

Myopie-Update 2011

Myopia Update 2011

Autor

F. Schaeffel

Institut

Sektion für Neurobiologie des Auges, Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Schlüsselwörter

- physiologische Optik
- Retina
- Pharmakologie

Key words

- physiological optics
- retina
- pharmacology

eingereicht 5.6.2011
akzeptiert 10.6.2011

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281584>

Online-Publikation: 27.7.2011
Klin Monatsbl Augenheilkd
2011; 228: 754–761 © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank Schaeffel

Sektion für Neurobiologie des
Auges, Forschungsinstitut für
Augenheilkunde, Eberhard Karls
Universität Tübingen, Tübingen
Calwerstraße 7/1
72076 Tübingen
Tel.: ++49/70 71/298 07 39
Fax: ++49/70 71/29 51 96
frank.schaeffel@uni-tuebingen.de

Zusammenfassung



Dieser Übersichtsartikel fasst einige neuere Aspekte der Myopieforschung zusammen. Folgende Schlussfolgerungen werden gezogen: Solange die Myopieprogression visuell geregelt ist, kann sie über mindestens drei Wege beeinflusst werden: 1. Brillengläser/Kontaktlinsen, die nur das Zentrum des Gesichtsfelds voll korrigieren und die Peripherie etwas myop belassen, 2. Aufenthalt im Freien oder zeitweilige äquivalente Erhöhung der Beleuchtungsstärke, 3. pharmakologische Beeinflussung der retinalen Wachstums-signale, die an die Sklera weitergeleitet werden. Optionen 1. und 2. können risikofrei angewendet werden, aber es gibt noch Raum für Optimierung. Projekte in Option 3. sind gegenwärtig „wieder“ in einer „Orientierungsphase“, in der nach neuen Kandidaten gesucht wird, nachdem Tests mit muskarinischen Antagonisten (Pirenzepin) bei Kindern nicht in eine Phase-III-Studie überführt werden konnten. Liegt die Stärke der Myopie außerhalb des durch die Emmetropisierung geregelten Bereichs (im Falle hoher und pathologische Myopien, die nicht durch Seherfahrung beeinflussbar sind), besteht prinzipiell die Möglichkeit, der mechanischen Schwäche der Sklera pharmakologisch entgegenzuwirken. Besonders hier besteht aber noch Forschungsbedarf. Bisher wurden stattdessen operative Verfahren zur Verstärkung der Sklera eingesetzt, die aber nur beschränkte Verbreitung gefunden haben, da die Wirkung nicht sehr überzeugend war. In 40–50% der hohen Myopien zeigen sich degenerative Prozesse in der Retina, die als Folge der Überdehnung der Fundusschichten gesehen werden können, aber davon unabhängig sein können (es gibt keine signifikante Korrelation mit der Achsenlänge!). Sie können z.T. durch intravitreale anti-VEGF-Therapie verlangsamt werden. Wie eine Langzeitstudie in Dänemark zeigt hat, erreichen Patienten mit Myopien von

Abstract



This review summarises some recent aspects of myopia research. The following conclusions have been drawn. As long as myopia progression is visually controlled, at least three different interventions are possible: (i) spectacles/contact lenses which correct only the centre of the visual field and leave the periphery somewhat myopic, (ii) outdoor activity or equivalent temporary increase in illuminance, (iii) pharmacological intervention of retinal growth signals that are transmitted to the underlying sclera. Options (i) and (ii) can be used without risks although there is still room for improvement of the variables. Option (iii) has re-entered a new phase of orientation with new searches for candidate targets after previous testing with muscarinic antagonists (pirenzepine) in children did not enter phase 3 level. If myopia is outside the range over which it is visually controlled by emmetropisation (in the case of high and pathological myopias), in principle the possibility exists to improve the mechanical stability of the sclera pharmacologically. However, there is still a need for more research. Up to now, the mechanical weakness of the sclera in highly myopic eyes is surgically stabilised by “scleral buckling”. However, these procedures have found limited acceptance since the effects were not very reliable. In 40–50% of the cases of high myopia, degenerative processes are found in the retina which can be seen as consequence of the mechanical tension in the fundus, but may also be independent of this factor (no significant correlation with axial length!). In part they can be slowed down by intravitreal anti-VEGF therapy. A long-term study from Denmark has shown that most patients with myopia of between 6–9 dpt during puberty reach retirement age without disabling visual loss.

6–9 dpt in der Pubertät meist ohne Einschränkungen des Sehvermögens das Pensionsalter.

Häufigkeit der Myopie – Neue Daten

Die Häufigkeit der Myopie hat in den letzten Jahren in vielen Ländern zugenommen und es liegen neuere Daten vor z.B. aus den USA (Zunahme von 1972–2004 von 25 auf 41% [35]) sowie aus Deutschland: Hier liegt der Anteil der kurzsichtigen Bevölkerung bei 35% (Pfeiffer et al. ARVO 2011, #2506) bzw. bei 41,3% [19]. In den Ländern, die bekanntermaßen die höchste Myopieraten haben (Singapur, Taiwan, China), scheint dagegen die Kurzsichtigkeit inzwischen das mögliche Maximum erreicht zu haben. Die Anzahl myoper Rekruten in Singapur lag bei 79,3% in den Jahren 1996–1997, und bei 81,5% im Jahre 2010 (Chua et al. IMC 2010, S.56), also eine nur noch geringe Zunahme. Es gibt dort allerdings auch nicht mehr sehr viel Spielraum: Auf der 13. Internationalen Myopiekonferenz in Tübingen 2010 überprüfte ein Sprecher aus Hongkong die Myopie seiner 20 mitgereisten Kollegen und stellte fest, dass bereits 19 von ihnen erheblich kurzsichtig waren. Dagegen liegt die Kurzsichtigkeitsrate in Australien konstant niedrig (ca. 15%), und Jacobsen et al. [17] fanden in Dänemark sogar eine Abnahme der Myopiehäufigkeit bei Rekruten in den letzten 130 Jahren (jetzt ca. 13% mit einer Myopie höher als –0,5 dpt). Als Ursachen für die geringere Häufigkeit wurden vermutet: weniger stressreiches Schulsystem oder/und helleres Licht (im Falle von Australien).

Formen der Myopie – Klassische Einteilung

Traditionell wird Myopie in „Schulmyopie“ (Myopia simplex, auch „late onset myopia“) und „pathologische oder hohe Myopie“ (Myopia maligna, eine früh einsetzende Myopie, „early onset myopia“) unterteilt. Weiterhin unterscheidet man „fortschreitende Myopie“ („progressing myopia“) und stationäre Myopie („stable myopia“). Während die Schulmyopie visuell, z.B. durch Lesen und Naharbeit, ausgelöst wird, beginnt die „hohe Myopie“ bereits in der frühen Kindheit und ist nicht assoziiert mit einer bestimmten Seherfahrung (Low et al. IMC 2010, S.67). Sie kann auch bereits bei der Geburt vorhanden sein, was ausschließt, dass sie visuell ausgelöst wurde.

Hohe Myopie tritt in den USA bei ca. 2% der Population über 40 Jahren auf, in SO-Asien aber bei bis zu 5,5% [15]. Sie wird darüber definiert, dass sie im Alter von 14 Jahren 6 Dioptrien überschreitet, und die Achsenlänge des Auges über 26 mm liegt. Diese Werte sind jedoch nicht geeignet, um sie auch als „pathologische Myopie“ zu klassifizieren, denn hohe Myopien mit –10 Dioptrien sind können auch gutartig sein („benigne Myopie“, dazu gehören zwischen 40 und 50% aller hohen Myopien, siehe letztes Kapitel). Benigne hohe Myopie bleibt ohne pathologische Veränderungen des Fundus und eine normale Sehfunktion bleibt erhalten, solange eine angemessene optische Korrektur erfolgt.

Goldschmidt & Fledelius [10] schließen aus ihren Langzeitbeobachtungen zur Myopienentwicklung einer Kohorte von dänischen Patienten mit hoher Myopie (zwischen 6 und 9 dpt im Alter von 14 Jahren; Refraktionsentwicklungen einiger Beispiele in **Abb. 1a**), dass fast alle das Pensionsalter ohne Einschränkung der Sehleistung erreichen. Nach ihrer Entstehung

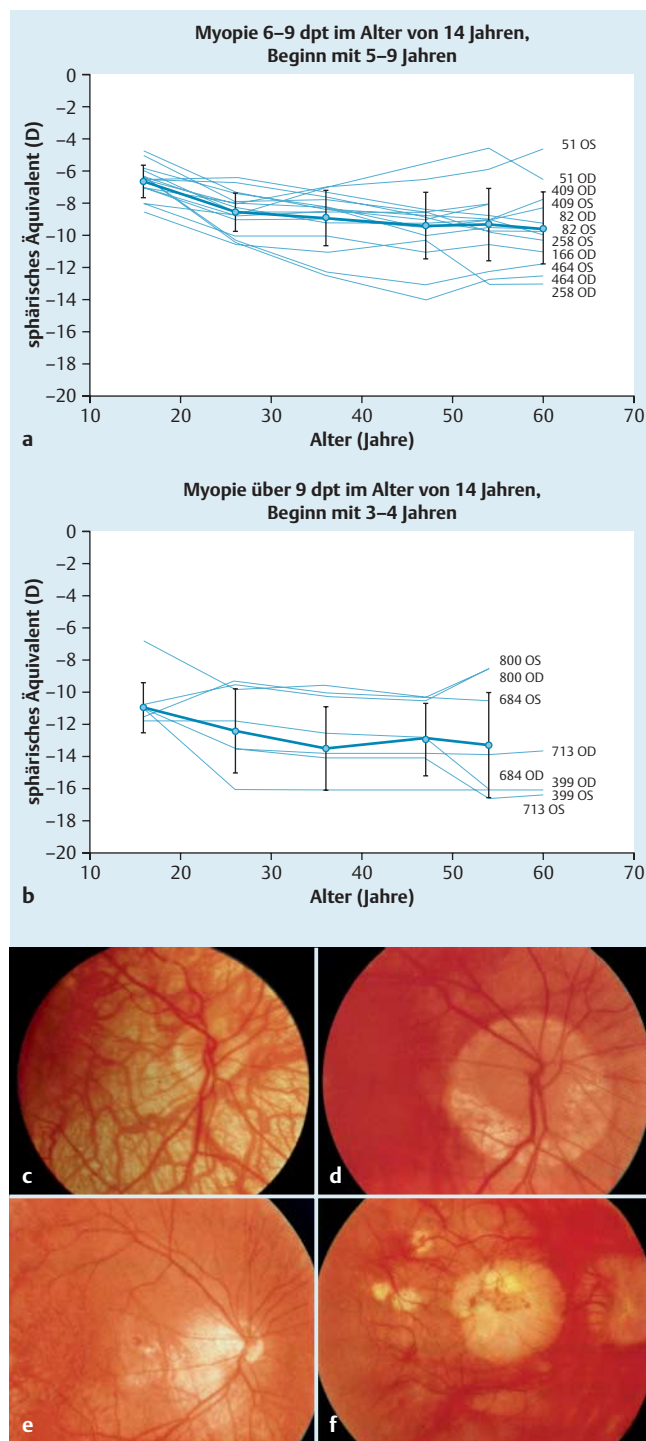


Abb. 1 a Entwicklung der Myopie bei Patienten, bei denen die Refraktion im Alter von 14 Jahren zwischen 6 und 9 dpt lag (repräsentiert ist etwa die Hälfte des Datensatzes aus Goldschmidt und Fledelius, 2010; Patientennummer aus der Originalarbeit und Daten für das linke und rechte Auge sind angegeben). b Entwicklung der Myopie bei Patienten, die im Alter von 14 Jahren mehr als 9 dpt myop waren. c Mit hoher Myopie assoziierter durchscheinender Fundus, bei dem die Aderhautgefäße sichtbar werden. d Inferiörer Konus, jedoch ohne Degeneration. e Peripapilläre Degenerationsherde, die die Makula einschließen. f Zentrale Degeneration mit Verlust fovealen Sehens (Fundusbilder von Prof. Ernst Goldschmidt, Kopenhagen).

im frühen Kindesalter zeigt die hohe Myopie typischerweise eine rasche Progression während der Schulzeit. Die Progression verlangsamt sich in der dritten Lebensdekade und kommt auch zum Stillstand (☉ **Abb. 1b**, nach Goldschmidt & Fledelius [10] etwa die Hälfte der Daten aus einer Monografie des dänischen Myopie-Instituts, Kopenhagen). Progression über 12–14 dpt hinaus ist selten. Einige Komplikationen, die mit hoher Myopie verbunden sein können, sind im letzten Kapitel beschrieben. Schulmyopie beschränkt sich dagegen auf ein optisches und kosmetisches Problem. Allerdings kann sich auch aus einer Schulmyopie heraus eine hohe Myopie entwickeln.

Warum Myopie? – Gegenwärtige Daten

Es wären wohl auch in Deutschland nur wenige Personen myop, wenn wir, wie viele unserer Vorfahren, die Zeit hauptsächlich im Freien verbracht hätten. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass Naturvölker die Myopie kaum kennen (und wenn, lag sie von Geburt an vor), sowie dadurch, dass es über viele Studien (Übersichtsartikel [23]) eine Korrelation zwischen Myopiehäufigkeit und „Verstädterung und Ausbildung“ gibt. Schließlich zeigen neue Daten, dass häufiger Aufenthalt im Freien mit weniger Myopie einhergeht. Die Myopie hat sich während der Industrialisierung schnell entwickelt, wie dies vor 11 Jahren in Asien beobachtet werden konnte: Man beobachtete eine Verdoppelung der Myopie ($< -0,25$ dpt) bei 8-jährigen Kindern in Taiwan zwischen 1990 und 2000. In diesen Ländern beginnt die Schule in deutliche jüngerem Alter als in den westlichen Industrienationen und die Ausbildung ist sehr kompetitiv. Welche visuellen Reize allerdings bei der „Verstädterung und Ausbildung“ genau für die Myopieentstehung verantwortlich sind, ist nicht so klar. Sicher ist nur, dass es nicht „den“ Myopiefaktor gibt, sondern dass viele Details bestimmen, ob jemand myop wird: Aufenthalt im Freien, Helligkeit, Naharbeit & Lesen & Computer, Sehentfernung, und eventuell auch Bewegung und Ernährung. Darüber hinaus gibt es eine starke genetische Prädisposition, wie die hohe Vererbbarkeit der Myopie von den Eltern auf die Kinder zeigt (typische Daten aus den USA: beide Eltern myop: 60% Wahrscheinlichkeit, ein Elternteil myop 30%, kein Elternteil myop: 10%). Es gibt eine hohe Korrelation der Myopie bei Zwillingen (etwa 90% bei eineiigen und 50% bei zweieiigen Zwillingen). Aber ebenso, wie es nicht „den“ Umweltfaktor gibt, gibt es auch nicht „das“ Myopie-Gen. Es wurden bereits mindestens 30 Gene gefunden, die in einer bestimmten Konfiguration die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Myopie stärken. In den meisten Studien wurde der Zusammenhang mit hoher Myopie untersucht. Dabei bewirkt jeder dieser Kandidaten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von nur wenigen Prozent. Ein Problem ist, dass Gene, die in einer Studie in einer Population als „Myopiegene“ erkannt wurden, oft in anderen Studien und anderen Populationen nicht bestätigt werden konnten. Insofern war es ein großer Fortschritt, als 2010 zwei große multizentrische Studien jeweils ein Gen fanden, und dies in mehreren Populationen bestätigen konnten – interessanterweise lagen beide in den zwei Studien gefundenen Gene nahe beieinander auf Chromosom 15. Diese Studien wurden dann auch hochrangig in *Nature Genetics* veröffentlicht [14, 31].

Kürzlich wurde gezeigt, dass man Hühner in nur zwei Generationen so züchten kann, dass sie sehr viel kurzsichtiger werden als eine Vergleichsgruppe, die auf wenig Myopie selektio-

niert worden war (☉ **Abb. 2** [5]). Insgesamt muss man Myopie in der Komplexität mit anderen multigenen, multifaktoriellen Erkrankungen vergleichen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, oder neurodegenerative Erkrankungen.

Kann man die Myopie bei einem Kind vorhersagen?

Zadnik et al. (ARVO 2011, #2712) bestimmten die zyktoplegische Refraktion bei 1999 Kindern im Alter von 6 Jahren sowie die Myopie der Eltern, Dauer und Sehentfernung der Naharbeit, Dauer von Sport und Aufenthalt im Freien, Achsenlänge, AC/A-Verhältnis, relative periphere Refraktion, Akkommodationsfehler und den Astigmatismus. Auf der Basis dieser Daten wurde versucht, die Myopie im Alter von 15 Jahren vorherzusagen (Myopie wurde definiert als sphärisches Äquivalent – 0,75 dpt oder negativer). Die beste Vorhersage ergab sich, wenn Akkommodations-/Konvergenz-Verhältnis, Achsenlänge, Hornhautbrechkraft, Astigmatismus und sphärisches Äquivalent berücksichtigt wurden. Wie bereits vor 13 Jahren von der gleichen Gruppe beschrieben, war aber der letzte Faktor besonders wichtig. Die Aussage kann auch vereinfacht werden: Wenn Kinder im Alter von 8 Jahren weitsichtiger waren als 0,75 dpt (sphärisches Äquivalent), hatten sie nur eine 2%ige Wahrscheinlichkeit, jemals kurzsichtig zu werden. Wenn sie aber weniger als 0,5 dpt weitsichtig waren, bestand jedoch eine Wahrscheinlichkeit von ca. 30% – die Refraktion im Alter von 8 Jahren hat also eine gute Vorhersagekraft.

Biologische Mechanismen der Myopieentstehung

Seit 1977 bei Affen und 1978 bei Hühnern gezeigt wurde, dass ein scharfes Bild auf der Netzhaut Voraussetzung für eine normale Refraktionsentwicklung ist, weiß man, dass Myopie nicht (nur) genetisch bestimmt sein kann. 1988 wurde dann bei Hühnern gefunden [27], dass das Auge in seiner Länge der Ebene der besten Bildschärfe „hinterherwächst“. Setzt man eine Sammellinse (Plusglas) vor das wachsende Auge, so verschiebt sich die Schärfenebene nach vorn, und das Augenlängenwachstum wird gehemmt. Setzt man dagegen eine Streulinse (Minusglas) vor das Auge, so liegt die Schärfenebene mehr hinter der Netzhaut und das Auge wächst schneller in die Länge. Diese Beobachtung wurde 1995 auch an Affen bestätigt [13]. Viele experimentelle Ergebnisse haben inzwischen gezeigt, dass diese Wachstumssteuerung weitgehend durch die Netzhaut erfolgt, ohne dass das Gehirn erforderlich wäre. Man kann durch halbe Linsen auch Myopie oder Hyperopie in nur einer Augenhälfte erzeugen, was bestätigt, dass die Netzhaut das Wachstum der darunterliegenden Sklera steuert. Inzwischen wurden auch Zellen in der Netzhaut identifiziert, die die Information über die Richtung des erforderlichen Wachstumssignals zur Verfügung haben.

Nach diesen Erkenntnissen schien das Rätsel der Myopie gelöst – anscheinend liegt bei Kindern die Schärfenebene unter bestimmten Bedingungen hinter der Netzhaut, sodass wachstumsstimulierende Signale an die Sklera weitergeleitet werden. Leider ist es aber bis heute nicht gelungen, herauszufinden, warum und wann diese Situation auftritt. Lange Zeit wurde angenommen, dass unzureichende Akkommodation („lag of accommodation“) beim Lesen diese Situation erzeugt. Neue Messungen des Akkommodationsfehlers und Vergleich mit der

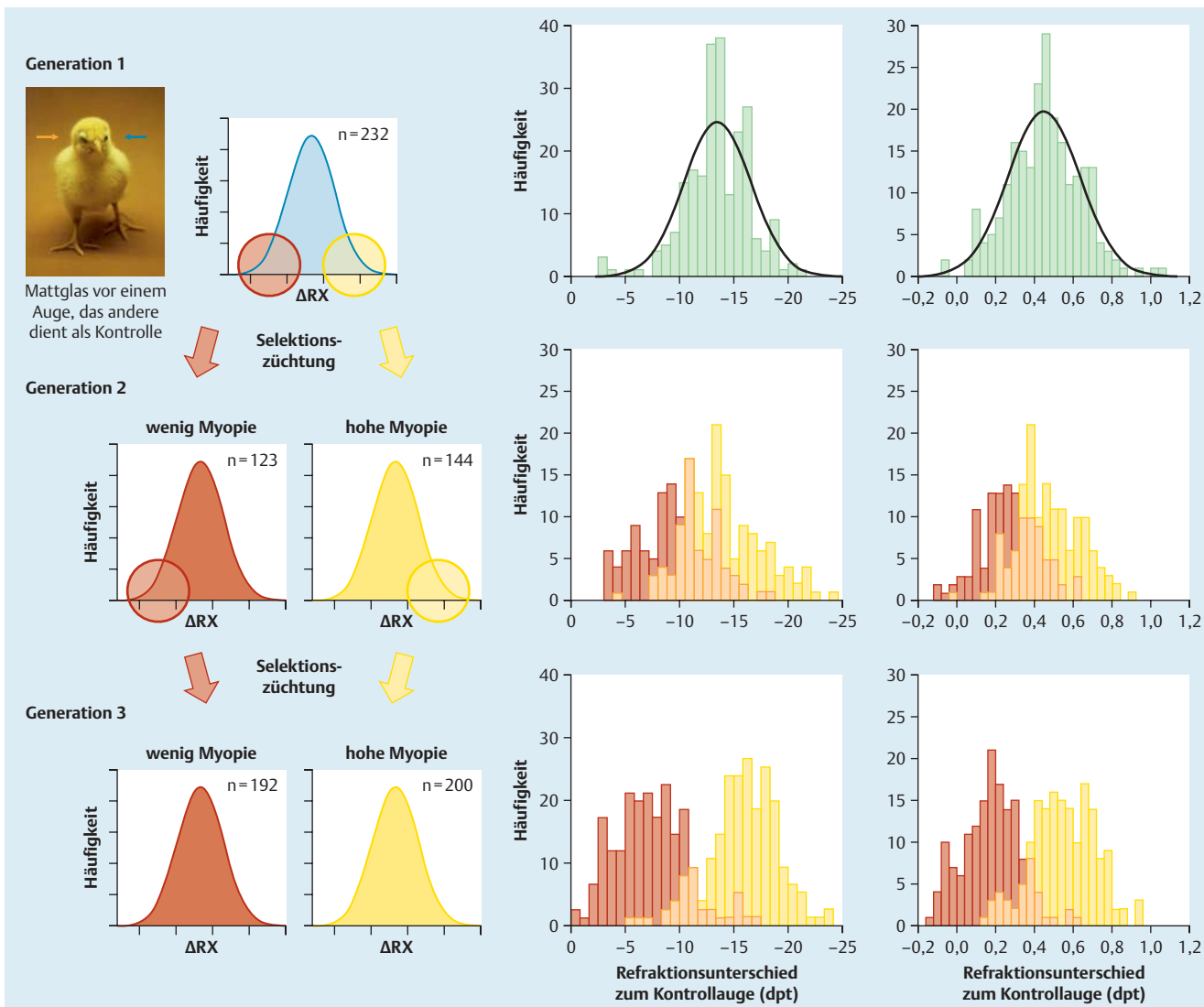


Abb. 2 Selektionszüchtung von Hühnern für geringe (rosa) und hohe Myopie (gelb). Von einer Ausgangspopulation von 232 Tieren wurden nur diejenigen weitergezüchtet, die bei Behandlung mit Mattgläsern entweder wenig oder stark kurzsichtig wurden. Bereits nach zwei Generationen lagen die mittleren Refraktionen der zwei Gruppen etwa 10 Dioptrien auseinander,

obwohl sie die gleiche Behandlung mit Mattgläsern erhalten hatten (nach [5]). Die kontinuierliche Verschiebung der Verteilungen von einer Generation zur nächsten (sowohl in der Refraktion als auch in der Achsenlänge, rechts) spricht für eine multigene Kontrolle der Myopie.

Myopieprogression zeigten aber keinen eindeutigen Zusammenhang [4]. Dennoch finden sich viele Daten in der Literatur, die z.T. überzeugend den Zusammenhang von Naharbeit und Myopie belegen (Übersichtsartikel [23]) und die auch zu bemerkenswerten Bemühungen führen, den Leseabstand bei Kindern zu kontrollieren.

Earl Smith und seine Mitarbeiter in Houston zeigten 2005, dass Affen auch kurzsichtig gemacht werden konnten, wenn nur die Peripherie des Gesichtsfelds defokussiert wurde, während die Fovea normale Seherfahrung hatte. Dies wurde erreicht durch Vorsetzen von Linsen oder Mattgläsern, die in der Mitte ein Loch hatten. Obwohl die Sehschärfe bekanntermaßen in der Peripherie gering ist, scheint sie sehr wichtig bei der Steuerung des Augenlängenwachstums zu sein. Im Gegensatz zur Akkommodation, die hauptsächlich durch die Fovea gesteuert wird, wird anscheinend die Emmetropisierung trotz Fovea hauptsächlich durch die periphere Retina gesteuert.

Neue Möglichkeiten, die Myopieprogression zu beeinflussen

Optisch

Ausgehend von der Beobachtung, dass hauptsächlich die periphere Netzhaut das Augenlängenwachstum steuert, wurden neue Brillenglastypen entwickelt und patentiert, mit deren Hilfe man die Abbildung auf der Fovea optisch korrigieren kann, die Peripherie aber etwas kurzsichtig belässt („anti-myopic spectacle lenses, AMSPL“). Man würde damit geringeres Augenlängenwachstum erwarten, da die Schärfenebene der Abbildung in der Peripherie vor der Netzhaut liegt und die Netzhaut entsprechend ein wachstumshemmendes Signal erzeugen sollte. In China wurden dazu inzwischen Studien bei Kindern durchgeführt. Die Myopieprogression wurde verglichen mit normalen Einstärken-Brillenkorrekturen und mit den neuen AMSPL. Die Unterschiede waren nach einem Jahr

nicht sehr groß, aber eine schwache Hemmwirkung war nachweisbar. Sie war ähnlich groß wie in einer früheren umfangreichen multizentrischen Studie in Amerika (die COMET-Studie [11]), bei der die Myopieprogression bei 235 Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit Gleitsichtbrillen (Addition +2,0 dpt) und 234 Kindern mit Einstärkengläsern verglichen wurde. Gleitsichtgläser wurden gewählt, um die Akkommodationsgenauigkeit zu verbessern, da man zu diesem Zeitpunkt annahm, dass der „lag of accommodation“ (s.o.) für die Myopieentwicklung verantwortlich war. Nach einem Jahr wurde eine um etwa 0,2 dpt (–20%) geringere Progression bei den Kindern mit Gleitsichtgläsern beobachtet – ein kleiner Effekt, aber hochsignifikant ($p < 0,0002$ bei Betrachtung der Achsenlängen). Warum die Wirkung der Brillen in beiden Studien so gering war, kann aber eventuell erklärt werden. Bei der COMET-Studie konnte nie sichergestellt werden, dass die Kinder wirklich den Nahzusatz zum Lesen verwendeten. Es ist wahrscheinlicher, dass sie beim Lesen durch den oberen Brillenglasteil schauten, und dafür lieber akkommodierten. In diesem Falle würde der Pluszusatz den oberen Netzhautbereich etwas myop belassen, und der resultierende schwache Hemmeffekt der Gleitsichtbrillen auf die Myopie könnte mit einem Hemmsignal aus der oberen Retina erklärt werden. Im Falle der neuen AMSPL, die außerhalb der Fovea in alle Richtungen eine leicht myope Refraktion belässt, würde man einen besseren Effekt erwarten. Warum dennoch der Effekt nicht groß war, könnte damit erklärt werden, dass die periphere Refraktion beim Menschen sehr variabel ist [33]. Ein einheitlicher AMSPL-Linsentyp würde deshalb bei einem Kind, das in der Peripherie nur wenig von der Emmetropie abweicht, die gewünschte leichte Myopie erzeugen, bei einem anderen aber, das in der Peripherie mehr hyperop ist (eine eher typische Situation [34]), nicht genügend Wirkung haben. In Zukunft sollen diese Linsen deshalb individualisiert werden. Dazu ist individuelle Refraktionsbestimmung in der Peripherie nötig. Geräte hierzu werden derzeit entwickelt [18, 34]. Bereits jetzt wird in Asien ein einheitlicher AMSPL-Linsentyp vermarktet (hergestellt von ZeissVision, koordiniert durch das „Brian Holden Vision Institute“, Australien). Es ist zu erwarten, dass hier noch Raum für erhebliche Verbesserungen besteht, sodass man dann durch solche Brillengläser eventuell eine Halbierung der Myopieprogression erreichen kann.

Es ist bemerkenswert, dass die vielen Versuche, die Myopieprogression durch optische Tricks zu verlangsamen, sehr unterschiedlichen Erfolg hatten. Nach einigen, z.T. statistisch nicht optimalen älteren Studien wurde 1999 die erste neuere erfolgreiche Studie mit Gleitsichtgläsern aus Hong Kong veröffentlicht [21]. Dabei wurde eine sehr gute Wirkung der Gleitsichtgläser beobachtet, mit einer Hemmung der Progression um etwa 50%. Leung & Brown [21] hatten für ihre Studie Kinder ausgewählt, die eine Progression von mindestens 0,4 dpt pro Jahr hatten. Cheng et al. [6] schlossen daraus, dass die Progressionsrate ein wichtiges Selektionskriterium ist. Sie führten daraufhin eine ähnliche Studie mit 135 Kindern im Alter von 10 Jahren durch, die eine Progression von mindestens 0,5 dpt/Jahr hatten. Es kamen Zweistärkengläser (+1,5 dpt Addition) zum Einsatz. Die Myopieprogression über zwei Jahre wurde um etwa 40% gehemmt, das Augenlängenwachstum um 36%. Zusammenfassend kann geschlossen werden, dass Gleitsicht- oder Bifokalgläser durchaus wirksam sein können, aber eher sinnvoll sind, wenn die Progression hoch ist ($> 0,4$ dpt/Jahr).

Es gab in den letzten Jahren noch viele andere Versuche, die Myopieprogression durch optische Tricks zu verlangsamen. Sie können hier nicht alle genannt werden. Ein Beispiel waren Versuche mit bifokalen Kontaktlinsen, die eine zweite Schärfebene bei +2 dpt erzeugten (IMC 2010, S.63) [1, 26]. Diese Linsen wurden von 40 Kindern zwischen 11 und 14 Jahren einseitig getragen, das andere Auge trug eine konventionelle Einstärkenkontaktlinse. Nach 10 Monaten wurden die Linsen getauscht. Im Auge mit der bifokalen Kontaktlinse wurde eine Hemmung der Myopieprogression um etwa 50% beobachtet. Diese Hemmung war auch in der Achsenlänge sichtbar. Obwohl das Prinzip der AMSPL als auch der bifokalen Kontaktlinse wurden patentiert.

Schließlich bleibt die Frage der Unter- versus Vollkorrektur. Die Schlussfolgerungen zu diesem Thema in der Literatur sind sehr heterogen. Chung et al. [7] haben bei asiatischen Kindern mit einer hohen Progressionsrate (0,5 dpt/Jahr) gefunden, dass sich die Myopie bei 0,75 dpt Unterkorrektur um etwa 25% schneller entwickelt als bei Vollkorrektur, während Tokoro vor vielen Jahren (1965) in Japan das Gegenteil festgestellt hat. Eine Studie von Phillips [26] zeigte, dass bei einseitiger Unterkorrektur das betroffene Auge weniger in die Länge wuchs als das vollkorrigierte. Phillips zeigte auch, dass die Akkommodation stets durch das vollständig korrigierte Auge gesteuert wurde, und das unterkorrigierte Auge somit für alle Sehentfernungen etwas myop defokussiert war – eine Bedingung, bei der das Augenlängenwachstum anscheinend sehr wirksam gehemmt wurde. Die Frage, wie die Akkommodation auf die Unterkorrektur reagiert, ist hier anscheinend sehr wichtig. Wenn Kurzsichtige mit Unterkorrektur viel Naharbeit ausführen, gibt es wahrscheinlich nur wenig Änderungen in der Bildschärfe. Eventuell wird der Akkommodationsfehler („lag of accommodation“) geringer [28]. Beim Sehen in die Ferne bewirkt die Unterkorrektur einen leicht myopen Refraktionsfehler. Wenn man den Experimenten bei Hühnern und Affen folgt, müssten diese Situationen das Augenwachstum eher hemmen als beschleunigen. Diese widersprüchliche Situation ist nicht abschließend geklärt. Es fehlt eine Studie, bei der die Myopieentwicklung jeweils direkt nach Verschreibung einer neuen Brille dokumentiert wurde – wird sie langsamer oder schneller? Obwohl Chung et al. [7] von Unterkorrektur abraten, scheint diese Schlussfolgerung nicht abschließend belegt.

Aufenthalt im Freien und Licht

2007 beschrieben Jones et al. [20], dass die Myopiehäufigkeit bei Kindern in der Orinda-Studie in Kalifornien mit der Anzahl der Stunden im Freien zusammenhängt: je mehr Stunden im Freien, desto weniger Kurzsichtigkeit, und je mehr kurzsichtige Eltern, desto mehr Kurzsichtigkeit. Dieser Sachverhalt ist in **Abb. 3** dargestellt.

Die hemmende Wirkung des Aufenthalts im Freien auf die Myopie wurde in mehreren anderen Studien bestätigt. Es wurde vermutet, dass die Sehentfernung im Freien oder die für große Sehabstände typische homogene Fokussierung des Bildes über die gesamte Netzhaut die Ursache seien. Es wurde auch angenommen, dass die physische Aktivität im Freien wichtig sei. Eine dieser Studien zeigte aber auch, dass Sport in der Halle keine hemmende Wirkung auf die Myopie hatte. Weiterhin wurde gezeigt, dass die positive Wirkung des Aufenthalts im Freien nicht darin bestand, dass draußen gewöhnlich keine Naharbeit ausgeführt wurde.

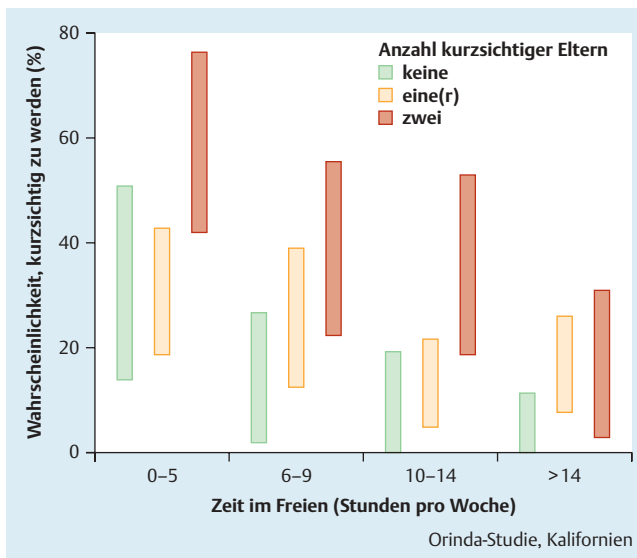


Abb. 3 Kinder in der Orinda-Studie in Kalifornien waren umso weniger kurzsichtig, je länger sie sich im Freien aufhielten. Darüber hinaus hatten sie das höchste Kurzsichtigkeitsrisiko, wenn beide Eltern kurzsichtig waren (rote Balken), und das niedrigste, wenn kein Elternteil kurzsichtig war (grüne Balken; nach Jones et al. [20]).

Regan Ashby untersuchte 2010 die Wirkung des Aufenthalts im Freien auf die Myopieentwicklung am Modell des Huhns. Es zeigte sich, dass auch Hühner im Freien weniger Myopie entwickelten als im Labor, wenn sie mit Streulinsen oder Augenklappen behandelt wurden. Es wurde auch getestet, ob dies vielleicht an erhöhte physischer Aktivität der Tiere im Freien liegen könnte. Da dies widerlegt werden konnte, blieb die Helligkeit im Freien als wesentlicher Unterschied. Es wurden sehr helle Quarzlampen eingesetzt (15000 lux), die ein der Sonne sehr ähnliches Spektrum erzeugten. Sie wurden dann im Labor täglich für 6 Stunden am Tag dazugeschaltet. Damit entwickelte sich die Myopie auch im Labor langsamer. Regan Ashby et al. [2] fand auch, dass Gabe eines Dopaminantagonisten (Spiperon) die positive Wirkung des Lichtes auf die Myopiehemmung aufhob. Offensichtlich ist ein dopamingesteuerter Prozess beteiligt. Bereits vor 20 Jahren wurde von mehreren Autoren gezeigt, dass bei Erzeugung von experimenteller Myopie bei Hühnern und Affen der Dopaminspiegel in der Retina und die Dopaminfreisetzung abfallen.

Die Experimente mit hellem Licht bei Hühnern wurden inzwischen sehr erfolgreich an Affen wiederholt (Smith, ARVO 2011, #3922). Hier war die Wirkung des Lichtes sogar noch stärker. In hellem Licht, ca. 15000 lux, 6 Stunden am Tag, entwickelten 6 von 8 Affen sogar Weitsichtigkeit statt Kurzsichtigkeit, wenn sie mit Mattgläsern behandelt wurden. Gleichzeitig wurde eine Studie in Guangzhou, China, durchgeführt (ARVO 2011, # 3057). Von 1789 Kindern, im Mittel 6,6 Jahre alt, wurden 889 täglich eine Stunde zusätzlich ins Freie geschickt. Nach einem Jahr war diese Gruppe 0,09 dpt weniger kurzsichtig (Progression 0,25 dpt versus 0,34 dpt in der Kontrollgruppe). Entsprechend waren die Augen nur um 0,29 mm in die Länge gewachsen, versus 0,33 mm in der Kontrollgruppe. Die Myopieprogression war also durch diese Stunde im Freien um etwa 25% gehemmt worden. Wenn man den geringen Aufwand betrachtet, erscheint diese triviale erscheinende Interventionsmöglichkeit trotz des kleinen Effekts wieder interessant. Eventuell kann man auch durch (zeitweilige)

hellere Beleuchtung im Innenbereich bereits eine Hemmung der Myopieprogression erreichen.

Es ist bekannt, dass der systemische Vitamin-D-Spiegel (sonnen-)lichtabhängig ist. Mutti et al. (ARVO 2011, #2705) zeigten, dass kurzsichtige Jugendliche tatsächlich einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Spiegel hatten. Dagegen wurde durch Verfütterung eines Vitamin-D3-Zusatzes bei Tupeias keine Verringerung der experimentell induzierten Myopie erreicht (Siegwart et al. ARVO 2011, #6298).

Pharmakologisch

Hier kann man zwischen zwei Angriffspunkten unterscheiden: 1. Beeinflussung der Bildverarbeitung und Signalerzeugung in der Netzhaut, 2. Beeinflussung des Stoffwechsels in der Sklera, sodass eine bessere mechanische Stabilität und weniger Wachstum erreicht werden.

Die bisher wirksamste Substanz gegen Myopie ist Atropin, ein unspezifischer muskarinischer Antagonist. Atropin ist sowohl in Tiermodellen als auch bei Kindern, zumindest im ersten Jahr der täglichen Anwendung, sehr wirksam. In den ersten drei Monaten kann Atropin das Augenlängenwachstum sogar umkehren [29, 30], wird aber im dritten Jahr weniger wirksam. Atropin wird in Taiwan dennoch routinemäßig verwendet. Atropin wirkt auf die Bildverarbeitung in der Netzhaut (höhere Kontrastempfindlichkeit gemessen bei Hühnern), aber auch auf den Stoffwechsel der Sklera direkt. Es bindet an alle fünf muskarinischen Rezeptoren. Viele Experimente mit spezifischeren Antagonisten wurden durchgeführt, um herauszufinden, ob eventuell nur einer der 5 Rezeptortypen die Augenwachstumssteuerung übernimmt und man damit die störenden Wirkungen von Atropin auf die Pupille und Akkommodation ausblenden könnte. Leider wurde die beste Wirkung nur dann erreicht, wenn die getesteten Antagonisten auch eher unspezifisch waren. Eine dieser Substanzen, Pirenzipin, schaffte es immerhin in eine Phase-II-Studie, konnte aber dann wegen abnehmender Wirkung im zweiten Jahr und den enormen Studienkosten nicht in Phase III überführt werden. Eine Übersicht über die bisher untersuchten Targets und Pharmaka kann aus Platzgründen hier nicht gegeben werden. Ganesan und Wildsoet [9] haben kürzlich einen detaillierten Übersichtsartikel über die Möglichkeiten der pharmakologischen Hemmung der Myopie geschrieben (2010).

Verbesserung der mechanischen Stabilität der Sklera wäre ebenfalls von hohem Interesse, da dieser Zugang auch bei hoher Myopie einsetzbar wäre (die wohl nicht durch Verarbeitung des Bildes auf der Netzhaut gesteuert wird). Kürzlich wurde gezeigt, dass Gabe des Enzymhemmers (TIMP-2) Erfolg versprechend sein könnte. TIMP-2 hemmt Metalloproteinasen (MMP), die ihrerseits wiederum die Stützelemente der Sklera, die Kollagenfasern, abbauen. Durch die Hemmung der MMPs konnte der Kollagenabbau und damit die Myopieprogression zumindest beim Modell des Tupeias verlangsamt werden (Liu et al. ARVO 2011, # 6307). Klaus Trier und Kollegen untersuchen den nicht selektiven Adenosin-Antagonisten 7-Methylxanthin (7-MX), der beim Kaninchen den Kollagengehalt und die Dicke der Kollagenfasern der Sklera erhöhen konnte. Außer der Demonstration, dass 7-MX bei Meerschweinchen die Deprivationsmyopie verringern kann, wurden auch Studien mit 103 Kindern durchgeführt (Placebo: 29, 7-MX: 81). Bei täglicher systemischer Gabe von 400 mg/Tag wurde eine Verringerung der Myopieprogression um etwa 15% beobachtet (Trier, IMC 2010, S. 80). Ein Patent liegt vor, aber die Behandlung ist

bisher nicht verbreitet, eventuell wegen des relativ kleinen Effekts. McBrien & Gentle (IMC 2010, S.30) stellen fest, dass „transforming growth factor-beta“ (Tgf- β) aufgrund seiner zentralen Rolle im Sklerastoffwechsel der beste Kandidat für eine pharmakologische Intervention der Sklera sei.

Da gerade bei hoher Myopie nur wenige Möglichkeiten zur Verfügung stehen, die Progression zu hemmen, scheinen pharmakologische Zugänge, die Stabilität der Sklera zu verbessern, besonders interessant und sollten mehr untersucht werden.

Hohe und pathologische Myopie

Mit zunehmender Myopie wird die Choroidea (Aderhaut) auch bei ansonsten augengesunden japanischen Probanden dünner, wenn auch die Korrelation hier nur schwach ist ($p < 0,05$ für die Achsenlänge bei 86 Augen; Dicke der Aderhaut von $373 \mu\text{m}$ bei Emmetropie; Abnahme um jeweils $9,3 \mu\text{m}$ pro Dioptrie Kurzsichtigkeit [16]). Weiterhin nimmt die Aderhautdicke mit dem Alter ab ($-4,16 \mu\text{m}/\text{Jahr}$).

Dickenänderungen der Choroidea treten aber zumindest nicht ausschließlich als Folge passiver Dehnung der Sklera bei Myopie auf. Sie können Wachstumsänderungen der Sklera auch vorausgehen (Übersichtsartikel über die Funktionen der Choroidea [24]). Induziert man nämlich Myopie bei einem Tiermodell durch Aufsetzen von Mattgläsern oder Streulinsen, so wird die Choroida kurzfristig dünner (innerhalb weniger Stunden), bevor sich das Wachstum der Sklera verändert, bei Induktion von Weitsichtigkeit durch Tragen von Sammellinsen wird sie dagegen erhebliche dicker (Faktor drei beim Huhn, entsprechend 7 dpt Myopieabnahme).

Bei hohen Myopien hat die Seherfahrung keinen Einfluss mehr auf die Progression. Die (visuelle) Augenwachstumssteuerung scheint anscheinend außerhalb des Regelbereichs zu liegen. Die größte Herausforderung bei der pathologischen Myopie besteht nicht in der Notwendigkeit hoher optischer Korrekturen, sondern in der Behandlung der degenerativen Veränderungen, die mit der Verlängerung des Augapfels einhergehen können. Allerdings nimmt die Häufigkeit degenerativer Prozesse bei hoher Myopie nicht strikt mit der Achsenlänge des Auges zu [8] – es gibt auch sehr lange Augen ohne degenerative Änderungen des Fundus. Typisch sind der Conus temporalis („myopic crescent“), eine weiße Sichel temporal von der Papille, die dadurch entsteht, dass man durch die Retina direkt auf die Sklera schauen kann, weil die Aderhaut abgerückt ist. Außerdem entsteht eine allgemeine Pigmentarmut und Atrophie der Aderhaut. Bei etwa 40% der hochmyopen Augen (327 von 806 in einer japanischen Studie von 2010 [12]) entwickelte sich eine progressive Makulopathie innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12,7 Jahren. Bei Goldschmidt und Fledelius [10] waren es 47% (17 von 36) über einen Zeitraum von über 50 Jahren. Im Bereich der Makula und quer über den Fundus entstehen bei etwa 4% [25] der hochmyopen Patienten „Lacksprünge“ (= Risse in der Bruch'schen Membran und Durchbrüche durch das Pigmentepithel, engl. „Lacquer cracks“), die sich bei etwa der Hälfte dieser Patienten weiterentwickeln und eine unvorteilhafte Prognose darstellen, da sie das Einwachsen chorioidaler Gefäßschlingen begünstigen. Blutungen aus den Aderhautgefäßen setzen die Sehschärfe stark herab, und die zentrale Netzhaut wird züstört (pigmentierte Narbe: Fuchs-Fleck). Bei pathologischer Myopie wächst das Risiko von „myoper chorioidaler Neovaskularisierung“ (mCNV). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch

die Aderhautatrophie eine Hypoxie (Sauerstoffmangel) entsteht und dass das retinale Pigmentepithel (RPE) auf den oxidativen Stress mit der Bildung vaskulärer Wachstumsfaktoren reagiert wie VEGF [22]. Zumindest spielt VEGF eine wichtige Rolle bei der CNV. Es induziert die Proliferation von Endothelzellen und erhöht die Permeabilität retinaler Blutgefäße sowie das Auswachsen von Blutgefäßen in den subretinalen Raum, sodass die Photorezeptoren abgehoben werden und degenerieren. Patienten mit CNV aufgrund hoher Myopie haben eine schlechte Langzeitprognose: Etwa 90% besitzen nur noch eine Sehschärfe von 0,1 nach 5–10 Jahren. Es wurde versucht, die Risikofaktoren für CNV bei pathologischer Myopie zu definieren [15]: Augeninnendruck, Achsenlänge des Auges, Refraktionsfehler und Status der chorioretinalen Degeneration zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten der CNV. Lacksprünge („lacquer cracks“) waren dagegen signifikant korreliert ($p < 0,05$) sowie die Dicke der Aderhaut im Bereich der Fovea und im Bereich 1,5 mm darunter ($p < 0,01$). Auch war das nasalwärts gelegene hintere Staphylom (eine Aussackung der Sklera, gemessen relativ zur Fovea) bei Augen mit CNV signifikant tiefer ($p < 0,05$). Besonders dünne Aderhäute scheinen also ein Risikofaktor für myope CNV darzustellen.

Behandlungsmöglichkeiten

Während bis heute noch keine voll befriedigende Möglichkeit gefunden wurde, wie die Expansion des Augapfels bei hoher Myopie gehemmt werden könnte, können die Folgeschäden in Retina, Pigmentepithel und Aderhaut therapiert werden. Eine Reihe neuer Studien hat gezeigt, dass mit einer anti-VEGF-Therapie bei CNV eine deutliche Verlangsamung des Sehschärfeverlusts erreicht werden kann. Dies kann in der Anwendung von Ranibizumab bestehen (ein monoklonaler Antikörper, der alle Subtypen von VEGF-A hemmt und schnell wirkt), oder von Bevacizumab (= Avastin), ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, jedoch mit geringerer Affinität und längerer Wirkdauer. In beiden Fällen ist jedoch die Notwendigkeit mehrmaliger intravitrealer Injektionen unvorteilhaft, und die Langzeitwirkung ist noch nicht dokumentiert.

Die naheliegendste Intervention bestünde jedoch in der mechanischen Stabilisierung der Sklera, die aufgrund einer genetisch bestimmten Prädisposition dem Augeninnendruck bei hoher Myopie nicht genug Widerstand entgegenzusetzen scheint. Um der Augenlängenzunahme entgegenzuwirken, fixierten Ward et al. [36] ein 10–12 mm breites und 70–80 mm langes bandförmiges Sklerastück, entnommen von Spenderaugen, über den hinteren Sklerapol, temporal des Sehnervs („scleral buckling“). Die Gewebstücke wurden an der Sklera des myopen Auges oben und unten durch Nähte fixiert, nicht jedoch am hinteren Teil des Bulbus. Bei 59 Augen mit einer Länge zwischen 27,8 und 34,6 mm (Myopie zwischen –9 und –22 dpt) wurde eine Stabilisierung der Achsenlänge über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahre erreicht, während die Achsenlänge bei der Kontrollgruppe von 26 Patienten weiter zunahm ($p < 0,05$). Außer einer zeitweiligen Erhöhung des Augeninnendrucks, kleineren Blutungen aus der Aderhaut, und zeitweiligen Einschränkungen der Abduktion wurden keine Probleme beobachtet. Die Wirkung dieser Behandlung war variabel. Die mittlere Hemmung des Längenwachstums des Auges betrug etwa 0,8 mm, aber die Standardabweichung war ebenso groß. Die Anzahl der Patienten, die zur Langzeitbeobachtung zur Verfügung stand, nahm von 59 versus 26 auf 14 versus 8 ab. Die mittlere Sehschärfe der operierten Patien-

ten blieb im Mittel unverändert. Der Abfall der Sehschärfe bei unbehandelten Patienten war über den Zeitraum allerdings nur etwa 0,1, und dieser Abfall war wegen der hohen Varianz nicht signifikant.

Alternativ wurde versucht, durch Riboflavin-Behandlung, kombiniert mit UVA-Bestrahlung, die Vernetzung der skleralen Kollagenfasern zu stärken (Iomdina et al. IMC 2010, S.32). Schließlich testeten Su et al. [32] Streifen von poly(2-hydroxyethyl) (pHEMA) und ein in-situ polymerisierendes Gel (poly[vinyl-pyrrolidon], [PVP]) am Modell des Huhns. Während keine Entzündungen oder andere ungünstige Nebenwirkungen beobachtet wurden, wurden das Längenwachstum des Auges beim Vorsetzen von Streulinsen nicht gehemmt. Diese Möglichkeiten wurden bis jetzt noch nicht am Menschen erprobt.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Ernst Goldschmidt, Kopenhagen, für Überlassung von Daten und für seine Kommentare zu einer früheren Version des Manuskripts. Das Manuskript wurde angefertigt auf Anfrage von Herrn Prof. Dr. med. H. Helbig, Regensburg.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Anstice NS, Phillips JR. Effect of Dual-Focus Soft Contact Lens Wear on Axial Myopia Progression in Children. *Ophthalmology* 26. Jan 2011: [Epub ahead of print]
- 2 Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F. The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5348–5354
- 3 Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5247–5253
- 4 Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO et al. Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Res* 2011; 51: 1039–1046
- 5 Chen YP, Hocking PM, Wang L et al. Selective breeding for susceptibility to myopia reveals a gene-environment interaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24. Mar 2011: . [Epub ahead of print]
- 6 Cheng D, Schmid KL, Woo GC et al. Randomized trial of effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopic progression: two-year results. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 12–19
- 7 Chung K, Mohidin N, O'Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 2002; 42: 2555–2559
- 8 Curting BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am J Ophthalmol* 1971; 1: 42–53
- 9 Ganesan P, Wildsoet CF. Pharmaceutical intervention for myopia control. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5: 759–787
- 10 Goldschmidt E, Fledelius HC. Clinical features in high myopia. A Danish cohort study of high myopia cases followed from age 14 to age 60. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 97–98
- 11 Gwiazda J, Hyman L, Hussein M et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1492–1500
- 12 Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1595–1611
- 13 Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nat Med* 1995; 1: 761–765
- 14 Hysi PG, Young TL, Mackey DA et al. A genome-wide association study for myopia and refractive error identifies a susceptibility locus at 15q25. *Nat Genet* 2010; 42: 902–905
- 15 Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T et al. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3721–3725
- 16 Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T et al. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2173–2176
- 17 Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E. Prevalence of myopia in Danish conscripts. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 165–167
- 18 Jaeken B, Lundström L, Artal P. Fast scanning peripheral wave-front sensor for the human eye. *Opt Express* 2011; 19: 7903–7913
- 19 Jobke S, Kasten E, Vorwerk C. The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 601–607
- 20 Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3524–3532
- 21 Leung JT, Brown B. Progression of myopia in Hong Kong Chinese schoolchildren is slowed by wearing progressive lenses. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 346–354
- 22 McLeod DS, Grebe R, Bhutto I et al. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4982–4991
- 23 Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 1–38; Review
- 24 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 144–168; Review
- 25 Ohno-Matsui K, Tokoro T. The progression of lacquer cracks in pathologic myopia. *Retina* 1996; 16: 29–37
- 26 Phillips JR. Monovision slows juvenile myopia progression unilaterally. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1196–1200
- 27 Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res* 1988; 28: 639–657
- 28 Seidemann A, Schaeffel F. An evaluation of the lag of accommodation using photorefractometry. *Vision Res* 2003; 43: 419–430
- 29 Shih YF, Chen CH, Chou AC et al. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15: 85–90
- 30 Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ et al. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 233–236
- 31 Solouki AM, Verhoeven VJ, van Duijn CM et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14. *Nat Genet* 2010; 42: 897–901
- 32 Su J, Iomdina E, Tarutta E et al. Effects of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) and poly(vinyl-pyrrolidone) hydrogel implants on myopic and normal chick sclera. *Exp Eye Res* 2009; 88: 445–457
- 33 Tabernero J, Ohlendorf A, Fischer MD et al. Peripheral refraction profiles in subjects with low foveal refractive errors. *Optom Vis Sci* 2011; 88: E388–E394
- 34 Tabernero J, Vazquez D, Seidemann A et al. Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. *Vision Res* 2009; 49: 2176–2186
- 35 Vitale S, Sperduto RD, Ferris3rd FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1632–1639
- 36 Ward B, Tarutta EP, Mayer MJ. The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia. *Eye* 2009; 23: 2169–2174