

Prevalence of Amblyopia and It's Causes in Elementary School Students in Lattakia

Dr. Taym Darwish*
Dr. Mahmoud Rajab**
Hussam Mahmoud Darwish***

(Received 1 / 10 / 2023. Accepted 14 / 11 / 2023)

□ ABSTRACT □

Purpose: Prevalence of Amblyopia and It's Causes in Elementary School Students in Lattakia ..

Materials and Methods: 946 students were examined in this cross-sectional study, and 7 students were excluded, schools were randomly selected from Elementary schools in Lattakia Governorate in the Syrian Arab Republic. Students were randomly selected and their ages ranged from 6 to 12 years during the year 2023. Information about students was collected through a questionnaire designed especially for the purpose of the research, and it was sent to the students' families. The visual acuity of all students was defined? without correction or with glasses (if any) using the E-chart visual acuity chart at a distance of 5 m. Refraction was measured for students who had visual acuity less than 10/10 using an autorefractometer before and after Accommodation paralysis. As for the accommodation paralysis, three drops of Cyclopentolate (Cyclomed 1%, Medico Pharma Syria) were instilled into each eye with an interval of ten minutes, and the refraction was measured after the third drop by thirty minutes. The approval of the Ethics and Scientific Research Committee at Tishreen University, Syria, was also obtained.

Results: The prevalence of amblyopia was 1.9% (18 patients). The most common causes of amblyopia were: anisometropia (8) patients, bilateral refractive amblyopia (5) patients, strabismic amblyopia (4) patients, and visual deprivation amblyopia (1) patient. We have not proven an association between gender, parents' educational degree, or age with amblyopia. We discovered a relationship between amblyopia and place of residence, rural/urban, as the prevalence was lower in the countryside.

Conclusion: The prevalence of amblyopia in Latakia Governorate is among the lowest global rates, and this indicates a very good health situation in terms of children's eyes. Anisometropia was the most important factor in the development of amblyopia, due to the equal high refraction in both eyes.

Keywords: Amblyopia – Refraction – Accommodation.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

**Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

***Postgraduate student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

دراسة انتشار الغمش وأسبابه لدى طلاب الحلقة الأولى من التعليم الأساسي في محافظة اللاذقية

د. تيم رفيق درويش*

د. محمود أحمد رجب**

حسام محمود درويش***

(تاريخ الإيداع 1 / 10 / 2023. قبل للنشر في 14 / 11 / 2023)

□ ملخص □

الهدف: دراسة انتشار الغمش وأسبابه لدى طلاب الحلقة الأولى من التعليم الأساسي في محافظة اللاذقية.
الطرائق والمواد: تم فحص 946 طالب في هذه الدراسة المقطعية، استبعد منهم 7 طلاب، وتم اختيار المدارس بشكل عشوائي من مدارس الحلقة الأولى في محافظة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية، وتم اختيار الطلاب عشوائياً وتراوحت أعمارهم من 6 إلى 12 سنة خلال العام 2023. جُمعت المعلومات المتعلقة بالطلاب من خلال استبيان صمم خصيصاً لغرض البحث تم إرساله إلى ذوي الطلاب، أخذت القدرة البصرية لجميع الطلاب من دون تصحيح أو مع نظارات (بحال وجودها) باستخدام مخطط القدرة البصرية E-chart على بعد 5 م. تم قياس الانكسار للطلاب ممن كان لديهم حدة ابصار دون 10/10 باستخدام جهاز قياس أسواء الانكسار الآلي قبل وبعد شل المطابقة. بالنسبة لشل المطابقة تم تقطير ثلاث قطرات من السيكلوبيننتولات (Cyclomed 1%, Medico Pharma Syria) بكل عين بفاصل عشر دقائق وقياس الانكسار بعد القطرة الثالثة بثلاثين دقيقة. كما تم الحصول على موافقة لجنة الأخلاقيات والبحث العلمي في جامعة تشرين، سورية.

النتائج: نسبة انتشار الغمش 1.9% (18 مريض)، كانت أسباب الغمش وفق التسلسل من الأشيع غمش تفاوت الانكسار (8) مرضى، غمش انكساري ثنائي الجانب (5) مرضى، غمش حولي (4) مرضى، غمش حرمان بصري (1) مريض. لم نثبت ارتباطاً بين الجنس أو الدرجة العلمية للاهل أو العمر مع الغمش، اكتشفنا وجود علاقة بين الغمش ومكان السكن ريف/ مدينة حيث كانت نسبة الانتشار اقل في الريف.

الخلاصة: إن نسبة انتشار الغمش في محافظة اللاذقية تقع ضمن النسب العالمية المنخفضة، وهذا ما يشير إلى واقع صحي جيد جداً من الناحية العينية للأطفال.

تفاوت الانكسار كان العامل الأهم بتطور الغمش يليه الانكسار العالي المتساوي في العينين.

الكلمات المفتاحية: الغمش - الانكسار - المطابقة .

حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



* أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

** أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالب ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة:

الغمش هو انخفاض أحادي الجانب في كثير من الأحيان، أو بشكل أقل وروداً، ثنائي الجانب لأفضل حدة إبصار مصححة (BCVA). وهو اضطراب تطوري للجهاز العصبي المركزي الذي ينتج عن المعالجة الشاذة للخيبالات البصرية مما يؤدي إلى انخفاض حدة البصر. وفي حالات أقل شيوعاً، يحدث الغمش بالتزامن مع خلل بنيوي في العين أو السبيل البصري. يعاني المرضى الذين يعانون من الغمش من انخفاض في حدة البصر والتي لا يمكن أن تعزى فقط إلى تأثير الشدوذ البنيوي؛ قد تحتوي هذه العيون أيضاً على العجز في حساسية التباين والمطابقة. في كثير من الأحيان تكون العين الأخرى غير طبيعية وتحتوي عيوب بنيوية ووظيفية خفية [1].

يصنف الغمش عادة تبعاً للسبب كالتالي [2]:

(1) حولي

(2) انكساري

(a) تفاوت الانكسار

(b) انكساري عالي ثنائي الجانب (سوء الانكسار المتماثل العالي)

(3) الحرمان البصري

(a) كثافات الأوساط الشفافة

(b) الإطراق

(4) التغطية (عكسي)

يبدأ العلاج حالما يتم تشخيص المشكلة وذلك بالاعتماد على السببية؛ الأطفال ممن لديهم أسوأ انكسار يتم وصف نظارات أو عدسات مصححة. الإصابات القرنية، الساد والإطراق يتطلب الجراحة. قرارات العلاج للأطفال المصابين بالحول تتضمن التغطية واستخدام قطرات الأتروبين العينية. بلا شك يعتمد نجاح العلاج بشكل أساسي على مطاوعة المريض [3].

يسبب الغمش اختلالات قصيرة وطويلة الأمد على صحة الطفل، ويعرقل نجاح الطفل في المدرسة ويضعف نوعية الظروف المعيشية لهؤلاء الأطفال وأسرهم والمجتمع ككل [4].

ومن هنا جاءت أهمية بحثنا بضرورة تحديد نسبة الغمش ومدى انسجامها مع المستويات العالمية أو لا بالإضافة لكشف بعض الحالات المهملة والغير مشخصة للوقوف على علاجها.

أهمية البحث وأهدافه**أهمية البحث:**

فرضت ظروف الحرب الأخيرة واقعاً مختلفاً في سورية من الناحية الاجتماعية والاقتصادية أثرت بشكل عميق على الجانب الصحي ومن هنا تأتي أهمية تحديد انتشار هذه الظاهرة في المجتمع حالياً. بمراجعة الأدب الطبي المحلي نلاحظ أنّ هناك عدد قليل من الدراسات التي اهتمت بدراسة انتشار هذا المرض في مجتمعنا ودراسة العوامل المرتبطة به مقابل البعض من الدراسات التي تبحث الوسائل العلاجية المختلفة.

أهداف البحث:

1- الهدف الأساسي:

- دراسة انتشار الغمش لدى طلاب الحلقة الأولى من التعليم الاساسي في محافظة اللاذقية.

2- الهدف الثانوي:

- دراسة الأسباب
- دراسة العوامل المرتبطة مثل العمر والجنس والمستوى التعليمي للأهل على نسبة الانتشار.

مكان وزمان الدراسة:

طلاب الحلقة الأولى من التعليم الاساسي في بعض مدارس محافظة اللاذقية عام 2023 م بعد أخذ الموافقة المستنيرة.

المسألة الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة مستنيرة خطية من ذوي الطلاب المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين (القرار رقم 1093 بتاريخ 2020\1\28/).

كما تم الحصول على موافقة من قبل مديرية التربية في محافظة اللاذقية لدخول المدارس وفحص الطلاب (القرار رقم 3/11134 أ ل بتاريخ 2023/3/19).

الطرائق:

تم فحص 946 طالب في هذه الدراسة المقطعية، استبعد منهم 7 طلاب، وتم اختيار المدارس بشكل عشوائي من مدارس الحلقة الأولى في محافظة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية، وتم اختيار الطلاب عشوائياً وتراوحت أعمارهم من 6 إلى 12 سنة خلال العام 2023. تم جمع المعلومات المتعلقة بالطلاب من خلال استبيان صمم خصيصاً لغرض البحث تم إرساله إلى ذوي الطلاب، حُدثت القدرة البصرية لجميع الطلاب من دون تصحيح أو مع نظارات (بحال وجودها) باستخدام مخطط القدرة البصرية **E-chart** على بعد 5 م. تم قياس الانكسار للطلاب ممن كان لديهم حدة ابصار دون 10/10 باستخدام جهاز قياس أسوء الانكسار الآلي قبل وبعد شل المطابقة. بالنسبة لشل المطابقة تم تقطير ثلاث قطرات من السيكلوبيننتولات (**Cyclomed 1%, Medico Pharma Syria**) بكل عين بفاصل عشر دقائق وقياس الانكسار بعد القطرة الثالثة بثلاثين دقيقة.

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة : Cross-sectional study

1. الإحصاء الوصفي:

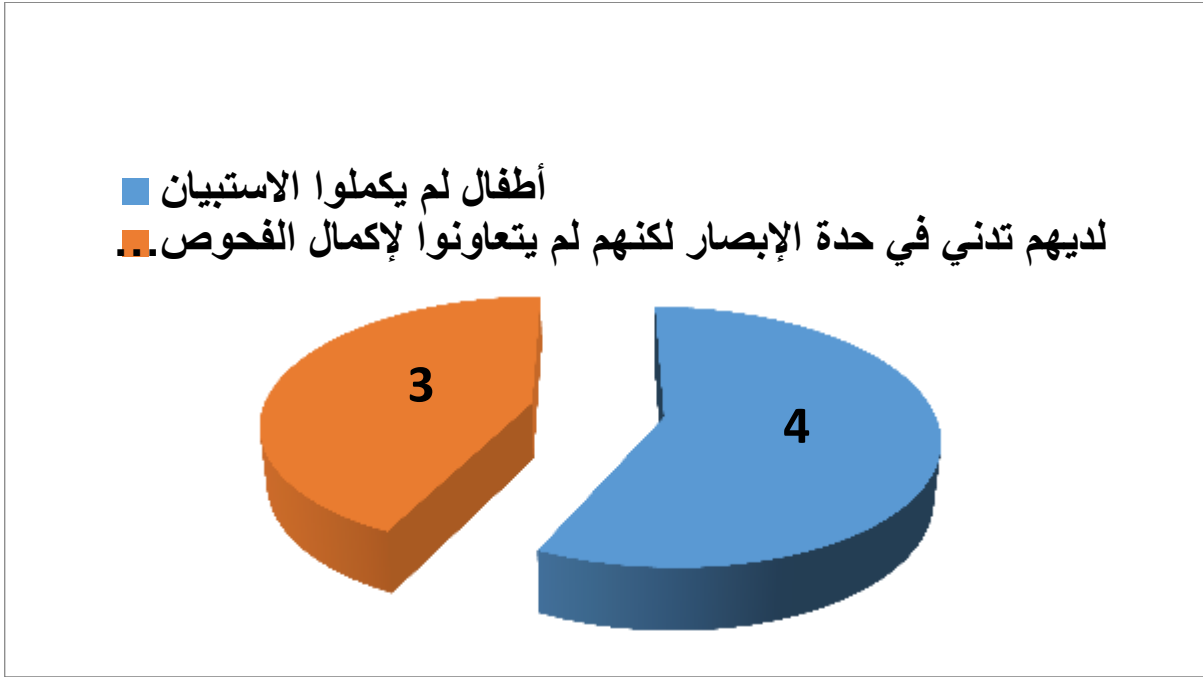
- تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج **SPSS**
- اعتماد العرض البياني **Graphs** لتمثيل البيانات المدروسة
- تم التعبير عن المتغيرات الكيفية بالنسب المئوية ومجالات الثقة.

2. الإحصاء الاستدلالي:

- تم تقييم العلاقة بين انتشار التظاهرات الغمش والمتغيرات المختلفة باستخدام اختبار كاي مربع **Chi-Square**.
- تم اعتبار قيمة **P < 0.05** ذات دلالة إحصائية.

النتائج:

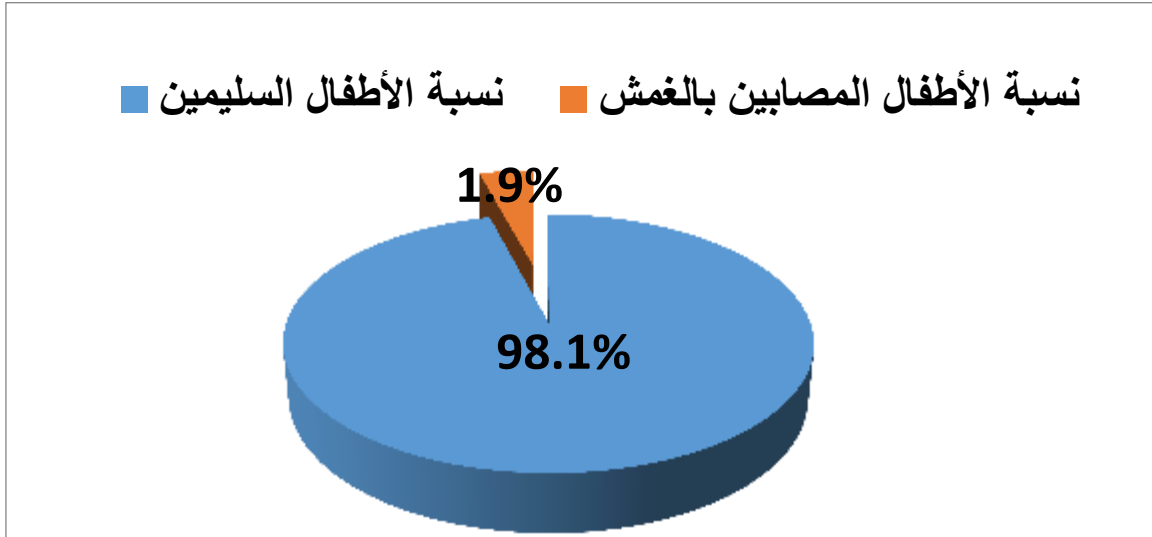
- شملت الدراسة 946 طفل ، تم استبعاد 7 أطفال و ذلك للأسباب الموضحة بالشكل التالي:



الشكل 1: توزيع الأطفال المستبعدين حسب أسباب الاستبعاد

. نسبة الأطفال المصابين بالغمش:

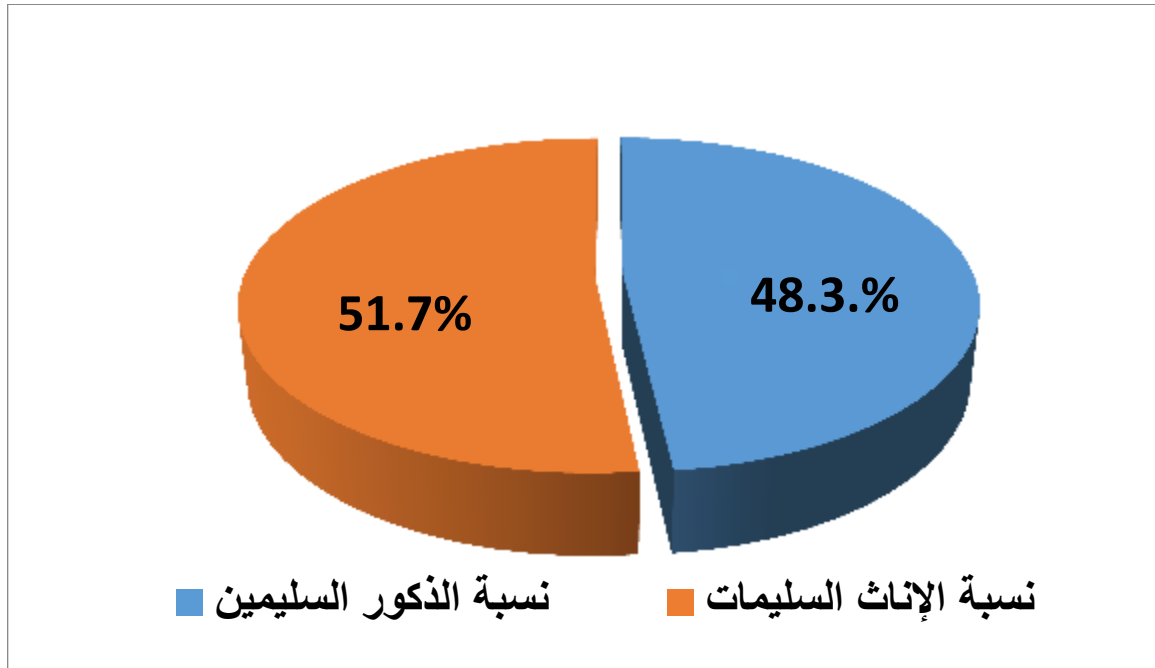
- كان عدد الأطفال الذين أجريت عليهم الدراسة 939 طفل من بينهم 18 (1.9%) طفل مصاب بالغمش و 921 (98.1%) طفل سليم (غير مصاب بالغمش) .



الشكل 2: نسبة انتشار الغمش لدى مرضى الدراسة

نسبة الأطفال السليمين حسب الجنس:

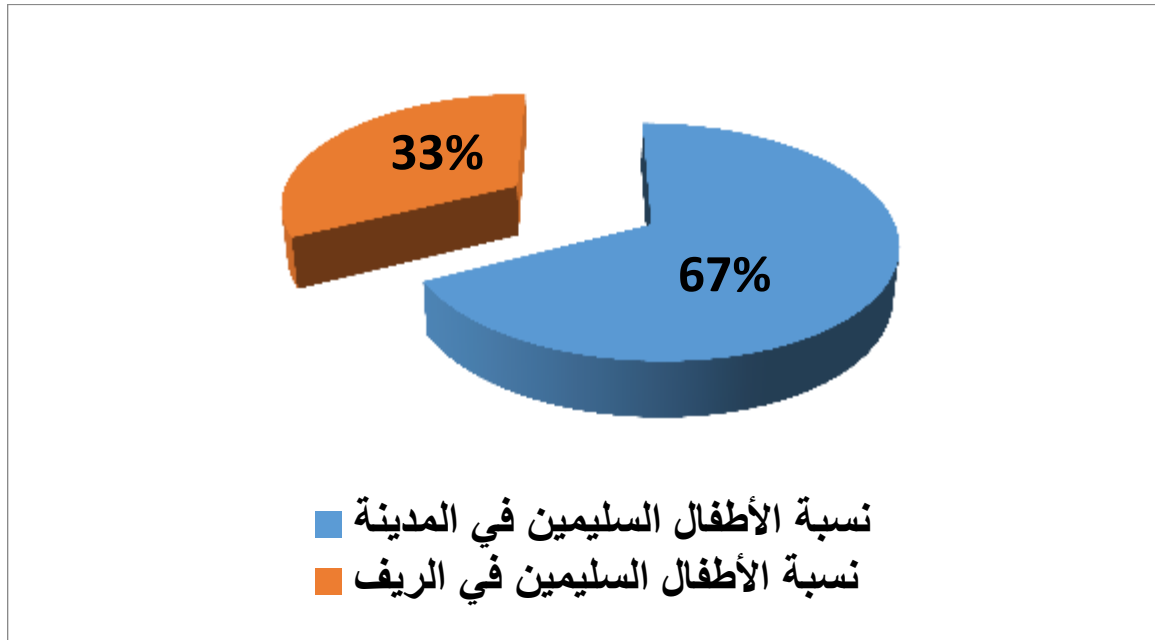
شملت الدراسة 921 طفل سليم من بينهم 445 ذكر و 476 أنثى .



الشكل 3: توزيع الأطفال السليمين حسب الجنس

نسبة الأطفال السليمين حسب مكان السكن:

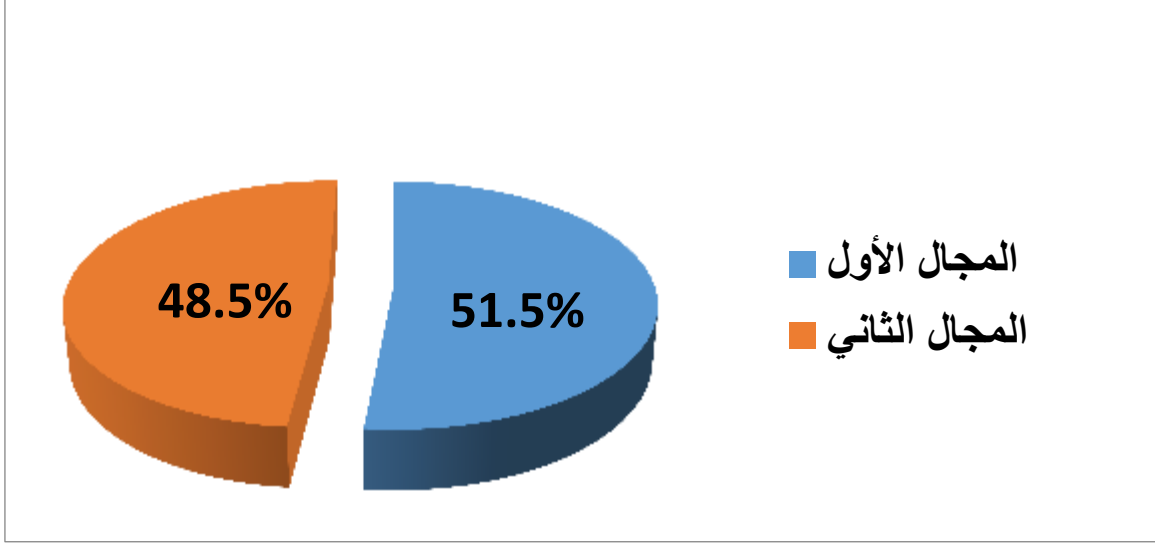
من بين 921 طفل سليم كان هناك 617 طفل يدرس في المدينة و 304 طفل يدرس في الريف .



الشكل 4: توزيع الأطفال السليمين حسب مكان السكن (المدينة/الريف)

نسبة الأطفال السليمين حسب العمر:

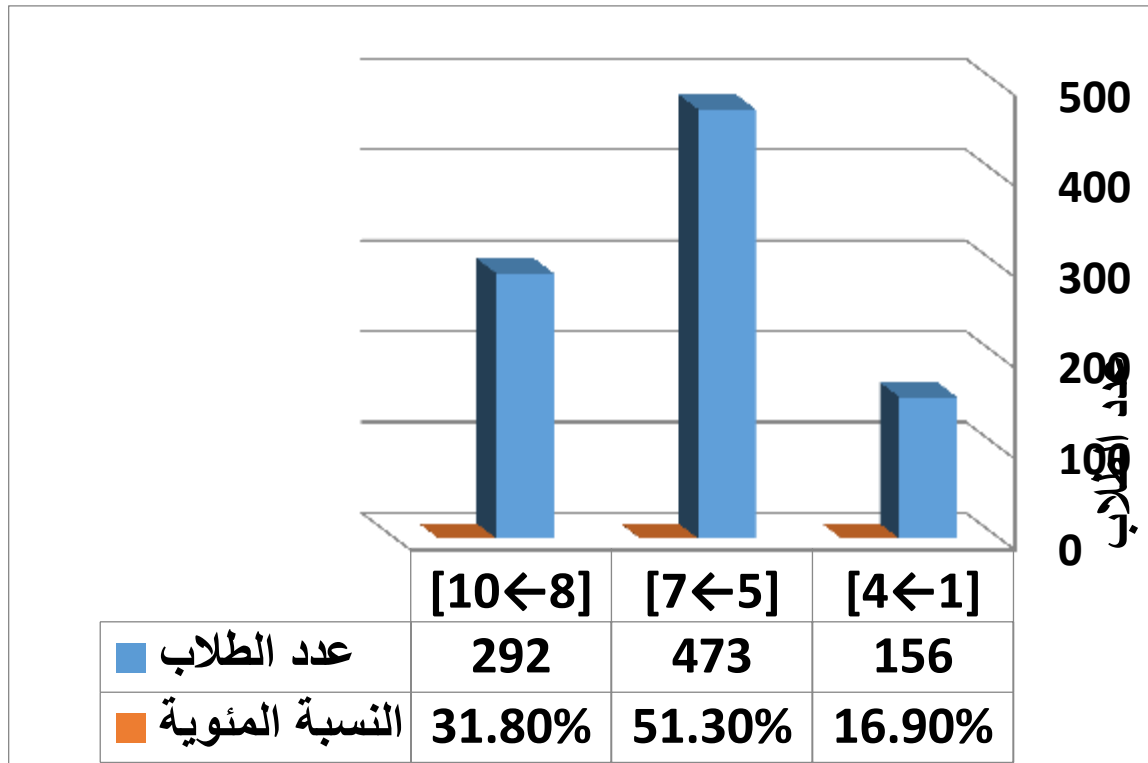
على اعتبار أن الطلاب من الصف الأول إلى الصف الثالث ينتمون إلى المجال الأول ، و أن الطلاب من الصف الرابع إلى الصف السادس ينتمون إلى المجال الثاني وجدنا أن من بين 921 طفل سليم كان هناك 474 طفل ينتمي إلى المجال الأول و 447 طفل ينتمي إلى المجال الثاني.



الشكل 5: توزيع الأطفال السليمين حسب العمر

نسبة الأطفال السليمين حسب الدرجة العلمية للأهل:

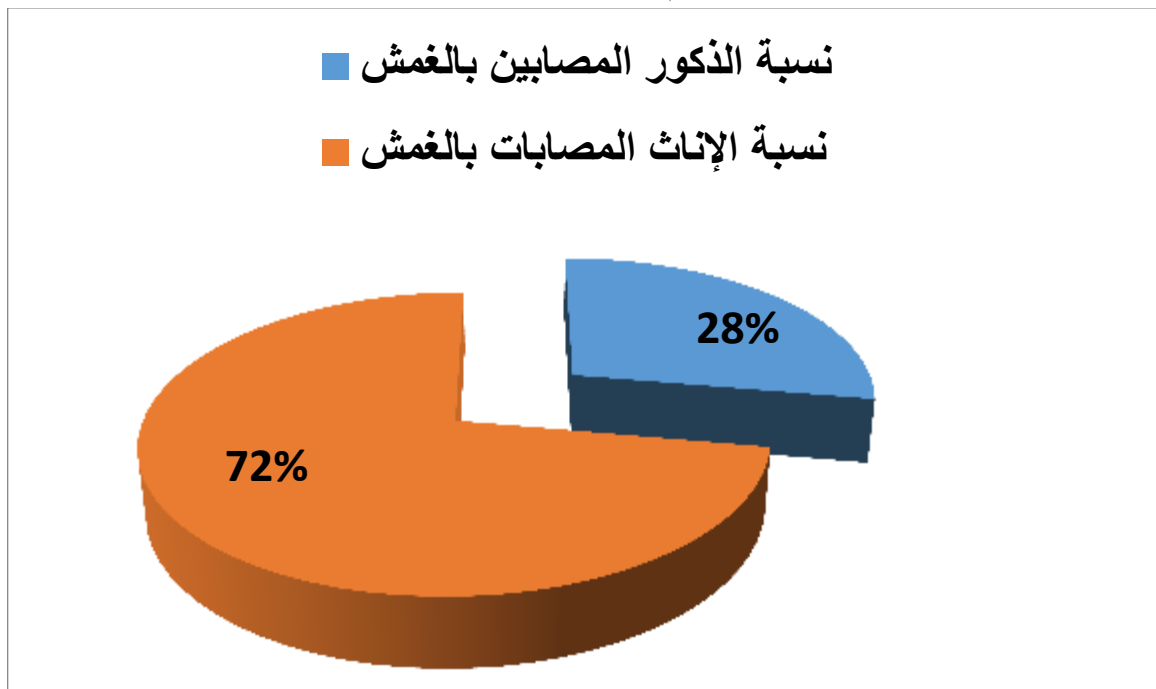
- أخذنا الدرجة العلمية لأهل الطالب (غير متعلم ،ابتدائي ،إعدادي ،ثانوي ،جامعي)
 - افترضنا أن الوالد غير المتعلم يأخذ درجة واحدة ، الابتدائي يأخذ درجتين ، الإعدادي يأخذ ثلاث درجات، الثانوي يأخذ أربع درجات والجامعي يأخذ خمس درجات .
 - جمعنا درجات الأم مع الأب فحصلنا على قيم تتراوح بين [2←10] ، حيث أن 2 تعبر على أن الأب والأم غير متعلمين ، و 10 تعبر على أن الأب و الأم جامعيين وقمنا بتقسيم هذا المجال إلى ثلاثة مجالات ([8← 10]، [5← 7]، [2← 4])
- فحصلنا على النتائج الموضحة في الشكل البياني التالي :



الشكل 6: توزيع الأطفال السليمين حسب الدرجة العلمية للأهل

. نسبة الأطفال المصابين بالغمش حسب الجنس:

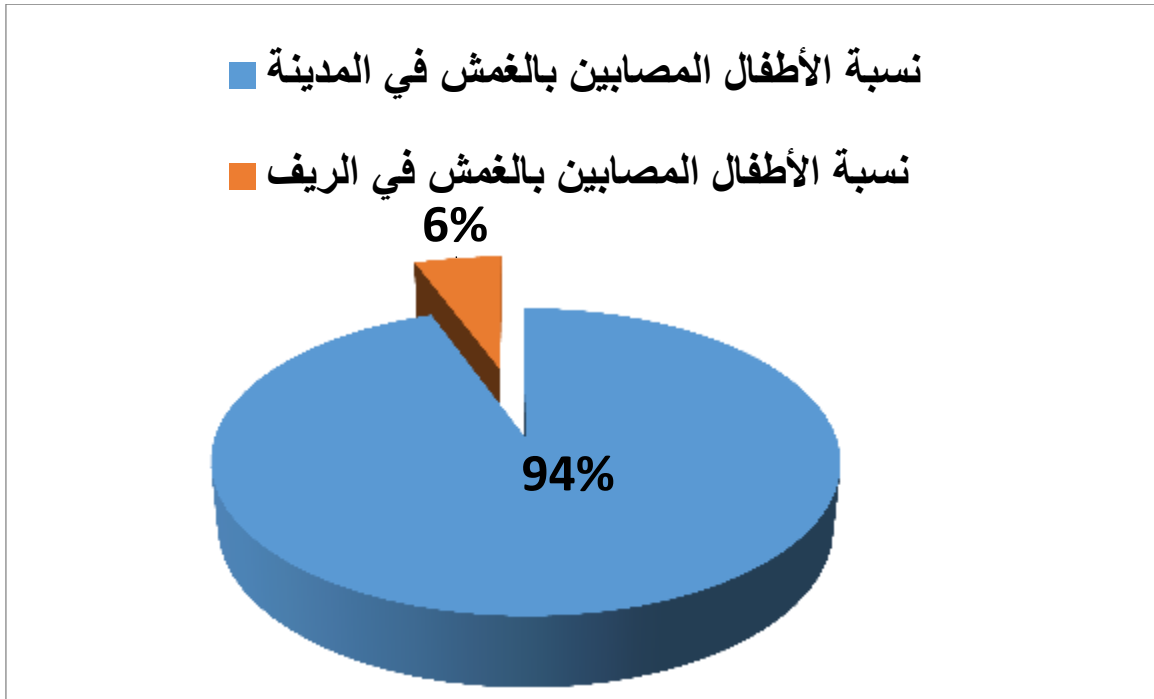
شملت الدراسة 18 طفل مصاب بالغمش من بينهم 5 ذكر و 13 أنثى .



الشكل 7: توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب الجنس

نسبة الأطفال المصابين بالغمش حسب مكان السكن:

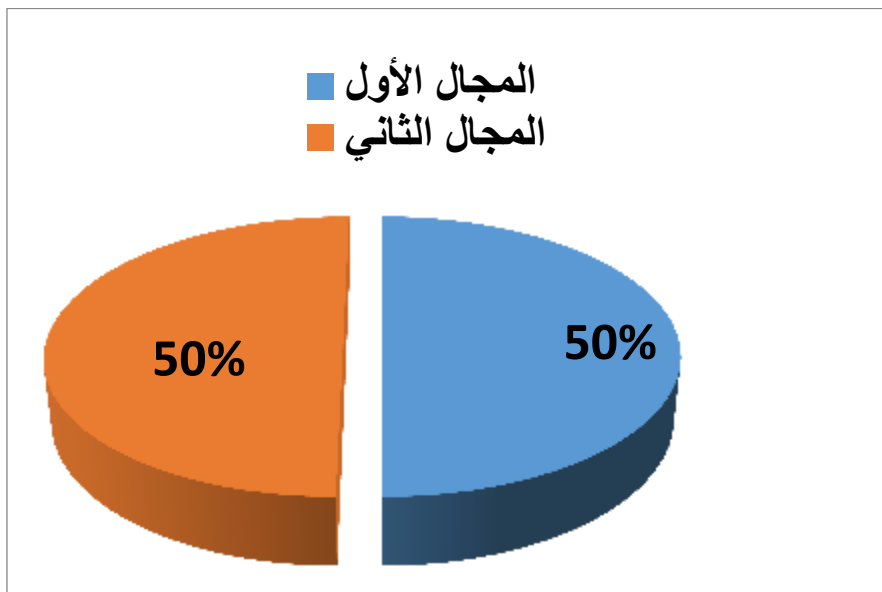
من بين 18 طفل مصاب كان هناك 17 طفل يدرس في المدينة و طفل واحد يدرس في الريف .



الشكل 8: توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب مكان السكن (المدينة-الريف)

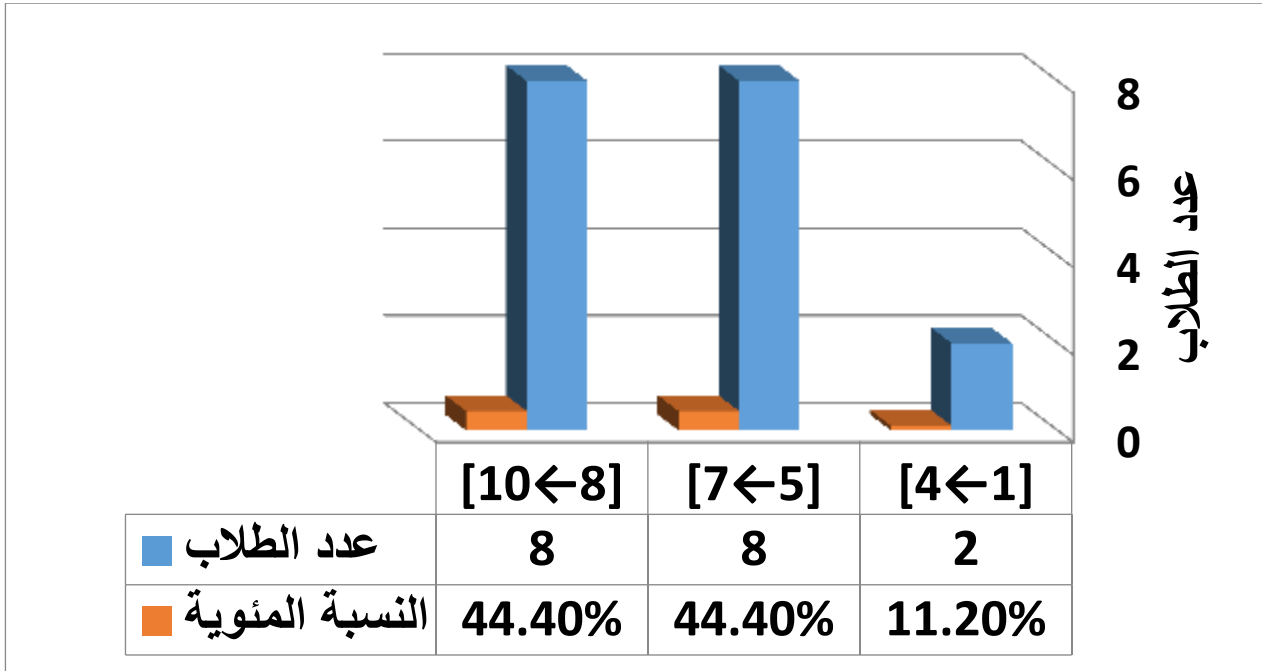
نسبة الأطفال المصابين بالغمش حسب العمر:

من بين 18 طفل سليم كان هناك 9 أطفال من المجال الأول (من الصف الأول حتى الثالث) و 9 أطفال من المجال الثاني (من الصف الرابع حتى الصف الخامس) .



الشكل 9: توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب العمر

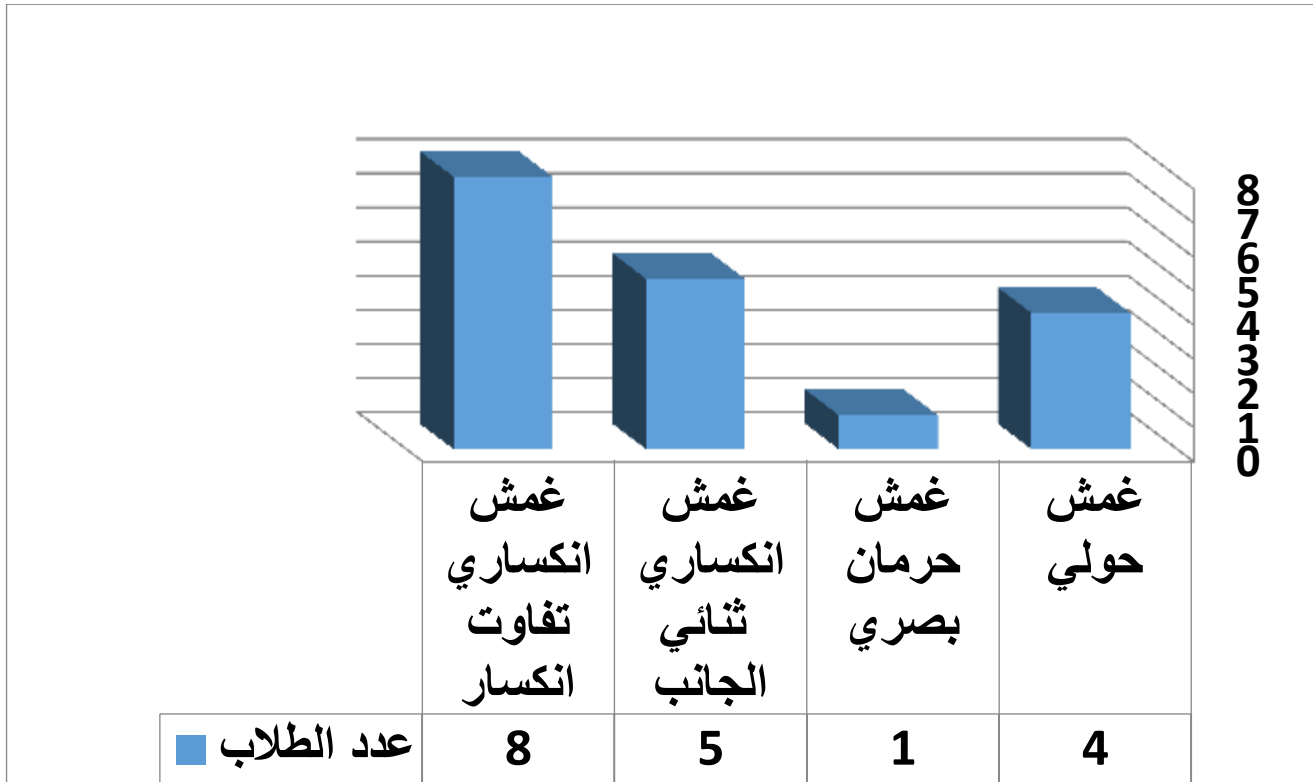
. نسبة الأطفال المصابين بالغمش حسب الدرجة العلمية للأهل:



الشكل 10: توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب الدرجة العلمية للأهل

. توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب نوع الغمش:

• من بين 18 طفل مصاب بالغمش وجدنا أربعة أنواع للغمش موزعة عند الأطفال كما هو موضح بالشكل التالي :



الشكل 11: توزيع الأطفال المصابين بالغمش حسب نوع الغمش

الجدول 1 : أسوء الانكسار لدى مرضى الغمش الانكساري

اختبار التغطية	حركات العين	أسوء الانكسار بعد الشل				أسوء الانكسار قبل الشل				أفضل قدرة بصرية مصححة		المريض
		OS		OD		OS		OD		العين اليسرى	العين اليمنى	
		CYL	Sph	CYL	Sph	CYL	Sph	CYL	Sph			
طبيعي	طبيعية	-0.75	+2.25	-3.50	+4.75	-0.50	+1.00	-3.00	+3.75	10/10	10/5	1
طبيعي	طبيعية	0	+2.00	-0.50	+5.25	0	+1.25	-0.75	+3.00	10/10	10/8	2
طبيعي	طبيعية	-0.50	+2.75	0	+4.50	0	+0.75	-0.25	+4.00	10/10	10/8	3
طبيعي	طبيعية	-1.75	+5.00	-0.50	+2.75	-2.00	+4.25	-0.75	+2.00	10/2	10/10	4
طبيعي	طبيعية	-2.75	+5.75	-0.75	+3.25	-2.00	+4.00	-0.50	+2.00	10/8	10/10	5
طبيعي	طبيعية	0	+1.75	-0.75	-6.00	0	+1.25	-0.50	-6.00	10/10	100/8	6
طبيعي	طبيعية	-2.00	+7.00	-0.75	+3.25	-1.25	+4.75	-0.50	+2.00	100/7	10/10	7
طبيعي	طبيعية	-2.25	+5.75	-2.25	+3.50	-2.00	+5.00	-2.00	+3.00	10/8	10/10	8
طبيعي	طبيعية	-1.00	+2.25	-1.00	+2.75	-0.75	+1.50	-1.50	+1.75	10/1	100/4	9
طبيعي	طبيعية	-0.25	+2.50	-0.75	+2.75	-0.50	+0.25	-0.25	+0.25	10/1	100/8	10
طبيعي	طبيعية	-1.25	+6.25	-1.50	+5.75	-1.25	+2.50	-1.00	+1.50	10/2	10/1	11
طبيعي	طبيعية	-1.00	+2.50	-1.50	+3.00	-1.00	+2.50	-1.25	+3.00	10/7	10/7	12
طبيعي	طبيعية	0	-5.25	-0.75	-6.00	0	-5.00	0	-6.00	100/6	100/4	13

الجدول 2 : دراسة العلاقة بين المتغيرات (الجنس ، مكان السكن ، المجال الدراسي ، الدرجة العلمية للأهل) مع مجموعتي الأطفال (السليمين والمصابين بالغمش)

P-value	الأطفال المصابين بالغمش (n=18)	الأطفال السليمين (n=921)		
0.08	5(28%)	445(48.3%)	ذكور	الجنس
	13(72%)	476(51.7%)	إناث	
0.01	17(94%)	617(67%)	مدينة	مكان السكن
	1(6%)	304(33%)	ريف	
0.8	9(50%)	474(51.5%)	المجال الأول	المجال الدراسي
	9(50%)	447(48.46%)	المجال الثاني	
0.3	2(11.2%)	156(16.9%)	[4←1]	الدرجة العلمية للأهل
	8(44.4%)	473(51.3%)	[7←5]	
	8(44.4%)	292(31.8%)	[10←8]	

المناقشة:

أظهرت دراستنا أن نسبة انتشار الغمش 1.9% وهي ضمن النسب العالمية المنخفضة لانتشار الغمش [2]. وهي أقل من نسبة الانتشار في دراسة ميبراتو وآخرون [5]، وفاليريا وآخرون [6]، إلا أنها أعلى من نسبة الانتشار في زواجون وآخرون [7].

أثبتت دراستنا وجود علاقة بين نسبة انتشار الغمش ومكان السكن من حيث الريف أو المدينة والنسبة الأعلى كانت في المدينة، وهذا يحتاج لدراسة مفصلة لتبيان الأسباب الأكيدة وراء ذلك، من حيث الفروق البيئية أو في نمط الحياة السائد.

لم تثبت دراستنا وجود أية علاقة بين الجنس والغمش، كما أن نسبة انتشار الغمش بين المجموعتين العمريتين (من الصف الأول إلى الثالث) و (من الصف الرابع إلى الصف السادس) متساوية تقريباً مما يشير إلى ثبات معدل انتشار الغمش خلال الأعوام الستة الماضية. بالنسبة للدرجة العلمية للأهل فإن دراستنا لم تثبت وجود علاقة مع الغمش إلا أننا لاحظنا أن المجموعة من الطلاب ممن ذويهم لديهم الدرجة العلمية الأقل كانت نسبة انتشار الغمش لديهم أقل مع تساوي بنسبة الانتشار بين المجموعتين المتوسطة والأعلى علمياً، قد نكون بحاجة لدراسة بعدد أكبر لنفي أو تأكيد الأمر بشكل أفضل.

بالنسبة لأنواع الغمش التي تم تشخيصها فإن الغمش الانكساري أحادي الجانب بتفاوت اسواء الانكسار كان الأعلى نسبة بين المرضى لعل السبب الأهم في ذلك إغفال تدني القدرة البصرية من قبل الأهل وعدم شكاية الطفل كون العين الأخرى تكون طبيعية القدرة البصرية.

احتل الغمش الانكساري ثنائي الجانب المرتبة الثانية ثم الحولي ثم الحرمان البصري وهذا ما يتوافق مع دراسة زواجون مينغ وآخرون [7].

كان المد واللابؤرية عوامل الخطر الرئيسة للغمش في دراسة زواجون مينغ وآخرون [7] وهذا ما يتوافق مع دراستنا أيضاً ويشير إلى أهمية علاج أسواء الانكسار من هذا النوع لدى الأطفال لمنع تطور غمش لاحق لديهم. تمت دراسة العلاقة بين الغمش واسواء الانكسار في دراسة ميبراتو وآخرون بينما لم نتمكن من القيام بذلك في دراستنا لعدم اجراء الانكسار للأطفال الذين ليس لديهم غمش حيث لم يشكل ذلك هدفاً من أهداف بحثنا. تمت متابعة جميع حالات الغمش المشخصة من خلال هذه الدراسة ووصف العلاج المناسب لهم.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

إن نسبة انتشار الغمش في محافظة اللاذقية تقع ضمن النسب العالمية المنخفضة، وهذا ما يشير إلى واقع صحي جيد جداً من الناحية العينية للأطفال.

لم تثبت ارتباطاً بين الجنس أو الدرجة العلمية للأهل أو العمر مع الغمش.

وجود علاقة بين الغمش ومكان السكن/ريف/مدينة حيث كانت نسبة الانتشار أقل في الريف.

تفاوت الانكسار كان العامل الأهم بتطور الغمش ليه الانكسار العالي المتساوي في العينين.

التوصيات:

- اجراء فحص روتيني للقدرة البصرية لكل طفل عند تسجيله في عامه الدراسي الأول، لكشف حالات الغمش بشكل عام وحالات الغمش الانكساري أحادي الجانب بشكل خاص.
- توعية الكادر التدريسي في المدارس لأهمية ملاحظة العيوب البصرية لدى طلابهم وضرورة التواصل مع ذويهم من أجل ذلك.
- دراسة العلاقة بين الغمش ومكان السكن (ريف/مدينة) ودراسة الأسباب المحتملة. لتعزيز العوامل الوقائية المحتملة وجودها عند السكن بالريف.
- القيام بدراسات سريرية علاجية ومتابعة عينة المرضى المصابين بالغمش.

Reference

1. Sloper J. The other side of amblyopia. J AAPOS 2016;20(1):e1.
2. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Pediatric Ophthalmology and Strabismus: Section 6, 2020-2021. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2020:33.
3. Chang, C.H., R.K. Tsai, and M.M. Sheu, Screening amblyopia of preschool children with uncorrected vision and stereopsis tests in Eastern Taiwan. Eye (Lond), 2007. **21**(12): p. 1482-8.
4. Tailor, V., et al., Childhood amblyopia: current management and new trends. Br Med Bull, 2016. **119**(1): p.75-86.
5. Tegegne, M. M., Assem, A. S., & Merie, Y. A. (2021). Prevalence and associated factors of amblyopia among school age children at Bahir Dar City, Northwest Ethiopia: A community-based cross-sectional study. Clinical Optometry, Volume 13, 143–153. <https://doi.org/10.2147/opto.s293446>.
6. Mocanu, V., & Horhat, R. (2018). Prevalence and risk factors of amblyopia among refractive errors in an Eastern European population. Medicina, 54(1), 6. <https://doi.org/10.3390/medicina54010006>.
7. Meng, Z., Fu, J., Chen, W., Li, L., Su, H., Dai, W., & Yao, Y. (2020). Prevalence of amblyopia and associated risk factors in Tibetan grade one children. Ophthalmic Research, 64(2), 280–289. <https://doi.org/10.1159/000511264>.

