den möglichen Probanden ein Informationsblatt (s. Anhang) ausgehändigt.

Mit den Probanden der Phase 1 der Studie wurde nach vorheriger Aufklärung ein Termin zur Anbringung der TheraMon® Thermosensoren an ihrer Brille vereinbart. An diesem Termin wurde dem Probanden zunächst die Einwilligungserklärung ausgehändigt sowie ein Tragezeitprotokoll und ein Merkblatt zum Tragezeitprotokoll (s. Anhang). In einem Aufklärungsgespräch wurden noch einmal die Ziele, die Durchführung, der zeitliche Aufwand sowie die Risiken der Studie erläutert und auf eventuelle Fragen des Probanden eingegangen. Zudem wurde auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen und auf die Möglichkeit, das Einverständnis jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. Mit Ausfüllen und Unterschreiben der Einwilligungserklärung bestätigte jeder Proband die Teilnahme an der Studie.

Die Probanden im zweiten Teil der ersten Phase sowie in der zweiten Phase der Studie bestanden aus den studierendurchführenden Personen. Aus diesem Grund mussten die Probanden nicht erst auf die Studie aufmerksam gemacht werden. Die Probanden unterschrieben ebenfalls eine Einwilligungserklärung und bestätigten dadurch ihre Teilnahme an der Studie.

Mit den Probanden der Phase 3 der Studie wurde nach vorheriger Aufklärung ein Termin für die Einweisung in den Gebrauch und das richtige Anbringen der Pflaster sowie für die Aktivierung der TheraMon® Thermosensoren und deren Aushändigung vereinbart. In einem Aufklärungsgespräch wurden noch einmal die Ziele, die Durchführung, der zeitliche Aufwand sowie die Risiken der Studie

erläutert und auf eventuelle Fragen des Probanden eingegangen. Zudem wurde auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen und auf die Möglichkeit, das Einverständnis jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. Mit Ausfüllen und Unterschreiben der Einwilligungserklärung bestätigte jeder Proband die Teilnahme an der Studie.

Alle erhobenen Daten und ausgefüllten Tragezeitprotokolle wurden anonymisiert in einer Datenbank aufbewahrt. Die Einverständniserklärungen wurden separat davon verwahrt, damit Unbefugte keinerlei Rückschlüsse auf die Probanden ziehen können.

2.2. Technische Studieneinrichtung

2.2.1. Thermosensor

Die verwendeten Sensoren sowie die Auslesestation wurden von der Handelsagentur Gschladt (Hargelsberg, Österreich) geliehen. Der verwendete TheraMon® Thermosensor ist ein im Handel erhältlicher 9x13x4,5 mm großer Mikrosensor, der bereits in der Kieferorthopädie verwendet wird (s. Abbildung 4). Er misst alle 15 Minuten, nach Aktivierung über die spezielle TheraMon® Software, die Umgebungstemperatur und speichert das Messergebnis zur jeweiligen Uhrzeit. Zwischen den Messpunkten ist der Thermosensor ausgeschaltet. Der TheraMon® Sensor ist mit einer integrierten Knopfzelle ausgestattet, deren Laufzeit circa 18 Monate beträgt. Nach diesen 18 Monaten ist der Thermosensor nicht mehr benutzbar. Die Speicherkapazität des Thermosensors beläuft sich bei Messintervallen von 15 Minuten auf hundert Tage. Nach diesen hundert Tagen werden die ersten Ergebnisse wieder überschrieben. Die Messgenauigkeit liegt bei 0,2°C.



Abbildung 1 zeigt den TheraMon® Thermosensor in der Aufsicht (A) und schräg seitlichen Ansicht (B)

2.2.2. Auslesestation

Mithilfe der TheraMon® Auslesestation können die Testergebnisse über ein USB-Kabel auf einem Desktop-PC oder Laptop in der TheraMon® Auslesesoftware gespeichert werden. Die Auslesestation arbeitet mit Radio-Frequency-Identification-Technologie. Sie erzeugt ein kleines Magnetfeld mit einer Reichweite von zwei bis drei Zentimetern und aktiviert dadurch die Antenne des Thermosensors, woraufhin die Daten übertragen werden können. Wenn sich der Sensor nicht in diesem Magnetfeld befindet, ist die Antenne des Sensors nicht aktiv.

2.2.3. Auslesesoftware

Die TheraMon® Auslesesoftware besteht aus zwei verschiedenen Programmen. Ein Programm, die sogenannte Technikerversion, dient dazu, den Thermosensor zu aktivieren und die Funktion zu überprüfen. Mit diesem Programm können keine Daten ausgelesen werden. Das zweite Programm, die Ärzteversion, dient dazu, die Ergebnisse grafisch oder tabellarisch darzustellen und gegebenenfalls in andere Programme zu exportieren. Während der Studie wurden beide Programme verwendet, da jeder Sensor zuerst aktiviert und überprüft werden und die Ergebnisse nach dem Tragen durch die Probanden ausgewertet werden mussten. Zudem wurden die Rohdaten zur weiteren Verarbeitung in das Microsoft® Excel Format exportiert.

2.3. Studiendurchführung

2.3.1. Tragezeit

In Phase 1 der Studie wurden an einem mit dem Probanden vereinbarten Termin nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung drei TheraMon® Thermosensoren an seinem Brillengestell mittels eines auf 5x5 mm zugeschnittenen Tesa Powerstrips® (Norderstedt, Deutschland) befestigt und anschließend eine Fotodokumentation (siehe Abb. 1) angefertigt. Ein Sensor wurde an der Innenseite des linken Brillenbügels, ein weiterer an der Innenseite des rechten Brillenbügels jeweils präaurikulär und der dritte an der Außenseite eines Brillenbügels befestigt. Die beiden inneren Sensoren wurden so angebracht, dass sie bei normalem Sitz der Brille Hautkontakt hatten, diesen aber bei Herunterrutschen der Brille verloren. Der äußere Sensor sollte zu keiner Zeit Hautkontakt haben und die Umgebungstemperatur messen.

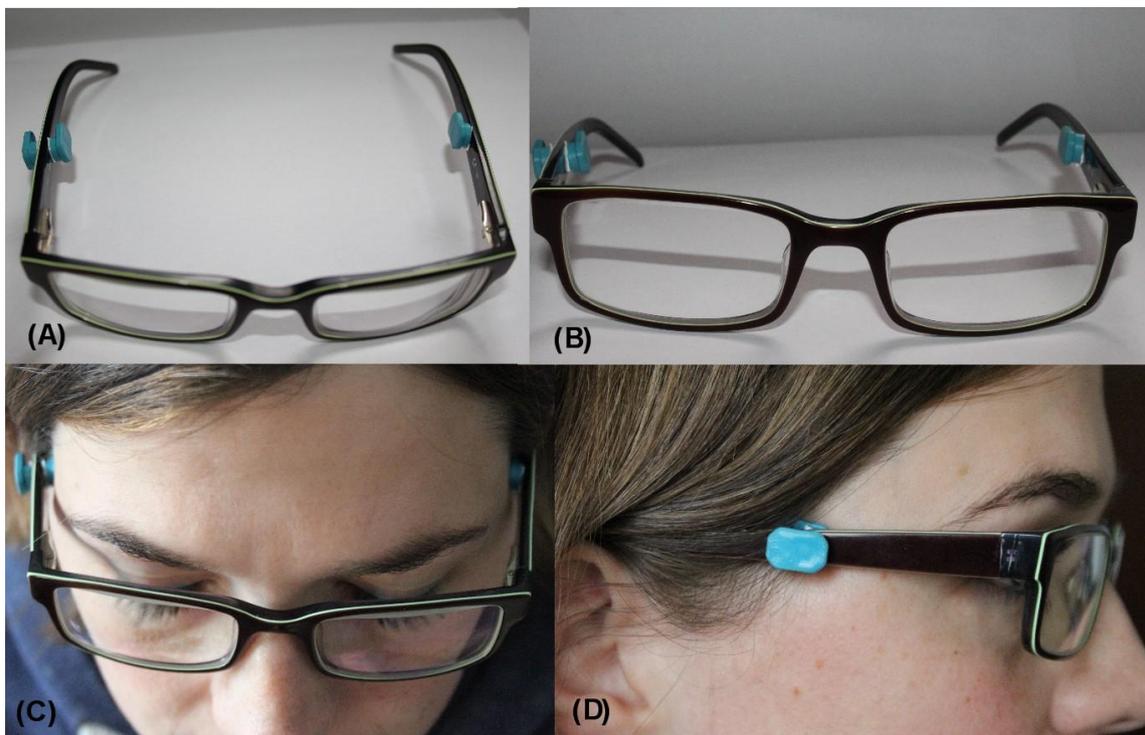


Abbildung 2 zeigt eine Brille mit den drei angebrachten TheraMon® Thermosensoren. (A) und (B) zeigt die Sicht von oben und frontal: zwei Sensoren sind an der Innenseite des rechten und linken Brillenbügels auf Schläfenhöhe angebracht. Ein weiterer Sensor ist auf der Außenseite des rechten Brillenbügels auf gleicher Höhe angebracht. (C) und (D): Probandin, die eine Brille mit den angebrachten TheraMon® Thermosensoren trägt. Die inneren Sensoren sind sichtbar und haben Hautkontakt. Der äußere rechte Sensor ist auf gleicher Höhe wie der innere rechte Sensor angebracht.

Die Probanden wurden angewiesen, in einem Tragezeitprotokoll die Aktivitäten während des Tragens der TheraMon® Thermosensoren, eventuelle Besonderheiten und den Zeitraum, in dem die Brille nicht getragen wurde, zu protokollieren (s. Kapitel 2.3, s. Anhang).

Die Thermosensoren wurden bei jedem Proband über drei Tage an der Brille belassen. Anschließend wurden die Thermosensoren mit der zugehörigen TheraMon® Auslesestation über Radio Frequency Identification (RFID)-Technologie ausgelesen und die Daten in der TheraMon® Auslesesoftware gespeichert. Mit Hilfe dieser Auslesesoftware wurden in einem weiteren Schritt die Auslesezeiten mit den dazugehörigen Temperaturen in das Microsoft® Excel Format übertragen, dort tabellarisch dargestellt und mit den Tragezeitprotokollen der jeweiligen Probanden verglichen. Die Probanden waren zu jeder Zeit gegenüber den gemessenen Daten verblindet. Ein starker Anstieg der gemessenen Temperatur wurde als Startpunkt der Tragezeit, ein starker Abfall der gemessenen Temperatur als Tragezeitendpunkt festgelegt.

Die Auswertung der pseudonymisierten Daten wurde von zwei studienbegleitenden Personen durchgeführt, welche selbst nicht als Probanden an der Studie teilnahmen.

2.3.2. Brillensitz

Im zweiten Teil der ersten Phase wurden drei verschiedene Brillenpositionen getestet, richtiger Brillensitz (s. Abb. 1), falscher Brillensitz auf der Nasenspitze sowie falscher schiefer Brillensitz (s. Abb. 2). Zu diesem Zweck wurden bei drei Probanden jeweils zwei TheraMon® Thermosensoren mithilfe eines auf 5x5 mm zugeschnittenen Tesa Powerstrips® (Norderstedt, Deutschland) am Brillengestell befestigt. Ein Sensor wurde am rechten, ein anderer am linken Brillenbügel, jeweils an der Innenseite präaurikulär angebracht. Auch hier wurde auf Hautkontakt bei normalem Brillensitz geachtet. Die Probanden wurden

angewiesen, die Brille zunächst über drei Messzyklen à 15 Minuten mit richtigem Sitz zu tragen, danach wurde ihnen ein zusammengerolltes 70 x 85 mm großes Eycopad® der Firma Hartmann (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) über den rechten Brillenbügel geschoben, sodass das Eycopad® den Brillenbügel von der Ohrmuschel abhob und die Brille schief saß. Erneut wurden die Probanden angewiesen, die Brille über drei Messzyklen à 15 Minuten zu tragen. Im letzten Schritt wurden die Probanden angewiesen, die Brille so weit wie möglich auf der Nasenspitze zu tragen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Thermosensoren keinen Hautkontakt mehr hatten. Erneut wurden die Probanden angewiesen, die Brille in diesem Zustand über drei Messzyklen à 15 Minuten zu tragen. Diese drei Messreihen wurden bei niedrigen und hohen Umgebungstemperaturen, sowie bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Umgebungstemperaturen wurden jeweils mit einem handelsüblichen digitalen Außenthermometer gemessen.

Da hierbei der Tragezeitpunkt festgelegt und durch die studierendurchführenden Personen überwacht wurde, wurde auf eine Festlegung des Start- und Endpunktes anhand der Temperaturänderung verzichtet.

Die Probanden waren gegenüber den erhobenen Daten jederzeit verblindet, wurden jedoch in die unterschiedlichen Tragearten (normal, schief,



Nasenspitze) eingewiesen. Die Probandengruppe bestand aus einer weiblichen und zwei männlichen Probanden (n=3) im Alter zwischen 30 und 32 Jahren.

2.3.3. Trageversuch

In Phase 2 wurden den drei Probanden zwei TheraMon® Thermosensoren an einem Brillengestell mithilfe eines auf 5x5 mm zugeschnittenen Tesa Powerstrips® (Norderstedt, Deutschland) befestigt. Ein TheraMon® Thermosensor präaurikulär an der rechten Innenseite des Brillengestells und ein TheraMon® Thermosensor an der Außenseite. Des Weiteren wurde ein TheraMon® Thermosensor mithilfe eines Ortopad® Augenpflasters (Trusetal Verbandstoffwerk GmbH, Stukenbrock, Deutschland) am äußeren Orbitarand des linken Auges der Probanden angebracht. Die Probanden befanden sich während des Versuchs im klimatisierbaren OP-Saal 2 der alten Universitäts-Augenklinik Tübingen (Schleichstr.12, 72076 Tübingen). Mittels der Temperaturregulierung wurde der OP-Saal auf 30°C aufgeheizt. Bei dieser Umgebungstemperatur befanden sich die Probanden für eine Stunde im OP-Saal (45 Messpunkte, n=45). Anschließend wurde die Temperaturstufe 32°C eingestellt und die Probanden verbrachten erneut eine Stunde im OP-Saal (45 Messpunkte, n=45). Parallel wurde die Lufttemperatur und die Körpertemperatur der Probanden mit einem Infrarot-Fieberthermometer der Firma Telefunken, Modell NCT (Telefunken Licenses GmbH, Frankfurt, Deutschland) gemessen und protokolliert.

Die Probanden waren während der Messungen gegenüber den gemessenen Daten verblindet.

Die Probandengruppe bestand aus zwei weiblichen und einem männlichen Probanden (n=3) im Alter zwischen 29 und 34 Jahren.

2.3.4. Okklusion

In Phase drei der Studie wurde den Probanden an einem vereinbarten Termin nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung die Anwendung des Ortopad®

Augenpflasters (Trusetal Verbandstoffwerk GmbH, Stukenbrock, Deutschland) erläutert. Die Probanden wurden angewiesen, drei TheraMon® Thermosensoren an folgenden drei Stellen gleichzeitig zu tragen: am Orbitarand des linken Auges, an der Stirn und in der Hosentasche. Die TheraMon® Thermosensoren am Orbitarand und an der Stirn wurden jeweils mit einem Ortopad® Augenpflaster befestigt. Zu diesem Zweck wurden die Ortopad® Augenpflaster mit einem handelsüblichen Locher am Kleberand gelocht, damit das runde Batterieteil des TheraMon® Thermosensors durch das Ortopad® Augenpflaster hindurch ragen konnte und der flache Teil des TheraMon® Thermosensors mit dem Kleberand des Ortopad® Augenpflasters fixiert werden konnte.



Abbildung 4 (A) zeigt ein Okklusionspflaster mit angebrachtem TheraMon® Thermosensor. (B) Versuchsanordnung an einer Probandin. Ein Okklusionspflaster wurde am Auge, das andere auf der Stirn geklebt, so dass der TheraMon® Thermosensor einmal am Orbitarand und einmal an der Stirn zu liegen kam (Quelle: Schramm et al., 2016).

Die Probanden wurden angewiesen, alle drei TheraMon® Thermosensoren gleichzeitig an vier verschiedenen Zeitpunkten für jeweils 65 Minuten innerhalb von drei Monaten zu tragen.

Nachdem die TheraMon® Thermosensoren viermal gleichzeitig getragen wurden, wurden sie an das Studienteam zurück gegeben. Hierbei wurden die Probanden explizit nach Anwendungsproblemen und Beschwerden beim Tragen befragt.

Die Probanden waren zu jeder Zeit gegenüber den erhobenen Daten verblindet. Die Probandengruppe bestand aus 11 weiblichen und neun männlichen (n=20) Probanden im Alter zwischen 25 und 30 Jahren.

2.4. Tragezeitprotokoll

Das Tragezeitprotokoll diente in Phase 1 dazu, die von den Probanden angegebenen Tragezeiten und Umgebungstemperaturen mit den Messergebnissen der TheraMon® Thermosensoren zu vergleichen (s. Anhang).

Die Probanden konnten eintragen, in welchem Zeitraum sie die TheraMon® Thermosensoren, also ihre Brille, getragen hatten. Optional war es möglich, einzutragen, in welchem Zeitraum das Tragen der Brille unterbrochen wurde. Ein weiterer Punkt des Tragezeitprotokolls war die subjektive Einschätzung des Brillensitzes über den gesamten Tragezeitraum eines Tages. Hier konnte angekreuzt werden, ob die Brille optimal, gut, mäßig gut oder schlecht saß. Optional konnte wiederum angegeben werden, in welchem Zeitraum der Brillensitz abweichend von dem angegebenen Brillensitz eine der genannten vier Kategorien erfüllte. Es konnte zudem bei mäßig gutem oder schlechtem Brillensitz eine mögliche Ursache angegeben werden.

Der dritte Punkt des Tragezeitprotokolls war die Angabe der Umgebungstemperatur im genannten Tragezeitraum. Auch hier konnte optional in kleineren Abständen die Umgebungstemperatur angegeben werden.

In einem weiteren wichtigen Punkt für die Auswertung konnten die Probanden die Aktivitäten während des Tragens der Thermosensoren protokollieren.

Hierzu wurde eine dreispaltige Tabelle abgedruckt, in welche die Probanden die Aktivität, die Startuhrzeit und die Enduhrzeit eintragen konnten.

Der letzte Punkt des Tragezeitprotokolls beschäftigte sich mit den

Besonderheiten während des Tragezeitraums. Hier wurden die Probanden gebeten, alle Besonderheiten zu dokumentieren, die eventuell einen Einfluss auf die Messergebnisse haben konnten. Hierzu wurden als Beispiele starkes Schwitzen oder hohe Luftfeuchtigkeit gegeben. Die Probanden wurden jedoch auch dazu ermutigt, Verbesserungsvorschläge oder eine Aussage über den Tragekomfort zu machen.

Alle diese Angaben wurden für jeden einzelnen der drei geplanten Tragetage erhoben.

Da sehr viele Anforderungen beim Ausfüllen des Tragezeitprotokolls an die Probanden gestellt wurden, wurde im Vorfeld darauf geachtet zuverlässige Probanden zu rekrutieren.

2.5. Statistik

2.5.1. Tragezeit

Die statistische Auswertung im ersten Teil der Phase 1 erfolgte für jeden Probanden separat. Die gemessenen Temperaturen der inneren Sensoren wurden zunächst einzeln analysiert. Zudem wurde die Differenz der gemessenen Temperatur jedes der inneren Sensoren zu der gemessenen Temperatur des äußeren Sensors berechnet. Mithilfe der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) wurden die von den Sensoren gemessenen Temperaturen mit den in den Protokollen angegebenen Tragezeiten korreliert und die Sensitivität und Spezifität der objektiv gemessenen Temperaturdaten berechnet. Die Datenanalyse erfolgte mittels IBM SPSS® Statistics 23 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) sowie JMP®12.2 Statistical Discovery Software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Um die protokollierten Tragezeiten mit den objektiv gemessenen Tragezeiten vergleichen zu können, wurde ein Bland-Altman-Plot erstellt. Die 95% Übereinstimmungsgrenze befand sich innerhalb von ± 2 Standardabweichungen um die Differenzen (s. Abb. 6).

2.5.2. Brillensitz

Im zweiten Teil der ersten Phase erfolgte die Auswertung der Messdaten für jeden Probanden und jeden Temperaturbereich separat. Zunächst wurden die durch die Sensoren gemessenen Temperaturen tabellarisch zu den einzelnen Tragestatus dargestellt. Zudem wurde die Differenz zwischen den von den Sensoren gemessenen Temperaturen zur Außentemperatur berechnet. In einem letzten Schritt erfolgte die Darstellung der gemessenen Temperatur zum jeweiligen Tragestatus in einem Punktdiagramm. Des Weiteren wurde der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Variationskoeffizient der Daten berechnet, bei denen die Brille richtig getragen wurde. Die Datenanalyse erfolgte mit Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) sowie JMP®12.2 Statistical Discovery Software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.5.3. Trageversuch

Die Auswertung der Daten aus Phase 2 der Studie erfolgte ebenfalls für jeden Probanden separat. Es erfolgte eine tabellarische Darstellung der Messdaten zu den jeweiligen über die Temperaturregelung des OP-Saals eingestellten Temperaturstufen und den durch das Fieberthermometer gemessenen Temperaturen. Anschließend wurde die Differenz zwischen der durch die Sensoren gemessenen Temperatur an der Brilleninnenseite und der gemessenen Temperatur an der Brillenaußenseite, sowie die Differenz zwischen der gemessenen Temperatur am Orbitarand und der Brillenaußenseite berechnet. Die Datenauswertung erfolgte mit Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und IBM SPSS® Statistics 23 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA).

2.5.4. Okklusion

Die statistische Auswertung der Daten aus Phase 3 der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, sowie PD Dr. Schott aus der Klinik für Kieferorthopädie der Universität Tübingen. Die Analyse und grafische

Darstellung erfolgte zunächst mit Hilfe der TheraMon® Software (s. Abb. 8). Anschließend wurde eine Varianzanalyse mit zweiseitigem Signifikanzniveau von $p=0,050$ durchgeführt (Bender et al., 2007).

3. Ergebnisse

3.1. Tragezeit

Im ersten Teil der Phase 1 wurden drei Tage nach Anbringen der TheraMon® Thermosensoren die Sensoren und das dazugehörige Tragezeitprotokoll wieder eingesammelt. Alle 20 Probanden beendeten die dreitägige Tragezeit und protokollierten ihre Tragezeit im standardisierten Tragezeitprotokoll. Die Probandengruppe im ersten Teil der ersten Phase der Studie bestand aus 12 weiblichen und 8 männlichen Probanden im Alter zwischen 23 und 52 Jahren (Durchschnitt= 30,85 Jahre, Standardabweichung= 6,67 Jahre) (s. Tabelle 2). Da die Datenspeicherung jeweils bei dem äußeren Sensor bei insgesamt zwei Probanden wegen eines technischen Problems nicht erfolgreich war, wurde die Datenanalyse in Bezug auf den äußeren Sensor für 18 Probanden ($n=18$) durchgeführt, bei der Datenanalyse, bei der der äußere Sensor keine Rolle spielte, wurde diese für 20 Probanden durchgeführt.

	Weibliche Probanden	Männliche Probanden	Durchschnittsalter (Spannweite; SD) [Jahre]
	12	8	30,85 (23-52; 6,67)
Hyperop:	0	1	
Myop:	12	7	

Tabelle 2 zeigt die Zusammenfassung der demografischen Daten der Probanden aus dem ersten Teil der Phase 1

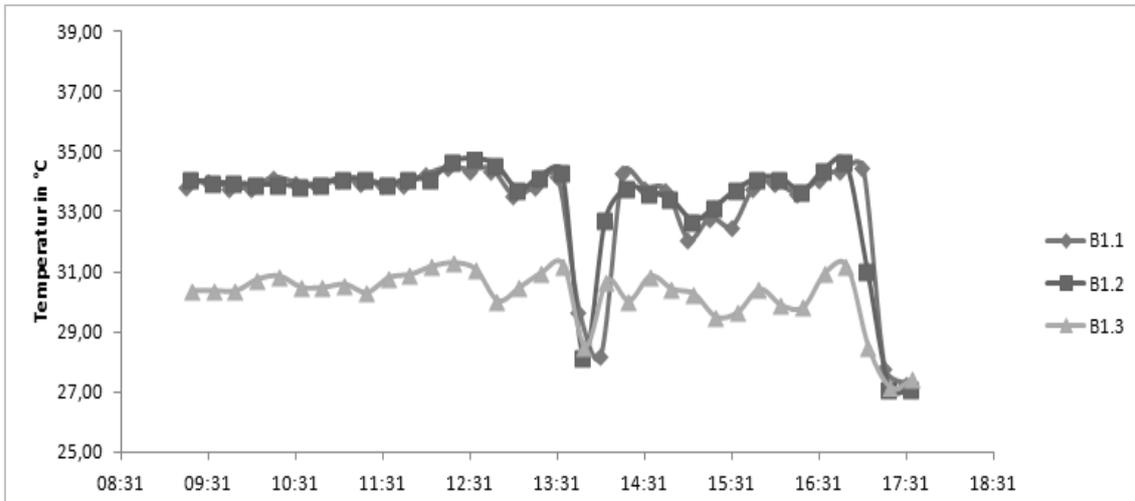


Abbildung 5 zeigt beispielhaft die grafische Darstellung des Temperaturverlaufs der gemessenen Temperaturen des linken inneren TheraMon® Thermosensors (B1.1), des rechten inneren TheraMon® Thermosensors (B1.2) und des auf der rechten Außenseite angebrachten TheraMon® Thermosensors (B1.3).

Es zeigte sich, dass alle Tragezeitprotokolle in Bezug auf den Brillensitz unzureichend ausgefüllt wurden, wodurch eine statistische Analyse des Brillensitzes mit dieser Messreihe nicht möglich war.

Da ein Ziel dieser Studie jedoch war, eine Aussage darüber zu treffen, ob mithilfe des TheraMon® Thermosensors der richtige Brillensitz detektiert werden kann, wurde der zweite Teil der ersten Phase der Studie zur Überprüfung des Brillensitzes geplant.

Die Messungen wurden teilweise im Sommer (Juli/August) bei von dem angebrachten Außensensor gemessenen Umgebungstemperaturen von 26 – 38,5 °C durchgeführt (1672 Messpunkte, n=1672). Weitere Messungen fanden im Herbst (Oktober) bei gemessenen Umgebungstemperaturen von 13 – 31 °C statt (1073 Messpunkte, n= 1073).

	Durchschnittliche Cut-off Punkte (SD)	Durchschnittliche Sensitivität (SD)	Durchschnittliche Spezifität (SD)
Rechter innerer TheraMon® Sensor	29,98 °C (2,61)	92,70 % (8,54)	76,87 % (13,29)
Linker innerer TheraMon® Sensor	29,53 °C (2,76)	94,22 % (5,38)	82,02 % (14,83)
Δ innerer TheraMon® Sensor – äußerer TheraMon® Sensor (selbe Seite)	2,53 °C (1,46)	94,67 % (6,77)	75,66 % (18,42)

Tabelle 3 zeigt die durchschnittlichen Cut-off Punkte, Sensitivität und Spezifität der inneren rechten und linken TheraMon® Thermosensoren für alle Probanden sowie die Temperaturdifferenz des inneren zum äußeren Thermosensor derselben Seite für 18 Probanden.

Die RoC-Kurven und Cut-off-Punkte wurden gemäß den Tragezeitprotokollen und den durch die Sensoren gemessenen Temperaturen berechnet. Der Cut-off-Punkt für die inneren Thermosensoren wurde, bei einer Spannweite von 23,59°C bis 34,32°C, im Mittel bei 29,83°C für die rechte Seite berechnet und im Mittel bei 29,37°C bei einer Spannweite von 23,46°C bis 32,20°C für die linke Seite berechnet. Der Cut-off-Punkt für den Temperaturunterschied zwischen dem inneren und äußeren Thermosensor, welche sich auf derselben Seite befanden, wurde auf 2,53°C berechnet (Spannweite 0,44°C bis 6,14°C). Basierend auf den berechneten ROC-Kurven und Cut-off-Punkten war die Sensitivität (richtig positive Rate) des TheraMon® Thermosensors im Mittel zwischen 94,11% und 94,83%. Zudem befand sich die Spezifität (richtig negative Rate) des TheraMon® Thermosensors im Mittel zwischen 76,76% und 81,84% (s. Tabelle 3).

Insgesamt wurde von den 18 Probanden eine Brillentragezeit von 35666 Minuten protokolliert. Die Auswertung der TheraMon® Software ergab eine Brillentragezeit von 37005 Minuten. Der rechte innere Thermosensor dokumentierte, wenn man die berechneten Cut-off-Punkte berücksichtigte, eine

Brillentragezeit von 34485 Minuten, der linke innere Thermosensor eine Brillentragezeit von 34995 Minuten (s. Tabelle 4).

Gesamt-Brillentragezeit laut Protokoll	35666 min
Gesamt-Brillentragezeit laut TheraMon® Software	37005 min
Gesamt-Brillentragezeit rechter innerer TheraMon® Thermosensor	34485 min
Gesamt-Brillentragezeit linker innerer TheraMon® Thermosensor	34995 min

Tabelle 4 zeigt die Gesamt-Brillentragezeit in Minuten laut der Tragezeitprotokolle, der TheraMon® Software und der an der linken und rechten Innenseite des Brillengestells befestigten TheraMon® Thermosensoren

Im Durchschnitt belief sich die tägliche Tragezeit der Brille laut Protokoll auf 640 Minuten pro Proband. Die Sensoren dokumentierten 620 Minuten (rechte Seite) bzw. 630 Minuten (linke Seite). Die TheraMon® Software gab eine durchschnittliche Tragezeit von 685 Minuten an (s. Tabelle 5).

Durchschnittliche tägliche Tragezeit laut Protokoll	640 min
Durchschnittliche tägliche Tragezeit laut TheraMon® Software	685 min
Durchschnittliche tägliche Tragezeit laut rechtem innerem TheraMon® Thermosensor	620 min
Durchschnittliche tägliche Tragezeit laut linkem innerem TheraMon® Thermosensor	630 min

Tabelle 5 zeigt die durchschnittliche tägliche Tragezeit in Minuten laut der ausgefüllten Protokolle, der TheraMon® Software und der an der linken und rechten Innenseite des Brillengestells befestigten TheraMon® Thermosensoren

Die durchschnittliche Differenz der täglichen Tragezeit zwischen den Protokollen und der Messung durch den Thermosensor betrug insgesamt -25 Minuten (SD = 88 min; 95% Übereinstimmungsgrenze -198 bis 148 min). Für den rechten inneren Thermosensor belief sich diese Differenz auf +19 Minuten (SD = 33 min; 95% Übereinstimmungsgrenze -45 bis 84 min). Für den linken inneren Thermosensor belief sich diese Differenz auf +10 min (SD = 31 min; 95% Übereinstimmungsgrenze -51 bis 71 min) (s. Abbildung 6).

Insgesamt wurde von vier Probanden ein unangenehmes Tragegefühl, bei einem Probanden insbesondere beim Kauen, mit Druck der Sensoren auf die Schläfen dokumentiert. Bei einem Probanden kam es zu Kopfschmerzen, weshalb das Tragen der Brille kurzzeitig unterbrochen werden musste. Ein Proband dokumentierte, dass die Sensoren bereits nach kurzer Zeit nicht mehr wahrgenommen wurden.

Bei einem Probanden fiel bereits beim Auslesen der Daten auf, dass das Protokoll für den falschen Tag ausgefüllt wurde, da der Sensor in einem Zeitraum, der auf dem Protokoll als „nicht getragen“ markiert war, Messpunkte lieferte, die für ein Tragen sprachen. Nach Rücksprache mit dem Probanden bestätigte sich die Messung als richtig und konnte in die Auswertung mit einfließen.

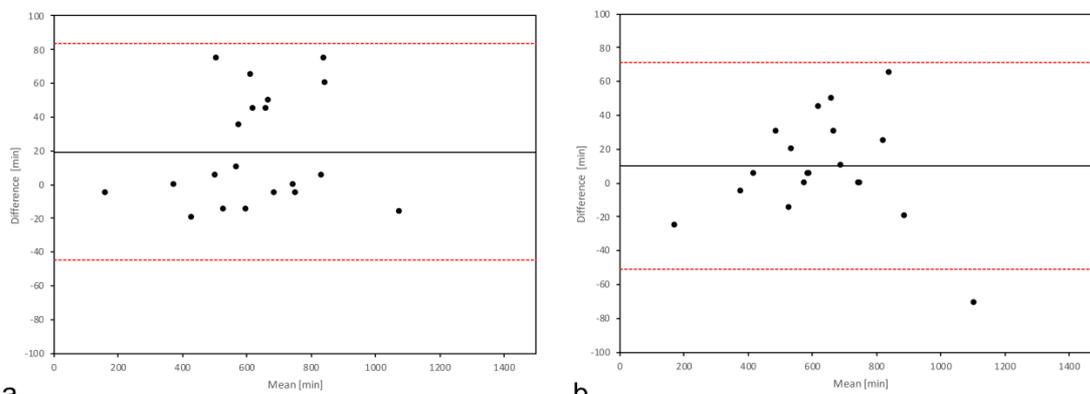
3.2. Brillensitz

Im zweiten Teil der ersten Phase der Studie wurden die Thermosensoren nach jeweils zweieinhalb stündiger Tragezeit bei niedrigen und hohen Umgebungstemperaturen, sowie bei Raumtemperatur eingesammelt und die Messdaten ausgelesen.

Der erste Teil der Messungen wurde bei niedrigen Umgebungstemperaturen zwischen 6 und 8 °C im März durchgeführt (68 Messpunkte, n=68). Der zweite Teil der Messungen bei hohen Umgebungstemperaturen zwischen 33°C und 40°C im Juni (64 Messpunkte, n=64). Der dritte Teil der Messungen bei

Raumtemperaturen zwischen 20°C und 22°C wurde ebenfalls im Juni durchgeführt (78 Messpunkte, n=78).

Aus den gemessenen Temperaturen wurden zusammen mit den verschiedenen Tragestatus für jeden Temperaturbereich und jeden Probanden separat ROC-Kurven generiert, aus welchen die optimalen Cut-off-Punkte abgelesen wurden. Als Cut-off Punkte wurden die Temperaturwerte bezeichnet, bei welchen die Studienleiter davon ausgingen, das der Status „getragen“ vom Status „nicht getragen“ unterschieden werden konnte. Im Mittel war der Cut-off Punkt bei niedrigen Umgebungstemperaturen für den rechten Sensor bei 22,39°C (Spannweite 20,91°C bis 23,24°C), für den linken Sensor bei 22,51°C (Spannweite 19,33°C bis 24,48°C). Bei Raumtemperatur belief sich der Cut-off Wert für den rechten Sensor auf 28,55°C (Spannweite 22,86°C bis 31,53°C) bzw. 29,07°C (Spannweite 22,8°C bis 32,61°C) für den linken Sensor. Bei hohen Temperaturen lagen die Cut-off Werte bei 35,67°C (Spannweite 34,89°C bis 36,79°C) (rechts) und 35,34°C (Spannweite 34,66°C bis 35,92°C) (links).



a **Abbildung 6** zeigt den Bland-Altman-Plot für den rechten (a) und den linken (b) Thermosensor.

Die Sensitivität (richtig positive Rate) des TheraMon® Thermosensors lag bei niedrigen Temperaturen bei 89% für den rechten Sensor und 100% für den linken Sensor, bei Raumtemperatur bei 100% für den rechten Sensor und 96%.für den linken Sensor und bei hohen Temperaturen bei 89% für den rechten Sensor und 96% für den linken Sensor (s. Tabelle 6).

	Cut-off Punkte (Durchschnitt)	Sensitivität (Durchschnitt)	Spezifität (Durchschnitt)
Niedrige Umgebungstemperatur	Rechts: 22,39 °C	Rechts: 88,89%	Rechts: 88,89%
	Links: 22,51 °C	Links: 100,00%	Links: 88,89%
Raumtemperatur	Rechts: 28,55°C	Rechts: 100,00%	Rechts: 81,55%
	Links: 29,07 °C	Links: 95,83 %	Links: 91,67%
Hohe Umgebungstemperatur	Rechts: 35,67 °C	Rechts: 88,89%	Rechts: 73,61%
	Links: 35,34 °C	Links: 95,83%	Links: 91,67%

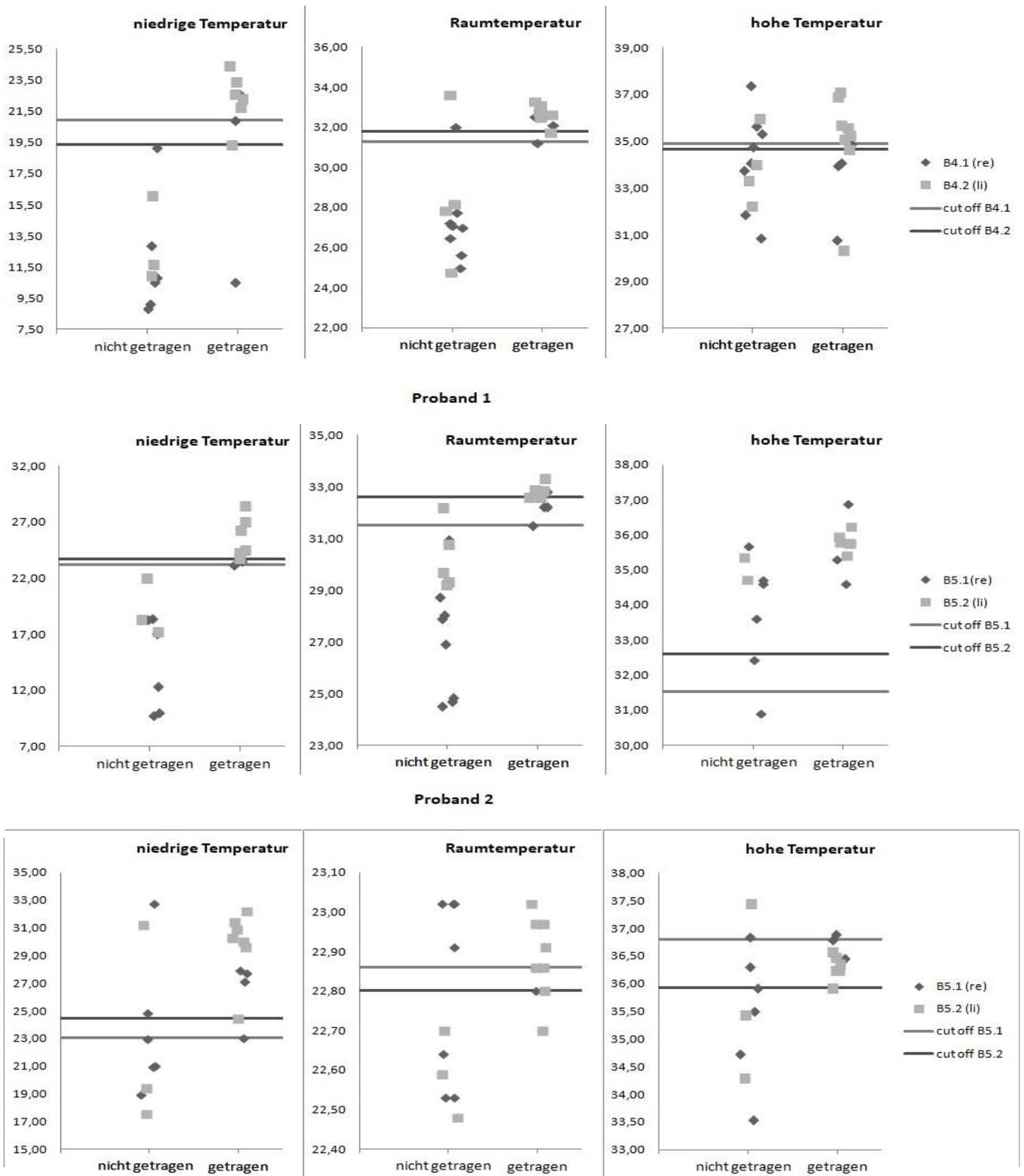
Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Cut-off Punkte, Sensitivität und Spezifität der inneren rechten und linken TheraMon® Thermosensoren bei der jeweiligen Umgebungstemperatur

Die Spezifität (richtig negative Rate) befand sich bei niedrigen Temperaturen bei 89% für beide Sensoren, bei Raumtemperatur bei 82% für den rechten Sensor und 92% für den linken Sensor sowie bei hohen Temperaturen bei 74% für den rechten und 92% für den linken Sensor.

Es zeigten sich zudem interindividuelle Unterschiede in Bezug auf das gemessene Temperaturniveau der einzelnen Cut-off Werte. Zudem kam es bei

einzelnen Messungen zu Carry-over Effekten, welche sich in der Darstellung im Punktdiagramm als Ausreißer zeigten (s. Abbildung 7).

Die Messpunkte des rechten Thermosensors beim schiefen Brillensitz wurden aufgrund der Versuchsanordnung in die Kategorie nicht getragen eingeteilt, da der rechte Brillenbügel durch das angebrachte Augenpflaster soweit angehoben wurde, dass der rechte Thermosensor keinen Hautkontakt mehr hatte.



Proband 3

Abbildung 7 zeigt die je Proband erhobenen Messwerte für niedrige Umgebungstemperaturen, Raumtemperatur und hohe Umgebungstemperaturen. Zusätzlich sind die jeweiligen Cut-off Werte für jeden Thermosensor und jede Temperaturstufe eingetragen. Die Bezeichnung B4.1 bzw. B5.1 steht für den rechten Thermosensor, die Bezeichnung B4.2 bzw. B5.2 für den linken getragenen Thermosensor. Proband 2 und Proband 3 benutzten dieselben Thermosensoren, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Der Mittelwert der Daten, bei welchen die Brille richtig getragen wurde, lag bei 29,95°C. Die Standardabweichung betrug 5,63°C, hieraus ergab sich ein Variationskoeffizient von 0,19 (s. Tabelle 7).

Mittelwert:	29,95 °C
Standardabweichung:	5,63 °C
Variationskoeffizient:	0,19

Tabelle 7 zeigt Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der erhobenen Daten bei richtigem Brillensitz

3.3. Trageversuch

In Phase 2 der Studie wurden die Thermosensoren nach zweistündiger Tragezeit bei hohen, durch die Temperaturregulierung des OP-Saals definierten Temperaturen eingesammelt und die Daten ausgewertet.

Die gemessenen Temperaturen an der Brilleninnenseite lagen im Durchschnitt bei der Temperaturstufe 30,00°C bei 35,12°C, bei der Temperaturstufe 32,00°C bei 34,85°C.

An der Brillenaußenseite wurden bei der Temperaturstufe 30,00°C im Durchschnitt 30,97°C, bei der Temperaturstufe 32,00°C im Durchschnitt 31,5°C gemessen.

Am Orbitarand wurden bei der Temperaturstufe 30,00°C im Durchschnitt 34,27°C und bei der Temperaturstufe 32,00°C im Durchschnitt 34,24 °C gemessen. Daraus ergab sich bei der Temperaturstufe 30°C eine Differenz zwischen der Brillenaußenseite und dem Orbitarand bzw. der Brilleninnenseite von durchschnittlich 3,72°C, bei der Temperaturstufe 32°C eine Differenz von durchschnittlich 3,07°C (s. Tabelle 8).

	Temperaturstufe 30°C	Temperaturstufe 32°C
Brillenninnenseite (Durchschnitt)	35,12°C	34,85°C
Brillenaußenseite (Durchschnitt)	30,97°C	31,5°C
Orbitarand (Durchschnitt)	34,27°C	34,24°C
Differenz außen zu innen/Orbitarand (Durchschnitt)	3,72K	3,07K

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse des vergleichenden Trageversuchs

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils an der Brillenninnenseite bzw. dem Orbitarand gemessenen Temperaturen und den an der Brillenaußenseite gemessenen Temperaturen ($p < 0,0005$ bei einem Konfidenzintervall von 95%).

Zudem war eine genauere Temperaturmessung der Umgebungstemperatur mit dem an der Brillenaußenseite angebrachten TheraMon® Thermosensor als mit einem handelsüblichen Fieberthermometer möglich.

3.4. Okklusion

In Phase 3 der Studie wurden die TheraMon® Thermosensoren nach viermaliger Tragezeit zu je 65 Minuten vom Studienteam eingesammelt und die Daten ausgewertet.

Es kam zu keinem Datenverlust während der dreimonatigen Tragezeit der Thermosensoren. Die Auswertung der Tragezeit war für jeden Probanden und jede einzelne Messung möglich. Der Beginn der Tragezeit konnte an einem

steilen Temperaturanstieg durch die TheraMon® Software ermittelt werden. Die Datenanalyse zeigte, dass jeder Proband die Thermosensoren viermal zu je 65 Minuten getragen hatte. Es konnte jedes Mal der Start- und Endpunkt der Tragezeit bestimmt werden.

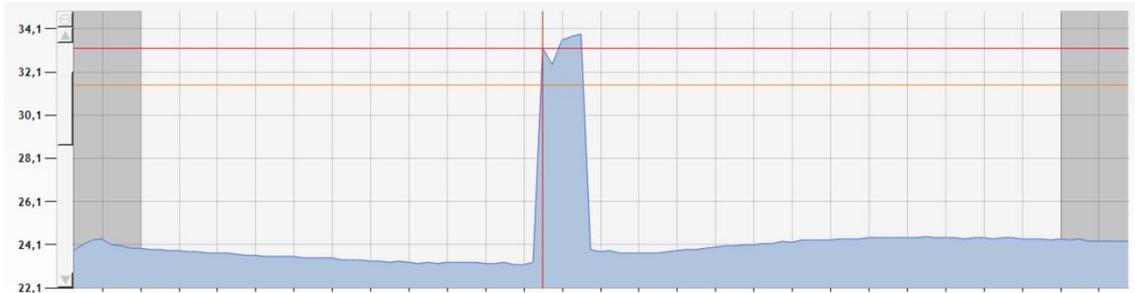


Abbildung 8 zeigt die Ansicht in der TheraMon® Software der Daten, die beim Tragen eines Thermosensors durch einen Probanden aufgenommen wurden. Y-Achse, Temperatur (°C), X-Achse, Zeit (15 min Intervalle). Der Start- und Endpunkt der Tragezeit kann genau bestimmt werden (Quelle: Schramm et al., 2016).

Während der Okklusion betrug die mittlere Temperatur am Augenrand des linken Auges 32,4 °C mit einer Standardabweichung von $\pm 1,38^\circ\text{C}$. Der Thermosensor, welcher an der Stirn getragen wurde, detektierte eine mittlere Temperatur von 32,2°C mit einer Standardabweichung von $\pm 1,35^\circ\text{C}$. Hingegen betrug die Temperatur, welche der Thermosensor in der Hosentasche gemessen hatte 30,8°C mit einer Standardabweichung von $\pm 1,55^\circ\text{C}$. Der Test auf Normalverteilung der Daten zeigte keine signifikante Abweichung (Kolmogorov-Smirnov Test $p > 0,05$).

Die durchgeführte Varianzanalyse zeigte, dass es keinen signifikanten Temperaturunterschied zwischen dem Tragen der Thermosensoren am Orbitarand und dem Tragen an der Stirn gab ($p=0,507$). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Tragen der Thermosensoren in der Hosentasche und dem Tragen der Thermosensoren am Orbitarand oder der Stirn gesehen werden ($p= 0,001$) (s. Abbildung 9).

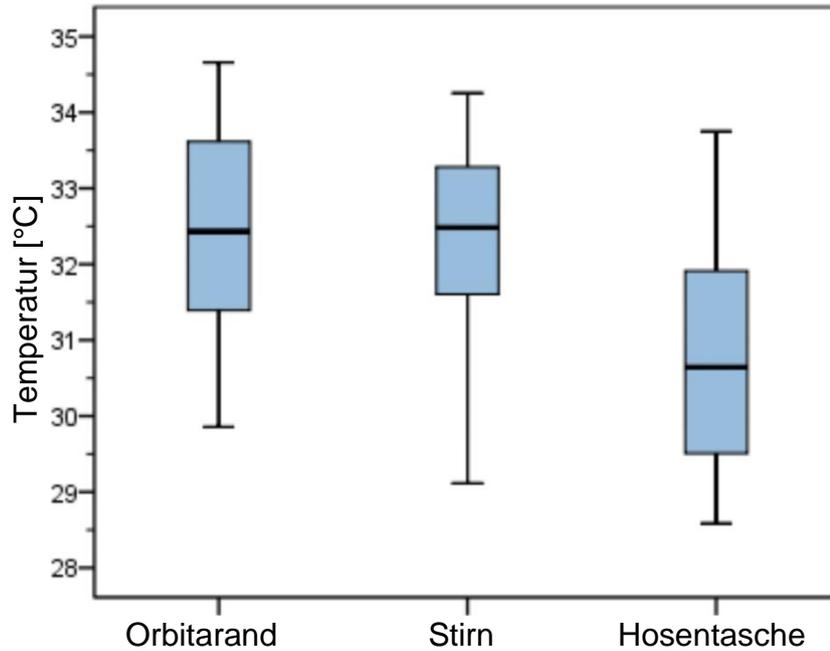


Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Phase 3. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Tragen der Pflaster an der Stirn und dem Tragen des Pflasters am Orbitarand ($p=0,507$). Allerdings gab es einen klaren Unterschied zwischen dem Tragen des Thermosensors in der Hosentasche verglichen mit dem Orbitarand ($p=0,001$) oder der Stirn ($p=0,001$) (Quelle: Schramm et al., 2016).

Die Probanden berichteten weder von Problemen bei der Anwendung der TheraMon® Thermosensoren noch von Beschwerden beim Tragen der Sensoren. Es konnte auch keine Reaktion der Thermosensoren auf den Klebstoff der Okklusionspflaster festgestellt werden. Einige Probanden berichteten von Beschwerden beim Tragen der Okklusionspflaster, wie zum Beispiel ein Kratzen der Wimpern am Pflaster oder Unannehmlichkeiten beim Entfernen der Pflaster. Diese Beschwerden kamen jedoch nicht von den Thermosensoren, sondern sind in den Augenpflastern selbst begründet.

4. Diskussion

4.1. Beantwortung der Fragestellung

1. Kann mithilfe des TheraMon® Thermosensors die Tragezeit von Brillen festgestellt werden?

Eine Voraussetzung der Studie war, dass der TheraMon® Thermosensor an der Innenseite des Brillengestells angebracht werden kann, so dass dieser Hautkontakt hat. Um dies sicherzustellen, mussten die Brillenbügel dafür geeignet sein, das heißt, sie durften nicht zu schmal sein, da ansonsten der Thermosensor keinen Halt finden konnte. Zudem musste der Brillenbügel-Schläfen-Abstand ungefähr 4,5 mm betragen. War dieser Abstand größer, hatte der TheraMon® Thermosensor keinen Hautkontakt mehr, war dieser Abstand kleiner, kam es zu einem unangenehmen Druck des Sensors auf die Schläfen.

Auf Grundlage der von uns erhobenen Daten konnte festgestellt werden, dass der TheraMon® Thermosensor lediglich eine etwas niedrigere Tragezeit dokumentierte, als die Probanden im Durchschnitt angegeben haben. Dies stellt einen Unterschied zu früheren Studien dar, bei welchen die Okklusionstherapie mit ODM aufgezeichnet wurde. Hier zeigte sich, dass die gesamte Tragezeit deutlich niedriger und insgesamt seltener war als angegeben (Simonsz et al., 1999). Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden der vorliegenden Studie Erwachsene waren, die an Ihre Brille gewöhnt sind. Zudem ist das Tragen einer Brille angenehmer als die Okklusion (Simonsz et al., 1999).

Des Weiteren könnte dieser Unterschied an dem Phänomen der sozialen Erwünschtheit liegen, so dass die Probanden unbewusst eine etwas höhere Brillentragezeit angegeben haben könnten. Zudem könnte auch ein nicht ganz genaues Ausfüllen der Tragezeitprotokolle den festgestellten Unterschied bewirken. Eine weitere Möglichkeit könnte auch sein, dass der TheraMon® Thermosensor die Temperatur in einem 15 Minuten Intervall misst, die Probanden also unter Umständen eine um bis zu 15 Minuten längere Tragezeit

angeben können, die aber im blinden Bereich des Thermosensors liegt. Der festgestellte Unterschied zwischen der im Protokoll angegebenen und durch die Sensoren gemessene Tragezeit und der durch die TheraMon® Software berechneten Tragezeit könnte an den durch die Software verwendeten Start- und Endpunkten liegen. Die Software betrachtet die Temperaturdynamik um den Start- und Endpunkt festzustellen und nicht berechnete Cut-off Werte, so dass sich dadurch Unterschiede ergeben. Zudem wurde die Software dazu entwickelt die Tragezeit von Zahnsparren in der Kieferorthopädie zu messen (Schott and Goz, 2011). Da die Umgebungstemperatur und Temperaturdynamik in der Mundhöhle anders ist als auf der Hautoberfläche, ist es wahrscheinlich, dass die Angabe der TheraMon® Software von den Protokollen und den Messungen abweicht.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass mit Hilfe des TheraMon® Thermosensors die Tragezeit der Brille mit einer hohen Spezifität und Sensitivität dokumentiert werden kann. Dieses Ergebnis wird durch frühere Studien zur Anwendbarkeit des TheraMon® Thermosensors in der Ophthalmologie gestützt (Januschowski et al., 2013).

2. Kann mithilfe des TheraMon® Thermosensors der richtige Brillensitz festgestellt werden?

Hierzu wurde im Verlauf der Studie ein zusätzlicher Studienteil notwendig, da bei der Auswertung der Tragezeitprotokolle festgestellt wurde, dass diese in Bezug auf den Brillensitz größtenteils unzureichend ausgefüllt wurden.

In dem zusätzlichen Teil konnte gezeigt werden, dass bei niedrigen Umgebungstemperaturen sowie bei Raumtemperatur mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Aussage über den Brillensitz gemacht werden kann. Bei hohen Umgebungstemperaturen waren die Sensitivität und Spezifität ausreichend hoch.

Es zeigte sich zudem, dass es interindividuelle Unterschiede im Temperaturniveau der berechneten Cut-off Werte gibt. Diese Unterschiede können zum einen an der unterschiedlichen Körpertemperatur der Probanden liegen, zum anderen an der jeweils unterschiedlichen Hauttemperatur und zum dritten an unterschiedlichen Materialien der Brillengestelle, die möglicherweise auch einen Einfluss auf die Wärmeleitfähigkeit und die gemessene Temperatur haben können.

Die festgestellten Carry-over Effekte könnten an einem zu späten Wechsel der Trageart (normal, schief, Nasenspitze) der Brille liegen. Es wäre auch möglich, dass das Material der TheraMon® Thermosensoren die Körperwärme gespeichert hat und es dadurch zu den Carry-over Effekten gekommen ist. Am wahrscheinlichsten ist eine Mischung aus beiden Gründen, da die Carry-over Effekte nicht bei jeder Messung aufgetreten sind.

Zusammenfassend ließ sich jedoch eine gute Beurteilbarkeit des Brillensitzes anhand der durch den TheraMon® Thermosensor gemessenen Daten feststellen.

3. Kann der TheraMon® Thermosensor im klinischen Umfeld zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern eingesetzt werden?

Auf Grundlage der von uns erhobenen Daten konnten wir sowohl feststellen, wie lange eine Brille getragen wurde, als auch, ob die Brille richtig saß. Die Überprüfung des Brillensitzes konnte jedoch erst sicher erfolgen, nachdem wir einen definierten Zeitraum hatten, in welchem der Brillensitz geändert wurde.

Für die klinische Anwendung lässt sich sagen, dass, aufgrund der festgestellten unterschiedlichen Temperaturniveaus der Probanden, wahrscheinlich eine vorherige Testung des Patienten in einem definierten Temperaturbereich notwendig wäre, um den richtigen Cut-off Wert für den richtigen Brillensitz bestimmen zu können. Beispielsweise müsste der Patient seine Brille nach Anbringen der Thermosensoren 45 Minuten lang richtig tragen und sie

anschließend 45 Minuten in nicht korrektem Brillensitz tragen. Danach müssten die Messwerte ausgelesen werden und der Cut-off Wert berechnet werden. Wenn dieser Wert bestimmt ist, kann der TheraMon® Thermosensor durchaus auch für die Überprüfung des Brillensitzes verwendet werden.

Die Tragezeit konnte ohne weitere vorherige Tests ermittelt werden. Allerdings lässt sich sagen, dass der TheraMon® Thermosensor durch das voreingestellte Messintervall von 15 Minuten auch einen blinden Bereich von fast 15 Minuten hat. In der klinischen Anwendung muss dementsprechend abgewogen werden, ob dieser blinde Bereich relevant ist oder nicht. Laut Angabe des Herstellers wird derzeit auch an der Entwicklung eines TheraMon® Thermosensor mit veränderbarem Messintervall gearbeitet. Momentan ist das Verändern des Messintervalls nur auf Kosten der Speicherkapazität möglich.

Bei der Auswertung des ersten Teils der Studie zeigte sich, dass die Sensitivität der drei angebrachten Thermosensoren annähernd gleich war. Aufgrund dieses Ergebnisses und aufgrund der klinischen Anwendbarkeit könnte auf den äußeren Sensor verzichtet werden, da er ein höheres Verlustrisiko birgt. Es scheint praktischer zu sein, nur die Sensoren auf der Innenseite zu benutzen, da diese ebenfalls zu Ergebnissen mit einer hohen Reliabilität führen.

In früheren Studien konnte die Compliance von Brillenträgern lediglich über Fragebögen und Interviews kontrolliert werden (Narayanan et al., 2017), da alle früheren ODMs zu groß waren, um an ein Brillengestell angebracht zu werden (Fielder et al., 1995).

4. Eignet sich der TheraMon® Thermosensor zur klinischen Anwendung bei der Okklusionstherapie mittels Pflaster?

Aufgrund der erhobenen Daten mit 20 erwachsenen Probanden konnte gezeigt werden, dass der TheraMon® Thermosensor durchaus in der Lage ist, die Okklusionszeit in einer größeren Patientenkohorte zu detektieren. Es konnte gezeigt werden, dass mit hoher Genauigkeit jeder einzelne Zeitpunkt, an

welchem der Thermosensor getragen wurde, identifiziert werden konnte. Zudem konnte ermittelt werden, zu welchem Zeitpunkt und wie lange der TheraMon® Thermosensor getragen wurde.

Anhand der Daten konnte zudem unterschieden werden, ob der Thermosensor direkten Hautkontakt hatte oder ob er in der Hosentasche getragen wurde. Es konnte jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob der Thermosensor an der richtigen Stelle, also am Auge, oder an einer anderen Körperstelle getragen wurde. Das deckt sich mit den Erfahrungen mit anderen ODM (Fielder et al., 1995). Daher könnte es sein, dass dies ein generelles Problem bei ODM ist, welche die Temperatur oder die Temperaturdifferenz messen.

Während der dreimonatigen Studiendauer mit den Ortopad® Okklusionspflastern wurde keiner der TheraMon® Thermosensoren verloren. Die TheraMon® Thermosensoren waren fest mit dem Klebstoff der Ortopad® Augenpflaster befestigt. Hierdurch kam es zu keinem Datenverlust und die Okklusion konnte besser detektiert werden.

Keiner der Probanden berichtete über Probleme beim Austausch oder Anbringen der Thermosensoren an die Pflaster. Das ist vor allem in Bezug auf die spätere Compliance der Eltern und Kinder wichtig, da eine einfache Handhabung die Compliance unterstützt (Fielder et al., 1995, Simonsz et al., 1999).

Im Gegensatz zu früheren ODM können die erhobenen Daten relativ einfach und unkompliziert ausgelesen werden (Fronius et al., 2009, Fronius et al., 2006).

Wie bereits beschrieben, misst der TheraMon® Thermosensor alle 15 Minuten die Temperatur. Das könnte bei Okklusionsregimen mit kurzer Tragezeit zu einer Ungenauigkeit in Bezug auf das Monitoring der Okklusionszeit führen. Allerdings würde die Speicherkapazität, die bei Messintervallen von 15 Minuten 100 Tage beträgt, durch ein Verkürzen der Intervalle ebenfalls sinken. Die

Speicherkapazität von 100 Tagen ist jedoch derzeit ideal zum Monitoring der Okklusionszeit, da klinische Kontrollen bei Okklusionstherapien alle 3 Monate stattfinden.

4.2. Prospektive Beobachtungsstudie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie.

Beobachtungsstudien werden häufig im Gesundheitssektor zur Erhebung patientenbezogener Daten generiert. Bei diesen Studien findet keine Intervention statt, es werden lediglich die erhobenen Daten ausgewertet.

Beobachtungsstudien werden zudem in Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien unterschieden. Bei Fall-Kontroll-Studien werden die Probanden in zwei Gruppen, eine Kontrollgruppe und eine Fallgruppe, eingeteilt und die Ergebnisse aus diesen Gruppen verglichen. Bei einer Kohortenstudie werden alle Probanden beobachtet und die erhobenen Daten verwendet, um die vorher aufgestellte Hypothese zu überprüfen. Die vorliegende Studie ist folglich eine Kohortenstudie.

Prospektiv bezeichnet den Zeitpunkt der Datenerhebung. Bei einem retrospektiven Studiendesign sind bei Studienbeginn bereits alle Daten vorhanden, bei einem prospektiven Studiendesign werden die Daten im Verlauf der Studie erhoben.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Bei der Amblyopietherapie geht es in erster Linie darum, einen möglichen Schaden in der Entwicklung der Sehbahn zu vermeiden. Hierzu ist als erster Schritt die optimale Refraktionskorrektur mittels Brille von Bedeutung. Hierbei spielt die Compliance der Patienten, und oftmals auch der Eltern, eine wichtige Rolle.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der TheraMon® Thermosensor zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern verwendet werden kann. Es konnte zudem gezeigt werden, dass man durch den Thermosensor nach einem vorherigen Test ebenfalls dazu in der Lage ist, Aussagen über den richtigen Brillensitz zu treffen.

Zudem konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich der TheraMon® Thermosensor auch zur Anwendung bei der Okklusionstherapie eignet.

Da sich die Anwendung des TheraMon® Thermosensors sehr einfach gestaltet, er eine hohe Batteriedauer und hohe Speicherkapazität hat und zudem die Auswertung der Daten einfacher ist als bei früheren ODM, dürfte die Anwendung in einer größeren Kohorte und bei betroffenen Patienten, insbesondere bei Kindern, wenige Probleme bereiten.

Auch eine Anwendung bei anderen Formen der Okklusionstherapie, beispielsweise der intermittierenden Okklusionstherapie mithilfe von Shutter Brillen (Wang et al., 2016), zur Überprüfung der Compliance und Bewertung des Therapieergebnisses ist denkbar und aktuell Gegenstand weiterer Studien.

Die Anwendung des TheraMon® Thermosensors in der Amblyopietherapie eröffnet zudem neue Möglichkeiten für die Forschung. Derzeit gibt es beispielsweise keine evidenzbasierte Therapie der Amblyopie, da ein objektives Monitoring der Therapie bisher nur sehr schwer möglich war.

Durch den Einsatz des TheraMon® Thermosensors könnte nun ein Zusammenhang zwischen der Okklusionszeit und der Verbesserung der Sehschärfe erforscht werden.

Inwieweit sich die Compliance der Patienten durch Anbringen der TheraMon® Thermosensoren an das Brillengestell oder das Okklusionspflaster verändern lässt, könnte in weiteren Studien überprüft werden.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit des TheraMon® Thermosensors wäre in der Arbeitssicherheit bei Arbeitsschutzbrillen. In diesem Zusammenhang könnte mithilfe des TheraMon® Thermosensors überprüft werden, ob im Rahmen eines Arbeitsunfalls mit Augenbeteiligung eine Schutzbrille getragen wurde oder nicht. Jedoch müsste überprüft werden, ob die auf dem Markt vorhandenen Schutzbrillen sich zur Anbringung des TheraMon® Thermosensors eignen.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien. ✓ steht für die Notwendigkeit des Kriteriums in diesem Studienabschnitt, ✗ steht für das Außer-Acht-Lassen-Können des Kriteriums in dem jeweiligen Studienabschnitt.	18
Tabelle 2 zeigt die Zusammenfassung der demografischen Daten der Probanden aus dem ersten Teil der Phase 1	30
Tabelle 3 zeigt die durchschnittlichen Cut-off Punkte, Sensitivität und Spezifität der inneren rechten und linken TheraMon® Thermosensoren für alle Probanden sowie die Temperaturdifferenz des inneren zum äußeren Thermosensor derselben Seite für 18 Probanden.....	32
Tabelle 4 zeigt die Gesamt-Brillentragezeit in Minuten laut der Tragezeitprotokolle, der TheraMon® Software und der an der linken und rechten Innenseite des Brillengestells befestigten TheraMon® Thermosensoren	33
Tabelle 5 zeigt die durchschnittliche tägliche Tragezeit in Minuten laut der ausgefüllten Protokolle, der TheraMon® Software und der an der linken und rechten Innenseite des Brillengestells befestigten TheraMon® Thermosensoren	33
Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Cut-off Punkte, Sensitivität und Spezifität der inneren rechten und linken TheraMon® Thermosensoren bei der jeweiligen Umgebungstemperatur.....	36
Tabelle 7 zeigt Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der erhobenen Daten bei richtigem Brillensitz	39
Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse des vergleichenden Trageversuchs.....	40

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 zeigt den TheraMon® Thermosensor in der Aufsicht (A) und schräg seitlichen Ansicht (B).....	21
Abbildung 2 zeigt eine Brille mit den drei angebrachten TheraMon® Thermosensoren. (A) und (B) zeigt die Sicht von oben und frontal: zwei Sensoren sind an der Innenseite des rechten und linken Brillenbügels auf Schläfenhöhe angebracht. Ein weiterer Sensor ist auf der Außenseite des rechten Brillenbügels auf gleicher Höhe angebracht. (C) und (D): Probandin, die eine Brille mit den angebrachten TheraMon® Thermosensoren trägt. Die inneren Sensoren sind sichtbar und haben Hautkontakt. Der äußere rechte Sensor ist auf gleicher Höhe wie der innere rechte Sensor angebracht.....	22
Abbildung 3 zeigt die Versuchsanordnung für (A) den Brillensitz auf der Nasenspitze und (B) sowie (C) die Versuchsanordnung für den schiefen Sitz mit aufgeschobenen Eycopad über den rechten Brillenbügel.	24
Abbildung 4 (A) zeigt ein Okklusionspflaster mit angebrachtem TheraMon® Thermosensor. (B) Versuchsanordnung an einer Probandin. Ein Okklusionspflaster wurde am Auge, das andere auf der Stirn geklebt, so dass der TheraMon® Thermosensor einmal am Orbitarand und einmal an der Stirn zu liegen kam (Quelle: Schramm et al., 2016).....	26
Abbildung 5 zeigt beispielhaft die grafische Darstellung des Temperaturverlaufs der gemessenen Temperaturen des linken inneren TheraMon® Thermosensors (B1.1), des rechten inneren TheraMon® Thermosensors (B1.2) und des auf der rechten Außenseite angebrachten TheraMon® Thermosensors (B1.3).	31
Abbildung 6 zeigt den Bland-Altman-Plot für den rechten (a) und den linken (b) Thermosensor.	35
Abbildung 7 zeigt die je Proband erhobenen Messwerte für niedrige Umgebungstemperaturen, Raumtemperatur und hohe Umgebungstemperaturen. Zusätzlich sind die jeweiligen Cut-off Werte für jeden Thermosensor und jede Temperaturstufe eingetragen. Die Bezeichnung B4.1 bzw. B5.1 steht für den rechten Thermosensor, die Bezeichnung B4.2 bzw.	

B5.2 für den linken getragenen Thermosensor. Proband 2 und Proband 3 benutzten dieselben Thermosensoren, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten.....	38
Abbildung 8 zeigt die Ansicht in der TheraMon® Software der Daten, die beim Tragen eines Thermosensors durch einen Probanden aufgenommen wurden. Y-Achse, Temperatur (°C), X-Achse, Zeit (15 min Intervalle). Der Start- und Endpunkt der Tragezeit kann genau bestimmt werden (Quelle: Schramm et al., 2016).	41
Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Phase 3. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Tragen der Pflaster an der Stirn und dem Tragen des Pflasters am Orbitarand ($p=0,507$). Allerdings gab es einen klaren Unterschied zwischen dem Tragen des Thermosensors in der Hosentasche verglichen mit dem Orbitarand ($p=0,001$) oder der Stirn ($p=0,001$) (Quelle: Schramm et al., 2016).	42

8. Literaturverzeichnis

- ALDEBASI, Y. H. 2015. Prevalence of amblyopia in primary school children in Qassim province, Kingdom of Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 22, 86-91.
- ATTEBO, K., MITCHELL, P., CUMMING, R., SMITH, W., JOLLY, N. & SPARKES, R. 1998. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology*, 105, 154-9.
- BENDER, R., GROUVEN, U. & ZIEGLER, A. 2007. [Analysis of variance for repeated measurements]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e61-4.
- CHARAVET, C., LE GALL, M., ALBERT, A., BRUWIER, A. & LEROY, S. 2019. Patient compliance and orthodontic treatment efficacy of Planas functional appliances with TheraMon microsensors. *Angle Orthod*, 89, 117-122.
- CHOPOVSKA, Y., LOUDON, S. E., CIRINA, L., ZUBCOV, A., SIMONSZ, H. J., LUCHTENBERG, M. & FRONIUS, M. 2005. Electronic recording of occlusion treatment for amblyopia: potential of the new technology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243, 539-44.
- DONAHUE, S. P., BAKER, J. D., SCOTT, W. E., RYCHWALSKI, P., NEELY, D. E., TONG, P., BERGSMA, D., LENAHAN, D., RUSH, D., HEINLEIN, K., WALKENBACH, R. & JOHNSON, T. M. 2006. Lions Clubs International Foundation Core Four Photoscreening: results from 17 programs and 400,000 preschool children. *J AAPOS*, 10, 44-8.
- ELFLEIN, H. M., FRESENIUS, S., LAMPARTER, J., PITZ, S., PFEIFFER, N., BINDER, H., WILD, P. & MIRSHAHI, A. 2015. The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 338-44.
- FIELDER, A. R., IRWIN, M., AULD, R., COCKER, K. D., JONES, H. S. & MOSELEY, M. J. 1995. Compliance in amblyopia therapy: objective monitoring of occlusion. *Br J Ophthalmol*, 79, 585-9.
- FLYNN, J. T., SCHIFFMAN, J., FEUER, W. & CORONA, A. 1998. The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 96, 431-50; discussion 450-3.
- FLYNN, J. T., WOODRUFF, G., THOMPSON, J. R., HISCOX, F., FEUER, W., SCHIFFMAN, J., CORONA, A. & SMITH, L. K. 2000. The therapy of amblyopia: an analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets. *Trans Am ophthalmol soc* 1999;97:373-390. *Am J Ophthalmol*, 129, 831-2.
- FRONIUS, M., BACHERT, I. & LUCHTENBERG, M. 2009. Electronic monitoring of occlusion treatment for amblyopia in patients aged 7 to 16 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247, 1401-8.

- FRONIUS, M., CHOPOVSKA, Y., NOLDEN, J., LOUDON, S. E., LUCHTENBERG, M., ZUBCOV, A. & PEPLER, L. 2006. Occlusion treatment for amblyopia: assessing the performance of the electronic occlusion dose monitor. *Strabismus*, 14, 65-70.
- FRONIUS, M., CIRINA, L., ACKERMANN, H., KOHNEN, T. & DIEHL, C. M. 2014. Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual system. *Vision Res*, 103, 11-9.
- HATT, S., ANTONIO-SANTOS, A., POWELL, C. & VEDULA, S. S. 2006. Interventions for stimulus deprivation amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005136.
- HESS, R. F. & MALIN, S. A. 2003. Threshold vision in amblyopia: orientation and phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, 4762-71.
- JANUSCHOWSKI, K., BECHTOLD, T. E., SCHOTT, T. C., HUELBER-JANUSCHOWSKI, M. S., BLUMENSTOCK, G., BARTZ-SCHMIDT, K. U., BESCH, D. & SCHRAMM, C. 2013. Measuring wearing times of glasses and ocular patches using a thermosensor device from orthodontics. *Acta Ophthalmol*, 91, e635-40.
- LEON, A., DONAHUE, S. P., MORRISON, D. G., ESTES, R. L. & LI, C. 2008. The age-dependent effect of anisometropia magnitude on anisometric amblyopia severity. *J AAPOS*, 12, 150-6.
- MEIN, J. & HARCOURT, B. 1986. *Diagnosis and management of ocular motility disorders*, Blackwell Scientific Publications; St. Louis, Mo.: Distributors, USA
- MOSELEY, M. J., NEUFELD, M., MCCARRY, B., CHARNOCK, A., MCNAMARA, R., RICE, T. & FIELDER, A. 2002. Remediation of refractive amblyopia by optical correction alone. *Ophthalmic Physiol Opt*, 22, 296-9.
- NARAYANAN, A., KUMAR, S. & RAMANI, K. K. 2017. Spectacle Compliance among Adolescents: A Qualitative Study from Southern India. *Optom Vis Sci*, 94, 582-587.
- NOCHE, C. D., KAGMENI, G., BELLA, A. L. & EPEE, E. 2011. [Prevalence and etiology of amblyopia of children in Yaounde (Cameroon), aged 5-15 years]. *Sante*, 21, 159-64.
- POULIQUEN, P. 1959. [The beginning of therapy of amblyopia]. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1, 82-5.
- PRATT-JOHNSON, J. A. & TILLSON, G. 2001. *Management of strabismus and amblyopia: a practical guide*, Thieme Medical Pub.
- PSCHYREMBEL, W. 2007. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, De Gruyter.
- RAHI, J., LOGAN, S., TIMMS, C., RUSSELL-EGGITT, I. & TAYLOR, D. 2002. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *Lancet*, 360, 597-602.

- SCHOTT, T. C. & GOZ, G. 2011. Wearing times of orthodontic devices as measured by the TheraMon(R) microsensor. *J Orofac Orthop*, 72, 103-10.
- SCHOTT, T. C. & MENNE, D. 2018. How patient-selected colors for removable appliances are reflected in electronically tracked compliance (wear times and wear behavior). *Angle Orthod*, 88, 458-464.
- SCHRAMM, C., ABAZA, A., BLUMENSTOCK, G., BECHTOLD, T. E., RICKMANN, A., BARTZ-SCHMIDT, K. U., BESCH, D. & JANUSCHOWSKI, K. 2016. Limitations of the TheraMon((R)) - microsensor in monitoring occlusion therapy. *Acta Ophthalmol*, 94, e753-e756.
- SENGPIEL, F. & BLAKEMORE, C. 1996. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond)*, 10 (Pt 2), 250-8.
- SIMON, J. W., PARKS, M. M. & PRICE, E. C. 1987. Severe visual loss resulting from occlusion therapy for amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 24, 244-6.
- SIMONS, K. & PRESLAN, M. 1999. Natural history of amblyopia untreated owing to lack of compliance. *Br J Ophthalmol*, 83, 582-7.
- SIMONSZ, H. J., POLLING, J. R., VOORN, R., VAN LEEUWEN, J., MEESTER, H., ROMIJN, C. & DIJKSTRA, B. G. 1999. Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia. *Strabismus*, 7, 113-23.
- TAILOR, V., BOSSI, M., GREENWOOD, J. A. & DAHLMANN-NOOR, A. 2016. Childhood amblyopia: current management and new trends. *Br Med Bull*, 119, 75-86.
- TOMMILA, V. & TARKKANEN, A. 1981. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *Br J Ophthalmol*, 65, 575-7.
- VAN LEEUWEN, R., EIJKEMANS, M. J., VINGERLING, J. R., HOFMAN, A., DE JONG, P. T. & SIMONSZ, H. J. 2007. Risk of bilateral visual impairment in individuals with amblyopia: the Rotterdam study. *Br J Ophthalmol*, 91, 1450-1.
- WANG, J., NEELY, D. E., GALLI, J., SCHLIESSER, J., GRAVES, A., DAMARJIAN, T. G., KOVARIK, J., BOWSHER, J., SMITH, H. A., DONALDSON, D., HAIDER, K. M., ROBERTS, G. J., SPRUNGER, D. T. & PLAGER, D. A. 2016. A pilot randomized clinical trial of intermittent occlusion therapy liquid crystal glasses versus traditional patching for treatment of moderate unilateral amblyopia. *J AAPOS*, 20, 326-31.
- WEBBER, A. L. & WOOD, J. 2005. Amblyopia: prevalence, natural history, functional effects and treatment. *Clin Exp Optom*, 88, 365-75.
- WILLIAMS, C., NORTHSTONE, K., HARRAD, R. A., SPARROW, J. M., HARVEY, I. & TEAM, A. S. 2003. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening v school entry screening: observational data from a prospective cohort study. *Br J Ophthalmol*, 87, 988-93.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter Betreuung von Hr. Prof. Dr. med. Kai Januschowski, Fr. Prof. Dr. med. Daniela Süsskind, Fr. Dr. med. Charlotte Schramm und Fr. Dr. med. Annegret Abaza durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. med. C. Schramm und Fr. Dr. med. A. Abaza.

Die Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. med. A. Abaza durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Hr. Dr. Blumenstock aus dem Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Tübingen in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. med. A. Abaza

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Aichtal, den 27.02.2020

(Gideon Philipp Wahl)

10. Veröffentlichung

Teile der hier vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

SCHRAMM, C., ABAZA, A., BLUMENSTOCK, G., BECHTOLD, T. E., RICKMANN, A., BARTZ-SCHMIDT, K. U., BESCH, D. & JANUSCHOWSKI, K. 2016. Limitations of the TheraMon((R)) - microsensor in monitoring occlusion therapy. *Acta Ophthalmol*, 94, e753-e756.

11. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Kai Januschowski für die Vergabe des Promotionsthemas dieser Arbeit.

Ich danke Fr. Dr. Charlotte Schramm und Fr. Dr. Annegret Abaza für die sehr gute Betreuung während der gesamten Zeit von der Rekrutierung der Probanden bis zur Abgabe der Dissertationsschrift.

Ich danke meiner Frau Katrin Wahl für das Durchhalten und ihre immer wieder motivierende Art während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke allen Probanden, ohne die die verschiedenen Studienphasen nicht möglich gewesen wären.

Ich danke Conni Schäfer und Alina Faehling für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Ich danke meinen verstorbenen Eltern, die es mir ermöglicht haben das Medizinstudium zu absolvieren.

12. Anhang

4.3. Entscheidung der Ethikkommission

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau
Annegret Abaza
Universitätsklinikum Tübingen
Department für Augenheilkunde
Schleichstr. 12
72076 Tübingen

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt

610/2014BO1

unsere Projekt-Nummer

07. Januar 2015

eingegangen am

11. Februar 2015

Datum

Testung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern. Prüfplan 1
Informationsblatt zur Studie vom 14.10.2014
Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme mit datenschutzrechtlicher Einwilligungserklärung
Tragezeitprotokoll zur Studie
Schreiben vom 26.12.2014

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zur o.g. Studie hatten den Mitgliedern der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen bereits in der Sitzung am 10.11.2014 zur Beratung vorgelegen. Mit Schreiben vom 12.11.2014 hatte die Kommission um weitere Informationen gebeten und darauf hingewiesen, dass es sich hier möglicherweise um eine Studie handelt, die nach den Regelungen des Medizinproduktegesetzes bearbeitet, d.h. von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt und von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet werden muss. Die ergänzten und geänderten Unterlagen haben den Mitgliedern der Kommission erneut in der Sitzung am 09.02.2015 zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die geplante Studie seitens der Kommission keine grundsätzlichen Bedenken.

Die Ethik-Kommission weist aber darauf hin, dass sie die im Schreiben vom 26.12.2014 vorgebrachten Argumente nicht davon überzeugt haben, dass es sich hier um eine Studie handelt, die nicht nach den Regelungen des MPG zu bearbeiten ist. Sie empfiehlt deshalb dringend, diese Studie über das DIMDI als MPG-Studie der Bundesoberbehörde zur Genehmigung vorzulegen.

Die Ethik-Kommission gibt weitere Hinweise zum Prüfplan und zur Probandeninformation. Einzelheiten finden Sie im Folgenden aufgelistet.

Universitätsklinikum Tübingen
Abteil. des öffentlichen Rechts
St. Tübingen
Gartenweg 1 • 72076 Tübingen
Tel. 07071 22-5
www.klinik.uni-tuebingen.de
Sender-Nr. 447909402
1.51-10-12E 146 893 617

Auftraggeber
Hartmut Schwikl (Vorsitzender)
Kunstler
Prof. Dr. Michael Bevilacqua (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Aizenhain
Klaus Tischler

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 630 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 50
IBAN DE 41 6605 9101 7477 5037 50
BIC (SWIFT) Code: BWL12333
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN DE 79 6415 0020 0000 1441 04
BIC (SWIFT) Code: SGLADE3311AB

Prüfplan:

Abschnitt II, Absatz 2, Zeile 2: *Kurzer* Augapfel sollte durch *langer* Augapfel ersetzt werden.

Informationstext:

1. Seite 3, vorletzter Absatz: Beim Hinweis auf den Aufenthalt in definierten Temperaturzonen sollte der insgesamt notwendige Zeitaufwand mitgeteilt werden.
2. Seite 4: Die Formulierung „Zustimmung erteilt“ sollte ersetzt werden durch von der Ethik-Kommission berufsrechtlich und berufsethisch beraten.
3. Gemäß des Anschreibens, Seite 1, Absatz 1, und Prüfplan Abschnitt II (Abschnitt Finanzierung) erfolgt keinerlei finanzielle Förderung durch die Herstellerfirma. Gemäß Abschnitt 4 der Information werden die Chips „teilweise gesponsert“.
4. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die in der Studie verwendeten Chips für diese Indikation nicht zugelassen sind.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE:

Mitglieder der Ethik-Kommission: PD Dr. med. Margitta Albinus - Pharmakologie, Toxikologie, Prof. Dr. med. Henner Giedke - Psychiatrie, Prof. Dr. med. Else Heidemann - Innere Medizin, Prof. Dr. med. Jürgen Honegger - Neurochirurgie, Prof. Dr. med. Holger Lerche - Neurologie, Prof. Dr. med. Dieter Luft - Innere Medizin, Prof. Dr. med. Christian F. Poets - Kinderheilkunde, Prof. Dr. iur. Dr. h.c. Georg Sandberger - Rechtswissenschaft, Prof. Dr. Dr. Siegmund Reinert - Zahnheilkunde, Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing - Medizinische Ethik

Stellvertretende Mitglieder der Ethik-Kommission: PD Dr. med. Andreas Badke - Chirurgie, Prof. Dr. rer. nat. Jens Clausen - Medizinische Ethik, Dr. med. dent. Fabian Hüttig - Zahnheilkunde, Prof. Dr. phil. Dipl. Psych. Stefan Klingberg - Psychologie, Psychotherapie, Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann - Kinderheilkunde, Prof. Dr. med. Ulrich Lauer - Innere Medizin, Prof. Dr. med. Walter Maetzler - Neurologie, Prof. Dr. med. Hans-Günther Mergenthaler - Innere Medizin, Prof. Dr. med. Klaus Mörike - Klinische Pharmakologie, Prof. Dr. iur. Gottfried Schiemann - Rechtswissenschaft

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen. Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2-EK-013/R registriert.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass der Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten, mündlich beraten wurde. Die berufsethische und berufsrechtliche Beratung gemäß §15 Abs.1 Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg ist für 3 Jahre ab Ausstellungsdatum gültig. Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.



Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau
Dr. med. Charlotte Schramm
Department für Augenheilkunde
Schleichstr. 12
72076 Tübingen

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661

Telefax: +49 7071 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt

646/2012BO1

unsere Projekt-Nummer

14.05.2013

eingegangen am

16.05.2013

Datum

**Etablierung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance bei Amblyopie-
therapie.**

Hier:

**ergänzende Unterlagen: Prüfplan Version 3, geänderte oder ergänzte Aufklärungstexte
und Einwilligungserklärungen, Begleitschreiben vom 13.05.2013 mit Erläuterungen**

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am
Universitätsklinikum Tübingen hatte zuletzt in der Sitzung am 08.04.2013 über das genannte
Studienvorhaben beraten. Das Ergebnis der Beratung wurde Ihnen mit Schreiben vom
22.04.2013 mitgeteilt.

Mit den Ergänzungen im Prüfplan, den Aufklärungstexten und den Einwilligungserklärungen
wurden die Empfehlungen der Ethik-Kommission berücksichtigt.

Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Beden-
ken.

Ändern Sie bitte das Datum der Version im Deckblatt des Prüfplans, um Verwechslungen zu
vermeiden.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Seite 2: Allgemeine Hinweise zum Schreiben der Ethik-Kommission

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 · 72076 Tübingen
Telefon +49 7071 29-0
www.medin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 66156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Dr. Simone Schwanitz
(Vorsitzende)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

4.4. Entscheidung BfArM



BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Per Telefax 07071/293749

Universitäts-Augenklinik Tübingen
Frau Charlotte Schramm
Schleichstr. 12
72076 Tübingen

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
E-Mail: poststelle@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachricht vom

06.05.2015

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

94.1.01 - 5660 - 9682

(0228) 99307-

4136

Bonn,

Klinische Prüfung: Testung von Thermosensoren zur Überprüfung der Therapiecompliance von Brillenträgern

Ihr Antrag auf Befreiung von der Genehmigungspflicht gemäß § 7 Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) vom 06.05.2015

Prüfplanversionsnummer: n/a

Sehr geehrte Frau Schramm,

auf Ihren Antrag vom 06. Mai 2015 auf Befreiung von der Genehmigungspflicht für die o.g. klinische Prüfung ergeht folgender

BESCHIED:

Die Befreiung von der Genehmigungspflicht für die o.g. klinische Prüfung „Testung von Thermosensoren zur Überprüfung der Therapiecompliance von Brillenträgern“ wird erteilt.

Begründung:

Auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen wird die Befreiung von der Genehmigungspflicht für die o.g. klinische Prüfung erteilt.

Bei der geplanten klinischen Prüfung handelt es sich um die Prüfung eines Medizinproduktes mit geringem Sicherheitsrisiko gemäß § 7 Abs. 1 der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV).

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist schriftlich oder zur Niederschrift beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, einzulegen.



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Hinweise:

1. Für diese Amtshandlung werden Kosten (Gebühren und Auslagen) nach der Medizinprodukte-Gebührenverordnung erhoben. Die Höhe der Kosten wird Ihnen nachträglich in einem gesonderten Bescheid bekannt gegeben.
2. Die zuständige Landesbehörde und Ethik-Kommission werden von dieser Entscheidung unterrichtet.
3. Bitte beachten Sie, dass der Sponsor korrekte und konsistente Angaben im Online-Antragsformular des DIMDI sicherzustellen hat.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Ana-Lena Schulte-Coerne

4.5. Tragezeitprotokoll



Tragezeitprotokoll zur Studie „Testung von Thermosensoren zum
Monitoring der Compliance von Brillenträgern“

Datum der Thermo chip-Anbringung: _____

Uhrzeit der Thermo chip-Anbringung: _____

Studien-ID: _____

Tag 1 (Datum: _____)

1. Tragezeitraum der Brille:

von _____ Uhr bis _____ Uhr wurde die Brille getragen

(optional: von

1. _____ Uhr bis _____ Uhr wurde das Tragen der Brille unterbrochen

2. _____ Uhr bis _____ Uhr wurde das Tragen der Brille unterbrochen

3. _____ Uhr bis _____ Uhr wurde das Tragen der Brille unterbrochen)

2. Subjektive Einschätzung des Brillensitzes:

Die Brille saß im angegebenen Tragezeitraum (Zutreffendes bitte ankreuzen)

optimal gut mäßig gut schlecht

(optional: abweichend vom oben angegebenen Brillensitz saß die Brille in dem Zeitraum
von

1. _____ Uhr bis _____ Uhr (Zutreffendes bitte ankreuzen)

optimal gut mäßig gut schlecht

ggf: Ursache bei mäßig gutem /schlechten Brillensitz:

2. _____ Uhr bis _____ Uhr (Zutreffendes bitte ankreuzen)

optimal gut mäßig gut schlecht

ggf: Ursache bei mäßig gutem /schlechten Brillensitz:

3. _____ Uhr bis _____ Uhr (Zutreffendes bitte ankreuzen)

5. Besonderheiten

Bitte dokumentieren Sie Besonderheiten wie z.B. starkes Schwitzen, hohe Luftfeuchtigkeit, Tragekomfort, Verbesserungsvorschläge etc.(ggf. mit Uhrzeiten) in der nachfolgenden Tabelle.

Besonderheiten	von (Uhrzeit)	bis (Uhrzeit)

4.6. Einwilligungserklärung

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Dr. med. Kai Januschowski,
Dr. med. Charlotte Schramm
Annegret Abaza
Projektleiter

Kontakt:
Tel: +49 7071 29-83721
Fax: +49 7071 29-4966

Kai.januschowski@med.uni-tuebingen.de
Charlotte.schramm@med.uni-tuebingen.de
annegret.abaza@med.uni-tuebingen.de

Einwilligungserklärung

Name der Probandin/ des Probanden: _____ geb. _____

Hiermit erkläre ich mich bereit an der Studie „**Testung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern**“ teilzunehmen.

Ich bin durch Frau/Herr Dr. _____ in verständlicher und ausreichender Form über die Ziele, die Durchführung sowie Risiken dieser Studie aufgeklärt worden. Ich hatte ausreichend Zeit meine Studienteilnahme mithilfe des Informationsschreibens zu überdenken und Fragen zu stellen.

Ich willige in folgende Untersuchungen ein:

Ermittlung des optimalen Brillensitzes und Fotodokumentation ja nein

Anbringung von drei Thermosensoren am Brillengestell ja nein

Tragen der Thermosensoren über drei Tage hinweg während der gesamten Wachzeit sowie Führen eines Tragezeitprotokolls ja nein

Befragung über Tragekomfort, Probleme, Verbesserungsvorschläge während des Trageversuchs ja nein

Tragen der Thermosensoren in definierten Temperaturzonen ja nein

Erklärung zum Datenschutz: Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten / Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern (passwortgeschützt) aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wissenschaftlich ausgewertet werden und ohne Namensnennung veröffentlicht werden.



Ich bin darüber informiert, dass die Teilnahme an dieser Studie vollkommen freiwillig ist und dass ich mein Einverständnis jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann. Aus einem Abbruch der Studie wird mir kein Nachteil entstehen. Ich kann dabei entscheiden, ob die bis dahin gewonnenen Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

(Ort/Datum)

Unterschrift Proband(in)

(Ort/Datum)

Unterschrift Arzt/Ärztin

4.7. Informationsblatt zur Studie

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



**Dr. med. Kai Januschowski,
Dr. med. Charlotte Schramm
Annegret Abaza**
Projektleiter

Kontakt:
Tel: +49 7071 29-83721
Fax: +49 7071 29-4966

Kai.januschowski@med.uni-tuebingen.de
Charlotte.schramm@med.uni-tuebingen.de
annegret.abaza@med.uni-tuebingen.de

Informationsblatt zur Studie "Testung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance von Brillenträgern"

Tübingen, 14.10.2014

Sehr geehrte Studentinteressentin, sehr geehrter Studieninteressent,

Sie wurden angesprochen, ob Sie an der hier beschriebenen Studie zur **Testung von Temperatursensoren an Brillen** teilnehmen möchten. Für Ihr Interesse bedanken wir uns. Nachfolgend werden die Ziele, der Ablauf und die einzelnen Untersuchungen der Studie dargestellt.

Informationen und Hintergründe zum Inhalt der wissenschaftlichen Studie

Was sind Brechungsfehler?

Bei der Kurzsichtigkeit (Myopie) handelt es sich um einen Brechungsfehler aufgrund eines zu langen Augapfels oder einer zu hohen Brechkraft des optischen Apparates des Auges. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen der Achslänge und Brechkraft des Auges sowie zu einer Verlagerung des Brennpunktes der in das Auge einfallenden parallelen Lichtstrahlen vor die Netzhaut.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Weitsichtigkeit (Hyperopie) um ein Missverhältnis zwischen der Achslänge und der Brechkraft des Auges aufgrund eines zu kurzen Augapfels. Der Brennpunkt der parallel in das Auge einfallenden Lichtstrahlen wird hinter die Netzhaut verlagert.

Bei der Stabsichtigkeit (Astigmatismus) kommt es aufgrund eines Krümmungsfehlers der brechenden Medien dazu, dass punktförmige Objekte strich- oder stabförmig auf der Netzhaut abgebildet werden

Die Folgen von nicht korrigierten Brechungsfehlern reichen von leichten Einschränkungen im Alltag über Schwierigkeiten beim Lesen und Lernen in der Schule bis hin zu schweren Sehfehlern mit der Gefahr von bleibenden und nicht korrigierbaren Sehminderungen.

Worin besteht die Therapie?

Brechungsfehler können mithilfe von Brillen oder Kontaktlinsen ausgeglichen werden. Um eine bestmögliche Korrektur der Brechungsfehler zu erreichen, muss beim Tragen einer Brille auf deren richtigen Sitz geachtet werden. Bei Verrutschen der Brille kann es, insbesondere bei Vorliegen einer Stabsichtigkeit, zu unscharfen Seheindrücken und verschwommenem Sehen kommen. Dies kann den Therapieerfolg mindern. Zudem sollten Brillen (oder Kontaktlinsen) konsequent während der Wachphase getragen werden. Die Mitarbeit der Betroffenen ist sehr entscheidend für einen Erfolg der Therapie.

Ziele dieser Studie:

Das primäre Ziel dieser Studie ist es, die Sitzgenauigkeit von Brillen objektiv messen zu können. Dies soll mithilfe von Temperaturchips, deren Anwendbarkeit zur Überprüfung der Tragezeit von Brillen und Okklusionspflastern in einer vorangegangenen Studie nachgewiesen wurde, erfolgen.

In einer zweiten Studienphase soll unter veränderten Außentemperaturen untersucht werden, ob es mithilfe des Temperaturchips möglich ist zu messen ob die Brille getragen wurde oder ob sie in einer simuliert erhöhten Temperaturzone (klimatisierter Operationsaal der Augenklinik) gelagert wurde. Anhand der Ergebnisse soll es möglich sein verschiedene Trageprofile zu ermitteln und zu vergleichen.

Durch die geplante Studie erhoffen wir uns eine bessere Therapie von Brechungsfehlern in der Zukunft. Zudem könnte der Temperaturchip auch eine wichtige Rolle nach Operationen, für bestimmte medizinische Behandlungen und im Bereich des Arbeitsschutzes spielen (Tragen von Schutzbrillen z.B. in metallverarbeitenden Berufen etc.)

Bestehen Risiken durch die Teilnahme an der Studie?

Das Anbringen der Temperatursensoren an den Brillenbügeln ist mit **keinen zusätzlichen Risiken oder Nebenwirkungen** verbunden. Die Anpassung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Optik-Fachgeschäft Strebels-Hiltwein, um eine Beeinflussung des Tragekomforts auszuschließen. Die eingebaute Antenne der Mikrochips kann nur durch unmittelbare (< 3 cm) Nähe zur Auslesestation aktiviert werden. Das heißt, es werden keinerlei Strahlen, Signale oder Sonstiges vom Chip abgestrahlt. Der Chip selbst ist mit einer Schutzschicht ummantelt, so dass keinerlei direkter Kontakt zwischen Chip und Patient besteht.

Wie funktioniert der Mikrochip?

Der Sensor wird ca. alle 15 Minuten geweckt und eine Temperaturmessung vorgenommen, welche im internen Chip abgespeichert wird. Bei jeder 8. Messung wird auch der Batteriestatus geprüft und im Speicher abgelegt. Außerhalb der Messzeiten (Dauer ca. 0,2 Sek. je Messung) befindet sich die Sensorelektronik in einem Tiefschlaf, um unnötige Energieverluste der Batterie zu vermeiden. Es wird keinerlei Strahlung emittiert. Lediglich ein enorm energiesparender Taktgenerator läuft im Hintergrund.

Gibt es Erfahrungen mit dem Mikrochip?

Der Thermosensor wurde schon vielfach in der Mundhöhle eingesetzt, um die Tragezeiten von Zahnspangen zu bestimmen. Zudem wurde der Thermosensor in einer vorangegangenen Studie der Universitäts-Augenklinik Tübingen getestet. Es liegt bisher kein einziger Bericht über Einschränkungen des Tragekomforts oder andere leichte oder schwere Nebenwirkungen vor.

Habe ich persönlich durch die Teilnahme Vorteile?

Nein. Es ist nicht geplant, dass Sie einen persönlichen Nutzen von der Teilnahme haben. Uns ist lediglich daran gelegen, Informationen über die Tragezeit und Therapietreue zu gewinnen.

Muss ich teilnehmen?

Nein. Ihr Beitrag an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist **vollkommen freiwillig**. **Sie können jederzeit das Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Sie können dabei entscheiden, ob die bis dahin gewonnenen Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.**

Wie viel Zeit muss ich einplanen?

Nach mündlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis werden drei Mikrosensoren an Ihrem Brillengestell befestigt und der optimale Sitz Ihrer Brille fotografisch dokumentiert (s. Abb.1).



Abb. 1

Für die Einführung und Erklärungen sind ca. 15-30 Minuten einzurechnen. Die Mikrosensoren sollen über drei Tage hinweg während der Wachphase getragen werden. Parallel dazu bitten wir Sie ein Tragezeitprotokoll zu führen. Am Ende werden die Mikrochips und Tragezeitprotokolle eingesammelt und ausgewertet. Außerdem soll eine mündliche Befragung hinsichtlich einer Optimierung der Trageart erfolgen, d. h. wie könnte der Mikrosensor noch besser angebracht werden um einen besseren bzw. einen optimalen Tragecomfort zu erreichen. Hierfür sind am Ende ca. 15 Minuten einzurechnen.)

Für die zweite Studienphase werden die Mikrosensoren wie oben beschrieben an Ihrem Brillengestell befestigt. Der Aufenthalt in definierten Temperaturzonen zwischen 20°C und 38°C wird jeweils zwischen 45 Minuten und 60 Minuten betragen.

Geplante Anzahl der teilnehmenden Personen?

Insgesamt sollen 20 erwachsene Personen in die erste Studienphase und 3 Erwachsene in die zweite Studienphase eingeschlossen werden.

Hinweise zum Datenschutz:

Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten über einzelne StudienteilnehmerInnen werden vertraulich behandelt. Eine Weitergabe von persönlichen Daten an Dritte findet nicht statt.

Die Nutzung der Daten zu Studienzwecken erfolgt ausschließlich zusammen mit einer pseudonymen (verschlüsselt ohne Namensnennung) Code-Nummer. Lediglich Ihre behandelnden Augenärzte (nicht die beteiligten Wissenschaftler) können mit Hilfe dieser Code-Nummer die Daten mit Ihrer Person in Verbindung bringen. Die studienbedingt erhobenen Daten werden im Arbeitszimmer des Projektleiters/Prüfungsleiters bzw. auf deren Computer passwortgeschützt aufbewahrt.

Manchmal können die Ergebnisse der Studie nur dann richtig gedeutet werden, wenn die Forschungsergebnisse mit Ihren Krankheitsdaten in Verbindung gebracht werden. In diesen Fällen würden die Ärzte auf augenspezifische Krankheitsdaten zugreifen. Hierbei werden jedoch nur die verschlüsselten Daten, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulassen, überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen gegebenenfalls in anonymer Form veröffentlicht werden. Einzelergebnisse können jedoch nicht mitgeteilt werden. Die erhaltenen Daten werden entsprechend den geltenden Regelungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft mindestens 10 Jahre von der durchführenden Arbeitsgruppe in pseudonymer Form aufbewahrt und sind einzig den beteiligten Wissenschaftlern zugänglich.

Versicherung

Über die Betriebshaftpflicht des Klinikums sind (grob) fahrlässig verursachte Patientenschäden versichert. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen. Dazu können Sie selbst die Anzeige bei der Versicherung machen oder ihren Prüfarzt damit beauftragen.

Das Risiko während der An- und Abreise zu den Studienuntersuchungen tragen Sie selbst, eine separate Wegeunfallversicherung wurde nicht abgeschlossen.

Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat für die Durchführung dieser Studie ihre Zustimmung erteilt.

Die eingesetzten Temperaturchips werden teilweise von der Herstellerfirma Gschladt gesponsert. Eine weitere finanzielle Unterstützung durch diese oder eine andere Firma besteht nicht.

4.8. Aufklärung und Einverständnis Okklusion

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Universitäts-Augenklinik

Dr. med. Kai Januschowski,
Dr. med. Charlotte Schramm
Projektleiter

Kontakt:
Tel: +49 7071 29-83721
Fax: +49 7071 29-4966

Kai.januschowski@med.uni-tuebingen.de
Charlotte.schramm@med.uni-tuebingen.de

Aufklärungsblatt und Einverständniserklärung

" Etablierung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance bei Amblyopietherapie "

Tübingen, 15.05.2013

Sehr geehrte Studienteilnehmer,

wir bitten Sie um die Mithilfe bei einer Studie, hierzu werden wir Sie darum bitten einen Temperaturchip zu testen und zwar:

- An Ihrer Brille
- Unter einem Pflaster, das an einem Auge platziert werden soll

Ziel der Studie:

Wir werden einen Temperaturchip an der Brille oder/und dem Okklusionspflaster anbringen, um die objektive Tragezeit zu bestimmen.

Wir möchten Sie bitten, der Aufzeichnung des Trageprofils zuzustimmen, damit wir in Zukunft eine bessere Therapieplanung durchführen können und anderen Patienten eine fundierte Therapiegrundlage bieten können.

Die erhobenen Daten werden ausschließlich für solche wissenschaftlichen Studien verwendet, die der Ethik-Kommission der Universitätsklinik Tübingen zur Beratung vorgelegt wurden.

Die eingesetzten Temperaturchips werden teilweise von der Herstellerfirma Gschladt gesponsert. Eine weitere finanzielle Unterstützung durch diese oder eine andere Firma besteht nicht.

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medicin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt.-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Hartmut Schrade (Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADESITUB

Bestehen Risiken durch die Teilnahme an der Studie?

Das Anbringen der Temperatursensoren am Okklusionspflaster oder am Brillenbügel ist mit **keinen zusätzlichen Risiken oder Nebenwirkungen** verbunden. Die Anpassung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Optik-Fachgeschäft Strebel-Hiltwein, um eine Beeinflussung des Tragekomforts auszuschließen. Die eingebaute Antenne der Mikrochips kann nur durch unmittelbare (< 3 cm) Nähe zur Auslesestation aktiviert werden. Das heißt, es werden keinerlei Strahlen, Signale oder Sonstiges vom Chip abgesondert. Der Chip selbst ist mit einer Schutzschicht ummantelt, so dass keinerlei direkter Kontakt zwischen Chip und Patient besteht.

Wie funktioniert der Mikrochip?

Der Sensor wird ca. alle 15 Minuten geweckt und eine Temperaturmessung vorgenommen, diese im internen Chip abgespeichert. Bei jeder 8. Messung wird auch der Batteriestatus geprüft und im Speicher abgelegt. Außerhalb der Messzeiten (Dauer ca. 0,2 Sek. je Messung) befindet sich die Sensorelektronik in einem Tiefschlaf, um unnötige Energieverluste der Batterie zu vermeiden. Es wird keinerlei Strahlung emittiert. Lediglich ein enorm energiesparender Taktgenerator läuft im Hintergrund.

Gibt es Erfahrungen mit dem Mikrochip?

Der Thermosensor wurde schon vielfach in der Mundhöhle eingesetzt, um die Tragezeiten von Zahnspangen zu bestimmen. Es liegt bisher kein einziger Bericht über Einschränkungen des Tragekomforts oder andere leichte oder schwere Nebenwirkungen vor.

Habe ich persönlich durch die Teilnahme Vorteile?

Nein. Es ist nicht geplant, dass Sie einen persönlichen Nutzen von der Teilnahme haben. Uns ist lediglich daran gelegen, Informationen über die Tragezeit und Therapietreue zu gewinnen.

Muss ich teilnehmen?

Nein. Ihr Beitrag zu dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist **vollkommen freiwillig**. Sie können jederzeit das Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Sie können dabei entscheiden, ob die bis dahin gewonnenen Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Welche Ziele hat die wissenschaftliche Studie?

In dieser Studie soll ein ThermoChip zur Überprüfung der Therapiecompliance bei der Abdecktherapie zur Therapie der Schwachsichtigkeit (Amblyopie) getestet werden: Ist der Temperaturchip auf einem breiten Gebiet einsetzbar? Kann der Chip bei Kindern eingesetzt werden? Sind die Daten verwertbar?

Dadurch erhoffen wir uns eine bessere Therapie der Schwachsichtigkeit (Amblyopie) in der Zukunft.

Wie viel Zeit muss ich einplanen?

Nach mündlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis werden Ihnen je drei Mikrosensoren und mehrere Okklusionspflaster der Größe Maxi ausgehändigt. Für die Einführung und Erklärungen sind ca. 15-30 Minuten einzurechnen. Die Mikrosensoren sollen dann parallel mit einem Okklusionspflaster an der Stirn, am Auge und in der Hosentasche getragen werden. Diese soll 4x für mind. 60 Minuten am Stück erfolgen damit 5 Messzeitpunkte erfasst werden. Sie haben für diese

4 Trageversuche einen Monat Zeit. Anschließend sollen die Mikrosensoren bei uns abgegeben werden.

(Für die Teilnehmer der Phase 1 gilt folgender Zeitablauf:

Nach mündlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis werden Ihnen ein Mikrosensor und mehrere Okklusionspflaster der Größe Maxi ausgehändigt. Für die Einführung und Erklärungen sind ca. 15-30 Minuten einzuplanen. Die Mikrosensoren sollen regelmäßig über 2 Monate getragen werden, wobei eine Mindesttragedauer von einer Stunde täglich eingehalten werden muss. Parallel soll von den Studienteilnehmern ein Tragezeitprotokoll geführt werden (s. Anhang Nr. 3), in welchem der Tragezeitraum, die ungefähre Umgebungstemperatur und die Trageart (an der Brille oder am Pflaster) eingetragen werden müssen. Am Ende werden die Mikrochips und Trageprotokolle eingesammelt und ausgewertet. Außerdem soll eine mündliche Befragung hinsichtlich einer Optimierung der Trageart erfolgen, d. h. wie könnte der Mikrosensor noch besser angebracht werden um einen besseren bzw. einen optimalen Tragecomfort zu erreichen. Hierfür sind am Ende ca. 15 Minuten einzurechnen.)

Geplante Anzahl der teilnehmenden Personen?

Insgesamt sollen 20 erwachsene Personen in die Studie eingeschlossen werden.

(In der ersten Testphase 3 erwachsene Personen).

Sehen will gelernt sein – Wie unser Sehsystem aus Licht Bedeutung erschafft Informationen und Hintergründe zum Inhalt der wissenschaftlichen Studie

Was ist die Schwachsichtigkeit?

Die Schwachsichtigkeit = Amblyopie (griech.: stumpfe Sicht) stellt eine der häufigsten kindlichen Sehstörungen dar. Sie verdoppelt das lebenslange Risiko einer beidseitigen Sehbehinderung und kann mit einseitigem oder beidseitigem Refraktionsfehler, Schielen oder mit selteneren Ursachen (z.B. frühkindliche Linsentrübung) assoziiert sein. Durch angeborene anatomische Besonderheiten wird das Bild des schwachen oder des schielenden Auges im Gegensatz zu dem Führungsauge entweder unscharf oder gar versetzt abgebildet. Da dies die Orientierung und Sehwahrnehmung stark behindern kann, wird der Seheindruck des schlechteren Auges vom Gehirn in der Entwicklungsphase des Sehens unterdrückt. Für Kinder und junge Menschen stellt dies ein Problem dar, da sie z.B. im Schulsport oder in der Freizeit, generell bei Aktivitäten, die ein räumliches Sehen erfordern (z.B. jegliche Ballspiele), eingeschränkt sind. Auch in der Berufswahl scheiden Berufe, die ein räumliches Sehen bedingen, oder mit schnellen Bewegungen assoziiert sind, von vornherein aus. Darüber hinaus wenden Personen mit einem schwachsichtigen Auge in Gefahrensituation gerade das dominante Auge dem gefährlichen Geschehen zu; dies ist die Erklärung, warum das lebenslange Risiko bei amblyopen Patienten für eine beidseitige Sehbehinderung verdoppelt ist.

Worin besteht die Therapie?

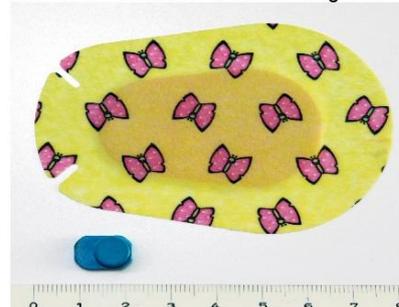
Das Sehsystem ist bis zum sechsten oder siebten Lebensjahr sehr empfindlich. Daraus ergibt sich, dass die Therapie frühzeitig beginnen muss, um erfolgreich zu sein. Man geht davon aus, dass man in den ersten Lebensjahren mit weniger Aufwand und weniger Einschränkung der Lebensqualität (z.B. Okklusion im Schulalter) einen größeren Visusanstieg erreichen kann als zu einem späteren Zeitpunkt. Dennoch gibt es Studien, die über einen Erfolg bei Patienten bis zum 45. Lebensjahr berichten konnten. In der sensitiven Phase kann aber nicht die Schwachsichtigkeit therapiert werden, sondern auch schnell eine schon erfolgte Sehentwicklung oder ein Therapieerfolg

verloren gehen. Es kann zu Rückfällen einer Schwachsichtigkeit kommen oder eine Schwachsichtigkeit neu auftreten, wenn es auch nur zu einer vorübergehenden Sehminderung kommt. Oft jedoch wird eine Okklusionstherapie mit oder ohne Brillenkorrektur, vor allem bei einer tiefen Amblyopie, notwendig. Diese Therapie hängt entscheidend von der Mitarbeit der Eltern und Kindern ab.



Was möchten wir noch herausfinden?

Seit dem Jahr 1991 ist die objektive Überwachung der Therapie möglich. Es gibt eine Abhängigkeit von Okklusionstragezeit und dem Erfolg der Amblyopietherapie. Ein wesentlicher Nachteil ist, dass die Sensoren, wie man in der Abbildung sehen kann, sehr groß und unbequem für das Kind sind. Dies wollen wir ändern. Es gibt inzwischen einen nur 8 x 12 mm kleinen Tragezeitmesser



(TheraMon@Chip, Handelsagentur Gschladd, Österreich), mit dessen Hilfe eine objektive Dokumentation der Compliance möglich ist. Dies wurde bereits für den kieferorthopädischen Gebrauch durchgeführt.

Wie funktioniert unsere Studie?

Wir werden versuchen herauszufinden, ob sich die Tragezeit der Brille oder eines Heftplasters mit Hilfe des Chips gut bestimmen lässt. Damit

wollen wir in der Zukunft die Therapiemöglichkeiten der Schwachsichtigkeit bei Kindern mit Ihrer Mithilfe verbessern.

Hinweise zum Datenschutz:

Die Nutzung der Daten zu Studienzwecken erfolgt ausschließlich zusammen mit einer pseudonymen (verschlüsselt ohne Namensnennung) Code-Nummer. Lediglich Ihre behandelnden Augenärzte (nicht die beteiligten Wissenschaftler) können mit Hilfe dieser Code-Nummer die Daten mit Ihrem Kind oder Ihrer Person in Verbindung bringen. Manchmal können die Ergebnisse der Studie nur dann richtig gedeutet werden, wenn die Forschungsergebnisse mit Ihren Krankheitsdaten in Verbindung gebracht werden. In diesen Fällen würden die Ärzte auf augenspezifische Krankheitsdaten zugreifen. Hierbei werden jedoch nur die verschlüsselten Daten, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulassen, überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen gegebenenfalls in anonymer Form veröffentlicht werden. Einzelergebnisse können jedoch nicht mitgeteilt werden. Die erhaltenen Daten werden entsprechend den geltenden Regelungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft mindestens 10 Jahre von der durchführenden Arbeitsgruppe in pseudonymer Form aufbewahrt und sind einzig den beteiligten Wissenschaftlern zugänglich.

Sie können jederzeit das Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Sie können dabei entscheiden, ob die bis dahin gewonnenen Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Einverständniserklärung zur Studie " Etablierung von Thermosensoren zum Monitoring der Compliance bei Amblyopietherapie "

Name Patient und ggf. Sorgeberechtigte(r): _____

- Hiermit erkläre ich mein **Einverständnis zur Aufzeichnung des Trageprofils der Brille/Pflasterokklusion** in der oben beschriebenen Form.
- Hiermit erkläre ich mein **Einverständnis zur Verwendung von Daten**, die in der oben beschriebenen Studie gewonnen werden.

Ich kann mein Einverständnis jederzeit, formlos ohne Nachteile bei der Arbeitsgruppe Dres. Januschowski/ Schramm (Adresse im Briefkopf) widerrufen. Alle Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Name des/der verantwortlichen Arztes/Ärztin: _____

Datum

Unterschrift Studienteilnehmer

Datum

Unterschrift Ärztin/Arzt