

Redaktion  
F. Grehn · Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:  
A. Kampik · München  
H. Witschel · Freiburg

Die Beiträge der Rubrik „Weiter- und Fortbildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium dienen und dem Wissenstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.

F. Schaeffel · Universitäts-Augenklinik Tübingen

# Das Rätsel der Myopie

## Störungen in der Feinabstimmung von Länge und Brennweite des Auges

Myopie korreliert in den meisten epidemiologischen Untersuchungen mit „Naharbeit“  
► „Unterakkommodation“

Über einen ausgeprägten genetischen Einfluss besteht kein Zweifel

Die Myopie war bereits den alten Griechen bekannt. Dennoch ist es bis heute nicht verstanden, warum das Auge trotz seiner ansonsten großen optischen Genauigkeit oft zu lang wird. In den westlichen Industrienationen ist die Myopie mit durchschnittlich etwa 30% Häufigkeit zwar oft mehr ein kosmetisches Problem, aber besonders im fernen Osten ist sie so häufig und so stark ausgeprägt, dass sie mit einem signifikanten Erblindungsrisiko verbunden ist.

Myopie korreliert in den meisten epidemiologischen Untersuchungen mit „Naharbeit“. Es ist aber immer noch nicht klar, ob sie durch Akkommodation vermittelt wird, sei es, weil zu viel (frühere Theorien) oder zu wenig (neuere Theorien) akkommodiert wird. Gegenwärtig wird untersucht, ob die ► „Unterakkommodation“, mit der die Schärfenebene hinter der Netzhaut liegt, das Längenwachstum des Auges stimulieren kann, wie dies vom Tiermodell beim Vorsetzen von Negativlinsen nahegelegt wird. Andererseits kann man im Tiermodell bereits mit sehr kurzen eingeschobenen Phasen, in denen die Negativlinsen gegen Positivlinsen ausgetauscht werden (2 Minuten, viermal am Tag), die Myopienentwicklung vollständig blockieren. Zudem ist die Unterakkommodation beim Menschen variabel und, im Mittel, nicht sehr groß (ungefähr 0,3–0,5 dpt), so dass schließlich nicht ganz klar ist, ob Unterakkommodation die Myopienentwicklung erklären kann.

Über einen ausgeprägten genetischen Einfluss besteht kein Zweifel, wie auch Zwillingstudien bestätigen. Dennoch könnten die ebenfalls vorhandenen visuellen Einflüsse genutzt werden, um die Myopieprogression günstig zu beeinflussen. Dazu muss aber noch verstanden werden, welche Seherfahrung bei der Naharbeit so kritisch ist. Wäre es wirklich das „Bild hinter der Netzhaut“, so wäre Unterkorrektur oder sogar Pluskorrektur beim Lesen sinnvoll.

Ein anderer wirkungsvoller Zugang zur Hemmung der Myopie wird wahrscheinlich pharmakologisch sein. Es wurde gezeigt, dass ein erstaunlich großer Teil der Bildverarbeitung zur Wachstumssteuerung bereits in der Netzhaut erfolgt. Da die Netzhaut Wachstumssignale produziert, könnte man hier eingreifen. Bisher hatten potenzielle Medikamente aber entweder zu viele Nebenwirkungen oder waren im physiologischen Konzentrationsbereich zu wenig wirksam, so dass hier noch Forschung nötig und auch lohnend ist. Bei keinem der eingesetzten Wirkstoffe ist bisher der Wirkungsmechanismus oder die beteiligten Rezeptoren eindeutig identifiziert.

---

Prof. Dr. Frank Schaeffel

Sektion für Neurobiologie des Auges, Calwerstraße 7/1, Universitäts-Augenklinik, Abt. II, 72076 Tübingen  
E-Mail: frank.schaeffel@uni-tuebingen.de

► Tiefenschärfe

**Genauigkeit des Augenwachstums**

Während der postnatalen Entwicklung erreicht das Auge eine beeindruckende Genauigkeit bei der Abstimmung von Brennweite und Achsenlänge, die besser ist als die Dicke einer Wimper (200 µm), nämlich im Bereich von etwa 100 µm. Diese Größe lässt sich abschätzen aus der ►Tiefenschärfe des Auges (0,25–0,4 dpt) und der Refraktionsabweichung pro Millimeter Achsenverlängerung (2,7 dpt/mm). Die Refraktionsverteilung ist in den ersten sechs Lebensmonaten deutlich breiter als im Alter von 5 Jahren (Abb. 1a). Eine ähnliche altersabhängige Abstimmung beobachtet man auch bei Affen (s. Abb. 1b), Eulen (s. Abb. 1c) und Hühnern.

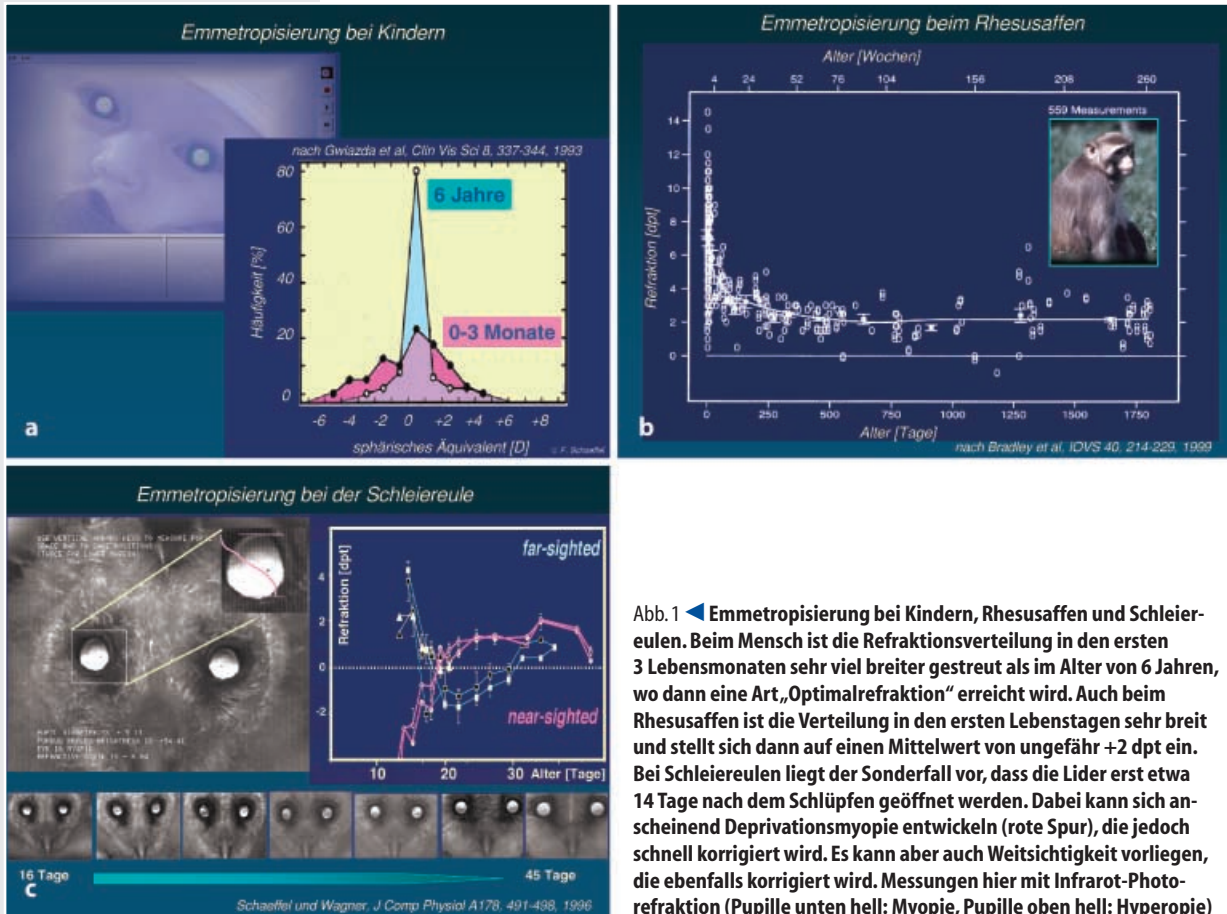


Abb. 1 ◀ Emmetropisierung bei Kindern, Rhesusaffen und Schleiereulen. Beim Mensch ist die Refraktionsverteilung in den ersten 3 Lebensmonaten sehr viel breiter gestreut als im Alter von 6 Jahren, wo dann eine Art „Optimalrefraktion“ erreicht wird. Auch beim Rhesusaffen ist die Verteilung in den ersten Lebenstagen sehr breit und stellt sich dann auf einen Mittelwert von ungefähr +2 dpt ein. Bei Schleiereulen liegt der Sonderfall vor, dass die Lider erst etwa 14 Tage nach dem Schlüpfen geöffnet werden. Dabei kann sich anscheinend Deprivationsmyopie entwickeln (rote Spur), die jedoch schnell korrigiert wird. Es kann aber auch Weitsichtigkeit vorliegen, die ebenfalls korrigiert wird. Messungen hier mit Infrarot-Photorefraktion (Pupille unten hell: Myopie, Pupille oben hell: Hyperopie)

► Emmetropie

Die Abstimmung kann nicht durch eine passive Größenskalierung des Bulbus erklärt werden. Obwohl dabei der Refraktionsfehler generell abnehmen, würde erst für ein „unendlich großes“ Auge ►Emmetropie (Normalsichtigkeit) erreicht. Trotz großer individueller Schwankungen in der Brennweite und der Augenlänge endet die Entwicklung überproportional häufig mit Emmetropie. Dies legt nahe, dass ein Regelkreis existiert, der das Wachstum der optischen Komponenten aufeinander abstimmt.

**FehlAbstimmung der Augenlänge: Myopie**

In den Industrienationen ist die Abstimmung bei einem signifikanten Teil der Bevölkerung (im Mittel bei ungefähr 30%, im Fernost bis 90%, Tabelle 1) „fehlgesteuert“. Es bleibt die Möglichkeit einer optischen Nachkorrektur (Brille, Kontaktlinse oder refraktive Chirurgie). Damit ist aber das eigentliche Problem der Myopie, nämlich die übernormale Vergrößerung des Augapfels, nicht behoben. Zudem wird erfahrungsgemäß durch Korrektur die Myopieprogression eher angeregt. Ein verlän-

Das eigentliche Problem der Myopie ist die übernormale Vergrößerung des Augapfels

geres Auge ist verknüpft mit Risiken: Das Glaukomrisiko ist verdoppelt, das Kataraktrisiko 2–5-mal so groß. Die Gefahr von Netzhautablösung ist verzehnfacht, und Ähnliches gilt auch für das Risiko einer chorioretinalen Degeneration. In den USA ist Kurzsichtigkeit der siebenthäufigste Grund für Blindheit, in Indien der zweithäufigste. In asiatischen Ländern ist sie die zweithäufigste Ursache für Sehbehinderung.

**Tabelle 1**  
**Häufigkeit von Kurzsichtigkeit ( $\leq 0,5$  dpt SE)**

Land	Untersuchte Gruppe	Alter	Anzahl	Häufigkeit [%]
China	Schulkinder	15	5884	55
Nepal	Schulkinder	15	5067	3
Chile	Schulkinder	15	5303	14,7
Dänemark	Studenten	26	294	53,9
Singapore	Studenten	20	1232	>90
Singapore	Landbevölkerung	7	132	3,9
Singapore	Kleinstadt	7	104	9,1
Singapore	Großstadt	7	146	12,3
Südindien	Alle	>15	2321	19,4
Hongkong	Schulkinder	10	142	63
Hongkong	Schulkinder	12	83	59
Australien	Alle	40–49	5740	17
Oman	Schulkinder	12	6292	5,16
Schweden	Schulkinder	12	1045	49,7
USA	Schulkinder	12	6000	15
Taiwan	Studenten	17	11178	84
Tibet	Schulkinder	12	555	21,7
Nepal	Schulkinder	12	270	2,9
Norwegen	Studenten	20,6	224	65
Japan	Studenten	17	346	66
Israel	Alle		312149	16,3
Griechenland	Studenten	15–18	220000	36,8 ( $\leq 0,25$ dpt)

### Umwelteinfluss versus Genetik

Ein Zusammenhang von Myopie und „Naharbeit“ ist in den meisten Studien bestätigt worden (Beispiele: Abb. 2).

In wenigen Studien konnte keine Korrelation gefunden werden, aber Sichtung der Originaldaten lassen diese Schlussfolgerung nicht so sicher erscheinen. Warum Tätigkeiten mit kurzer Sehdistanz das Augenlängenwachstum fördern, ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Ältere Theorien sahen die Ursache in verstärkter Akkommodation, während gegenwärtig meistens zu geringe Akkommodation beim Lesen („lag of accommodation“) verantwortlich gemacht wird, die dazu führen soll, dass die Ebene der scharfen Abbildung hinter die Netzhaut zu liegen kommt. Dies soll, abgeleitet aus den unten beschriebenen Beobachtungen an Tiermodellen, das Auge zu vermehrtem Längenwachstum anregen.

Es besteht kein Zweifel, dass auch genetische Anlagen eine wichtige Rolle spielen. Das Risiko für ein Kind, kurzsichtig zu werden, ist siebenmal so groß, wenn beide Eltern kurzsichtig sind (30–40%), zweimal so groß wenn ein Elternteil kurzsichtig ist (20–25%), gegenüber einem absolutem Risiko von 10–15%, wenn kein Elternteil kurzsichtig ist. Die Orindastudie untersuchte auch, ob vielleicht nur die „kritische Seherfahrung“ von den Eltern übernommen wurde, so dass vielleicht gar keine genetische Basis für das Augenwachstum gegeben war. Diese Alternative wurde jedoch aufgrund von Fragebogen an die Eltern und Untersuchung der Lebensgewohnheiten der Kinder ausgeschlossen.

Tätigkeiten mit kurzer Sehdistanz fördern das Augenlängenwachstum

Genetische Anlagen spielen eine wichtige Rolle

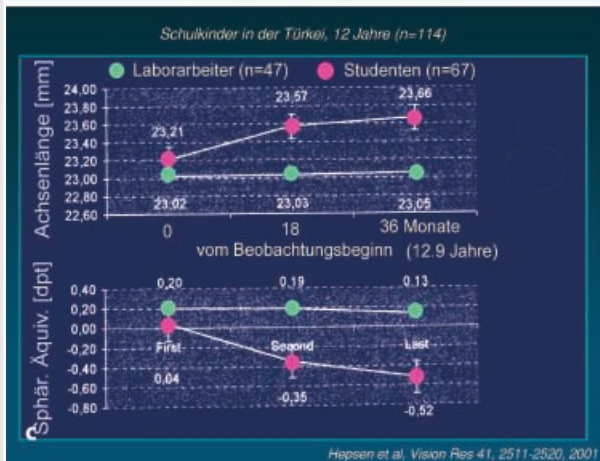
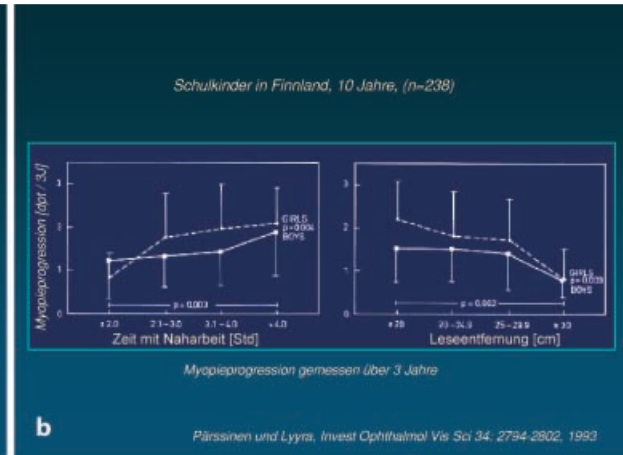
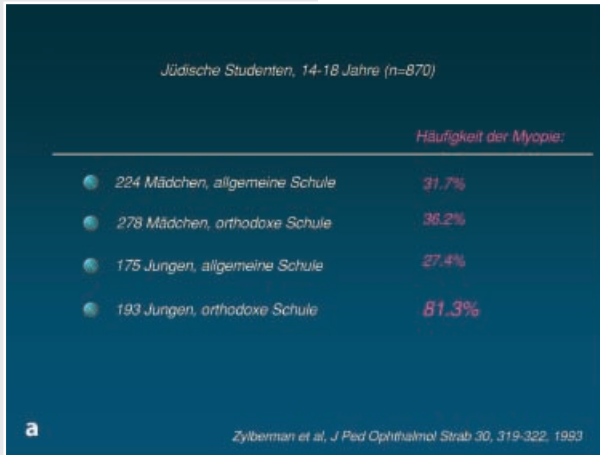


Abb. 2a-c ◀ Beispiele für den Zusammenhang von Myopie mit „Naharbeit“. a Bei jüdischen Studenten war auffallend, dass der Besuch einer orthodoxen Schule (mit ganztägiger Lesetätigkeit auf sehr kurze Entfernung) zu 81% Myopie führte. b In einer finnischen Studie wurde eine Korrelation von Myopieprogression sowohl mit der Dauer der täglichen „Naharbeit“ als auch mit der Leseentfernung gefunden. c In einer türkischen Studie wurden Schulabgänger verglichen, die entweder Laborarbeiter wurden oder studierten (im Mittel 6 Stunden Lesen pro Tag)

► Assoziationen mit Genloki

► „Epidemische Zunahme der Myopie“

► Seherfahrung

Mutti et al. haben mit der Orindastudie 3 Modelle untersucht und vertreten danach sogar die Meinung, dass die Myopie primär genetisch vorbestimmt ist und die Seherfahrung nur eine kleine Rolle spielt (10–12%). Zusammenfassend besteht wenig Zweifel darüber, dass der genetische Hintergrund ein wichtiger Faktor ist. Dies wird auch durch Zwillingstudien bestätigt (Hammond et al. schließen auf eine Heritabilität von 84–86%). Schließlich gibt es pathologische Myopien, die sicher nicht visuell induziert wurden. In diesen Fällen sind ► Assoziationen mit Genloki nachgewiesen (MYP2-Lokus auf Chromosom 18).

Die Genetik kann aber nicht erklären,

- wie die ► „epidemische Zunahme der Myopie“ zustande kommt („epidemisch“ zumindest in der asiatischen Bevölkerung). In Singapur war 1997 die Myopie bei Erwachsenen 1,5 bis 2,5 mal so häufig wie in den USA. Der Grund liegt einerseits in der früher beginnenden Schulerziehung und andererseits in Unterschieden im genetischen Hintergrund. Es wurde versucht, die Zunahme der Myopie dadurch zu erklären, dass in der Vergleichsgruppe eine altersabhängige Abnahme auftritt, aber dieser Faktor scheint zu klein. Während in europäischen Studien „Stabilität der Myopiehäufigkeit über ein Jahrhundert“ beschrieben wurde (allerdings bei einer Myopiehäufigkeit von 54%), trifft dies in der asiatischen Bevölkerung mit Sicherheit nicht zu. Es kann dabei ausgeschlossen werden, dass sich der genetische Hintergrund innerhalb einer Generation so stark verändert, dass er die Zunahme der Myopie erklären kann.
- wie die Korrelation von „Naharbeit“ und Myopie zustande kommt.
- wie die jahreszeitlich unterschiedliche Myopieprogression, mit der größten Zunahme nach den jeweiligen Examina zusammenhängt.

Demzufolge müsste ein Umwelteinfluss verantwortlich sein, der allerdings definiert werden müsste. Der wahrscheinlichste Kandidat ist zwar die ► Seherfahrung



Lidverschluss führt beim Rhesusaffen zu verstärktem Augenlängenwachstum

Der Verlust hoher Ortsfrequenzen löst Deprivationsmyopie aus

während des Lesens, aber welcher Mechanismus genau beim Lesen einen Wachstumreiz für das Auge erzeugt, ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Dies ist erstaunlich, angesichts der intensiven Bemühungen im tierexperimentellen Bereich (siehe unten).

### „Deprivationsmyopie“ im Tierexperiment

Der tierexperimentelle Zugang zur Myopieforschung eröffnete sich eher zufällig (im Rahmen von anderen Experimenten zur Amblyopie) durch die Beobachtung von Wiesel und Raviola, dass Lidverschluss beim Rhesusaffen zu verstärktem Augenlängenwachstum führt. Opakifizierung der Hornhaut erzeugte ebenfalls Myopie. Damit war klar, dass es sich um einen visuell vermittelten Effekt handelte. Die erzeugte Form der Myopie wurde später „Deprivationsmyopie“ getauft, da das Auge dabei eine „Deprivation“ von räumlichen Details, kann aber von Licht, erlebt. Deprivationsmyopie ist eine sehr reproduzierbare Wachstumsantwort des Wirbeltierauges. Sie wurde sowohl bei allen bisher untersuchten Tiermodellen (Huhn, Turmfalke, Eule, Grauhörnchen, Kaninchen, Hase, Katze, Tupaia, Beuteltiere, Neuweltaffen, zwei Arten von Affen) als auch beim Menschen (siehe unten) nachgewiesen.

Von 53 Rhesusaffen, die Mattgläser trugen, wurden 46 mehr als 3 dpt myop. Das Signal für eine Korrektur des Augenwachstums bei Unterbrechung der Deprivation ist sehr stark: Bereits bei 30 Minuten Unterbrechung der Deprivation pro Tag erstedt nur noch halb so viel Deprivationsmyopie. Diese Zeitkonstante ist für Rhesusaffen, Weißbüschelaffen und Huhn in etwa gleich. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Myopie durch Mattgläser oder durch Negativlinsen erzeugt wurde. Erholung von Deprivationsmyopie kann verhindert werden, wenn die induzierte Myopie nach Abnahme der Augenklappen durch entsprechende Negativlinsen korrigiert wird (und dies sogar nach Sehnervdurchtrennung).

Welcher Sinn darin besteht, dass das Auge bei schlechter Netzhautabbildung generell mit Myopie reagiert, ist nicht klar. Es ist sicher, dass der Verlust hoher Ortsfrequenzen (also der feinen Details) Deprivationsmyopie auslöst. Wenn Hühnern fokussierte und künstlich unscharf gemachte („tiefpassgefilterte“) Videofilme vorgespielt werden, so entwickelt die Gruppe mit den tiefpassgefilterten Videos allein durch Betrachtung des Films Deprivationsmyopie (Abb. 3).

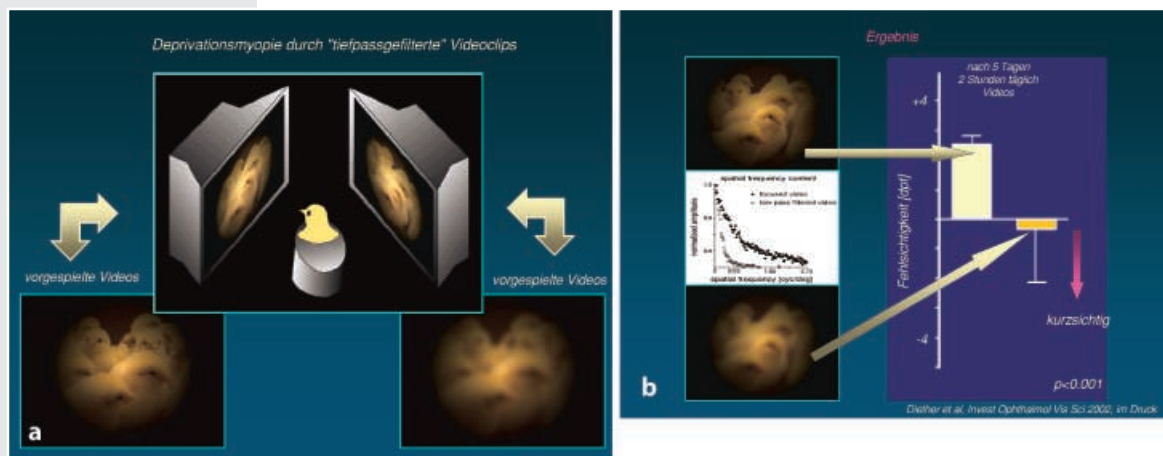


Abb. 3a,b ▲ Deprivationsmyopie durch tiefpassgefilterte Videofilme. a Hühner saßen einzeln im Dunkeln zwischen zwei Computermonitoren, auf denen digital erzeugte Videosequenzen in Dauerschleife liefen. Es gab keine Bildkanten, da die Ränder der Videobilder gleichmäßig ins Dunkle übergingen. Somit konnte deren Ortsfrequenzgehalt kontrolliert werden. b Wenn die Videoclips „fokussiert“ waren, entstand kaum Myopie, wenn sie „tiefpassgefiltert“, also scheinbar defokussiert waren, entstand signifikante Myopie. Die Abbildung zeigt auch das Ortsfrequenzspektrum der beiden Reizgebungen (weiß). Das Experiment zeigt, dass (1) Akkommodation nicht für die Deprivationsmyopie verantwortlich ist, da die Sehtfernung gleich war und (2), dass Deprivationsmyopie allein durch Fehlen höherer Ortsfrequenzen ausgelöst werden kann

Ist die Abbildungsqualität beim Menschen auf der Netzhaut krankheitsbedingt langfristig beeinträchtigt, so tritt Deprivationsmyopie auf

Deprivationsmyopie ist ein graduerter Effekt, d. h. sie wird um so höher, je schlechter die Abbildung auf der Netzhaut ist. Ausgehend von einer frühkindlichen Hyperopie könnte mit einem solchen Mechanismus zwar asymptotisch eine „Optimalrefraktion“ erreicht werden, bei der die „zeitgemittelte Deprivation“ ein Minimum erreicht, aber die unten dargestellten Experimente zeigen, dass die Netzhaut zur Wachstumskontrolle mehr tut, als „Deprivation“ zu quantifizieren.

### Deprivationsmyopie beim Menschen

Deprivationsmyopie tritt beim Menschen auf, wenn die Abbildungsqualität auf der Netzhaut krankheitsbedingt langfristig (Monate bis Jahre) beeinträchtigt ist. Dies kann z. B. der Fall sein bei nicht operiertem frühkindlichem Katarakt, Keratitis scrophulosa oder fehlbildungsbedingten großflächig myelinisierten Ganglienzellaxonen (Abb. 4). In diesen Fällen kann auch Myopie und Amblyopie assoziiert sein, was sonst normalerweise nicht typisch ist.

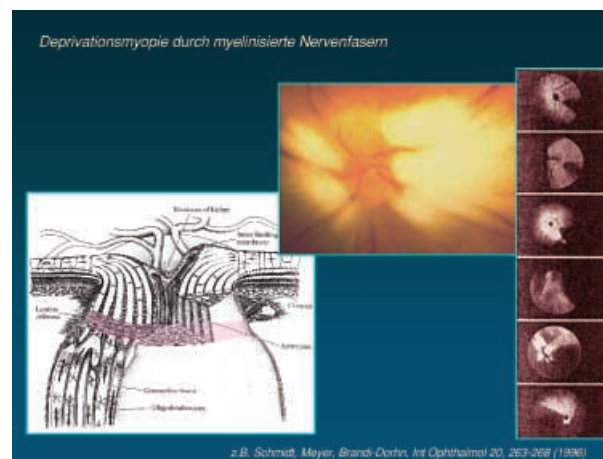


Abb. 4 ▲ Ein interessanter Fall von Deprivationsmyopie kann durch myelinisierte Nervenfasern ausgelöst werden. Normalerweise sollte die Myelinisierung der Nervenfasern des N. opticus an der Lamina cribrosa (links, rosa unterlegt) abbrechen. Als Fehlentwicklung kommt es jedoch vor, dass die Myelinisierung bis in die Netzhaut fortschreitet. Damit wird die Abbildungsqualität in der Photorezeptorebene massiv beeinträchtigt und es liegt „Deprivation“ vor. Außer Amblyopie entsteht in diesem Fall Deprivationsmyopie, und zwar um so ausgeprägter, je großflächiger die myelinisierten Areale sind (farbiges Fundusbild von PD Dr. H. Wilhelm, Tübingen, Hinweis auf diese Form der Deprivationsmyopie von Prof. Herzau, Tübingen)

### Defokussierung als natürlicher Reiz für die Feinsteuerung des Längenwachstums des Auges

Das erste Experiment, das nahelegte, dass das Augenlängenwachstum nicht durch „Deprivation“ gesteuert wird, wurde 1988 veröffentlicht. Es wurde gefunden, dass Augen von Hühnern, vor denen Streulinsen befestigt wurden, schneller in die Länge wuchsen als normal (etwa 130  $\mu\text{m}/\text{Tag}$ ), während solche mit Sammellinsen langsamer wuchsen als normal (etwa 70  $\mu\text{m}/\text{Tag}$ ; normale Wachstumsrate beim Huhn: etwa 100  $\mu\text{m}/\text{Tag}$ ). Die Wachstumsveränderung blieb solange bestehen, bis die vorgeetzten Gläser optisch kompensiert waren (60  $\mu\text{m}$  Achsenlängenänderung entsprechen hier einer Refraktionsänderung von einer Dioptrie). Erheblich mehr Überzeugungskraft hatte die erfolgreiche Wiederholung des Hühnerexperiments beim Rhesusaffen. Die Affen trugen, wie vorher die Hühner, kleine Hauben, in denen die Linsen eingelassen waren. Auch beim Weißbüschelaffen waren die Linsenexperimente erfolgreich, allerdings erst, nachdem erkannt worden war, dass langfristiges Tragen selbst weicher Kontaktlinsen als Folge einer Abflachung der Hornhaut generell Hyperopie erzeugt. Die Linsen mussten deshalb jede Nacht herausgenommen werden.

Langfristiges Tragen von Kontaktlinsen erzeugt im Tierexperiment Hyperopie

► **Bidirektionale Wachstumsreaktion**

Experimente mit Linsen wurden außerdem erfolgreich beim Tupaia und bei Meerschweinchen durchgeführt. Bemerkenswert war beim Meerschweinchen die ausgeprägte Koppelung der Refraktionsänderungen in beiden Augen, trotz einseitiger Behandlung mit Linsen. Der lineare Bereich, über den ein Auge des Huhns vorgesetzte Linsen kompensieren kann, ist sehr breit beim Huhn (etwa  $-10$  dpt bis  $+15$  dpt), aber deutlich schmaler beim Rhesusaffen. Beim Rhesusaffen kann der Bereich der induzierbaren Refraktionsfehler ausgedehnt werden, indem sukzessiv stärkere Linsen verwendet werden. Bei höherer Hyperopie entwickelt sich dazu zunehmend mehr Astigmatismus. Es wird vermutet, dass hier eine zunehmende mechanische Instabilität verantwortlich ist. Das Auge reagiert beim Huhn bereits auf Linsenstärken, die im Bereich der Tiefenschärfe des Auges liegen (1 dpt).

Zumindest beim Huhn wurde gezeigt, dass bereits die Netzhaut das Vorzeichen des Refraktionsfehlers erkennt. Sowohl wenn nur eine Sehtfernung von 30 cm möglich und die Akkommodation ausgeschaltet war, und zudem noch Linsen aufgesetzt wurden, die die Ebene des scharfen Sehens um einen symmetrischen Betrag vor oder hinter das Sehtarget defokussierten, zeigten die Augen eine **bidirektionale Wachstumsreaktion** (Abb. 5). Dies kann nur dadurch erklärt werden, dass das Auge das Vorzeichen der bestehenden Defokussierung erkennt. Es kann nicht durch graduelle Deprivationsmyopie erklärt werden.

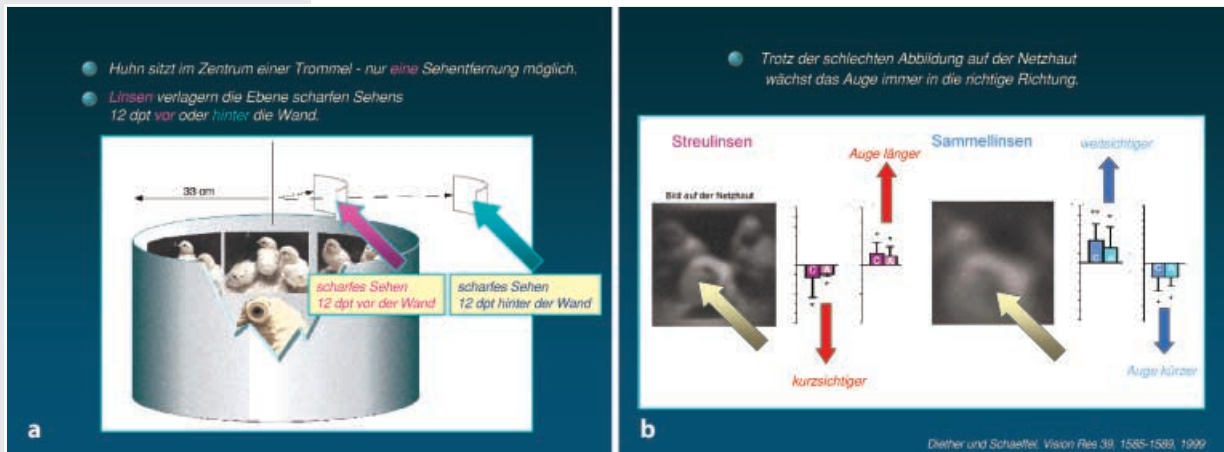


Abb. 5a,b ▲ Experiment zur Stützung der Hypothese, dass die Netzhaut das Vorzeichen einer Defokussierung erkennen kann. a Hühner sitzen einzeln im Zentrum einer Trommel, die nur eine Sehtfernung von 33 cm gestattet. Sie sind zyklotegiert und tragen entweder eine  $-8,5$ -dpt-Linse oder eine  $+15,5$ -Linse, so dass die Defokussierung relativ zur Wand ungefähr  $+12$  dpt oder  $-12$  dpt beträgt. b Obwohl die simulierten Bilder auf der Netzhaut mit beiden Linsen sehr schlecht sind, entsteht wider Erwarten keine Deprivationsmyopie. Statt dessen bleiben die Augen mit Positivlinsen kürzer und weitsichtiger als normal und werden mit Negativlinsen länger und kurzsichtiger. Dabei ist es gleichgültig, ob sie zyklotegiert waren („C“) oder nicht („A“)

Zur Vorzeichenerkennung sind höhere visuelle Zentren nicht notwendig

Signale zur Wachstumshemmung sind wirksamer als Signale zur Wachstumsbeschleunigung

Eine Reihe von weiteren Experimenten zeigte, dass zur Vorzeichenerkennung höhere visuelle Zentren zumindest nicht notwendig sind. Selbst nach Ausschalten der Akkommodation durch Läsion des Eddinger-Westphal-Kerns als auch nach Sehnervdurchtrennung war die bidirektionale Wachstumsantwort noch vorhanden. Dass die Steuerung bereits auf Netzhautebene stattfindet, wurde auch durch Experimente mit halben Linsen nahegelegt: Das Auge konnte damit in nur einer Hälfte kurz- oder weitsichtig gemacht werden. Die Vorzeichenerkennung erfolgt außerordentlich schnell: Zwei Minuten Tragen von Positivlinsen pro Stunde reichen, um Hyperopie zu erzeugen, selbst wenn sonst ganztägig Negativlinsen getragen wurden. Allerdings scheinen 2 Minuten die Minimaldauer zum Auslösen einer Wachstumsreaktion zu sein.

Kürzere Zeiten bleiben ohne Wirkung, selbst wenn die Linsen „42 mal pro Tag“ aufgesetzt werden. Signale zur Wachstumshemmung sind demzufolge wirksamer und wirken auch länger als Signale zur Wachstumsbeschleunigung. Einen Steuermechanismus nach dem Prinzip von „Versuch und Irrtum“ gestatten die kurzen

► **Negativlinsen-induzierte Myopie**

erforderlichen Expositionszeiten nicht: Die Vorzeichenerkennung muss sehr schnell erfolgen (allerdings nicht unter 2 Minuten Exposition). Ob dann Deprivationsmyopie und Negativlinsen-induzierte Myopie auf ähnliche retinale Bildverarbeitung zurückgehen oder verschiedene Mechanismen darstellen, ist nicht klar. Im ersten Fall hätte man ► **Negativlinsen-induzierte Myopie** als „Deprivationsmyopie unter geschlossenem Regelkreis“ sehen können. Linsenexperimente nach Sehnervdurchtrennung und zusätzliche Durchtrennung des Ziliarnerves lassen diese Interpretation zu. Bemerkenswert sind Experimente von Wallman et al.: Wenn Positivlinsen und Bangerterfolien (Mattgläser) kombiniert werden, so läuft der Mechanismus der Deprivationsmyopie gegen den Mechanismus der Positivlinsenkompensation an.

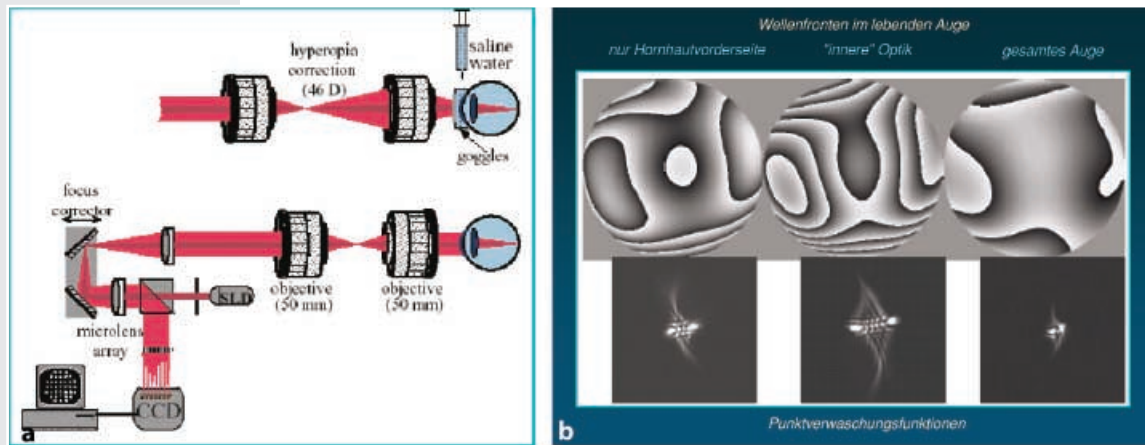


Abb. 6a,b ▲ **Gegenseitige Kompensation von Abbildungsfehler (Aberrationen) durch Hornhaut und Linse.** a Artal et al. haben die Abbildungsfehler von Hornhaut und Linse getrennt gemessen, indem Versuchspersonen einmal mit einer „Taucherbrille“ voll Wasser vor dem Auge vermessen wurden und einmal in Luft. Mit Taucherbrille ist die Optik der Hornhaut weitgehend neutralisiert, eine Idee, die auf T. Young zurückgeht. Die Wellenfronten wurden mit dem Hartmann-Shack-Sensor vermessen. b Abbildungsfehler der Hornhautvorderseite allein, sowie die der inneren Optik (Hornhautrückseite+Linse) waren deutlich größer als die Abbildungsfehler des gesamten Auges. Die Messungen zeigen, dass die Hornhaut Abbildungsfehler der Linse kompensiert (und umgedreht). Abweichungen der Wellenfronten von der perfekten Ebene (=perfekte Optik) werden anschaulich gemacht, indem eine Differenz um eine Wellenlänge (ungefähr 500 nm) jeweils als eine Stufe in den Graustufen dargestellt wird. Man sieht, dass z. B. die Wellenfronten von parallelen Strahlen, die die „innere“ Optik des Auges durchlaufen haben, innerhalb der Pupille danach um mehr als 2 µm von einer perfekten Ebene abweichen. Als Folge dieser Abbildungsfehler werden Punktlichtquellen auf der Netzhaut nicht als „Punkte“, sondern als komplexe Muster abgebildet („Punktverwaschungsfunktionen“, unten)

Es zeigt sich, dass die Hemmung des Sklerawachstums durch Positivlinsen selbst dann noch erfolgt, wenn das Bild schon so schlecht geworden ist, dass eine Aderhautverdickung ausbleibt. Offensichtlich haben beide Prozesse unterschiedliche Schwellen und Angriffspunkte. Dies macht deren Verständnis nicht einfacher.

### Biochemische Veränderungen und potenzielle Signale von der Netzhaut an die Aderhaut und Sklera

#### Netzhaut

**Dopamin.** Ein Dopaminabfall war die erste biochemische Änderung, die bei Deprivation beobachtet wurde. Er erfolgt, wie auch bei anderen unten aufgelisteten Transmittern, unabhängig vom Vorzeichen der Defokussierung. Sowohl Entspeicherung katecholaminerger Neurone als auch Dopaminagonisten können Deprivationsmyopie hemmen. Es wurde keine Wirkung auf die durch Positivlinsen induzierbare Hyperopie gefunden.

Bei Deprivation wird ein Dopaminabfall beobachtet



► Naloxon

Atropin hemmt beim Huhn die Myopie

► Pirenzepin

**Vasointestinales Polypeptid (VIP).** Beim Affen wurde eine starke Zunahme der VIP-Immunreaktivität bei Deprivationsmyopie beobachtet. Einige getestete VIP-Antagonisten waren bei der Unterdrückung von Deprivationsmyopie wirksam (max. Wirkung ED<sub>50</sub> bei 2E-10 mol).

**Opiate.** Ein unspezifischer Opiat-Antagonist (► Naloxon) konnte die Deprivationsmyopie bereits bei sehr niedriger Dosis hemmen (pikomolarer Bereich), während ein Agonist ohne Wirkung blieb. Es wurde zunächst vermutet, dass Naloxon die Freisetzung von Peptiden aus den ENSLI-Zellen der Retina beeinflusst. Weitere Untersuchungen legten dann nahe, dass Nicht-Opiat-Rezeptoren die Wirkung durch unspezifische Bindung vermitteln.

**TGF-β und bFGF.** TGF-β und bFGF wurden sowohl in vitro als auch in vivo als „Stop-and-go-Signale“ für das Augenlängenwachstum beim Huhn vorgeschlagen.

**Acetylcholin.** Die erfolgreiche Anwendung von Atropin, einem unspezifischen cholinergen Antagonisten als Hemmstoff der Myopieentwicklung, implizierte bereits eine Beteiligung von Acetylcholinrezeptoren. Die positive Wirkung von Atropin gegen Myopie wurde mit der Zykloplegie in Zusammenhang gebracht. Diese Annahme ist aber später durch viele Experimente in Frage gestellt worden: Atropin hemmt beim Huhn die Myopie, ohne dass es einen Einfluss auf die Akkommodation hat. ► Pirenzepin, ein M<sub>1</sub>-selektiver cholinergischer Antagonist, hemmt beim Huhn die Deprivationsmyopie, allerdings bei jeder Studie mit unterschiedlicher Dosierung. Sogar in verfütterter Form wurde eine Hemmung der Deprivationsmyopie beobachtet (3 mg/kg, 2-mal täglich).

Auch beim Tupaia wurde durch Pirenzepin die Deprivationsmyopie gehemmt. Beim Rhesusaffen dagegen erhöhte Pirenzepin die Variabilität der Refraktionen sowohl im deprivierten als auch im offenen Kontrollauge so sehr, dass keine statistische Signifikanz mehr erreicht werden konnte. In einer Studie von Tigges et al. galt dies im wesentlichen auch für Atropin. Atropin greift an verschiedenen Stellen an, und es nicht klar, welche dabei die Hemmung der Myopie vermitteln. Atropin hemmt das Sklerawachstum beim Huhn in vitro, erhöht die Dopaminfreisetzung, depolarisiert die Netzhautneurone und erhöht die Expression des Transkriptionsfaktors

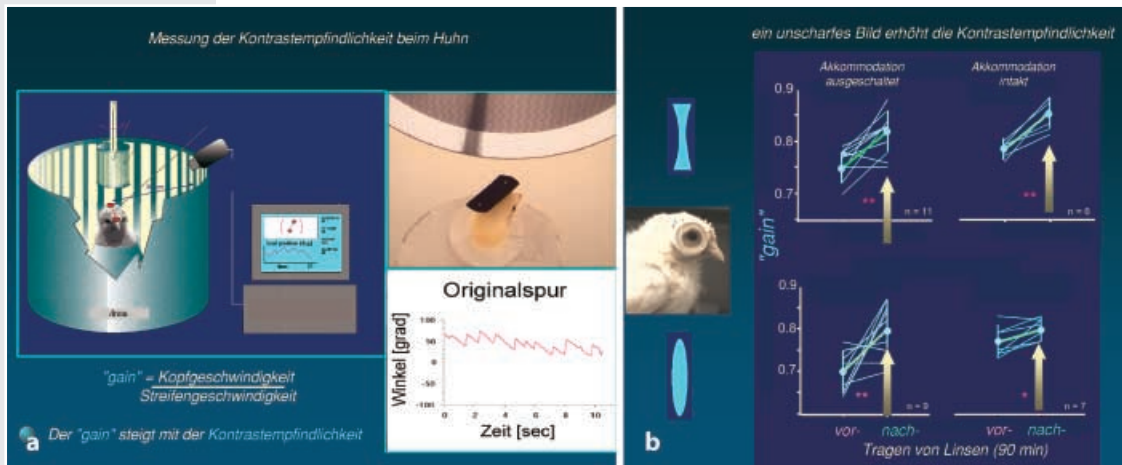


Abb. 7a,b ▲ Defokussierung erhöht die Kontrastempfindlichkeit beim Huhn („Kontrastadaptation“). a Die Kontrastempfindlichkeit bei einer bestimmten Ortsfrequenz (=1/Streifenbreite in Grad) kann im Optomotorikexperiment bestimmt werden. Wird ein driftendes Streifenmuster an die Wand der Trommel (links) projiziert, so folgen die Tiere mit Kopfdrehbewegungen, und zwar umso genauer, je höher der Streifenkontrast ist. Durch eine Automatisierung der Messung der Kopfdrehgeschwindigkeit mittels eines Bildverarbeitungsprogrammes kann die Kopfdrehung mit 25 Hz zeitlicher Auflösung aufgezeichnet werden. Damit können Änderungen in der Kontrastempfindlichkeit der Tiere sehr genau gemessen werden. b Nachdem Hühner 90 Minuten lang in ihren Käfigen Linsen getragen hatten, stieg ihre Kontrastempfindlichkeit stark an. In diesem Falle wurde vor- und nach dem Linsentragen bei einer Ortsfrequenz von 0,5 Streifen/° bei 8% Kontrast gemessen. Selbst mit intakter Akkommodation blieb dieser Anstieg erhalten. Damit war klar, dass die Abbildung auf der Netzhaut, selbst mit Akkommodation, meistens unscharf blieb

Quisqualat eliminiert ungefähr 50% der Amakrinzellen

Glukagon scheint als Transmitter in der Netzhaut von Primaten nicht vorzukommen

Die Sklera ist bei Primaten und Vögeln unterschiedlich aufgebaut

ZENK. Auch die Kontrastempfindlichkeit im Verhaltensversuch wird erhöht. Sowohl nikotinerge Antagonisten als auch M<sub>4</sub>-selektive Antagonisten hemmen ebenfalls Deprivationsmyopie.

Es bestehen Zweifel, ob all diese Effekte überhaupt durch cholinerge Rezeptoren vermittelt werden. Wenn cholinerge Amakrinzellen in der Netzhaut durch intravitale Injektion von ECMA oder Quisqualat, einem toxisch wirkenden Glutamat-Analog, ausgeschaltet werden, so lässt sich immer noch Deprivationsmyopie induzieren und, noch bemerkenswerter, durch Atropin auch hemmen. Aus dem großen Spektrum verfügbarer cholinerg Antagonisten gibt es viele, die keine Wirkung auf die Deprivationsmyopie haben.

**Glukagon.** Quisqualat eliminiert ungefähr 50% der Amakrinzellen innerhalb von 7 Tagen. Fischer et al. haben die Überlebensraten untersucht: Während die meisten der Amakrinzellen, die die oben aufgezählten Transmitter benutzen, massiv geschädigt wurden, blieben dopaminerge und glukagonerge Amakrinzellen erhalten. Glukagon wurde deshalb weiter untersucht. In glukagonergen Amakrinzellen wurde der Transkriptionsfaktor ZENK ausgemacht, dessen Expression sich bereits nach sehr kurzer Behandlung mit Linsen (30 min) abhängig vom Vorzeichen der Defokussierung ändert (s. Abb. 8). Glukagonagonisten und Antagonisten waren in Experimenten vielversprechend. Leider scheint Glukagon als Transmitter in der Netzhaut von Primaten nicht vorzukommen, so dass nach funktionsanalogen Neuropeptiden gesucht werden muss.

**Retinsäure.** Der retinale Retinsäuregehalt steigt beim Huhn bei Deprivation oder Behandlung mit Negativlinsen nach wenigen Stunden steil an und fällt beim Tragen von Positivlinsen ab. Insofern ist auch dieses System sensitiv für das Vorzeichen einer Defokussierung. Die Sensitivität bleibt bis in die Aderhaut erhalten, allerdings mit Umkehrung des Vorzeichens (siehe unten).

#### Aderhaut

Es wurden auch einige Substanzen aus der Aderhaut isoliert, die das Wachstum der Sklera hemmen oder verstärken:

**Ovotransferrin.** Das 80 kD Protein wurde vermehrt exprimiert in Aderhäuten von Augen, die sich in einer Phase der Wachstumshemmung befanden. In Organkultur inhibierte Ovotransferrin die Proteoglykansynthese in der Sklera dosisabhängig.

**Retinsäure.** Während die Freisetzung von all-trans-Retinsäure aus der Aderhaut beim Huhn bei Deprivation oder Tragen von Negativlinsen stark abfällt, nimmt sie beim Weißbüschelaffen stark zu. Dieser Sachverhalt kehrt sich beim Tragen von Positivlinsen um. Der zunächst verwirrend erscheinende Befund wird verständlicher, wenn man den unterschiedlichen Aufbau der Sklera bei Primaten und Vögeln berücksichtigt (siehe unten). Es wurde gezeigt, dass die choroidale Retinsäurekonzentration exakt in dem Bereich liegt, in dem sie die Proteoglykansynthese in der Sklera kontrolliert (EC<sub>50</sub> bei 8E-7 M). Außer den Änderungen in Retinsäuregehalt und Freisetzung konnten auch Änderungen in der mRNA seiner Syntheseenzyme visuell induziert werden.

#### Pseudophake Augen bleiben kürzer

Auch die Linse koordiniert oder fördert das Längenwachstum des Auges. Wenn sie in der Wachstumsphase extrahiert wird, bleibt das Auge später kürzer.

### Morphologische und biochemische Korrelate der induzierten Refraktionsänderungen

#### Vorderes Augensegment

Bei Deprivationsmyopie beobachtet man beim Huhn zwar eine Abnahme der Dicke und der optischen Qualität der Linse. Parallel erfolgt eine Zunahme der Brechkraft der Hornhaut und der Vorderkammertiefe, aber diese Änderungen haben, im Vergleich zur Achsenlänge, eher geringe Wirkung auf die Refraktion.

Kommt die Ebene der scharfen Abbildung vor der Netzhaut zu liegen, wird die Aderhaut dicker

Beim Vorsetzen von Negativlinsen oder Deprivation wird die Aderhaut dünner

#### ► Faserschicht

Ob ein Zusammenhang zwischen Skleraexpansion und Augeninnendruck besteht, ist unsicher

#### ► Katalytische Enzyme ► Gewebsinhibitoren

## Aderhaut

Wenn die Ebene der scharfen Abbildung entweder aufgrund einer bestehenden Myopie oder durch Vorsetzen einer Sammellinse vor der Netzhaut zu liegen kommt, wird die Aderhaut dicker und schiebt die Netzhaut nach vorne in Richtung Bildebene. Dieser Prozess ist schneller als die parallel verlaufende Hemmung des Sklerawachstums und beim Huhn zu 70% verantwortlich für die Abnahme der Glaskörpertiefe und der damit verbundenen Hyperopie 5 Tage nach Applikation von Positivlinsen. Anschließend kehrt die Aderhaut relativ langsam zu ihrer Ausgangsdicke zurück (>10 Tage). Beim Vorsetzen von Negativlinsen oder Deprivation wird die Aderhaut dünner (maximal 0,1 mm), und das Sklerawachstum wird beschleunigt. Beim Huhn macht die Dickenänderung der Aderhaut bis zu 12 dpt aus. Die Fähigkeit, ihre Dicke bei Defokussierung vorzeichenabhängig zu ändern, ist nicht auf das Huhn beschränkt. Sie tritt auch beim Rhesusaffen und beim Weissbüschelaffen auf, hat dort allerdings geringere Wirkung auf die Refraktion (<1D). Dies liegt zum einen daran, dass die Dickenänderung geringer ist. Zum anderen daran, dass die Wirkung von Änderungen in der Aderhautdicke auf die Refraktion in einem größeren Auge geringer ist. Beim Mensch ist der Mechanismus vermutlich zwar auch vorhanden, aber eine Zunahme der Aderhautdicke um 50 µm, wie beim Rhesusaffen beobachtet, würde die Refraktion nur um etwa 0,15 dpt weitsichtiger machen. Sowohl beim Huhn als auch beim Affen geht die Aderhautverdickung mit einer Vergrößerung der vermutlich lymphatischen Lakunen im Suprachoroidalraum einher, deren Inhalt vom Plasma abgeleitet ist. Zudem wird eine Zunahme der Synthese von Extrazellulärmatrix (hier der Proteoglykane) beobachtet. Verschiedene weitere Parameter ändern sich in der Aderhaut bei Deprivationsmyopie: Die Retinsäuresynthese nimmt zu, Proteinkonzentration und Durchblutung nehmen ab. Die Aderhaut enthält glatte Muskulatur, die die Durchblutung und damit evtl. auch die Füllung der lymphatischen Lakunen kontrollieren könnte.

## Sklera

Während beim Huhn die Sklera aus einer inneren Knorpelschicht und einer äußeren Faserschicht besteht, liegt, wie bei allen Wirbeltieren mit Plazenta, beim Affen nur die ► **Faserschicht** vor. Da beim Huhn sowohl die Retinsäuresynthese (oder die Reaktion auf Retinsäure) als auch die Extrazellulärmatrixsynthese in den zwei Skleraschichten gegenläufig reagieren, erzeugte ein globaler Vergleich von Skleragewebe von Huhn und Affe zunächst Verwirrung. Während beim Huhn die Glukosaminsynthese in der Knorpelsklera ansteigt, wenn Myopie induziert wird und sinkt, wenn das Wachstum gehemmt wird, beobachtet man sowohl beim Huhn als auch beim Weißbüschelaffen verringerte Proteoglykansynthese (Dekorin) in der Fasersklera. Da dabei beim Tupaia die Fasersklera dünner wird, mit weniger Kollagen und nach 3 Monaten auch mit dünneren Kollagenfasern und verringerter DNA-Synthese und gleichzeitig auch die mechanische Stabilität verringert wird, ist eine druckvermittelte Komponente bei der Expansion der Sklera denkbar.

Bei experimenteller Myopie korreliert die Änderung in der mechanischen Belastbarkeit der Sklera gut mit der Änderung im axialen Augenwachstum. Allerdings hatte Timolol, das den Augeninnendruck senkt, zumindest beim Huhn keinen Einfluss auf die Entwicklung der Deprivationsmyopie, und es wurde auch keine Druckzunahme beobachtet. Tageszeitliche Druck- und Achsenlängenschwankungen sind zwar in Phase, und dies auch bei erwachsenen Tieren, aber es ist dennoch unsicher, ob ein Zusammenhang zwischen Skleraexpansion und Augeninnendruck besteht. Die Sklera zeigte selbst in Kultur einen zirkadianen Wachstumsrhythmus.

Über einen möglichen Zusammenhang von Augeninnendruck und physiologischer Myopie beim Menschen gibt es reichlich Literatur, aber ein kausaler Zusammenhang ist in vivo schwer zu beweisen, und wurde deshalb in vitro angegangen. Zumindest wurde bei emmetropen und myop werdenden Kindern kein Unterschied im Augeninnendruck gefunden.

Bei Erzeugung von experimentellen Refraktionsfehlern wird die Extrazellulärmatrix der Sklera aktiv remodeliert. ► **Katalytische Enzyme** wie Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und deren ► **Gewebsinhibitoren** (TIMPs) spielen dabei eine wichtige Rolle. Es wurde gezeigt, dass MMPs durch Deprivation aktiviert und deren mRNA-Gehalt erhöht werden kann.

## Zentralnervöse Beteiligung bei der Steuerung des Augenwachstums?

Eine Anzahl experimenteller Befunde legt nahe, dass die visuelle Wachstumssteuerung weitgehend durch die Netzhaut erfolgt:

- ▶ Linsen werden auch nach Sehnervdurchtrennung noch kompensiert.
- ▶ Linsen werden auch nach Unterdrückung der Aktionspotenziale der Ganglienzellen durch Tetrodotoxin kompensiert.
- ▶ Halbfeld-Linsen erzeugen die entsprechenden Refraktionsfehler nur in der defokussierten Hälfte des Bulbus.

Auf der anderen Seite gibt es einige Befunde, die mit lokal-retinaler Wachstumskontrolle nicht vereinbar sind:

- ▶ Das kontralaterale Auge zeigt eine schwache Refraktionsänderung, meist in die gleiche Richtung.
- ▶ Bei experimentell induziertem Strabismus entwickeln Affen im behandelten Auge Amblyopie. Parallel dazu entwickelt sich axiale Weitsichtigkeit, deren Stärke sogar mit der Stärke der Amblyopie korreliert.
- ▶ Sehnervdurchtrennung hat zwar beim Huhn kaum eine hemmende Wirkung auf die Deprivationsmyopie und erlaubt auch weiterhin die Kompensation von vorgesetzten Linsen, allerdings von einer mehr weitsichtigen „Grundlinie“ aus. Wird aber zusätzlich das efferente Signal vom Ziliarganglion unterbrochen, werden Augen mit Negativlinsen viel zu kurzsichtig und sogar mit Positivlinsen etwas kurzsichtig. Eine ähnliche Beobachtung wurde nach Applikation von Quisqualat gemacht, wenn solange gewartet wurde, bis die Ganglienzellen weitgehend eliminiert waren (nach 7 Tagen).

## Interne Abstimmung der Optik von Hornhaut und Linse?

Um die Überraschungen bei der Untersuchung der ▶ **Wachstumsregelkreise im Auge** noch auf die Spitze zu treiben, muss eine neue Arbeit von Artal et al. erwähnt werden (Abb. 6). Diese zeigt, dass die optischen Aberrationen des gesamten Auges sehr viel geringer sind als die jeweils von Hornhaut und Linse allein. Der interne Abstimmungsmechanismus ist völlig unverstanden (er sollte ja visuell gesteuert sein). Er bricht jedoch zusammen, wenn die Person älter wird: Die Aberrationen der Linse werden dann nicht mehr kompensiert. Diese interne Abstimmung in der Optik lässt über die Anforderungen an die refraktive Hornhautchirurgie nachdenken. Es gibt keine Hinweise, dass Personen mit mehr Aberrationen höherer Ordnung ein höheres Myopierisiko tragen. Dagegen ist klar, dass Aberrationen höherer Ordnung bei höherer Myopie zunehmen, so dass das Auge allein mit Sphäre und Astigmatismus nicht mehr perfekt korrigiert werden kann.

## Kontrastadaptation und Myopie

Die Erzeugung eines sinnvollen ▶ **Korrektursignals** für das Augenwachstum ist dadurch erschwert, dass sich die Schärfenebene, je nach Sehentfernung und Akkommodationszustand, ständig verschiebt. Ein ▶ **Detektor in der Netzhaut** muss deshalb über längere Zeiträume mitteln, um ein sinnvolles Korrektursignal zu erzeugen. Prozesse, die langsam genug sind, sind Adaptationsvorgänge wie z. B. die Dunkeladaptation. Direkt in Frage kämen Prozesse wie die Kontrastadaptation. Wenn ein Bild defokussiert wird, verschwinden zunächst die feinen Details, die durch „hohe Ortsfrequenzen“ aufgebaut werden. Jedes Bild lässt sich durch eine Überlagerung von Sinuskomponenten (Ortsfrequenzen) aufbauen. Ortsfrequenzen werden üblicherweise als „Perioden pro Grad“ oder „Streifen pro Grad“ angegeben. Die niederfrequenten, langwelligen Sinuskomponenten bauen die groben Strukturen auf, die hochfrequenten, kurzwelligen die Details. In einem unscharfen Bild treten die hochfrequenten Sinusgitter nur sehr schwach hervor.

Um dennoch etwas mehr Information aus dem Bild zu gewinnen, wäre es sinnvoll, die ▶ **Kontrastempfindlichkeit** bei diesen Sinuskomponenten zu erhöhen. Offensichtlich macht dies das Sehsystem auch. Wenn man als Kurzsichtiger die Brille abnimmt, sieht man zunächst sehr schlecht, bildet sich aber nach einer Weile ein, dass die Sehschärfe wieder etwas besser geworden ist. Dieser Effekt (basierend auf „Kon-

### ▶ Wachstumsregelkreise im Auge

Aberrationen höherer Ordnung nehmen bei höherer Myopie zu

### ▶ Korrektursignal

### ▶ Detektor in der Netzhaut

### ▶ Kontrastempfindlichkeit



## ► Kontrastadaptation

Zur Wachstumskontrolle muss die Kontrastadaptation bereits auf Netzhautebene erfolgen

## ► Hypothesen

Vergleich der Position der Schärfenebene

trastadaptation“) ist auch objektiv messbar. ► **Kontrastadaptation** ist langsam (bis zu 20 Minuten) und wäre ein sehr guter Messfühler für die mittlere Fokussierung der Netzhautabbildung. Im Optomotorikexperiment (Abb. 7) kann die Kontrastempfindlichkeit eines Huhnes sehr genau gemessen werden. Es wurde gefunden, dass durch Tragen von Linsen die Kontrastempfindlichkeit tatsächlich erhöht wird. Nach 1,5 Stunden reagiert das Tier viel empfindlicher auf Streifenmuster mit wenig Kontrast. Das Experiment zeigt auch, dass die Tiere ihre Akkommodation nicht nutzen, um mit den Linsen wieder scharf zu sehen. Andernfalls wäre das Bild auf der Netzhaut scharf geblieben, und man hätte keine Kontrastadaptation gefunden.

Damit Kontrastadaptation mit einem vermuteten retinalen Signal zur Wachstumskontrolle kompatibel bleibt, muss sie bereits auf Netzhautebene erfolgen können. Heinrich und Bach haben durch Vergleich von Musterelektroretinogramm und musterevozierten Potentialen gezeigt, dass beim Menschen Kontrastadaptation tatsächlich bereits auf retinaler Ebene erfolgen kann.

So geeignet der Level der Kontrastadaptation bei hohen Ortsfrequenzen als ein Sensor für die mittlere Bildschärfe sein könnte, das Vorzeichen einer Defokussierung kann er nicht angeben. Der Abfall an Kontrast bei den betrachteten Ortsfrequenzen ist symmetrisch für Defokussierung in beide Richtungen. Es wäre extrem wichtig, die Bildverarbeitung zur Vorzeichenerkennung der Netzhaut zu verstehen, da man dann die Seherfahrungen, die die Myopie fördern, vermeiden könnte. Evtl. könnte man sogar artifizielle visuelle Reizgebungen entwickeln, die das Augenlängenwachstum hemmen.

## Mögliche Mechanismen der Vorzeichenerkennung

Bisher gibt es keine Erklärung, wie die Netzhaut das Vorzeichen einer Defokussierung unterscheidet. Es gibt einige ► **Hypothesen**, aber nur 4 wurden bisher experimentell angegangen:

**Chromatische Aberration.** Da langwelliges Licht weniger gebrochen wird als kurzwelliges („Dispersion“), liegen im Auge gleichzeitig verschiedene Schärfenebenen für jede Wellenlänge vor. Durch Vergleich der Position der Schärfenebene, z. B. für rotes und

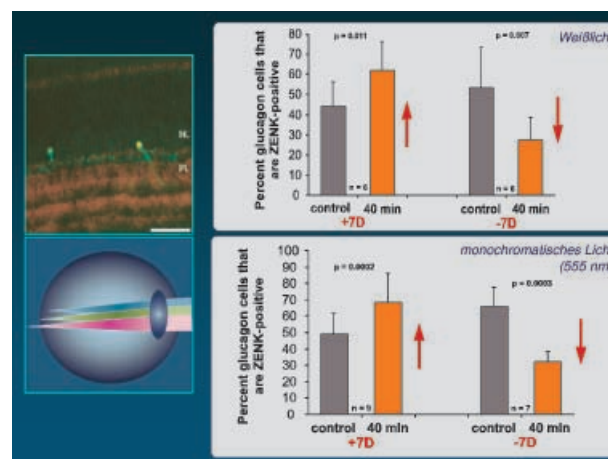


Abb. 8 ▲ Expression des Transkriptionsfaktors ZENK in Abhängigkeit von der Defokussierung im Weißlicht und im monochromatischen Licht (555±15 nm). Glukagonerge Amakrinzellen (grün gefärbt), die an der Grenze der inneren Körnerschicht (INL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) der Netzhaut sitzen, exprimieren den Transkriptionsfaktor ZENK (gelbe Färbung) in Abhängigkeit vom Vorzeichen der Defokussierung. Nach 40 Minuten Behandlung mit Positivlinsen ist die Expression erhöht, nach Behandlung mit Negativlinsen erniedrigt. Diese Änderung tritt sowohl im Weißlicht als auch im monochromatischen Licht auf. Dies zeigt, dass die chromatische Aberration (dargestellt unten links) für die Vorzeichenerkennung zumindest nicht nötig ist

Der visuell gesteuerte Wachstumsregelkreis bleibt wahrscheinlich zeitlebens aktiv

Nach dem ersten Lebensjahr (Ausprägung 30%) nimmt Astigmatismus stark ab

#### ► „Refraktions-Null-Linie“

Im Alter von etwa 8 Jahren erreicht die Linse die geringste Dicke

für blaues Licht, könnte die Lage der „mittleren“ Schärfenebene (z. B. für Grün) ermittelt werden. Gegen die Nutzung der chromatischen Aberration spricht, dass Defokussierung bei Aufzucht der Tiere im monochromatischen Licht ebenso gut kompensiert wird und dass die Färbung des Transkriptionsfaktors ZENK auch im monochromatischen Licht vorzeichensensitiv bleibt (Abb. 8).

**Aberrationen höherer Ordnung.** (Zum Beispiel sphärische Aberration und Koma). Es gibt Hinweise, dass Versuchspersonen das Vorzeichen einer Defokussierung besser erkennen können, wenn die Pupille groß und Abbildungsfehler stärker sind. Um dies bei der Emmetropisierung nutzen zu können, müsste die Netzhaut allerdings die individuellen Aberrationen des Auges „kennen“.

**Astigmatismus.** Bei Defokussierung um den gleichem Betrag, aber in verschiedene Richtungen, unterscheiden sich die Abbildungen auf der Netzhaut, wenn Astigmatismus vorliegt. Es gibt noch keinen experimentellen Hinweis, dass dies genutzt wird. Immerhin wurde beim Huhn aber gezeigt, dass Vorsetzen astigmatischer Linsen weder kompensatorische astigmatische Akkommodation erzeugt, noch permanenten Astigmatismus. Die Kompensation erfolgt selektiv für den sphärischen Refraktionsfehler.

**Bildvergrößerung.** Obwohl im technischen Bereich bei Autorefraktoren zur Refraktionsbestimmung genutzt, scheinen Änderung in der Bildvergrößerung, die zwangsläufig bei Defokussierung mit Linsen auftreten, nicht zur Vorzeichenerkennung genutzt zu werden.

### Altersabhängigkeit der induzierbaren Refraktionsfehler

Untersuchungen bei erwachsenen Tieren wurden bisher nur mit Deprivationsmyopie gemacht. Sowohl bei erwachsenen Affen (Weißbüschelaffe, Rhesusaffe) als auch bei ausgewachsenen Hähnen konnte Deprivationsmyopie und eine Abnahme der Proteoglykansynthese in der Sklera induziert werden, allerdings, verglichen in Jungtieren, mit deutlich geringerer Wirksamkeit. Es ist zu erwarten, dass auch Experimente mit Linsen noch eine Wirkung zeigen: Der visuell gesteuerte Wachstumsregelkreis bleibt wahrscheinlich zeitlebens aktiv. Dafür sprechen auch viele Beispiele einer erst im Erwachsenenalter entstandenen Myopie („adult onset myopia“).

### Natürliche Refraktionsentwicklung bei Kindern

Die morphometrischen Daten zeigen, dass das Augenwachstum im ersten Lebensjahr keine einfache Skalierung darstellt, sondern die einzelnen Komponenten unterschiedlich schnell wachsen.

Kinder, die im ersten Lebensjahr mit Myopie starten, zeigen gute Emmetropisierung und können zwischen 3 und 8 Jahren emmetrop oder sogar leicht hyperop werden. Sie kehren jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Myopie zurück. Die Geschwindigkeit (dpt pro Jahr), mit der sich die Refraktion der Emmetropie annähert, ist proportional zum anfänglichen Refraktionsfehler (Korrelation für das sphärische Äquivalent:  $-0,61$ , für den Astigmatismus:  $-0,76$ ). Dies spricht wieder für einen regelkreisgesteuerten Mechanismus. Astigmatismus ist im ersten Lebensjahr oft ausgeprägt (ca. 30% über 1 dpt) und nimmt dann stark ab. Im Gegensatz zu sphärischen Refraktionsfehlern gibt es beim Astigmatismus keine tierexperimentellen Hinweise für eine visuelle Steuerung, obwohl Astigmatismus ebenfalls in der Entwicklung abnimmt.

Kinder mit Astigmatismus gegen die Regel (vertikaler Meridian kurzsichtiger als der horizontale) entwickeln mehr Myopie als solche mit Astigmatismus mit der Regel. Die Ursache für diesen Zusammenhang ist jedoch unbekannt. Die Korrektur des Astigmatismus in der Ontogenese erfolgt unabhängig von der der Sphäre. Interessant ist noch die Beobachtung von Gwiazda et al., dass sich die Myopisierung (dpt/Jahr) beim Durchbrechen der ► „Refraktions-Null-Linie“ („myopic cliff“) plötzlich beschleunigt. Damit käme der Refraktion „Null“ eine Art Sonderstellung zu. Nach Mutti et al. erreicht die Linse im Alter von etwa 8 Jahren die geringste Dicke und damit die längste Brennweite. Da sie ihre Brennweite nicht weiter verlängern kann,

Weitsichtige Kinder über +5 dpt emmetropisieren praktisch gar nicht

könnte sie ab dort weiteres Augenlängenwachstum nicht mehr kompensieren. Dies könnte die plötzliche Beschleunigung der Myopisierung erklären. Die Myopieentwicklung lässt sich am besten durch eine Exponentialfunktion beschreiben, die im Mittel bei etwa 15 Jahren in die Sättigung geht. Generell gilt, dass die Myopie umso höhere Endwerte erreicht, je früher sie begonnen hat. Dazu wurde ein linearer Zusammenhang angeführt und zwar: Endrefraktion = Entstehungsalter\*0,5-11.49.

### Beeinflusst Pluskorrektur die Emmetropisierung bei weitsichtigen Kindern?

Die Experimente an Tiermodellen lassen den Verdacht aufkommen, dass eine Korrektur mit Positivlinsen bei weitsichtigen Kindern die Emmetropisierung stören könnte. Es wurde kürzlich gezeigt, dass weitsichtige Kinder über +5 dpt praktisch gar nicht emmetropisieren. Kinder, die weitsichtiger als +4 dpt sind, emmetropisieren langsam und ohne dass bereits bestehende Pluskorrektur signifikante Wirkung hätte. Bei Kindern mit weniger als 3 dpt Hyperopie wurde dagegen der bereits oben beschriebene Zusammenhang, nämlich dass die jährlich Abnahme der Hyperopie proportional zur anfänglichen Hyperopie ist, bestätigt. Hier scheint die Emmetropisierung noch zu funktionieren und, obwohl diese Daten nicht vorliegen, ist es denkbar, dass Pluskorrektur hier eine verzögernde Wirkung hat (Abb. 9).

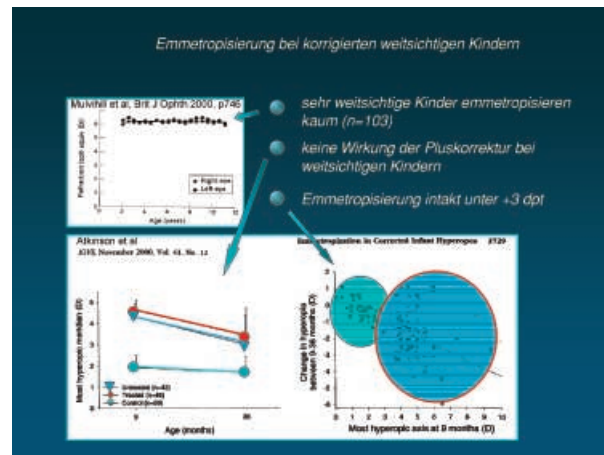


Abb. 9 ▲ Kinder mit einer Weitsichtigkeit über +5 dpt zeigen kaum Emmetropisierung (oben). Ungefähr zwischen +5 dpt und +3 dpt beobachtet man langsame Emmetropisierung, aber keinen Einfluss einer Brillenkorrektur (unten links). Bei Kindern mit weniger Weitsichtigkeit als +3 dpt nimmt die Weitsichtigkeit umso schneller ab, je höher der anfängliche Wert war, d. h. die Emmetropisierung kann voll intakt sein (unten rechts). Ob diese Gruppe mit Brillenkorrektur langsamer emmetropisiert, wurde nicht untersucht

Auch im Tierexperiment wurde beobachtet, dass die Wirksamkeit der Emmetropisierung individuell verschieden ist:

- ▶ Obwohl Deprivationsmyopie in jedem Auge unabhängig induziert werden kann und zudem sehr variabel ist, entsteht bei gleicher Behandlung beider Augen gleich viel Deprivationsmyopie.
- ▶ Wird Deprivationsmyopie, nach eingeschobener Erholungsphase, zweimal hintereinander induziert, so entwickeln diejenigen Tiere, die beim ersten Mal sehr kurzsichtig wurden, auch beim zweiten Mal wieder die höchste Deprivationsmyopie.

### Vorhersagbarkeit der Myopieentwicklung bei Kindern

Um die Anwendung einer potenziell prohibitiven Therapie zu rechtfertigen, ist es notwendig, die Entwicklung von Kurzsichtigkeit vorherzusagen. Folgende Messgrößen wurden bei Kindern auf ihre Vorhersagekraft untersucht:

Der Ruhetonus liegt bei Kurzsichtigen am niedrigsten, bei Weitsichtigen am höchsten

Das AC/A-Verhältnis liegt bei Kurzsichtigen höher als bei Normalsichtigen

#### ► „Lag of accommodation“

#### ► Unschärfedetektionsschwellen

Die Akkommodation ist nur am tonischen Ruhepunkt exakt

#### ► „Klinische Studie“

**Der Akkommodationsruhetonus.** („tonic accommodation“, Akkommodationstonus ohne Stimulation). Der Ruhetonus liegt bei Kurzsichtigen am niedrigsten, bei Normalsichtigen in der Mitte und bei Weitsichtigen am höchsten (1,02 dpt (n=714) versus 1,92 dpt (n=766) und 2,25 dpt (n=790)). Der Akkommodationsruhetonus hatte jedoch keine prospektive Vorhersagekraft.

**Akkommodations-induzierte Konvergenz.** („AC/A-Verhältnis“), gemessen mit einem Auge abgedeckt („open loop“). Das AC/A-Verhältnis liegt bei Kurzsichtigen höher als bei Normalsichtigen, und es besteht der Verdacht, dass dies bereits vor der Entwicklung der Myopie zutrifft. Die Orinda-Studie (Kinder von 6–14 Jahren) bestätigte diese Vermutung (6,39 PD/dpt (kurzsichtig) versus 3,94 (emmetrop) und 3,40 (hyperop)). Innerhalb der emmetropen Gruppe fiel eine enorme Variabilität des AC/A-Verhältnisses auf. Es wurde berechnet, dass ein AC/A-Verhältnis über 5,84 die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres kurzsichtig zu werden, um einen Faktor 22,5 erhöht. Eine Erhöhung des AC/A-Verhältnisses bei myopen Kindern wurde bereits durch Gwiazda et al. gefunden.

**Augengröße.** In der Orinda-Studie wurde beobachtet, dass Kinder zweier kurzsichtiger Eltern bereits vor Beginn der Kurzsichtigkeit größere Augäpfel hatten als gleichaltrige Kontrollen. Eine Vorhersagekraft wurde allerdings nicht abgeleitet.

**Astigmatismus.** Astigmatismus mit der Regel versus gegen die Regel. Astigmatismus gegen die Regel soll das Myopierisiko erhöhen.

**Refraktion im Alter von 8.** Die besten Vorhersagen konnten aus der Refraktion unter Zykloplegie im Alter von etwa 8 Jahren abgeleitet werden. Wenn das sphärische Äquivalent mehr weitsichtig war als +0,75 dpt, so war das Risiko, in den nächsten 5 Jahren myop zu werden, unter 4%. Bei +0,5 dpt waren es ungefähr 9% und bei 0 dpt 39%. Dabei wurde eine Sensitivität von 86,7% erreicht und eine Spezifität von 73,3%.

### Erzeugen Akkommodationsfehler Refraktionsfehler?

Wenn die Refraktionsfehler tatsächlich durch die Netzhaut gesteuert werden, müsste zumindest eine zeitweilige Unschärfe vorliegen. Das heißt die Akkommodation dürfte eine bestehende Defokussierung nicht (immer) vollständig ausgleichen. Eine Rolle der Unterakkommodation ► („lag of accommodation“) bei der Myopieentwicklung wurde erstmals vorgeschlagen durch Gwiazda et al. Sie beobachteten, dass bei Fixation eines Fernziels durch eine Negativlinse bei (ansonsten korrigierten) myopen Kindern sehr viel weniger Akkommodation auslöste als bei emmetropen Kindern.

Dieser Unterschied trat nicht auf, wenn ein Sehziel mit normaler Brillenkorrektur in der Nähe angeboten wurde, so dass natürliche Akkommodation ausgelöst wurde. Dieser Unterschied wurde an Erwachsenen, bei denen die Myopie in der Progressionsphase war, bestätigt. Rosenfield und Abraham-Cohen führten den Unterschied auf verschiedene ► **Unschärfedetektionsschwellen** zurück, die bei Myopen etwas höher als bei Emmetropen waren (0,11 D versus 0,19 D). Gleichzeitig wurde beobachtet, dass myope Personen aus einem defokussierten Netzhautbild mehr Informationen gewinnen als Emmetrope.

Die Akkommodation ist nur am tonischen Ruhepunkt exakt (bei emmetropen Personen entspricht dies einem Targetabstand von 1–2 m). Dahinter (sympathischer Ast der Akkommodation) bleibt das Auge relativ zu „kurzsichtig“, in der Nähe (parasymphathischer Ast) zu „weitsichtig“. Die Größe des Akkommodationsfehlers bei Nahakkommodation war in verschiedenen Studien unterschiedlich (zwischen 0,4 und 1,1 dpt; Abb. 10). Der Akkommodationsfehler war sowohl abhängig von der Reizgebung als auch von der Messtechnik (in den meisten Studien der Canon Autorefractor R1).

Wenn die Unterakkommodation beim Lesen die Myopieprogression wirklich fördern würde, wäre es sinnvoll, die Akkommodationsgenauigkeit zu verbessern. Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Positivlinsen. Es gibt eine größere Anzahl Studien, in denen die Wirkung von Lesebrillen (Monofokal-, Bifokal- und Gleitsichtgläser) auf die Myopieprogression bei Kindern untersucht wurde. Viele genügen jedoch nicht den Anforderungen einer ► **„guten klinischen Studie“**, die folgende Kriterien erfüllen sollte:



Probanden akkommodieren unterschiedlich genau

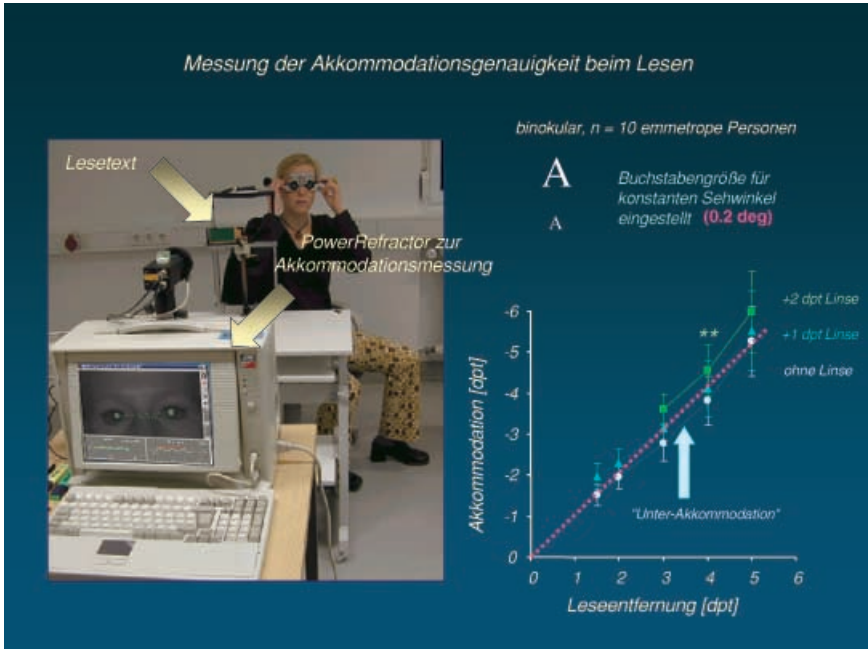


Abb. 10 ▲ Beispiel einer Messung von „Unterakkommodation“. Die (hier) emmetropen Versuchspersonen lasen entweder ohne Linsen oder mit +1 oder +2 dpt Vorsatz einen Text in verschiedenen Entfernungen. Die Buchstabengröße wurde entsprechend der Änderung des Sehwinkels korrigiert. Die gestrichelte rote Linie stellt die „Soll-Akkommodation“ dar, die hellblaue, dunkelblaue und grüne Linie die gemessene Akkommodation ohne, mit +1.0-dpt-Linse und mit +2.0-dpt-Linse. Messungen erfolgten mit dem PowerRefractor, einem exzentrischen Infrarot-Photorefraktor, nach individueller Eichung

- ▶ eine Placebo-Kontrollgruppe,
- ▶ eine zufällige Einteilung der Probanden in eine Test- und Kontrollgruppe,
- ▶ kein Ausfall oder zumindest vergleichbare Ausfallrate in beiden Gruppen,
- ▶ einen Untersucher, der in Unkenntnis über die Vorbehandlung ist,
- ▶ eine unabhängige Datenanalyse.

Ein Beispiel für eine gute Studie ist z. B. die von Fulk et al. Dabei wurden 82 Kinder (USA) unterteilt in eine Gruppe mit Monofokalbrillen (n=40, normale Brillenkorrektur) und Bifokalbrillen (n=42, Lesebrillen). Der Unterschied in der Myopieprogression war schwach signifikant ( $p < 0,05$ ), machte aber nur 0,25 dpt über 30 Monate aus. Fulk hielt deshalb den Einsatz von Bifokalbrillen bei Kindern für nicht lohnend.

Eine weitere Studie, die viel Beachtung fand, ist die von Leung und Brown an 9–12 Jahre alten Schulkindern aus Hongkong. Im Gegensatz zu der amerikanischen Studie waren die Effekte überzeugend: Bei normaler Brillenkorrektur war die Progression  $-1,23$  dpt/Jahr, mit  $+1,5$ dpt-Brillenzusatz  $-0,72$  dpt/Jahr und mit  $+2$  dpt-Zusatz  $-0,66$  dpt/Jahr. Refraktionsänderungen wurden durch Achsenlängenmessungen bestätigt. Die Myopieprogression war in Hongkong generell sehr viel höher. Evtl. waren die Lesebrillen darum auch wirksamer, aber dies kann nicht bewiesen werden. Ein generelles Problem ist, dass nicht alle Probanden gleich akkommodieren. Rosenfield und Carrel fanden, dass einige Probanden mit Positivlinsen sogar erheblich überakkommodieren. Extrapoliert von den Tiermodellen sollte dies zwar die Myopie besonders wirksam hemmen. Ehrlich und Carrel empfehlen aber, die Korrektur individuell so zu wählen, dass die Schärfe des Netzhautbildes beim Lesen optimiert ist. Dies wurde bisher in keiner Studie getan.

Um die Frage der Pluskorrektur beim Lesen abschliessend zu beantworten, läuft gegenwärtig in den USA eine große multizentrische Studie („Correction of Myopia Evaluation Studie“, „COMET study“), deren Ergebnisse im Frühjahr 2002 veröffentlicht werden sollen.

Die Myopieprogression kann wahrscheinlich durch Tragen von harten Kontaktlinsen verlangsamt werden

#### ► Periphere Bildschärfe

Sehtraining hat eine positive Wirkung auf die Sehschärfe

Beim Affen konnte keine Wirkung von Dauerlicht auf die Emmetropisierung festgestellt werden

## Fördert Bildschirmarbeit die Kurzsichtigkeitsentwicklung?

Keine der bisher durchgeführten Untersuchungen hat den Verdacht bestätigt, dass Bildschirmarbeit die Myopie mehr fördert als das Lesen eines Buches in vergleichbarer Entfernung. Das schließt nicht aus, dass bei Bildschirmarbeit transiente Ermüdung der Akkommodation und Konvergenz auftreten kann.

## Können harte Kontaktlinsen die Myopieprogression verlangsamen?

Eine große Anzahl von Studien legen nahe, dass die Myopieprogression durch Tragen von harten Kontaktlinsen verlangsamt werden kann. Perrigin et al. fanden für Paraperm-O<sub>2</sub>-Plus-Silikonacrylat-Kontaktlinsen eine Progression von  $-0,16$  dpt/Jahr ( $n=100$  Kinder), bei Brillenkorrektur aber von  $-0,51$  dpt/Jahr ( $n=20$ ). Der Unterschied war signifikant. Eine Schwäche der Studie war, dass 44 Kinder aufgaben und keine normale Kontrollgruppe zur Verfügung stand. Khoo et al. fanden bei gleicher Behandlung eine Progression von  $-0,42$  dpt/Jahr versus  $-0,78$  dpt/Jahr. Bei dieser Studie in Singapore wurde bei nur 12 Kindern die Myopieprogression komplett aufgehalten. Leider gaben auch hier viele der 10-jährigen Probanden im Lauf der Studie auf (60 von 105). Gegenwärtig läuft eine „gute“ Studie („Contact Lens and Myopia Progression“, „CLAMP study“), deren Ergebnisse aber noch nicht vorliegen.

Unabhängig davon ist es nicht klar, warum harte Kontaktlinsen die Myopie hemmen sollten. Sie flachen natürlich die Hornhaut ab, aber zudem wurde auch eine Hemmung des Achsenlängenwachstums beschrieben. Es ist denkbar, dass die ► **periphere Bildschärfe** mit harten Kontaktlinsen besser ist, oder die Abbildung mehr vor der Netzhaut, so dass dies über den retinalen Wachstumsregelkreis eine Wachstumshemmung bewirkt. Es wäre auch eine Hemmung durch mechanische Kräfte denkbar; andererseits hatte aber Druckerhöhung im Auge, wenn überhaupt, eher gegenteilige Wirkung (s.o.).

## Hilft Sehtraining?

Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse, bei der die Ergebnisse von 27 Studien seit 1985 zusammengetragen wurden, zeigte, dass „Sehtraining“ (vom Biofeedback der Akkommodation, Fading & Feedback-Trainingskonzept bis zu umfangreichen Verhaltensprogrammen) eine positive Wirkung auf die Sehschärfe hat (im Mittel:  $+0,38$ , signifikant). Dagegen verbesserte sich die Refraktion, gemessen ohne Zykloplegie, nur um  $0,19$  dpt, und mit Zykloplegie um  $0,02$  dpt (beides nicht signifikant). Der Gewinn an Sehschärfe geht vermutlich auf einen Mechanismus zurück, der der Kontrastadaptation ähnlich ist (siehe oben).

## Ist Nachtlicht gefährlich und Blaulicht hilfreich?

Die Zusammenhänge zwischen Beleuchtung und Myopieprogression wurden in letzter Zeit ebenfalls neu untersucht: Eine Studie aus Nature fand bei Kindern eine Korrelation zwischen der Dauer und Helligkeit nächtlicher Beleuchtung (dunkel: ungefähr 9% Myopie, Nachtlicht 31% Myopie, Raumlicht: 48% Myopie). Diese Studie war angeregt worden durch die Beobachtung, dass die Emmetropisierung beim Huhn von normalen Tag/Nacht-Beleuchtungsrhythmen abhängig ist. Die Studie wurde zweimal wiederholt. In beiden Fällen konnte der ursprünglich beschriebene Zusammenhang nicht mehr hergestellt werden.

Dagegen wurde in den beiden neueren Studien gefunden, dass kurzsichtige Eltern das Licht nachts mit größerer Wahrscheinlichkeit anlassen. Da kurzsichtige Eltern auch mit größerer Wahrscheinlichkeit kurzsichtige Kinder haben, kann damit ein Teil des von Quinn et al. beobachteten Effekts erklärt werden. Es bleibt auch der Unterschied zwischen der Populationsauswahl in den 3 Studien. In der ersten Untersuchung handelte es sich um eine vorselektionierte Krankenhauspopulation, in den 2 anderen um Kinder, die über Rundschreiben für Forschungsprojekte einbestellt worden waren. Zumindest am Affen konnte keine Wirkung von Dauerlicht auf die Emmetropisierung festgestellt werden.

Im Blaulicht wird weniger akkommodiert als im langwelligen Rotlicht

Die meisten Substanzen hemmen Myopie, nicht aber die Hyperopie

Atropin kann die Myopieprogression verlangsamen

► **Nebenwirkungen**

► **Metabolismus der Sklera**

Kröger und Binder schlugen vor, dass man die chromatische Aberration des Auges zur Hemmung der Myopie nutzen könnte. Blaues Licht wird stärker gebrochen, deshalb liegt die Ebene der scharfen Abbildung für blaues Licht eher vor der Netzhaut. Messungen der Akkommodation im monochromatischen Licht zeigte, dass im Blaulicht tatsächlich weniger akkommodiert wurde als im langwelligen Rotlicht. Die Akkommodation „sparte sich also die Arbeit“ so weit wie möglich. Ob dies tatsächlich auch die Refraktionsentwicklung ändert, konnte in dieser Studie am Menschen nicht gezeigt werden. Neue Experimente an Hühnern zeigen auch hier die von Kröger und Binder beschriebene Verschiebung der Akkommodation, wenn die Tiere im monochromatischen Blau- und Rotlicht refraktioniert werden. Zudem wird, nach 2 Tagen Aufzucht im monochromatischen Licht, eine Verschiebung der Refraktion um ungefähr eine Dioptrie gefunden (gemessen im Dunkeln). Ob dies für eine potenzielle Therapie nutzbar ist, bleibt noch unklar.

### Kann Myopie beim Menschen medikamentös behandelt werden?

Prinzipiell können Pharmaka in verschiedenen Zielgeweben angreifen, um die Myopie zu hemmen: Retina, RPE, Aderhaut oder Sklera. Für keines der bisher eingesetzten Pharmaka konnte allerdings bisher der Wirkort oder der Wirkungsmechanismus ausgemacht werden. Auffallend ist auch, dass die meisten Substanzen nur Myopie gehemmt haben, nicht aber die Hyperopie. Es bleibt deshalb offen, ob es sich um eine mehr „unspezifische“ Wachstumshemmung der Sklera handelt. Vorzeichenabhängig reguliert war ZENK in glukagonergen Amakrinzellen und die Gewebskonzentration von Retinsäure und der mRNA ihrer Synthesenzyme. Glukagonagonisten und Glukagon selbst hatten zwar hemmende Wirkung auf die Myopie, und Glukagonantagonisten auf die Hyperopie, aber leider scheint Glukagon in der Netzhaut beim Säuger nicht vorzukommen, so dass hier weitergesucht werden muss. Retinsäure hatte selbst in verfütterter Form eine Wirkung auf die Deprivationsmyopie beim Huhn. Eine Anwendung beim Menschen kommt aber wohl nicht in Frage.

Am meisten Arbeit wurde bisher in Untersuchungen von cholinergen Wirkstoffen investiert. Bereits vor 190 Jahren wurde Atropin zur Therapie von Kurzsichtigkeit vorgeschlagen, und im 19. Jahrhundert dann auch öfter verwendet. Auf der ersten International Conference on Myopia (New York 1964) wurde Atropin erneut aufgegriffen. Zwei Studien zeigten eine hemmende Wirkung auf die Myopie. In letzter Zeit wurden etwa 15 weitere Studien veröffentlicht, die, beurteilt nach den oben beschriebenen Kriterien, unterschiedlich gut sind. Beispiel einer guten Studie war die von Shih et al., an der 227 Kinder teilnahmen und bei der nur 39 im Verlauf der Studie aufgaben. Mit 0,5%igen Atropintropfen jeden Abend und Behandlung mit Multifokalgläsern, um das Lesen zu ermöglichen, war die Progression  $-0,41$  dpt/Jahr, mit Multifokalgläsern ohne Atropin  $-1,19$  dpt/Jahr und mit normaler Brillenkorrektur  $-1,40$  dpt/Jahr.

Die Wirkung von Atropin war hoch signifikant, die der Multifokalgläser gar nicht. Diese Studie bestätigte eine frühere Untersuchung der gleichen Autoren. Es besteht wenig Zweifel, dass Atropin die Myopieprogression verlangsamen kann. Die ► **Nebenwirkungen** sind jedoch wohlbekannt (Zykloplegie und Blendempfindlichkeit), und es dauert Jahre, bis sich die Akkommodation wieder erholt hat.

Um die Nebenwirkungen zu vermeiden, wurde 1991 Pirenzepin, ein M1-spezifischer Antagonist vorgeschlagen. Pirenzepin ist seit einigen Jahren als Mittel gegen Magengeschwüre im Einsatz und wurde deshalb ausreichend auf Verträglichkeit getestet. In Gelform (0,5%, 1%, 2%) wurde bei 16 Kindern bei Applikation in den Bindehautsack zufriedenstellende Verträglichkeit beobachtet. Allerdings betrug die Anwendungszeit nur einen Monat. Schließlich wurde in den USA eine kleine klinische Studie an 24 Kindern zur Wirkung von Pirenzepin auf die Myopieprogression begonnen, deren Ergebnisse aber noch nicht vorliegen. Wenn man die Daten von Tiermodellen betrachtet (siehe oben), wird klar, dass man hier die Erwartungen nicht zu hoch setzen sollte. Es bestehen kaum Zweifel, dass Pirenzepin deutlich weniger wirksam ist als Atropin.

Ein potenziell attraktives Target könnte auch der ► **Metabolismus der Sklera** sein. Ein Einfluss auf die retinale Bildverarbeitung könnte damit vermieden werden. Evtl. kann die Re-Modellierung der Extrazellulärmatrix, die bei Induktion von Kurzsichtigkeit erfolgt (siehe oben) verhindert werden. Nach Norton wäre die Matrix-Metalloproteinase MMP2 (siehe oben) ein Target. Experimentelle Ergebnisse mit MMP-Inhibitoren liegen jedoch bisher nicht vor.

Gentherapeutische Zugänge kommen bei „physiologischer“ Myopie nicht in Frage

Abschließend ist zu bedenken, dass noch völlig andere Transmittersysteme eine Rolle spielen könnten und evtl. auch bessere Targets für eine pharmakologische Intervention darstellen könnten. Aus diesem Grunde wird das mRNA-Repertoire der Netzhaut und Aderhaut mit und ohne Defokussierung verglichen. Einige vorzeichenabhängig regulierte Sequenzen wurden bereits gefunden und die Gene z. T. auch identifiziert. Auch eine Proteomuntersuchung ist geplant.

### Welche therapeutischen Strategien wären die Besten?

Eine Strategie, die niedriges Risiko mit hoher Wirksamkeit kombiniert, wäre natürlich optimal. Der pharmakologische Zugang hat sicherlich potenziell hohe Wirksamkeit, aber birgt auch ein hohes Risiko. Der alternative Zugang, die kritische Seherfahrung (wenn genauer bekannt) zu reduzieren, birgt geringes Risiko, hat aber auch geringere Wirksamkeit. Gentherapeutische Zugänge kommen bei „physiologischer“ Myopie auch langfristig nicht in Frage, da vermutlich Kombinationen vieler Gene das Myopierisiko steuern.

Weitere Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussbarkeit der Myopie erscheinen in jedem Falle lohnend: Es wäre nicht das erste Mal, dass, trotz unvollständigem Verständnis des Gesamtmechanismus, ein therapeutischer Gewinn möglich ist (siehe gegenwärtige Glaukomtherapie).

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

### Literatur

1. Curtin B (1985) The Myopias. Harper und Row, Philadelphia, pp 1–495.
2. Rosenfield R, Gilmartin B (1998) Myopia and nearwork. Butterworth & Heinemann, Oxford, pp 1–220
3. Norton TN, Gamlin DR (1999) The near response, emmetropia and myopia. Special Issue. Ophthal Physiol Optics 19:79–192
4. Schaeffel F, Howland HC (1995). Myopia. Special Issue. Vis Res 35:1135–1358
5. Mutti DO, Norton TN, Wildsoet CF (1999). Feature issues on myopia 1 und 2. Optometry Vis Sc 76 (issues 5 and 6):257–432
6. Thorn F, Troilo D, Gwiazda J (2000) Myopia 2000. Proceedings of the 8. International Conference on Myopia. Boston Massachusetts, pp 1–404

### Fragen zur Zertifizierung

#### 1. Welche Beobachtungen stützen die Hypothese, dass Unterakkommodation („lag of accommodation“) die Myopieentwicklung fördern könnte?

- I. der Zusammenhang zwischen „Naharbeit“ und Myopie
- II. die gemessene Unterakkommodation bei myopen Kindern (Gwiazda et al. 1993)
- III. dass Tiermodelle mit Negativgläsern trotz intakter Akkommodation Kontrastadaptation zeigen
- IV. dass kurze eingeschobene Phasen mit Positivgläsern die Myopie bei Tiermodellen sehr effektiv hemmen
- V. dass die Unterakkommodation bei Erwachsenen beim Lesen variabel und nicht sehr groß ist

- a) Antworten II, IV und V sind richtig.
- b) Antworten I und V sind richtig.
- c) Antwort IV ist richtig.
- d) Antworten II und III sind richtig.
- e) Keine Antwort ist richtig.

#### 2. Welche Risikofaktoren für die Myopie wurden identifiziert?

- I. Kurzsichtigkeit bei einem oder beiden Elternteilen
- II. nächtliche Beleuchtung im Schlafzimmer
- III. frühe und ausgiebige Tätigkeit mit kurzer Sehentfernung
- IV. Lesen im blauen Licht
- V. Bildschirmarbeit mit 1 m Sehabstand

- a) Antworten II und IV sind richtig.
- b) Antworten I und III sind richtig.
- c) Antworten IV und V sind richtig.
- d) Antworten I, II und IV sind richtig.
- e) Alle Antworten sind richtig.

#### 3. Von welchen Faktoren wurde gezeigt, dass sie eine Vorhersagekraft für die spätere Myopieentwicklung haben?

- I. die Refraktion im Alter von 8 Jahren
- II. Akkommodations-induzierte Konvergenz unter offenen Regelkreisbedingungen (AC/A Verhältnis)
- III. die Augengröße beim Kleinkind
- IV. frühkindlicher Astigmatismus
- V. der Akkommodationsruhetonus

- a) Antwort V ist richtig.
- b) Antworten III und V sind richtig.
- c) Antworten I und II sind richtig.
- d) Antworten III, IV und V sind richtig.
- e) Antwort III ist richtig.



**4. Welche Transmittersysteme der Netzhaut wurden bisher im Tiermodell auf eine Beteiligung bei der visuellen Augenwachstumskontrolle bisher untersucht?**

- I. Dopamin
- II. Azetylcholin
- III. GABA
- IV. Glukagon
- V. NGF

- a) Antworten I, II und IV sind richtig.
- b) Antworten III und V sind richtig.
- c) Antworten IV und V sind richtig.
- d) Alle Antworten sind richtig.
- e) Keine Antwort ist richtig.

**5. Welche der folgenden Aussagen ist richtig?**

- I. beim Huhn kann die Aderhaut durch Dickenzunahme beim Tragen von Plusgläsern bis zu 12 dpt Myopie kompensieren
  - II. Beim Primaten kommen Änderungen in der Aderhautdicke bei Defokussierung nicht vor
  - III. beim Menschen machen Änderungen in der Aderhautdicke wahrscheinlich weniger als 0,2 dpt aus
  - IV. die Dickenzunahme der Aderhaut geht auf eine plötzliche Erhöhung der Durchblutung zurück
  - V. die Aderhautdickenzunahme kann nur gleichmässig über den ganzen Fundus erfolgen
- a) Antworten II, III und V sind richtig.
  - b) Antworten I und III sind richtig.
  - c) Antworten IV und V sind richtig.
  - d) Antworten I, IV und V sind richtig.
  - e) Keine Antwort ist richtig.

**6. Welche Behandlungen hatten bisher eine hemmende Wirkung auf die Myopieprogression bei Kindern?**

- I. jeden Abend einen Augentropfen einprozentige Atropinlösung

- II. jeden Abend einen Augentropfen einprozentige Pirenzepinlösung
- III. regelmäßiges Tropfen von Dopaminagonisten
- IV. Lesen mit Gleitsichtgläsern
- V. Tragen von weichen Kontaktlinsen

- a) Antworten I, II und III sind richtig.
- b) Antworten II und III sind richtig.
- c) Antwort V ist richtig.
- d) Antworten III, IV und V sind richtig.
- e) Antworten I und IV sind richtig.

**7. Welche Experimente sprechen für eine druckvermittelte Expansion des Bulbus bei Myopie?**

- I. Druckmessung bei Deprivationsmyopie bei Hühnern
- II. Druckmessungen bei Kindern, deren Myopie in der Progressionsphase war
- III. regelmässige Anwendung von Timolol bei Hühnern während der Induktion von Deprivationsmyopie
- IV. Messungen der Elastizität der Fasersklera beim Tupaia während der Induktion von Deprivationsmyopie
- V. Messungen des Kollagengehalt und der Kollagenfaserdicke in der Sklera bei Deprivationsmyopie beim Tupaia

- a) Antworten I, III und V sind richtig.
- b) Antworten IV und V sind richtig.
- c) Antworten III und V sind richtig.
- d) Keine Antwort ist richtig.
- e) Alle Antworten sind richtig.

**8. Von welchen Bildeigenschaften wurde gezeigt, dass sie für die Netzhaut *nicht* notwendig sind, um das Vorzeichen einer Defokussierung zu erkennen?**

- I. Ortsfrequenzspektrum in der Abbildung
- II. chromatische Aberration
- III. astigmatischer Fehler in der Abbildung
- IV. Bildvergrößerung
- V. sphärische Aberration und Koma

- a) Antworten I, II und IV sind richtig.
- b) Antworten II, IV und V sind richtig.
- c) Antworten III und V sind richtig.
- d) Antwort V ist richtig.
- e) Alle Antworten sind richtig.

**9. Welche Stoffe im Fundus ändern sich bei Tiermodellen bei Defokussierung abhängig vom Vorzeichen?**

- I. Dopamin
- II. Retinsäure
- III. Azetylcholin
- IV. Glukagon
- V. bFGF

- a) Antworten II und IV sind richtig.
- b) Antworten I und II sind richtig.
- c) Antworten IV und V sind richtig.
- d) Antworten III und V sind richtig.
- e) Alle Antworten sind richtig.

**10. Durch welche pathologische Prozesse kann Deprivationsmyopie ausgelöst werden?**

- I. durch Amblyopie
- II. durch nicht operierten frühkindlichen Katarakt
- III. durch Unterkorrektur
- IV. durch Keratitis
- V. durch ausgedehnte Myelinierung der Nervenfasern in der Netzhaut

- a) Antworten I, II und III sind richtig.
- b) Antworten II, IV und V sind richtig.
- c) Antworten III und V sind richtig.
- d) Antwort III ist richtig.
- e) Keine Antwort ist richtig.

**Die richtigen Antworten finden Sie in Heft 4/2002**

**Antworten der Fragen aus Heft 12/2001:**  
1b, 2b, 3c, 4e, 5c, 6a, 7c, 8c, 9d, 10e

