

Der Ophthalmologe

Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

**Elektronischer Sonderdruck für
F. Schaeffel**

Ein Service von Springer Medizin

Ophthalmologe 2012 · 109:738–748 · DOI 10.1007/s00347-011-2497-4

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

F. Schaeffel

Klinische Risikofaktoren der Myopieprogression

Klinische Risikofaktoren der Myopieprogression

In den letzten 15 Jahren habe sich enorme Datensätze über die Häufigkeit der Myopie in verschiedenen Ländern, bei verschiedenen ethnologischen Hintergründen, und in verschiedenen Altersgruppen angehäuft (s. [33] und [31]). Die deutliche Zunahme der Myopie vor allem in der letzten Dekade des letzten Jahrtausends in Asien, einigen Ländern Europas und in den USA kann nicht auf genetische Faktoren zurückgeführt werden, sondern nur auf Umweltfaktoren, insbesondere auf Änderungen der Seherfahrung, die mit „Urbanisierung und Industrialisierung“ einhergeht.

In den USA nahm die Myopie z. B. von 1972 bis 2004 von 25 auf 41% zu [48]. In den Städten Asiens, wo die höchste Myopieprävalenz der Welt vorliegt, scheint dagegen ein Maximum erreicht zu sein. Der Prozentsatz myoper Rekruten stieg in Singapur von 79,3% in den Jahren 1996–97 nur noch auf 81,5% im Jahr 2010. Auch in Taiwan, wo 2000 über 50% der Kinder mit 8 Jahren kurzsichtig waren [24], wurde keine weitere Steigerung beobachtet. Bei Schulkindern in Peking sind gegenwärtig 61% der Mädchen und 53% der Jungen myop, bei 1,1% liegt bereits während der Schulzeit eine hohe Myopie <-8 dpt vor (You et al., ARVO 2012 #2300).

In letzter Zeit sind auch Datensätze aus Deutschland verfügbar geworden. Danach liegt die Häufigkeit der Myopie bei Erwachsenen bei 35% (Pfeiffer et al., ARVO 2011 #2506) und bei 41% [20] oder 34,6% (Gutenberg Health Study, $n=9316$; ARVO 2012, #2312).

Nach einer neuen Studie aus England (Logan et al., ARVO 2012, #2311) liegt bei 10,1% der 12- bis 13-Jährigen eine unkorrigierte Myopie vor. Insgesamt waren etwa 30% der Population mit signifikanten Refraktionsfehlern unkorrigiert. Bei 49,0% der Erwachsenen ($n=2487$) wurde Kurzsichtigkeit festgestellt [37]. Im weltweiten Mittel liegt die Myopiehäufigkeit bei etwa 30%. Der Datensatz von Pan et al. [33] aus 22 zufällig ausgewählten Ländern der Welt ergibt einen Mittelwert von 30,3% (Standardabweichung 9,8%). In einigen wenigen Ländern wurde eine Abnahme der Myopiehäufigkeit beschrieben, so in Dänemark, wo nur 13% der Rekruten kurzsichtig sind, sogar weniger als vor 150 Jahren [19]. In Australien liegt die Myopiehäufigkeit mit 15–17% traditionell niedriger als in Europa, in den USA und besonders in den Städten SO-Asiens (Zusammenfassung in [33]).

Neue Daten bestätigen die alte Vermutung, dass auch der ethnologische Hintergrund eine Rolle spielt. In der Sidney Childhood Eye Study (SCES; ARVO 2012, abstract #2307) waren nur 4,4% der Kinder mit europäisch-kaukasischen Hintergrund im Alter von 6,7 Jahren kurzsichtig sind, während 35,1% der ostasiatischen Kinder betroffen waren. Im Alter von 17,3 Jahren blieb dieser Unterschied bestehen (11 vs. 43,9%). Nach der „Baltimore Eye Study“ ist Myopie bei der weißen Bevölkerung etwa ein Drittel häufiger als bei der Farbigen (28,1 vs. 19,4%). Frauen werden im Mittel früher und häufiger kurzsichtig, und erreichen etwas höhere Werte als Männer (Beispiele von Daten in Pan et al. [33]).

Formen der Myopie und Risiken hoher Myopie

Myopie wird traditionell eingeteilt in „Schulmyopie“ (Myopia simplex, oder „late onset myopia“) und „pathologische Myopie“ (Myopia maligna oder Myopia magna, hohe Myopie, „early onset myopia“). Während Myopia simplex höchstwahrscheinlich durch Seherfahrung ausgelöst wird und während der Schulzeit beginnt, entsteht Myopia maligna bereits vor der Schulzeit oder ist bereits bei der Geburt vorhanden. Es wurde ausgeschlossen, dass eine Myopie zu diesem Zeitpunkt durch spezifische Seherfahrung ausgelöst wird [56]. In Einzelfällen kann Schulmyopie auch in pathologische Myopie übergehen. Weiterhin unterscheidet man fortschreitende Myopie („progressing myopia“) und stationäre Myopie („stable myopia“). Pathologische oder hohe Myopie tritt in den USA bei 1,7–2% der gesamten Bevölkerung über 40 Jahren auf und betrifft dort nach Kempen et al. [22] immerhin etwa ein Drittel aller myopen Augen. Hohe Myopie ist besonders häufig in Asien, wo bis zu 5,5% der Bevölkerung betroffen sind [17]. Die Definition hoher oder pathologischer Myopie ist diffus, denn in 40–50% der Fälle sind selbst hohe Myopien mit mehr als -10 dpt gutartig („benigne Myopie“), ohne pathologische Veränderungen im Fundus und bei Erhalt der Sehschärfe mit entsprechender optischer Korrektur. Dennoch erfolgt

Das Manuskript benutzt eine Anzahl Abstracts, eingereicht für die jährliche Tagung der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) in Ft. Lauderdale vom 6.–10. Mai 2012. Abstractnummern sind direkt im Text zitiert.

Tab. 1 Häufigkeit myoper Retinopathien in Abhängigkeit von der Stärke der Myopie in 2 großen Studien ([25] Beijing, China 2010, Alter >40 Jahre; und Vongphanit et al. [49], Blue Mountains Eye Study, Sidney, Australien, 2002, Alter >49 Jahre)

Refraktion China (dpt)	Anzahl Augen	% myope Retinopathie	Refraktion Australien (dpt)	Anzahl Augen	% myope Retinopathie
-0,5 bis -1,99	1023	0	>-1,00	3179	0,3
-2,00 bis -3,99	498	3,8	-1,00 bis -2,99	295	0,7
-4,00 bis -5,99	245	15,9	-3,00 bis -4,99	101	3,0
-6,00 bis -7,99	89	40,4	-5,00 bis -6,99	44	11,4
-8,00 bis -9,99	48	72,9	-7,00 bis -8,99	14	28,6
<-10,00	77	89,6	<-9,00	21	52,4

Korrelationen mit dem Alter waren nicht signifikant. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (im Mittel 1,38 vs. 1,05%).

die Definition über die Refraktion von -6 dpt oder negativer und einer Achsenlänge über 26,5 mm. Betrachtet man aber die Häufigkeiten myoper Retinopathien (■ Tab. 1), so sieht man tatsächlich eine sprunghafte Zunahme der Retinopathien oberhalb von 6 dpt – sowohl in der chinesischen als auch der australischen Studie. Daraus leitet sich eine gewisse Rechtfertigung für diese Definition ab.

» Myope Retinopathien zeigen keine signifikante Korrelation mit dem Alter

Bemerkenswert ist, dass myope Retinopathien keine signifikante Korrelation mit dem Alter zeigen ([49], ■ Tab. 1). Als Grund kommt infrage, dass die hohen Refraktionswerte bereits im frühen Erwachsenenalter erreicht werden, und sich danach nur noch wenig Augenlängenwachstum zeigt. Goldschmidt und Fledelius [12] haben eine Kohorte von 39 hochmyopen Patienten (Myopie zwischen 6 und 9 dpt im Alter von 14 Jahren) über 46 Jahre hinweg beobachtet. Hohe Myopie zeigte generell eine rasche Progression während der Schulzeit, verlangsamte sich dann aber während der dritten Lebensdekade. Kein Auge wurde kurzsichtiger als -16 dpt. Eine Sättigung der Myopieentwicklung wurde in fast allen Fällen zwischen 12 und 14 dpt erreicht (■ Abb. 1). Da myope Retinopathien meist bereits in der 4 und 5. Lebensdekade auftreten, fallen sie in das Berufsleben und haben deshalb ernstere ökonomische Konsequenzen als alters- und diabetesbedingte Retinopathien.

Eine zentrale Frage ist, ob die deutliche Verdünnung der Aderhaut, die mit zunehmender Augenlänge beobachtet wird, eine Prädisposition für degenerative Prozesse im Fundus darstellt. Bei 93 dänischen Studenten nahm die Aderhautdicke von einem Ausgangswert von $342 \pm 118 \mu\text{m}$ pro Millimeter Augenlängenzunahme um $58 \mu\text{m}$ ab, mit einer beeindruckenden Korrelation, nachdem für den Faktor Alter korrigiert wurde [23]; in einer japanischen Studie an 43 Probanden zwischen 23 und 88 Jahren, wo der Faktor Alter nicht separat herausgerechnet wurde, war die Abnahme nur etwa halb so groß und mit schlechterer Korrelation [18]. Auch bei 54 augengesunden australischen Probanden im Alter von 30 bis 50 Jahren konnte die Achsenlänge die nasale und foveale Aderhautdicke am besten vorhersagen [7]. Die Aderhautdicke nimmt auch mit dem Alter ab, allerdings deutlich geringer als mit Myopie und mit hoher Variabilität, im Mittel etwa $14 \mu\text{m}$ pro Dekade [18]. Dies wurde kürzlich in einer weiteren Studie bestätigt, bei der 61 hochmyope Patienten aus Japan und 25 aus den USA untersucht wurden (Fujiwara et al. ARVO 2012, #4459). Subfoveale Aderhautdicke war negativ korreliert mit Alter sowie Myopie und positiv korreliert mit der Sehschärfe.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch die Aderhautatrophie Hypoxie entsteht und dass das retinale Pigmentepithel darauf mit der Bildung vaskulärer Wachstumsfaktoren reagiert, wie dem vasoendothelialen Wachstumsfaktor VEGF, der die Blutgefäßbildung stimuliert [29]. Ikuno et al. [17] schließen jedenfalls aus ihren Daten, dass „die Aderhautverdünnung ein Risikofaktor für myope cho-

roidale Neovaskularisierung darstellt“. Die einer Neovaskularisierung meist vorausgehenden übrigen typischen Veränderungen im Fundus werden als „myope Retinopathien“ zusammengefasst und beinhalten eines oder mehrere der folgenden Symptome: Staphylom, Lacksprünge, Fuchs-Fleck und chorioretinale Atrophie. Das Auftreten dieser Symptome ist zwar generell mit der Höhe der Myopie korreliert (■ Tab. 1), kann aber im Einzelfall nicht vorhergesagt werden. Trotz des jüngeren Alters in der Studie aus Beijing waren myope Retinopathien in China sehr viel häufiger. In Japan traten bei 40% der hohen Myopien degenerative Prozesse in der Netzhaut auf [15], in Dänemark bei 47% [12]. Die ■ Tab. 1 zeigt die Häufigkeiten aus 2 Kohorten, die eine mit besonders hoher Prävalenz von Myopie (China), die andere mit niedriger (Australien). Direkt vergleichbare Daten von Europa liegen nicht vor, aber man würde Häufigkeiten irgendwo dazwischen erwarten.

» Mehr als die Hälfte aller nichttraumatischen Netzhautablösungen haben ihre Ursache in der Myopie

Hohe Myopie erzeugt auch ein erhöhtes Risiko von Netzhautrissen und Netzhautablösung (rheumatogene Netzhautablösung = durch Netzhautriss bedingte Ablösung). Nach Burton [6] ist das Risiko 3 bis 5-fach erhöht bei Myopie <-5 dpt. Eine weitere Studie (Eye Disease Control Study Group 1993) fand eine 10-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für Myopien <-3 dpt und stellte fest, dass dieses Risiko in der Architektur des Auges begründet ist und nicht in systemischen Faktoren. Mehr als die Hälfte aller nichttraumatischen Netzhautablösungen haben ihre Ursache in der Myopie – obwohl bei Weitem nicht die Hälfte der Bevölkerung kurzsichtig ist. Perkins [35] beschreibt die Risiken einer Netzhautablösung in den USA bei einer Population von 55 Mio. bei einer Refraktion von 0 bis +4,75 dpt mit 1/48.000, von 0 bis -4,75 dpt mit 1/6600, von -5,00 bis -9,75 dpt mit 1/1300 und unter -10 dpt mit 1/148 (zusammengefasst in Curtin [9], S. 338).

Kurze Übersicht über tierexperimentelle Erkenntnisse zu den biologischen Mechanismen der Myopie

Typische Modelle zur Untersuchung der biologischen Mechanismen der Feinsteuerung des Augenlängenwachstums sind Huhn, Rhesusaffe, Tupeia und Marmoset (Weißbüschelaffe). In neuerer Zeit kamen Meerschweinchen und Maus dazu, die Maus trotz geringer Sehschärfe (0,5 Streifen/Grad) wegen der Verfügbarkeit transgener Modelle und der guten genetischen Charakterisierung. Untersuchungen an diesen Tiermodellen haben übereinstimmend bestätigt, dass das Augenlängenwachstum durch Bildverarbeitung in der Netzhaut gesteuert wird. Der hintere Teil des Auges wächst stets der Schärfenebene mit der besten optischen Abbildung hinterher. Darüber hinaus wächst das Auge auch in die Länge, wenn die Abbildung auf der Netzhaut nur einfach schlecht ist, mit wenig Kontrast und wenig Schärfe; in diesem Fall entwickelt sich „Deprivationsmyopie“, deren biologischer Sinn allerdings nicht klar ist. Visuelle Wachstumskontrolle funktioniert auch nach Sehnervdurchtrennung, und zwar lokal in jedem Bereich des hinteren Bulbus. Bei der Bestimmung der Schärfenebene ignoriert der Steuermechanismus einen Astigmatismus und benutzt nur das sphärische Äquivalent. Er kann über Defokussierung zeitlich mitteilen – was Bedingung ist, denn die Schärfe des Netzhautbildes ändert sich ständig in Anhängigkeit von Sehentfernung und Akkommodation, und eine „Momentaufnahme“ würde keine sinnvolle Information über die Refraktion des Auges liefern. Im Gegensatz zu klassischen Annahmen funktioniert visuelle Augenwachstumssteuerung auch ohne Akkommodation – man würde allerdings annehmen, dass Akkommodation im Normalfall irgendwie berücksichtigt werden muss, da sie auch Einfluss auf die Bildschärfe auf der Retina hat.

Die Retina setzt in Abhängigkeit von der „mittleren Defokussierung“ Wachstumssignale frei, die durch das Pigmentepithel und die Aderhaut (die dabei mit Dickenänderungen reagiert) übermittelt werden, und über die skleralen Myofi-

broblasten das Wachstum der Sklera steuern [28]. Dabei gilt: Dicke Aderhaut korreliert mit Wachstumshemmung und dünne Aderhaut mit Wachstumsverstärkung [51]. Viele Rezeptoragonisten und Antagonisten können den visuell gesteuerten Wachstumsregelkreis beeinflussen. Hemmung der Myopie wurde beobachtet nach intravitrealer Gabe von muskarinischen und nikotinerger Antagonisten, Dopaminagonisten, NO-Synthase-Inhibitoren, Inhibitoren der Retinsäure-Synthese, „basic FGF“, Adenosinantagonisten, VIP-Antagonisten, GABA-Antagonisten, und (bei Hühnern) Glukagonagonisten. Verstärkung des Augenlängenwachstums wurde beobachtet nach Gabe von Dopaminantagonisten, TGF- β 2 und (bei Hühnern) Glukagonantagonisten und besonders Insulin (Übersichtsartikel: [1]).

Es besteht großes Interesse daran, die beteiligten Rezeptorsubtypen zu ermitteln, um möglichst nebenwirkungsarm einzugreifen. Insbesondere im Falle der muskarinischen Antagonisten wäre dies ein Fortschritt, denn der wirksamste muskarinische Antagonist, Atropin, ist wenig spezifisch und bindet an alle 5 muskarinischen Rezeptorsubtypen, wenn auch mit leicht unterschiedlicher Affinität. Atropin hat deshalb unerwünschte Nebenwirkungen wie Zykloplegie und Mydriasis. Man hoffte, dass das Augenlängenwachstum nicht über die gleichen Rezeptorsubtypen gesteuert wird wie Akkommodation und Pupillenreaktion und dass man deshalb spezifischere Antagonisten verwenden könnte. Gegenwärtig scheint es aber so, als ob Atropin gerade wegen seiner geringen Spezifität so wirksam ist. Neue Daten zeigen, dass der D2-Rezeptor-Antagonist Spiperone die Hemmung der Myopie durch M1-Antagonisten beim Tupeia (getestet: MT7) aufhebt – Dopamin-gesteuerte und muskarinische Signalwege scheinen sich zu kreuzen (Arumugam und McBrien, ARVO 2012, #3431). Es gibt viele experimentelle Hinweise, dass experimentell induzierte Myopie (sei es durch Negativlinsen oder Deprivationsmyopie) durch biochemisch andere Signalketten vermittelt wird als durch Positivlinsen induzierte Hyperopie. Helles Licht verlangsamte die Entwicklung von Myopie und

Ophthalmologe 2012 · 109:738–748
DOI 10.1007/s00347-011-2497-4
© Springer-Verlag 2012

F. Schaeffel

Klinische Risikofaktoren der Myopieprogression

Zusammenfassung

Im weltweiten Mittel liegt die Myopiehäufigkeit bei etwa 30%. Myopie wird traditionell eingeteilt in „Schulmyopie“ und „pathologische Myopie“. Weiterhin unterscheidet man fortschreitende Myopie und stationäre Myopie. Es besteht eine ausgeprägte Korrelation zwischen Myopiehäufigkeit und „Verstädterung und Ausbildung“. Risikofaktoren für eine Myopieentwicklung sind Naharbeit, wenig Aufenthalt im Freien, der Bau des Auges sowie genetische Risikofaktoren. Positiv beeinflusst werden kann die Myopieentwicklung durch eine periphere Fokussierung, vermehrte Lichtexposition und künftig evtl. auch pharmakologisch.

Schlüsselwörter

Myopie · Myopieprogression · Lichtexposition · Genetische Risikofaktoren · Verstärkung

Clinical risk factors for progressive myopia

Abstract

The average worldwide frequency of myopia is approximately 30 % and is traditionally subdivided into school myopia and pathological myopia. A further distinction is made between progressive myopia and stationary myopia. There is a high correlation between the frequency of myopia and urbanization and training. Risk factors for development of myopia are close-up work, lack of outdoor activity, biometrical variables of the eye and genetic risk factors. Development of myopia can be positively influenced by peripheral focusing, increased exposure to light and in the future possibly pharmacologically.

Keywords

Myopia · Progression · Light exposure · Genetic risk factors · Urbanization

beschleunigt die Entstehung von Hyperopie [3].

Ein großes Rätsel bleibt, wie die Netzhaut neben Bildunschärfe auch noch das Vorzeichen einer Defokussierung erkennen kann (Übersichtsartikel Wallman und Winawer [50]). Beim Huhn dauert dies nur etwa 2 min; verbringt man die Tiere

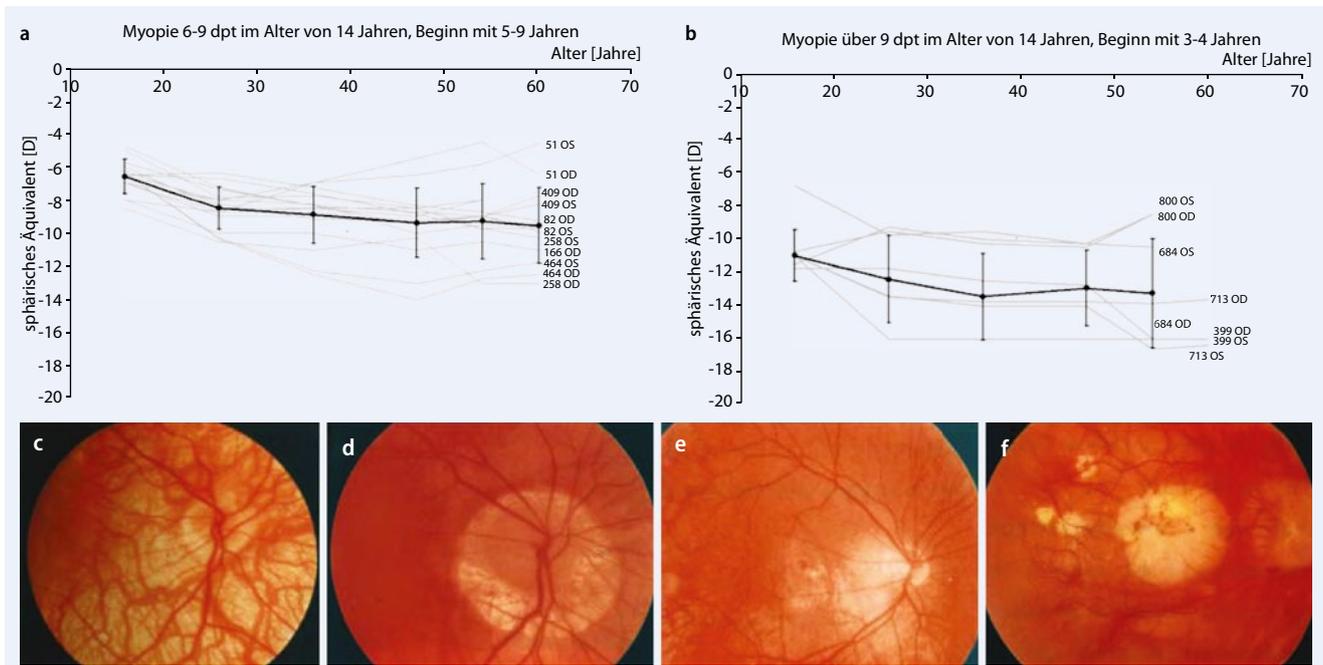


Abb. 1 **a** Entwicklung der Myopie bei Patienten, deren Refraktion im Alter von 14 Jahren zwischen 6 und 9 dpt lag. Etwa die Hälfte des Datensatzes aus Goldschmidt und Fledelius [12] ist gezeigt; die Patientennummern stammen aus der Originalarbeit, und linkes und rechtes Auge sind separat dargestellt. **b** Entwicklung der Myopie bei Patienten, deren Refraktion im Alter von 14 Jahren negativer als 9 dpt war. **c** Mit hoher Myopie assoziierter durchscheinender Fundus, bei dem die Aderhautgefäße sichtbar werden. **d** Inferiorer Konus, jedoch ohne Degeneration. **e** Peripapilläre Degenerationsherde, die die Makula einschließen. **f** Zentrale Degeneration mit Verlust fovealen Sehens. (Aus [12], mit freundl. Genehmigung John Wiley & Sons, Inc.)

danach ins Dunkle, so kann man bereits nach einigen Stunden gerichtete Änderungen im Augenlängenwachstum messen. Wie die Netzhaut das Vorzeichen ermittelt, ist unklar. Die naheliegenden Informationsquellen, chromatische oder monochromatische Aberrationen der Optik des Auges, sind zumindest nicht nötig, denn Brillenlinsen erzeugen bei Hühnern auch im monochromatischen Licht und über einen weiten Helligkeitsbereich genau die Refraktionsfehler, die für die optische Neutralisierung der vorgesetzten Linse nötig waren. Immerhin wurden Zellen in der Retina gefunden, die die Information über das Vorzeichen der Defokussierung „zu kennen scheinen“. Die glukagonhaltige Amakrinzelle des Huhns exprimiert den Transkriptionsfaktor ZENK (= EGR1 bei Säugetieren) bereits nach wenigen Minuten verstärkt, wenn die Schärfeebene vor der Netzhaut liegt, und vermindert, wenn sie hinter der Netzhaut liegt. Dazu passt, dass Pharmaka, die die Myopie hemmen, auch die ZENK-Expression in der Retina erhöhen (Ashby et al., ARVO 2012, #3428).

Gerne würde man auch die Mechanismen, die zu degenerativen Prozessen bei hoher Myopie führen, im Tiermodell untersuchen, aber es gibt leider noch kein geeignetes Modell. Immerhin wurde kürzlich gefunden, dass auch bei Hühnern mit hoher Myopie Risse in der Bruch-Membran und im RPE auftreten, ähnlich wie bei hoher Myopie beim Menschen (Ho et al., ARVO 2012, #3440). Leider ist die Retina des Huhns avaskulär, ohne Fovea und mit der menschlichen Netzhaut insofern nicht gut vergleichbar.

Risikofaktoren für die Entstehung von Myopie bei Kindern

Neben einer klaren genetischen Prädisposition (typische Daten aus der Orinda-Studie: beide Eltern kurzsichtig 60% Wahrscheinlichkeit, ein Elternteil myop 30%, kein Elternteil myop 10%; s. auch **Abb. 2**) spielen die Umwelt und Seherfahrung eine große Rolle. Naturvölker kennen die „Schulmyopie“ nicht, in seltenen Fällen findet man spontane hohe

Myopie [31]. Es gibt eine ausgeprägte Korrelation zwischen Myopiehäufigkeit und „Verstädterung und Ausbildung“ [31]. Entsprechend fiel die starke Zunahme der Myopie in Asien mit der zunehmenden Industrialisierung zusammen. Als Beispiel verdoppelte sich die Häufigkeit der Myopie in Taiwan bei 8-jährigen Kindern von ca. 25% auf über 50% in nur 10 Jahren zwischen 1990 und 2000 [24].

» Es besteht eine ausgeprägte Korrelation zwischen Myopiehäufigkeit und „Verstädterung und Ausbildung“

Naharbeit

Interessanterweise ist es schwierig, den Anteil in der Seherfahrung, der die Myopie stimuliert, genau zu definieren. Eine Korrelation zwischen Myopie und „Naharbeit“ ist, über viele Studien gemittelt, ohne Zweifel vorhanden ([31]: „... Naharbeit wurde als Risikofaktor in fast allen

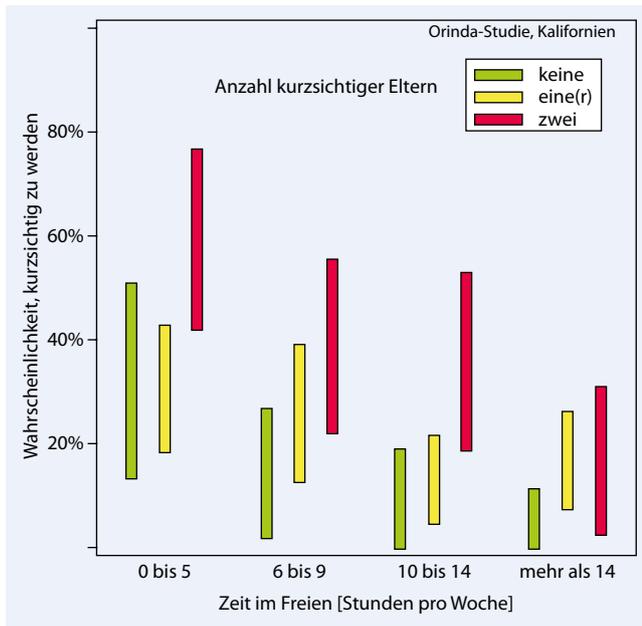


Abb. 2 ◀ Kinder waren in der Orinda-Studie in Kalifornien umso weniger kurzsichtig, je länger sie sich im Freien aufhielten. Das höchste Kurzsichtigkeitsrisiko bestand, wenn beide Eltern kurzsichtig waren (rote Balken), und das niedrigste, wenn kein Elternteil kurzsichtig war (grüne Balken; neu geplottet). (Adaptiert nach [21])

Studien identifiziert, die diese Frage untersucht haben“), aber erklärt doch nur zu einem Teil das Auftreten der Myopie. In wenigen Studien war Naharbeit ein Hauptfaktor [55]. In der „Sydney Myopia Study, SMS“ waren Kinder, die mehr als 30 min am Tag am Stück lasen, signifikant myoper. Auch der Leseabstand wurde als kritische Variable identifiziert: Kinder, die mit kürzerem Leseabstand lasen, waren häufiger myop. Diese negative Korrelation der Myopie mit dem Leseabstand wurde bereits in einer früheren Studie in Finnland beobachtet [34].

Jahreszeit, Licht und Aufenthalt im Freien

In einer ganzen Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die Progression der Myopie jahreszeitabhängig ist, zuletzt in der amerikanischen COMET-Studie, wo die Progression im Winter $-0,35$ dpt betrug und im Sommer $-0,14$ dpt. Es wurden mehr Naharbeit im Winter und weniger Aufenthalt im Freien verantwortlich gemacht (Gwiazda et al., ARVO 2012, #2309). Bereits 2007 wurde in der Orinda-Studie (Orinda Longitudinal Study of Myopia, OLSM) erkannt, dass Kinder umso weniger kurzsichtig waren, je mehr sie sich im Freien aufhielten ([21],

▣ **Abb. 2).**

Dieses Ergebnis wurde durch Studien in Australien und Singapur bestätigt. In Singapur wurde gefunden, dass jede zusätzliche Stunde im Freien die Refraktion bei 11 bis 20-Jährigen um $0,17$ dpt weniger kurzsichtig machte und die Augen $0,06$ mm kürzer [10]. In der Sydney Myopia Study wurde zudem untersucht, ob Aufenthalt im Freien nur deshalb weniger Myopie erzeugte, weil er die Naharbeit ersetzte. Hier zeigte sich aber, dass Naharbeit allein wenig Einfluss auf die Refraktion hatte [38]; in Australien tritt aber, wie oben beschrieben, generell weniger Myopie auf, evtl. wegen des weniger stressreichen Schulsystems und mehr Sonnenlicht.

Myopierisiko durch Bau des Auges

Ein weiterer, wohl angeborener Risikofaktor scheint im Aufbau des Auges von Beginn an zu liegen. Da die Kornea bereits im zweiten Lebensjahr ihre endgültige Form erreicht hat, kann sie weiteres Augenlängenwachstum optisch nicht mehr kompensieren – das Auge müsste immer kurzsichtiger werden, wenn sich nicht die Linse weiter abflachen würde, und dabei an Brechkraft verlieren. Im Alter von etwa 8 Jahren erreicht die Linsendicke ein Minimum. Dennoch muss sie weiteres Längenwachstum optisch ausgleichen. Hier gibt es anscheinend Gren-

zen, die im Falle von Kurzsichtigkeit überschritten werden [32]. Vielleicht aus diesem Grund sind Kinder, die im Alter von 8 Jahren einen „hyperopen Puffer“ haben, von der Kurzsichtigkeit meist verschont: ein sphärisches Äquivalent von mehr als $+0,75$ dpt im Alter von 8 Jahren führt nur in 2% der Fälle zu Myopie im Alter von 15 Jahren [53].

Augeninnendruck

Ein weiterer Faktor, der oft mit der Myopie in Verbindung gebracht wurde, ist der Augeninnendruck. Regelmäßige Anwendung von z. B. Timolol bei 159 Kindern hatte zwar einen um etwa 3 mmHg verringerten Augeninnendruck zur Folge, aber keine Wirkung auf deren Myopieprogression innerhalb von 2 Jahren ([57], Übersichtsartikel [11]). Auch eine neue Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und Myopie finden [26].

Unterakkommodation und die Rolle der peripheren Retina

Gwiazda et al. [58] beschrieben 1993, dass Kinder, die in der Progressionsphase der Myopie waren, durch Vorsetzen einer Negativlinse weniger zu Akkommodation angeregt werden konnten als normalsichtige Kinder. Daraus entstand die Hypothese, dass Unterakkommodation („lag of accommodation“) die Schärfenebene beim Lesen hinter die Netzhaut verlegen könnte und damit ähnliche Wirkung haben könnte wie das Tragen einer Negativlinse. Schließlich hatten Negativlinsen bei allen Tiermodellen axiale Myopie induziert. Zu Bestätigung der Theorie müsste man allerdings zeigen, dass Unterakkommodation der Myopieentstehung vorausgeht und nicht nur deren Entstehung begleitet. Genau dies ist bisher nicht gelungen [4, 5], sodass diese Hypothese fraglich bleibt. Immerhin hat die Hypothese zu einigen großen Studien mit Gleitsichtgläsern oder multifokalen Kontaktlinsen bei Kindern geführt; die Vergleichsgruppe trug Einstärkengläser oder Einstärkenkontaktlinsen. Grundsätzlich wurde gefunden, dass die Korrektur durchaus Einfluss auf die Myopieprogression hat: Kinder mit Gleitsichtbrillen (z. B. [13]) oder multifo-

kalen Kontaktlinsen (z. B. [1]) hatten eine geringere Myopieprogression und weniger Augenlängenwachstum. Die Effekte waren klein, typischerweise 0,2 dpt/Jahr, und bei längerer Behandlung nicht kumulativ (kurze Übersicht in [40]). Die Behandlungen hatten ursprünglich das Ziel, Unterakkommodation zu verringern. Es blieb unklar, ob die Kinder die Nahaddition wirklich nutzten. Dank ihrer guten Akkommodation waren sie ja nicht davon abhängig.

» Akkommodation wird fast ausschließlich durch die Fovea gesteuert, Emmetropisierung weitgehend durch die periphere Retina

Eine alternative Erklärung könnte sein, dass der obere Bereich der Netzhaut durch die Plusaddition kurzsichtig defokussiert blieb und deshalb das Augenwachstum in diesem Bereich gehemmt wurde. Einige neue Arbeiten zeigen, dass Emmetropisierung massiv aus der Netzhautperipherie gesteuert wird. Wenn bei Rhesusaffen nach Induktion von Deprivationsmyopie die Fovea läsiert wurde, erholten sie sich dennoch von der Myopie [45]. Darüber hinaus wurde gefunden, dass Deprivationsmyopie und Myopie durch Negativlinsen auch dann erzeugt werden konnten, wenn die Fovea ein fokussiertes Bild erhielt, weil die Linsen ein Loch in der Mitte hatten [44]. Zusammenfassend scheint es so, dass Akkommodation zwar fast ausschließlich durch die Fovea gesteuert wird, Emmetropisierung aber weitgehend durch die periphere Retina. Diese Erkenntnis führte zu Patenten und zur Herstellung neuer Brillenglastypen, mit denen die Fovea zwar optisch korrigiert wurde, die Peripherie aber kurzsichtig belassen wurde.

Unterkorrektur

Viele Diskussionen betreffen die Frage „Unterkorrektur – ja oder nein?“ Die Erkenntnisse von Tiermodellen sprechen klar dafür, dass Unterkorrektur eine sinnvolle Strategie zur Hemmung der Myopieentwicklung sein müsste. Bei Tier-

modellen hemmen Positivlinsen das Augenwachstum und erzeugen Weitsichtigkeit. Auch kompensieren sie sehr effizient die Wirkung von Negativlinsen, die Myopie erzeugen, selbst wenn man sie nur kurz dazwischen verwendet (Huhn: [54]; Tupeia: [27]). Auf der anderen Seite werden Kinder kurzsichtig, ohne dass sie vorher Negativlinsen getragen haben, und man kann nicht sicher sein, ob Unterkorrektur funktionell dem Tragen von Positivlinsen entspricht. Die Literatur dazu ist heterogen. Tokoro [47] fand mehr Progression mit Vollkorrektur als mit 0,75 dpt Unterkorrektur. Chung et al. [8] fanden mehr Progression bei einer absichtlichen Unterkorrektur von 0,75 dpt in einer Gruppe von 47 Kindern mit einer jährlichen Progression von mehr als 0,5 dpt. Die Frage ist hier, wie stark die Unterkorrektur in der Kontrollgruppe, ebenfalls 47 Kinder, war. Phillips [36] korrigierte ein Auge voll und das andere unter und fand eindeutig weniger Längenwachstum im unterkorrigierten Auge. Esposito et al. (ARVO 2012, #4446) fanden in einer retrospektiven Studie mehr Progression bei unterkorrigierten 78 Probanden zwischen 6 und 35 Jahren. Hier bleibt die Frage offen, ob Patienten mit mehr Progression nicht einfach deshalb öfter unterkorrigiert waren, denn niemand wechselt gerne häufig die Brille. Eine wichtige unkontrollierbare Variable bei diesen Studien ist die Akkommodation. Philipps fand, dass die Akkommodation stets durch das dominante Auge gesteuert wurde, das vollkorrigiert war. Damit war das unterkorrigierte Auge für alle Sehentfernungen etwas myop – eine Situation die tatsächlich mit weniger Längenwachstum des Auges einherging. In den anderen Studien ist es nicht möglich festzustellen, ob die Schärfenebene aufgrund der Unterkorrektur wirklich vor der Netzhaut lag, sodass Wachstumshemmung eintreten konnte. Eventuell relaxiert die Akkommodation bei Unterkorrektur so, dass im Mittel keine Änderung in der Position der Schärfenebene eintritt und deshalb in der Retina auch kein geeignetes Signal zur Hemmung des Augenwachstums generiert wird. Akkommodation müsste genau vermessen werden, bevor man die Wirkung von Unterkorrektur verstehen und vorhersagen kann.

Genetische Risikofaktoren – neue Hinweise und Erkenntnisse

Die Wirkung genetischer Faktoren tritt besonders klar zu Tage, wenn Individuen einer untersuchten Population ähnliche Seherfahrung hatten [31]. Dies ist der Fall z. B. beim Vergleich von Zwillingspaaren, wo die Refraktionen zu 90% (monozygot) bzw. 50% (dizygot) korreliert sind [14], oder in einer homogenen Population wie in der Orinda-Studie in Kalifornien [21]. Vergleicht man stattdessen Individuen mit verschiedener Seherfahrung, z. B. Landarbeiter mit Universitätsstudenten, so tritt der Faktor Umwelt in den Vordergrund. Dieser trivial erscheinende Zusammenhang muss beachtet werden, wenn man die Frage „Umwelt oder Genetik“ betrachtet.

Ein wichtiges Experiment zur Untersuchung der genetischen Einflüsse auf die Entwicklung der Deprivationsmyopie wurde kürzlich bei Hühnern durchgeführt. Es war bekannt, dass Deprivationsmyopie sehr variabel ist, wenn sie auch in beiden Augen eine hohe Korrelation zeigt [39]. Chen et al. [7] haben jeweils die am wenigsten kurzsichtigen und die kurzsichtigsten Tiere herausgegriffen und weitergezüchtet. In den nächsten 2 Generationen wurde ebenso verfahren (■ **Abb. 3**). Es zeigte sich ganz klar, dass bereits nach 2 Generationen Selektionszüchtung eine fast komplette Aufspaltung der Refraktionsverteilungen möglich war. Das Experiment zeigt, dass die Refraktion bei Wirbeltieren genetisch festgelegt in der Mitte eines weiten möglichen Spektrums möglicher Refraktionen liegt und Selektion die mittlere Refraktion schnell in Richtung mehr Weitsichtigkeit oder mehr Kurzsichtigkeit verschieben kann. Das Experiment zeigt auch, dass an der Refraktionsverteilung viele Gene beteiligt sein müssen, da sie kontinuierlich war. Anscheinend hält der genetische Hintergrund die Möglichkeit offen, die mittlere Refraktion je nach Selektionsdruck zu mehr Weit- oder mehr Kurzsichtigkeit zu verschieben, und dies bereits in 2 Generationen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies nur bei Hühnern möglich wäre, aber natürlich existiert ein derartiger Selektionsdruck normalerweise nicht.

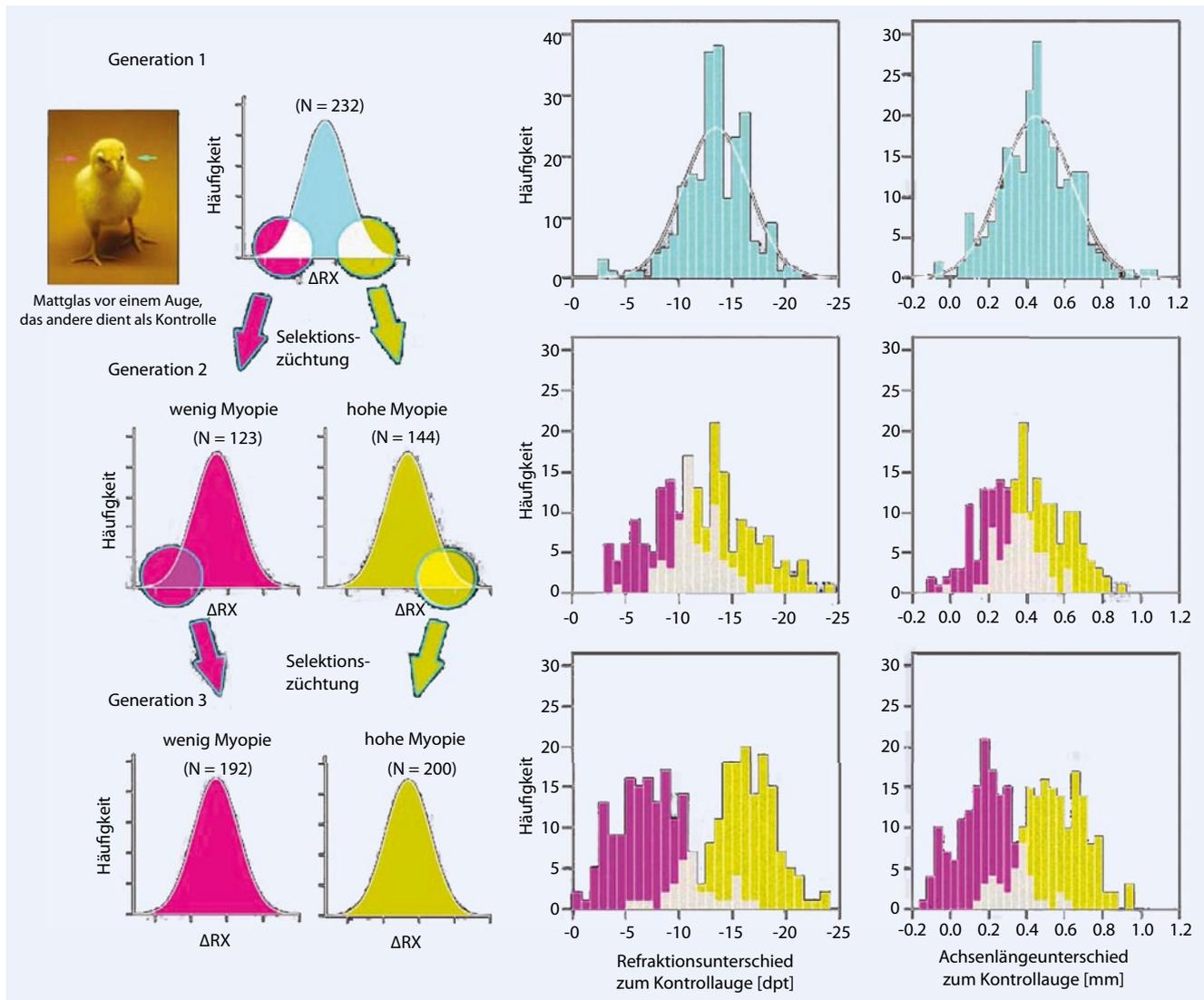


Abb. 3 ▲ Selektionszucht von Hühnern für geringe (*rosa*) und hohe Myopie (*gelb*). Von einer Ausgangspopulation mit 232 Tieren wurden nur diejenigen weitergezüchtet, die bei Behandlung mit Mattgläsern entweder wenig oder stark kurzsichtig wurden. Bereits nach 2 Generationen lagen die mittleren Refraktionen der 2 Gruppen etwa 10 dpt auseinander, obwohl die Behandlung mit den gleichen Mattgläsern erfolgt war. Die kontinuierliche Verschiebung der Verteilungen von einer Generation zur nächsten (sowohl in der Refraktion als auch in der Achsenlänge, *rechts*) spricht für multigenetische Kontrolle der Myopie. (Adaptiert nach [7])

Entsprechend der multigenen Kontrolle der Refraktionsentwicklung werden auch immer mehr Loci auf den Chromosomen definiert, innerhalb derer Gene liegen, die in bestimmten Varianten die Myopieentwicklung begünstigen. Meist wurde hohe Myopie untersucht, um die Einflüsse der Umwelt gering zu halten. Eine Übersicht über die bisher beschriebenen Loci findet sich z. B. in Young [52]. Die Zuordnung zu einem bestimmten Gen innerhalb des Locus ist früher kaum gelungen. In letzter Zeit war dies jedoch immer öfter erfolgreich, sowohl weil die Se-

quenzierungsmaschinen höhere Umsätze erlauben und weil die riesigen Datenmengen durch schnellere Computer besser verarbeitet werden. Beispiele sind die Entdeckung einer Mutation im *LEPREL1*-Gen in einer Studie in Israel im September 2011 [30]. Das Gen kodiert Prolyl-3-Hydroxylase 2, die Kollagen hydroxyliert und deshalb die Stabilität der Sklera beeinflussen kann. Ein häufiges Problem war auch, dass Korrelationen mit hoher Myopie zwar in einer Population gefunden werden konnten, aber nicht in einer anderen. Auch hier gibt es Fortschritte.

Zum Beispiel haben Verhoeven et al. (ARVO 2012, #2740) die Assoziation des Locus 15q14 mit hoher Myopie in 31 Kohorten aus 4 Kontinenten (42.835 Kaukasier und 12.332 Asiaten mit einer Sicherheit von $p=9,2 \times 10^{-23}$ (!) weltweit bestätigt und stellen fest, dass verbreitete Varianten des 15q14-Locus die Suszeptibilität für Myopie weltweit bestimmen. Young et al. (ARVO 2012, # 2256) haben gefunden, dass eine neue Stop-codon-Mutation in der Synthese von Cytochrom-c-oxidase-subunit 2 mit hoher Myopie korreliert. Dieses Gen hat mit der zellulären Kupfer-

homöostase zu tun. Kupferdefizienz wurde historisch mit Myopie in Verbindung gebracht. Als biologischer Mechanismus wird die schlechte Kollagen- und Elastin-Vernetzung in der Sklera vorgeschlagen. Die Autoren stellen fest, dass dies das erste „kausative Gen“ für autosomal-dominante hohe Myopie in der kaukasischen Bevölkerung sei.

In neuerer Zeit werden auch Gene gesucht, die die mit hoher Myopie assoziierten degenerativen Prozesse im Fundus bestimmen. Wie oben erwähnt, ist nur etwa die Hälfte der hochmyopen Patienten mit diesem Problem konfrontiert. Kumagai et al. (ARVO 2012, #4440) haben den Zusammenhang zwischen VEGF-Polymorphismen und choroidaler Neovaskularisierung bei hoher Myopie untersucht. Acht „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) waren signifikant mit der Fläche einer myopen Neovaskularisierung (mCNV) korreliert. Die Studie zeigt auch, dass VEGF eine Rolle bei der mCNV spielt. Leveziel et al. (ARVO 2012, #4444) finden Ähnlichkeiten im Phänotyp von mCNV und feuchter AMD und untersuchten, ob die gleichen Gene involviert sein könnten. Dabei wurde ein SNP gefunden, der speziell mit myoper CNV assoziiert ist (rs10033900). In Zukunft ist damit zu rechnen, dass viele weitere Gene identifiziert werden können, und dies schließlich zu einem kompletten Bild möglicher Krankheitsmechanismen führt. Danach können gezielt pharmakologische Interventionen gefunden oder Biologika entwickelt werden, die bestimmte Signale verstärken oder ausschalten, so wie das derzeit mit Anti-VEGF-Behandlung geschieht.

Neue Möglichkeiten, die Myopieprogression zu beeinflussen

Periphere Fokussierung

Im Jahr 1971 fanden Hoogerheide et al. [16], dass junge Piloten ein erhöhtes Risiko für Myopieentwicklung hatten, wenn ihr sphärisches Äquivalent in der Peripherie weitsichtiger war (die Stärke des Astigmatismus ignoriert). Aufgrund der Ergebnisse von Tiermodellen könnte man die Myopieentwicklung damit erklären,

dass die relative Hyperopie das Augenwachstum stimuliert hatte. Es wäre aber auf möglich, dass die Augenform bei diesen Piloten bereits zu Beginn mehr prolat war und dass dies die Myopieentwicklung gefördert hat. Die Arbeiten wurde lange Zeit nicht sehr beachtet, bis dann Smith et al. [45] fanden, dass Emmetropisierung beim Affen wesentlich durch die periphere Refraktion gesteuert wird [40]. Affen, die mit Mattgläsern oder Negativlinsen aufgezogen wurden, die in der Mitte ein Loch hatten, wurden trotz scharfen fovealen Sehens kurzsichtig. Die Beobachtung führte zu Patenten und Entwicklung verschiedener neuer Brillengläser und Kontaktlinsen, die die Peripherie des Gesichtsfeldes unterkorrigierten. Eine Anzahl verschiedener Studien mit verschiedenen Brillenglastypen zur Beeinflussung der (Schul)myopie wird derzeit bei Kindern in Asien und Kanada durchgeführt (kurze Übersicht: [40]). Wenngleich man signifikante Hemmung der Myopie messen konnte (typischerweise etwa 0,2 dpt im ersten Jahr), waren die Effekte bisher nicht größer als in der großen amerikanischen COMET-Studie [13], bei der nur einfache Gleitsichtgläser verwendet wurden. Ein Problem könnte sein, dass die periphere Refraktion selbst bei normalsichtigen Probanden erheblich variiert [46]. Mingguang et al. (ARVO 2012, #2314) stellten fest, dass in Guangzhou, China, bei mono- und dizygoten Zwillingen eine hohe Vererbbarkeit der relativen peripheren Refraktion besteht nach Korrektur für die foveale Refraktion. Eventuell müssen deshalb individuell angepasste Gläser verwendet werden, um wirklich bei jedem Kind eine myope Defokussierung in der Peripherie zu erzeugen.

Einige grundsätzliche Fragen sind dennoch offen: „Warum emmetropisiert die Peripherie anscheinend nicht?“ (sonst gäbe es nicht so variable Refraktionen in der Peripherie des Gesichtsfeldes), und „Sind die relativ zur Fovea mehr hyperopen Refraktionen bei kurzsichtigen Probanden und die relativ mehr myopen Refraktionen die Ursache oder die Folge des fovealen Refraktionsfehlers?“ Verschiedene Studien kommen zu dem Schluss, dass dies schlicht eine Folge der mehr prolaten Augenform bei Kurzsichtigkeit ist, zuletzt z. B. Strang et al. (ARVO

2012, #139). Ein triviales „Experiment“ steht noch aus: Könnte man auch durch kleinere Brillengläser einen Teil der Peripherie unkorrigiert belassen und sogar damit ebenfalls die Myopie hemmen? Die Situation ist anders als bei Unterkorrektur durch zu schwache Gläser, denn die Fovea bleibt vollkorrigiert und die Akkommodation normal und sicher aktiver als bei Unterkorrektur. Eventuell könnte dies sogar in einer retrospektiven Studie untersucht werden, wenn man Durchmesser der verkauften Gläser mit der Stärke der Myopie in einer großen Anzahl von Probanden korreliert.

Licht

Nach mehreren epidemiologischen Studien, bei denen bei Kindern weniger Myopie bei mehr Aufenthalt im Freien gefunden wurde (z. B. [21], **Abb. 2**), wurde bei Hühnern gezeigt, dass ein wichtiger hemmender Faktor der Myopie die Helligkeit ist. Ashby et al. [2] fanden, dass Hühner im Freien (ca. 30.000 lx) nur etwa halb so viel Deprivationsmyopie entwickelten wie im Labor (ca. 500 lx). Myopie, induziert durch Tragen von Negativlinsen, entwickelte sich draußen langsamer, und Hyperopie durch Tragen von Positivlinsen entwickelte sich schneller als im Labor. Es wurde gezeigt, dass diese Effekte auch im Labor erzeugt werden konnten, wenn helle Lampen (15.000 lx) verwendet wurden. Weiterhin wurde gefunden, dass intravitreale Injektion eines Dopaminantagonisten (Spiperon) die positive Wirkung des hellen Lichtes auf die Myopieprogression aufheben konnte [3].

» Licht hat eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung der Deprivationsmyopie

Die hemmende Wirkung des Lichtes auf die Entwicklung der Deprivationsmyopie wurde beim Rhesusaffen bestätigt [43]. Hier wurde allerdings geringere Wirkung auf die negativlinseninduzierte Myopie beobachtet (ARVO 2012, #4659; [43]). Beim Tupeia hemmte dagegen helles Licht (16.000 lx, 7,5 h pro Tag) sowohl die Deprivationsmyopie also auch die Myopie,

die durch Tragen von -5 dpt Linsen erzeugt wurde (Siegwart et al., ARVO 2012, #3457). Auch nach Beendigung der Behandlung mit hellem Licht blieb die Myopie geringer, was eine ermutigende Beobachtung darstellt. Inzwischen wurde die Wirkung des Aufenthalts im Freien auch in prospektiven Studien bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren in Guangzhou, China, untersucht. Wenn nach der Schule täglich eine Stunde forcierten Aufenthalts im Freien angehängt wurde, entwickelte sich etwas weniger Myopie (0,86 vs. 0,75 dpt Zunahme der Myopie in 2 Jahren; Zunahme der Achsenlänge des Auges 0,61 vs. 0,59; Prävalenz 4,3 vs. 3,5%, aber signifikant $p < 0,01$). Die Autoren stellen fest, dass die Expositionszeit und die Tageszeit der Exposition noch optimiert werden könnten. Interessant ist die kürzliche Beobachtung, dass konjunktivale Ultra-violettautofluoreszenz, die einen objektiven Marker für die Dauer der Exposition in Sonnenlicht darstellt, eine hochsignifikante negative Korrelation mit der Myopie zeigt (McKnight et al., ARVO 2012, #2738).

Pharmakologisch

Zur Pharmakologie nur eine zusammenfassende Bemerkung: Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die biochemischen Signalketten, die die Seherfahrung in Wachstum umsetzen, wahrscheinlich nicht nur durch einen bestimmten Rezeptortyp angesteuert werden. Man beobachtet massive Interaktionen von muskarinischen und dopaminergen Systemen, und evtl. ist Atropin hauptsächlich deshalb so wirksam, weil es breitbandig an alle 5 muskarinischen Rezeptoren bindet und außerdem die Freisetzung von Dopamin stimuliert [41]. Darüber hinaus stimuliert Atropin die Expression des Transkriptionsfaktors ZENK beim Huhn, was typischerweise mit einer Hemmung des Augenlängenwachstums einhergeht. ZENK kontrolliert die Transkription vieler Gene und kann damit auf mehreren parallelen Signalketten eine Rolle spielen.

Fazit für die Praxis

- Die Myopie wird eingeteilt in „Schulmyopie“ und „pathologische Myopie“ sowie fortschreitende und stationäre Myopie.
- Risikofaktoren für eine Myopieentwicklung sind Naharbeit, wenig Aufenthalt im Freien, der Bau des Auges sowie genetische Risikofaktoren.
- Positiv beeinflusst werden kann die Myopieentwicklung durch eine periphere Fokussierung, vermehrte Lichtexposition und künftig evtl. auch pharmakologisch.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. F. Schaeffel

Sektion für Neurobiologie des Auges, Forschungsinstitut für Augenheilkunde
Calwerstr. 7/1,
72076 Tübingen
frank.schaeffel@
uni-tuebingen.de

Danksagung. Ich danke Frau Dr. Andrea Hassenstein, Hamburg, für die Einladung zu diesem Übersichtsartikel, und Frau Dr. Marita Feldkaemper für Kommentare zum Manuskript.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Anstice NS, Phillips JR (2011) Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* 118(6):1152–1161
2. Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F (2009) The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:5348–5354
3. Ashby RS, Schaeffel F (2010) The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:5247–5253
4. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K (2012) A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(2):640–649
5. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO et al (2011) Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Res* 51:1039–1046
6. Burton TC (1989) The influence of refractive error and lattice degeneration on the incidence of retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 87:143–155 (discussion 155–157)
7. Chen YP, Hocking PM, Wang L et al (2011) Selective breeding for susceptibility to myopia reveals a gene-environment interaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:4003–4011

8. Chung K, Mohidin N, O'Leary DJ (2002) Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 42:2555–2559
9. Curtin BJ (1985) The myopias. Basic science and clinical management. Harper and Row Publishers, Philadelphia, S 338
10. Dirani M, Tong L, Gazzard G et al (2009) Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol* 93(8):997–1000
11. Ganesan P, Wildsoet CF (2010) Pharmaceutical intervention for myopia control. *Expert Rev Ophthalmol* 5:759–787
12. Goldschmidt E, Flodelius HC (2011) Clinical features in high myopia. A Danish cohort study of high myopia cases followed from age 14 to age 60. *Acta Ophthalmol* 89:97–98
13. Gwiadzda J, Hyman L, Hussein M et al (2003) A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:1492–1500
14. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD (2001) Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(6):1232–1236
15. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N et al (2010) Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 117:1595–1611
16. Hoogerheide J, Rempt F, Hoogenboom WP (1971) Acquired myopia in young pilots. *Ophthalmologica* 163(4):209–215
17. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y (2010a) Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:3721–3725
18. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y (2010b) Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2173–2176
19. Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E (2007) Prevalence of myopia in Danish conscripts. *Acta Ophthalmol Scand* 85:165–167
20. Jobke S, Kasten E, Vorwerk C (2008) The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany. *Clin Ophthalmol* 2:601–607
21. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO et al (2007) Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3524–3532
22. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE et al (2004) Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol* 122(4):495–505
23. Li XQ, Larsen M, Munch IC (2011) Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(11):8438–8441
24. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ (2004) Prevalence of myopia in taiwanese schoolchildren: 1983–2000. *Ann Acad Med Singapore* 33(1):27–33
25. Liu HH, Xu L, Wang YX et al (2010) Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 117(9):1763–1768
26. Manny RE, Mitchell GL, Cotter SA et al (2011) Intraocular pressure, ethnicity, and refractive error. *Optom Vis Sci* 88(12):1445–1453
27. McBrien NA, Arumugam B, Metlapally S (2012) The effect of daily transient +4 D positive lens wear on the inhibition of myopia in the tree shrew. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(3):1593–1601

Hier steht eine Anzeige.



28. McBrien NA, Jobling AI, Gentle A (2009) Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular and cellular factors. *Optom Vis Sci* 86(1):E23–30 (Review)
29. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I et al (2009) Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:4982–4991
30. Mordechai S, Gradstein L, Pasanen A et al (2011) High myopia caused by a mutation in LEPREL1, encoding prolyl 3-hydroxylase 2. *Am J Hum Genet* 89(3):438–445
31. Morgan I, Rose K (2005) How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res* 24:1–38 (Review)
32. Mutti DO, Mitchell GL, Sinnott LT et al (2012) Corneal and crystalline lens dimensions before and after myopia onset. *Optom Vis Sci* 89(3):251–262
33. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM (2012) Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 32(1):3–16 (Review)
34. Pärssinen O, Lyyra AL (1993) Myopia and myopic progression among schoolchildren: a three-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34(9):2794–2802
35. Perkins ES (1979) Morbidity from myopia. *Sight Sav Rev* 49(1):11–19
36. Phillips JR (2005) Monovision slows juvenile myopia progression unilaterally. *Br J Ophthalmol* 89:1196–1200
37. Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS (2011) Myopia over the lifecourse: prevalence and early life influences in the 1958 British birth cohort. *Ophthalmology* 118(5):797–804
38. Rose KA, Morgan IG, Smith W et al (2008) Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch Ophthalmol* 126(4):527–523
39. Schaeffel F, Howland HC (1991) Properties of the feedback loops controlling eye growth and refractive state in the chicken. *Vision Res* 31(4):717–734
40. Schaeffel F (2011) Myopia update 2011. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228(9):754–756
41. Schwahn HN, Kaymak H, Schaeffel F (2000) Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci* 17(2):165–176
42. Smith EL III, Hung LF, Huang J et al (2010) Effects of optical defocus on refractive development in monkeys: evidence for local, regionally selective mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(8):3864–3873
43. Smith EL III, Hung LF, Huang J (2012) Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(1):421–428
44. Smith EL III, Hung LF, Huang J (2009) Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res* 49(19):2386–2392
45. Smith EL III, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y et al (2007) Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(9):3914–3922
46. Tabernero J, Ohlendorf A, Fischer MD et al (2011) Peripheral refraction profiles in subjects with low foveal refractive errors. *Optom Vis Sci* 88:E388–394
47. Tokoro T, Kabe S (1965) Treatment of the myopia and the changes in optical components. Report II. Full-or under-correction of myopia by glasses. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 69(2):140–144 (Japanese)
48. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL III (2009) Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol* 127:1632–1639
49. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ (2002) Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology* 109(4):704–711
50. Wallman J, Winawer J (2004) Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 43(4):447–468 (Review)
51. Wildsoet C, Wallman J (1995) Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res* 35(9):1175–1194
52. Young TL (2009) Molecular genetics of human myopia: an update. *Optom Vis Sci* 86(1):E8–E22
53. Zadnik K, Mutti DO, Friedman NE et al (1999) Ocular predictors of the onset of juvenile myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(9):1936–1943
54. Zhu X, Winawer JA, Wallman J (2003) Potency of myopic defocus in spectacle lens compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(7):2818–2827
55. Zylbermann R, Landau D, Berson D (1993) The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 30(5):319–322
56. Low W, Dirani M, Gazzard G et al (2010) Family history, near work, outdoor activity and myopia in Singapore Chinese preschool children. *Optometry Vision Sci* 88(3):400 (online available under <http://links.lww.com/OPX/A45>)
57. Jensen H (1991) Myopia progression in young school children. A prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker eye drops. *Acta Ophthalmol Suppl* 200:1–79
58. Gwiazda J, Thorn F, Bauer J, Held R (1993) Myopic children show insufficient accommodative response to blur. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34(3):690–694

Exklusiv für alle DOG-Mitglieder: Kostenfreier elektronischer Zugriff auf die Zeitschrift *Graefe's Archive* in 2012



Im Jahr 2012 erscheint das 250. Volume der anerkannten Fachzeitschrift *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*.

Die Zeitschrift ist das internationale Publikationsorgan der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG). In 12 Ausgaben pro Jahr erscheinen in englischer Sprache sowohl klinische Arbeiten als auch klinisch relevante experimentelle Forschungsergebnisse aus sämtlichen Bereichen der Augenheilkunde. Für alle Mitglieder der DOG besteht im gesamten Jubiläumsjahr 2012 ein kostenfreier elektronischer Zugang auf alle Beiträge der Zeitschrift *Graefe's Archive* – unabhängig von einem Abonnement. Der Zugang beinhaltet neben der freien Verfügbarkeit sämtlicher Ausgaben des Jubiläumsjahrgangs auch die Möglichkeit, das große elektronische Volltextarchiv der Zeitschrift in vollem Umfang zu nutzen. Und so funktioniert es:

- Melden Sie sich auf der Homepage der DOG www.dog.org mit Ihren Nutzerdaten an (Link: My DOG).
- Wählen Sie im Mitgliederbereich den Link „*Der Ophthalmologe*“ und „*Graefe's Archive*“.
- Wählen Sie im folgenden den Link „*Graefe's Archive*“ — Zugang zum Volltextarchiv

Viel Freude bei der Lektüre wünscht Ihnen Ihre Redaktion Der Ophthalmologe