

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität

München

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

**Untersuchungen zur Epidemiologie und Genetik der
Myopie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Maria Isabel Wilde

aus

Rosenheim

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Anselm Kampik

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Ulrich Mansmann

PD Dr. Tim M. Strom

Prof. Dr. Bernhard Lachenmayr

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. Günther Rudolph

Dr. Thomas Bettecken

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

20.05.2010

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Historischer Überblick	1
1.2.	Definition der Myopie und Hyperopie	2
1.3.	Angeborene Ursachen für eine Myopie	4
1.4.	Sonstige Ursachen der Myopie	6
1.5.	Prävalenz der Myopie	8
1.6.	Umweltbezogene Ursachen der Myopie	11
1.7.	Genetische Ursachen der Myopie	12
1.8.	Kopplungs- und Assoziationsanalysen	14
1.9.	Automatisierte Refraktionsbestimmung mit portablen Autorefraktometern.....	18
1.10.	Fragestellung	21
2.	Material und Methoden	24
2.1.	Epidemiologische Untersuchung (1. Studienabschnitt)	24
2.1.1.	Bildung des auszuwertenden Kollektivs	24
2.2.	Kopplungsanalyse (2. Studienabschnitt)	29
2.3.	Assoziationsanalyse (3. Studienabschnitt)	30
2.4.	Statistische Methoden	34
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Epidemiologische Untersuchung	35
3.1.1.	Fallbezogene epidemiologische Auswertung	35
3.1.2.	Personenbezogene epidemiologische Auswertung	41
3.1.2.1.	Gruppenbildung und Geschlechtsverteilung	41
3.1.2.2.	Altersverteilung	42
3.1.2.2.	Tragen einer Sehhilfe	45
3.1.2.3.	Dauerhaftes Tragen einer Brille	46
3.1.2.4.	Dauerhaftes Tragen einer Kontaktlinse	47
3.1.2.5.	Risikofaktoren und Vorerkrankungen	47
3.1.2.6.	Myopie in der Familienanamnese	55
3.1.2.7.	Altersabhängigkeit von beidseitiger Normal-, Weit- und Kurzsichtigkeit.....	59
3.1.2.8.	Sphärischer Wert bei normalsichtigen, myopen und hyperopen rechten und linken Augen und sowie Veränderungen des gemittelten Wertes mit dem Patientenalter	62
3.2.	Kopplungsanalyse	64
3.3.	Assoziationsanalyse	67
4.	Diskussion	77
4.1.	Diskussion der Methoden	77
4.2.	Diskussion der epidemiologischen Ergebnisse	83
4.3.	Diskussion der Kopplungsanalyse	94
4.4.	Diskussion der Assoziationsanalyse	95
5.	Zusammenfassung.....	97
6.	Literaturverzeichnis.....	101

Abkürzungsverzeichnis

AD	Autosomal-dominanter Erbgang
cM	CentiMorgan
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dpt.	Dioptrie
et al.	und Mitarbeiter (Ko-Autoren)
GSF	Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
LA	Linkes Auge
LOD	Logarithm of the odds
Max.	Maximum
Med.	Median
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Fälle (absolute Häufigkeit)
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
p	p-Wert, Signifikanzniveau
%	Prozentualer Anteil (relative Häufigkeit)
QTL	Quantitativer Trait Locus
RA	Rechtes Auge
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNP	Single Nucleotid Polymorphisms
sph	Sphärisch
sph. Ä.	Sphärisches Äquivalent: die durchschnittliche sphärische Power einer sphärozyklindrischen Linse, d.h. [Wert der Aberrationen 1. Ordnung wie Myopie, Hyperopie] + [Wert der Aberrationen 2. Ordnung (Astigmatismus / 2)]
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tab.	Tabelle
θ	Rekombinationsrate
XR	X-gekoppelt rezessiver Erbgang
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Die Augenheilkunde wird bereits im Alten Reich Ägyptens unter der 6. Dynastie (2600 v. Chr.) in Form einer Berufsbezeichnung ("königlicher Augenarzt") als Inschrift auf der Grabsäule des Pepi-Ankh-Ri erstmals erwähnt. Im Papyrus Ebers (1500 v. Chr.) finden sich Beschreibungen von Augenerkrankungen wie gonorrhöische Bindehautentzündung, Iritis, Blepharitis u.a. (Dollfus 1990). Auch im antiken Griechenland war die Myopie bereits bekannt (Schaeffel und Howland 1995). Auf den persischen Gelehrten und Arzt Abu Sad Al Alla Ibn Sahl aus Bagdad (10. Jahrhundert) geht die erste Beschreibung des Brechungsgesetzes zurück. Dieses Gesetz wurde später durch Snellen 1621 in Holland neu entdeckt, jedoch erst durch die Publikation von René Descartes im Jahre 1637 bekannt (Zghal et al. 2007). Johannes Kepler gilt als Begründer der physiologischen Optik, da er als erster die Theorie der Empfindung und Wahrnehmung des Sehens korrekt postulierte (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Darstellung des Brechungsgesetzes. René Descartes' Veranschaulichung der Keplerschen Theorie des Netzhautbildes (aus Dioptrice 1637)

Bereits im 13. Jahrhundert finden sich erste Lehrbücher über die Optik, so die *Perspectiva communis* von Johannes Phtisanus, die Optik von Vitellion und die *Perspectiva* des englischen Mönchs Roger Bacon. Letzterer wies bereits auf die Existenz des Sehnerven (*Chiasma opticum*) hin und sprach in seiner Theorie der Sinneswahrnehmung von einer intraokularen Linse, ohne sie jedoch als Sehlinse anzusehen. Die ersten Brillen wurden von Salvino von Armato im Jahre 1285 sowie von Alexander von Spina aus Pisa im Jahre 1313 entwickelt. Die Korrektur des Astigmatismus durch zylindrische Gläser wurde im 19. Jahrhundert erfunden (Dollfus 1990).

1.2. Definition der Myopie und Hyperopie

Heute gibt es weltweit etwa 1,6 Mrd. Menschen, die an einer Myopie leiden. Bis zum Jahre 2020 wird etwa ein Drittel der Menschheit an Kurzsichtigkeit leiden (Dirani et al. 2006, Kempen et al. 2004).

Die Myopie (Kurzsichtigkeit) gehört wie die Hyperopie (Weitsichtigkeit) zu den Refraktionsanomalien. Eine derartige Fehlsichtigkeit (Ametropie) zeichnet sich durch ein Missverhältnis zwischen der Achsenlänge des Bulbus und der Brechkraft des Auges aus. Bei myopen Personen liegt der Brennpunkt der einfallenden Lichtstrahlen vor der Retina, bei hyperopen Personen hingegen hinter der Retina.

Die Ursache für eine Myopie liegt häufig in einer pathologisch vergrößerten Achsenlänge (Achsenmyopie), selten ist die Brechkraft des Auges bei physiologischer Achsenlänge erhöht (Brechungsmyopie). Auch bei einer Hyperopie liegt in der Regel eine pathologische Veränderung (Verringerung) der Achsenlänge vor (Achsenhyperopie), während eine Verringerung der Brechkraft bei Hyperopie selten anzutreffen ist (Sachsenweger 2003) (vergleiche hierzu auch Abbildung 2).

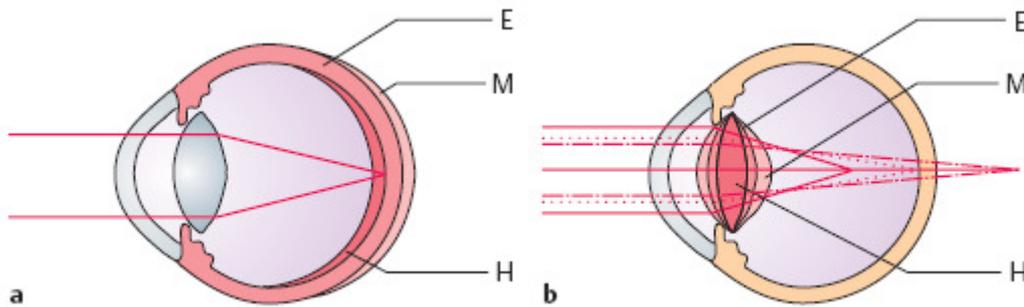


Abbildung 2: Darstellung der verschiedenen Formen einer Ametropie (Myopie bzw. Hyperopie)

- a) Achsenametropie: liegt eine Achsenmyopie (M) vor, ist das Auge im Verhältnis zur Brechkraft zu lang, bei Achsenhyperopie (H) ist es zu kurz
- b) Brechungsametropie: bei einer Brechungsmyopie (M) ist die Brechkraft des Auges im Verhältnis zur Achsenlänge zu groß, bei einer Brechungshyperopie ist die Brechkraft zu gering (E)

Die Myopie kann eingeteilt werden in eine niedriggradige ("physiologische") Myopie, in eine hochgradige Myopie (kleiner als -6 dpt.: "pathologische Myopie"), eine Achsen- oder Brechungsmyopie sowie in eine physiologische, intermediäre, pathologische Myopie (Curtin 1985). Die selten anzutreffenden Brechungsmyopien werden durch eine vermehrte Krümmung der Hornhaut (Keratokonus) oder der Linse (Sphärophakie) erzeugt. Sie können aber auch durch eine Erhöhung der Brechkraft der Linse infolge einer Trübung des Linsenkerne (Kernkatarakt) entstehen (Sachsenweger 2003). Eine Myopie kann somit auch die Folge einer Form-Deprivation z.B. durch eine kongenitale Katarakt sein. Säuglinge mit Frühgeborenen-Retinopathie haben ein höheres Risiko, eine Myopie zu entwickeln. Auch eine ganze Reihe verschiedener Syndrome, z.B. das Down-Syndrom, das Marfan-Syndrom, das Stickler-Syndrom, die Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom), können zu einer Myopie führen, und die Myopie kann als Begleitphänomen bei genetisch bedingten Netzhauterkrankungen (z.B. Retinitis pigmentosa, kongenitale stationäre Nachtblindheit) auftreten.

Nicht zuletzt aus diesen Gründen hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Myopie als eine der führenden Ursachen für die Entstehung von Blindheit und Sehbeeinträchtigungen auf der Welt klassifiziert, und die Myopie zu den fünf wichtigsten Erkrankungen des Auges gezählt (Resnikoff et al. 2008)

1.3. Angeborene Ursachen für eine Myopie

Die mangelnde Sauerstoffversorgung der Netzhaut während der Geburt kann wenige Wochen nach der Entbindung zu abnormer Gefäßneubildung der Netzhaut und einer weiterschreitenden Ablösung der Netzhaut führen. Diese als Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) bezeichnete Erkrankung kann eine Myopie verursachen (siehe Abbildung 3).

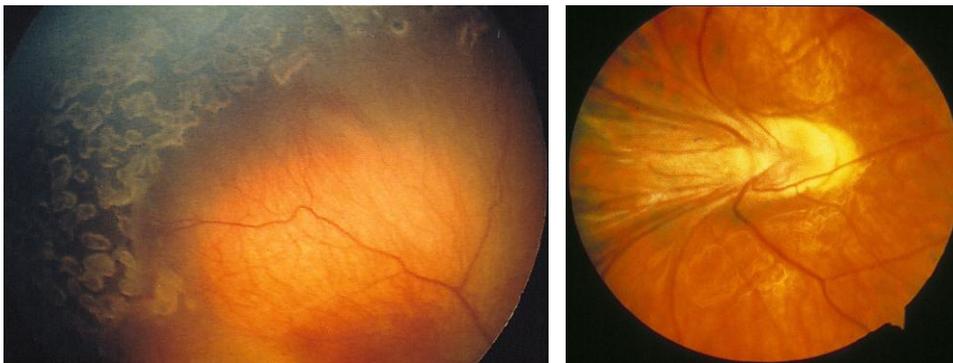


Abbildung 3: Fundusaufnahme eines Frühgeborenen mit Frühgeborenen-Retinopathie (Augenlinik der LMU München)

Bei mehr als 150 verschiedenen Syndromen, vor allem bei Syndromen wie z.B. dem Marfan-Syndrom oder Stickler-Syndrom (COL1, COL11A1) (siehe Abbildung 4), und der Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom), die mit einer Störung der Kollagenstruktur (Mutation eines einzelnen Gens) einhergehen, wird eine Myopie aufgeführt (Sachsenweger 2003).



Abbildung 4: Patient mit Stickler-Syndrom (Links: Seitliche Aufnahme; Mitte: Augenpartie frontal; Rechts: Netzhautbefund) (Augenlinik der LMU München)

Eine kongenitale Katarakt unterschiedlicher Genese (z.B. als isolierte hereditäre Katarakt in Folge eines autosomal-dominanten, autosomal-rezessiven oder x-chromosomalen Erbganges oder auch als Folge einer intrauterinen Infektion im Rahmen einer Toxoplasmose, Röteln-, Zytomegalievirus- oder Herpes-simplex-Infektion) kann unbehandelt zu einer Myopie beitragen. Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt ein Kind mit Katarakt.

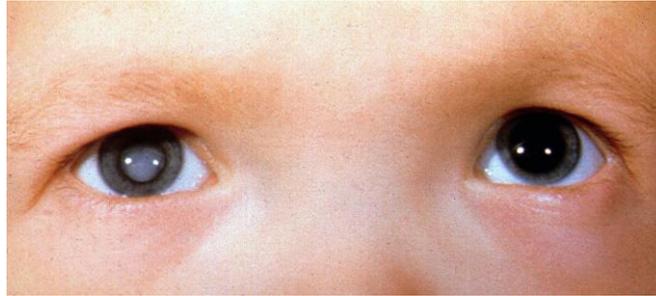


Abbildung 5: Kind mit rechtsseitiger kongenitaler Katarakt, Untersuchung in Zykloplegie (Augenlinik der LMU München)

Die Myopie lässt sich in zwei Formen der Achsenmyopie unterteilen, nämlich in die sogenannte Myopia simplex (Schulmyopie) und die Myopia maligna (progressive Form) (Sachsenweger 2003). Während die erstere Form bereits im Kindesalter beginnt, bis zum 20. Lebensjahr fortschreitet, und dann in ihrer Stärke sistiert, kommt es bei der malignen Form zu einer unaufhaltsam fortschreitenden Myopie, die häufig vererbt ist. Mit der Verlängerung des Bulbus kommt es zu einer Verdünnung der Sklera in der hinteren Bulbushälfte. Die verdünnte Sklera kann sich am hinteren Augenpol ausstülpfen und zu einem Staphyloma posticum führen. Durch die Vergrößerung des Bulbus kann es zu einer Achsenverlagerung und eventuell zu scheinbarem Einwärtsschielen oder akutem Strabismus kommen. Vor allem bei Patienten mit maligner Myopie kann sich eine peripapilläre chorioretinale Atrophie entwickeln. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht eine myopische Makuladegeneration (myopische Makulopathie), die anfänglich klumpige Wucherungen des Pigmentepithels erzeugt, und später zu Aderhautrefizierung und Blutungen (Fuchs'sche Blutung) mit Neigung zu starker Pigmentierung führen kann. Dabei reduziert sich die Sehschärfe im Extremfall bis auf 1/25 oder weniger. Bei hoch myopen (< -6 dpt.) Augen sind Netzhautablösungen (Ablatio retinae) häufig, da in der Peripherie des Fundus wegen der Verdünnung der Netzhaut sehr leicht Netzhautrisse

entstehen können (Sachsenweger 2003). Ausserdem können bei solchen Patienten mit der Zeit die auch oben schon genannten Fuchs'schen Blutungen, sowie degenerative myopische Fundusveränderungen, choroidale Neovaskularisationen, Glaukome oder Staphylome auftreten (vergleiche Abbildung 6).



Abbildung 6: Beispiele für exzessive Myopie (links), choroidale Neovaskularisationen (Mitte) und Ablatio totalis (rechts) (Augenlinik der LMU München)

1.4. Sonstige Ursachen der Myopie

Während der postnatalen Entwicklung findet eine extrem genaue Feinabstimmung zwischen der Brennweite und der Achsenlänge des Auges statt, die sich im Bereich der Hälfte der Dicke einer Wimper (100 μm) abspielt. Ist im Alter von drei Lebensmonaten die Refraktionsverteilung noch sehr breit, wird im Alter von sechs Jahren bereits eine fast optimale Refraktion erreicht. Eine ähnliche altersabhängige Abstimmung findet sich bei Affen, Eulen und Hühnern. Diese Abstimmung kann nicht allein durch eine passive Größenanpassung des Bulbus erklärt werden. Im Normalfall endet die Entwicklung des Auges überproportional häufig mit Normalsichtigkeit (Emmetropie), obwohl es während dieser Phase zu großen individuellen Schwankungen der Brennweite und der Augenlänge kommt (Schaeffel 2002). Im Fall der Myopie liegt es deshalb nahe, als Ursache von einer Fehlsteuerung des Bulbuswachstums auszugehen, denn bereits bei einer Längenänderung von 0,1 mm kommt es zu einer Sehschärfeveränderung für entfernte Objekte (Schaeffel 2006). Dadurch wird die Ebene des schärfsten Sehens vor die Retina verlegt. Dies könnte einen Reiz auslösen, der das Bulbuswachstum beeinflussen kann. Die über der Norm liegende Verlängerung des Bulbus wird im Wachstumsverlauf bei Myopen nicht behoben. Sie wird durch eine Myopiekorrektur sogar noch angeregt. Als Folge dieser

Entwicklung weisen Myope ein 2-5fach erhöhtes Kataraktrisiko, ein zehnfach höheres Risiko für Netzhautablösung und chorioretinale Degeneration auf (Schaeffel et al. 2002).

Übersichtsstudien wie jene von Morgan und Rose (2005) legen nahe, dass Einflüsse des Umfeldes wie Lesearbeit über kurze Distanzen (z.B. extensives Lesen, Tätigkeit am PC-Bildschirm) ein Längenwachstum des Bulbus auslösen können. Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass eine Deprivationsmyopie im Tierversuch an Kücken durch Abdeckung der Augen mit Streulinsen erreicht werden kann (Wallmann et al. 1978). Eine solche Deprivationsmyopie kann auch bei Kindern auftreten, die z.B. an Katarakt leiden (Schaeffel 2006). Werden bei Kücken mattierte Linsen auf das Auge appliziert (Bartmann und Schaeffel 1994), der Bildkontrast an der Retina reduziert (Schmid et al. 2006), oder dunkle Filtergläser/Sonnenbrillen aufgesetzt (Feldkaemper et al. 1999), kann ebenfalls eine Myopie erzeugt bzw. deutlich verstärkt werden. Hess et al. (2006) konnten kürzlich eine Erklärung der Ursache für die Entwicklung einer Myopie liefern. An Kücken demonstrierten sie, dass es nicht die Form oder Kontur des Bildes ist, die eine Myopieentwicklung auslöst, sondern vielmehr das Fehlen hoher Ortsfrequenzen auf der Retina. Niedrige Ortsfrequenzen führen zu unscharfen Bildern, während hohe Ortsfrequenzen zu scharfen Abbildungen führen. Wurden den Tieren künstlich generierte, genau definierte Sehobjekte vor den Augen präsentiert, schützte sie dies vor der Entwicklung einer Myopie. Dies belegten Hess et al. (2006) durch einen Versuchsaufbau, in dessen Rahmen nur ein Auge des Kückens experimentellen Sehkonditionen ausgesetzt wurde, während das andere Auge unbeeinflusst blieb. Kücken, denen auf dem Versuchsauge hohe Ortsfrequenzen appliziert werden konnten, entwickelten auf diesem Auge eine Sehfähigkeit, die dem nicht manipulierten Auge entsprach, während bei Versuchsdurchläufen mit niedrigen Ortsfrequenzen eine Deprivationsmyopie resultierte. Es liegen hierzu beim Menschen noch keine abschließenden Untersuchungen vor, aber eine Studie von Chung et al. (2002) legt nahe, dass eine Unterkorrektur einer Myopie die Myopieprogression verstärkt.

1.5. Prävalenz der Myopie

Die Prävalenz der Myopie im Kindesalter ist abhängig vom Alter, der ethnischen Zugehörigkeit, dem Land und offensichtlich auch dem Leseverhalten. Allerdings ist ein direkter Vergleich der Prävalenzdaten zwischen internationalen Untersuchungen schwierig, da die Myopie-Definition nicht in allen Studien einheitlich ist, die Refraktionsmessung mit und ohne Zykloplegie erfolgt sein kann, die Prävalenzstudien nicht immer populationsbezogen sind, sondern gegebenenfalls auf selektionierten Kollektiven bestehen, und zusätzlich die Stärke der Myopie im Kindesalter mit dem Alter zunehmen kann.

Die in Tabelle 1 dargestellten epidemiologischen Daten zur Myopieprävalenz zeigen eine erhebliche Schwankungsbreite im Kindesalter. Liegt die Prävalenz bei westlichen Industrienationen im Kinderalter bei bis zu 20%, liegt die bei asiatischen Kindern erheblich höher und kann 66% erreichen. Dabei zeigen Studien wie jene von Saw et al. (2006), dass es nicht nur ethnische Unterschiede zwischen malaysischen, chinesischen und indischen Kindern innerhalb einer Stadt (Singapore) gibt, sondern auch, dass die Myopierate sich bei Kindern der gleichen Ethnie zwischen verschiedenen Regionen deutlich unterscheiden kann (Malaysia vs. Singapore). Auf der anderen Seite kann die Myopie bei Kindern von brasilianischen Ureinwohnern nur sehr selten nachgewiesen werden (Thorn et al. 2005). Demgegenüber wiederum zeigt sich bei Kindern in einer größeren israelischen Stichprobe zwar eine Myopieprävalenz von 9,2%, die aber bei Kindern aus jüdisch-orthodoxen Familien mit intensivem Leseverhalten (lange Lesedauer, kleine Schriften) erheblich höher sein kann. Die ethnische Zugehörigkeit spielte in einer US-Studie eine erhebliche Rolle (Kleinstei et al. 2003), da die Prävalenz der Myopie zwischen 4,4% (weiße US-Kinder) bis 18,5% (asiatische US-Kinder) schwanken konnte.

Tabelle 1: Häufigkeit von Myopie bei Kindern im Alter bis zu 15 Jahren im internationalen Vergleich		
Autor(en)	Land (n)	Myopiehäufigkeit
Asiatischer Raum und Australien		
Matsumura und Hirai (1999)	Japan n=346	Myopie-Prävalenz 43,5% (12-jährige) bis 66% (17-jährige)
Congdon et al. (2008)	China n=1892	≤ -0,5 dpt.: 62,3% ; ≤ -2,0 dpt.: 31,1%; ≤ -6,0 dpt.: 1,9%
Fan et al. (2004)	Hongkong n=7560	< -0,5 dpt.: 36,7%
Pokharel et al. (2000)	Nepal n=5067	≤ -0,5 dpt.: 2,9%
Saw et al. (2006)	Singapore n=1962	≤ -0,5 dpt.: malaysische (22,1%), chinesische (40,1%) und indische (34,1%) Kinder aus Singapore
	Malaysia n=1732	≤ -0,5 dpt.: malaysische (9,2%), chinesische (30,9%) und indische (12,5%) Kinder aus Malaysia
Das et al. (2007)	Indien n=2317	Myopieprävalenz in Kalkutta: 14,3%
Junghans und Crewther (2003)	Australien n=2535	≤ -0,5 dpt.: 1% bei einjährigen bis 8,3% bei 12-jährigen Kindern
Nord- und Südamerika		
Zadnik et al. (1993)	USA n=530	Myopieprävalenz bei 2-jährigen Kindern 2%
Kleinsteinst et al. (2003)	USA n=2523	≤ -0,75 dpt.: asiatische K. (18,5%), hispanische K. (13,2%), farbige K. (6,6%), weiße K. (4,4%)
Drover et al. (2008)	Kanada n=946	Myopieprävalenz 1,1% in Neufundland und Labrador
Cheng et al. (2007)	Kanada n=1468	Myopieprävalenz bei chinesischen Kindern in Kanada: 25% (m) bis 35% (w)
Thorn et al. (2005)	Brazilien n=486	≤ -1,0 dpt.: 2,7% bei brasil. Ureinwohnern
Maul et al. (2000)	Chile n=5303	≤ -0,5 dpt.: 5-jährige 3,4%; 15-jährige: 19,4% (m) bis 14,7% (w)
Europa		
Grönlund et al. (2006)	Schweden n=143	≤ -0,5 dpt.: 6% bei 4-15-jährigen
Naher Osten		
Ben-Simon et al. (2004)	Israel n=917	Prävalenz myopischer Brillenträger 9,2%
Lithander (1999)	Oman n=6292	≤ -1,0 dpt.: 0,56% bei 6-jährigen bis 5,16% bei 12-jährigen

n = Anzahl der Studienteilnehmer; m = männlich; w = weiblich; K. = Kinder

Die Prävalenz der Myopie verändert sich mit dem Alter erheblich. Neugeborene sind üblicherweise hyperop. In den folgenden Jahren verlängert sich die okuläre Achse, die Linse wird dünner und die Cornea flacher. Dies führt üblicherweise zu einer Emmetropie in den ersten Lebensjahren (Hosaka 1988). Die Myopie tritt

normalerweise zwischen dem 6.-14. Lebensjahr auf. Die Prävalenzrate der Myopie bleibt ab dem zweiten bis zum fünften Lebensjahrzehnt in etwa konstant hoch und sinkt dann mit steigendem Alter ab (Saw et al. 1996).

Genauere Angaben zur Prävalenz einzelner Refraktionsanomalien (Myopie, Hyperopie, Astigmatismus, irreguläre Fehler) in der erwachsenen deutschen Bevölkerung sind nach Lachenmayr (1998) nur schwierig zu erhalten, da ihre Auftretenshäufigkeit sehr stark an die Definition der Anomalien gebunden ist. Er ist der Auffassung, dass zwischen 30-50% der Bevölkerung an einem Refraktionsfehler für die Ferne leidet, der eine optische Korrektur erforderlich erscheinen lässt. Im internationalen Schrifttum findet sich jedoch eine Reihe von Prävalenzangaben zur Myopie bei Erwachsenen. Nach Kempen et al. (2004) liegt die Myopieprävalenz (definiert als Werte $\leq -1,0$ dpt.) bei US-Amerikanern bei 25,4%, bei Westeuropäern bei 26,6% und bei Australiern bei 16,4%. Personen mit ausgeprägter Myopie ($\leq 5,0$ dpt.) fanden sich in ihrer Studie in 4,5% (USA), 4,6% (Europa) bzw. 2,8% (Australien). Die Hyperopieprävalenzen lagen bei 9,9% (USA), 11,6% (Europa) und 5,8% (Australien). Wang et al. (1994) fanden bei US-Bürgern in Wisconsin im Alter zwischen 43 bis 54 Jahren eine Myopie-Prävalenz ($\leq -0,5$ dpt.) von 43%, während sie bei über 75-jährigen eine Prävalenz von 14,4% angaben. Katz et al. (1997) ermittelten bei US-Bürgern aus Baltimore eine Myopie-Prävalenz ($\leq -0,5$ dpt.) von 30,7% bei 40-49-jährigen bis 21,2% bei über 80-jährigen Farbigen, während die entsprechenden Prozentzahlen bei weißen US-Bürgern 40,9% bzw. 12,8% betragen. Bei australischen Erwachsenen im Alter von 40 bis 49 Jahren betrug die Myopieprävalenz ($\leq -0,5$ dpt.) in der Studie von Wensor et al. (1999) 24%, sank auf 12% bei 70-79-jährigen ab und stieg wieder auf 17% bei den über 80-jährigen an. In Norwegen liegt nach Angaben von Midelfart et al. (2004) die Myopie-Prävalenz im Alter von 20 bis 25 Jahren bei 35% und fiel auf 30,3% bei den 40-45-jährigen.

Nach Angaben von Kohler et al. (2007) liegt auf der Basis eines Telefonsurveys des Robert Koch Instituts (8.318 Befragte) der Anteil von kurzsichtigen Erwachsenen im Alter ab 18 Jahren bei 39,7% und jener von weitsichtigen Erwachsenen bei 41,8%. Hinzu tritt ein Anteil von 5,9% Erwachsener, die an einer Katarakt leiden (darunter die Mehrzahl in der Altersklasse der 65-jährigen und älteren Personen). Die Basis dieser prozentualen Verteilung ist jedoch die Selbstauskunft der telefonisch Befragten gewesen, nicht eine augenärztliche Untersuchung. Die Stärke der Myopie bzw. Hyperopie geht aus dieser Umfrage nicht hervor.

1.6. Umweltbezogene Ursachen der Myopie

Die Myopie ist eine komplexe Erkrankung des Auges, deren Entstehung auch von Umweltfaktoren beeinflusst wird (Tang et al. 2008). Der bisher deutlichste Umwelteinfluss auf die Myopie stellt die Naharbeit des Auges dar. Dies bestätigten Untersuchungen an 957 Personen im Alter zwischen 5 bis 60 Jahren in Neufundland (Richler und Bear 1980), sowie eine Studie von Saw et al. (2002) bei 1005 Schulkindern im Alter von 5 bis 9 Jahren in Singapur. Als Hypothese für diesen Zusammenhang wird angenommen, dass es durch eine unphysiologische Akkommodation zu einer Störung der Feinabstimmung von Länge und Brennweite des Auges kommt. Dabei wird eine Unterakkommodation als auch eine Überakkommodation diskutiert. Eine Überakkommodation mit konsekutivem geringem intraokularem Druckanstieg könnte zu einem vermehrten Bulbuswachstum führen (Schaeffel 2002).

Es finden sich aber noch weitere Einflussfaktoren auf die Myopieentwicklung. Wong et al. (2000) fanden bei chinesischen Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Ausbildung, Berufsstand, Wohnungssituation sowie monatlichem Einkommen mit der Auftretenshäufigkeit der Myopie bestand.

Je gebildeter und damit beruflich erfolgreicher und wohlhabender die Erwachsenen waren, desto höher war auch der Anteil von Personen mit einer höhergradigen Myopie ($\leq - 5,0$ dpt.). Nach Guggenheim et al. (2007), die 315 Kinder im Alter von 7 bis 9 Jahren aus Singapur untersuchten, korreliert die tägliche Lesedauer (in Stunden), die Anzahl pro Woche gelesener Bücher, die Zeitspanne außerhäuslicher Aktivität (in Stunden), die Dauer des TV-Konsums, das Computer- und Video-Spielen (jeweils in Stunden) signifikant positiv mit der Stärke von Refraktionsanomalien. Diese Effekte erklären nach Saw et al. (2004) aber nur etwa 10% der Variabilität der Myopie. Der genetische Einfluss scheint demgegenüber erheblich stärker ausgeprägt zu sein.

1.7. Genetische Ursachen der Myopie

Kinder myopischer Eltern haben ein etwa vierfach höheres Risiko, selbst eine Myopie zu entwickeln, als dies bei Kindern von nicht-myopischen Eltern der Fall ist (Garner et al. 1988, Wallmann 1994a/b). Nach Schaeffel (2002) beträgt das Myopie-Risiko für das Kind 30-40%, wenn beide Eltern myop sind. Es liegt bei 20-25%, wenn nur ein Elternteil myop ist, und sind die Eltern nicht kurzsichtig, beträgt das Myopierisiko nur 10-15%. Zwillingsstudien zeigen am deutlichsten einen genetischen Einfluss auf die Myopie. Nach Young et al. (2007) liegt die Heritabilität für Myopie in Zwillingsstudien zwischen 0,5 bis 0,96. Am Beispiel einer solchen Zwillingsstudie von Hammond et al. (2001) kann dies illustriert werden. Bei 506 weiblichen Zwillingen (49-79 Jahre; mittleres Alter: 62,4 Jahre) betrug die Vererbungsrate 90% für Myopie ($< -0,5$ dpt.) und 89% für Hyperopie ($> +0,5$ dpt.). Ebenso konnten Hammond et al. (2001) zeigen, dass bei eineiigen Zwillingspaaren der andere Zwilling doppelt so häufig ebenfalls von Myopie betroffen war als das Geschwister eines zweieiigen Zwillingen, wenn das korrespondierende Geschwister eine Myopie aufwies.

Auch die Untersuchung von Familienstammbäumen kann Hinweise auf die Vererbbarkeit der Myopie erbringen. So können autosomal-dominante, autosomal-rezessive oder X-chromosomale Erbgänge identifiziert werden. Speziell für die hochgradige Myopie mit Werten von $\leq -6,0$ dpt. können monogenetische Erbgänge gemäß der Mendel'schen Vererbungsgesetze angenommen werden, während bei niedriggradiger Myopie der Einfluss multipler Gene anzunehmen ist (Goss et al. 1988). In genetischen Familienstudien konnten für Fälle höhergradiger Myopie ($\leq -6,0$ dpt.) verschiedene Gen-Loci identifiziert werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Gen-Loci für höher- und niedriggradige Myopie ($\leq -6,0$ dpt.)			
Myopie-Locus	Gen-Locus	Erbgang	Autor(en)
MYP1	Xq28	XR	Schwartz et al. (1990)
MYP2	18p11.31	AD	Young et al. (1998a/b)
MYP3	12q21-23	AD	Young et al. (1998a/b)
MYP4	7q36	AD	Naiglin et al. (2002)
MYP5	17q21-22	AD	Paluru et al. (2003)
MYP6	22q12	AD/QTL	Stambolian et al. (2004)
MYP7	11p31	QTL	Hammond et al. (2004)
MYP8	3q26	QTL	Hammond et al. (2004)
MYP9	4q12	QTL	Hammond et al. (2004)
MYP10	8q23	QTL	Hammond et al. (2004)
MYP11	4q22-q27	AD	Zhang et al. (2005)
MYP12	2q37.1	AD	Paluru et al. (2005)
MYP13	Xq23-25	XR	Zhang et al. (2006)
MYP14	1p36	QTL	Wojciechowski et al. (2006)
MYP15	1q41	QTL	Klein et al. (2007)
MYP16	7p21	QTL	Klein et al. (2007)
MYP17	10q21.2	AD	Nallasamy et al. (2007)

XR = x-gekoppelt rezessiver Erbgang; AD = autosomal-dominanter Erbgang
 QTL = Quantitativer Trait Locus

Wie stark die jeweiligen Gen-Loci jedoch in der allgemeinen Bevölkerung verbreitet sind, und welche Bedeutung ihnen als Einzelfaktor oder in Kombination mit Umweltfaktoren bei der Myopie zukommt, ist bis heute ungeklärt. Auf den jeweils neuesten Stand gebrachte Informationen hierzu können im Kompendium „Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)®“ des McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine an der Johns Hopkins University School of Medicine nachgeschlagen werden (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

1.8. Kopplungs- und Assoziationsanalysen

In genetischen Studien werden zum Auffinden krankheitsverursachender Gene Marker eingesetzt. Ein Marker ist ein variabler Locus im Genom, der selber nicht kausal ist für eine Erkrankung, der sich aber idealerweise in sehr naher physikalischer und genetischer Nachbarschaft zu einer ursächlichen Gen-Mutation befindet. Die für diese Untersuchungen wichtigsten Marker sind erstens Tandem-Repeats von Di-, Tri-, Tetra-, Pentanukleotiden, zusammengefasst unter dem Begriff „Mikrosatelliten“, und zweitens Einzelnukleotid-Polymorphismen, heute am besten bekannt unter der Abkürzung SNPs (für Single Nucleotide Polymorphisms). Bei Mikrosatelliten liegen zwischen Einzelkopie-Sequenzen unterschiedlich viele Di-, bzw. Trinukleotide etc. Meistens können sehr viel mehr als zwei verschiedene Allele erkannt werden. Bei SNPs ist nur eine einzige Nukleotidbase ausgetauscht, z.B. kann in Allel 1 ein Adenin vorliegen, während sich an derselben Position in Allel 2 ein Guanin befindet. SNPs können u.a. durch Sequenzierung der DNA nachgewiesen werden. Im menschlichen Genom findet sich ca. alle 100-200 Basenpaare ein SNP. Derzeit sind fast 18 Millionen SNPs katalogisiert (dbSNP bei NCBI, Stand Juli 2009). Mikrosatelliten sind weit seltener. Mit diesen und weiteren Markern kann fast jeder Abschnitt einer sequenzierten DNA markiert werden (Passarge 2004).

Sind Gene auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert, trennen sie sich gemäß der 3. Mendelschen Regel mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% (*3. Regel: Kreuzt man homozygote Individuen, die sich in zwei Merkmalen unterscheiden, kommt es in der zweiten Generation neben den Phänotypen der Parentalgeneration auch zur Neukombination von Merkmalen und damit zum Auftreten neuer Phänotypen im Verhältnis 9:3:3:1*). Liegen zwei Gene auf demselben Chromosom und trennen sich deswegen seltener, spricht man von Genkoppelung. Je näher zwei Gene auf demselben Chromosom zusammenliegen, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit ihrer Trennung bei der meiotischen Rekombination. Die Wahrscheinlichkeit zur Trennung, die den genetischen Abstand zwischen Genen angibt, wird in centiMorgan (cM) gemessen. Dabei ist 1 cM der Abstand von zwei Genen, die nur in 1% aller beobachteten Rekombinationsereignisse entkoppelt wurden. Entkopplungsereignisse können mit Markern wie Mikrosatelliten und SNPs nachgewiesen werden. Zur Bestimmung benötigt man die DNA einer möglichst großen Zahl von Familienangehörigen (Großeltern, Eltern, Kinder, Geschwister). Dabei wird gemessen, wie häufig eine Rekombination zwischen zwei benachbarten Markern

eingetreten ist. Daraus lässt sich dann die Rekombinationshäufigkeit (= Rekombinationsfraktion) ermitteln (Passarge 2004).

Innerhalb der genetischen Epidemiologie unterscheidet man zwei Hauptanalysearten, nämlich die Kopplungsanalyse und die Assoziationsanalyse.

Mit einer Kopplungsanalyse (in Familien oder verwandten Personen durchgeführt) können Loci krankheitsverursachender Gene monogener Erkrankungen eingegrenzt werden, bis hin zu den betroffenen Genen selbst. Hierbei wird der Umstand genutzt, dass das gesuchte Gen in der Nähe eines der untersuchten Marker liegt, und ein Allel dieses Markers mit dem mutierten Gen zusammen vererbt wird. Eine Kopplungsanalyse kann genomweit durchgeführt werden, etwa 450 über das Genom verteilte Mikrosatellitenmarker liefern für die erhaltbaren Familiengrößen ausreichend Information. Ist der Locus gefunden, der sich aber meistens nur auf mehrere Megabasen eingrenzen lässt, beginnt die Suche nach Kandidatengenen in dieser Region. Liegen bereits Informationen über funktionelle Zusammenhänge zwischen definierten Genen und der gesuchten Krankheit vor, dann kann überlegt werden, nur Marker aus Kandidatenregionen zu untersuchen, was den Aufwand erheblich reduziert.

Im Rahmen der Kopplungsanalyse werden sogenannte parametrische sowie nichtparametrische (modellfreie) Kopplungsanalysen verwendet. Bei der parametrischen Kopplungsanalyse werden Annahmen über das zugrunde liegende genetische Modell gemacht und gleichzeitig die Rekombinationsrate geschätzt (LOD-Score-Methode). Die Rekombinationsrate θ wird aus der Zahl der Rekombinanten, gemessen an der Gesamtzahl der gebildeten Gameten, geschätzt. θ ist ein Maß für den genetischen Abstand zwischen zwei Genorten. Liegen die Genorte auf zwei verschiedenen Chromosomen oder innerhalb eines Chromosoms sehr weit auseinander, besteht eine unabhängige Segregation zwischen den Loci, und es gilt $\theta = 0,5$. Besteht eine Kopplung, also eine abhängige Segregation zwischen den Genorten, liegt die Rekombinationsrate im Bereich zwischen $0 \leq \theta < 0,5$. Je näher die Genorte beieinander liegen, desto unwahrscheinlicher wird dann eine Rekombination. Bei vollständiger Kopplung (= vollständiger Ko-Segregation) findet keine Rekombination mehr statt, so dass $\theta = 0$ wird.

Bei modellfreien Kopplungsanalysen ist das genetische Modell nicht bekannt. Hier ist das Ziel nicht die Schätzung der Rekombinationsrate, sondern lediglich der Nachweis einer Kopplung. Modellfreie Kopplungsanalysen basieren darauf, dass bei einer

Kopplung zwischen dem Markerlocus und dem Krankheitsgenlocus die Verwandten mit gleichem Krankheitsstatus häufiger in den Markerallelen übereinstimmen als dies ohne Kopplung zu erwarten wäre. Im Gegensatz dazu stimmen Verwandte mit unterschiedlichem Krankheitsstatus weniger häufig in den Markerallelen überein. Nachteil dieser Methode ist eine geringe Power (Bickeböller und Fischer 2007).

Eine Kopplung von zwei Genloci wird angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine Kopplung 1000-fach größer als für eine Nicht-Kopplung ist. Als Logarithmus ausgedrückt beträgt dieses Verhältnis 3,0. Diese Zahl wird als LOD-Score bezeichnet. Für die Ermittlung des LOD-Scores wird auf Kopplung bei verschiedenen Rekombinationsfraktionen (Rekombinationshäufigkeiten) geprüft. Es hat sich etabliert, dass in der Regel ein LOD-Score von mindestens 3,0 erreicht werden muss, um ein Ergebnis als publikationswürdig betrachten zu können. Mit kleineren LOD-Scores kann nur mit wesentlich geringerer Wahrscheinlichkeit von einer Kopplung der Gen- und Markerloci ausgegangen werden (Passarge 2004). Wenn man einen Locus eingegrenzt hat, wird in der Regel eine Suche nach kausalen Mutationen (Stop-Codon-, Frameshift-, und gegebenenfalls auch Aminosäureaustausch-Mutationen) in den Kandidatengenen der gekoppelten Region angeschlossen.

Im Rahmen der Assoziationsanalyse werden statistische Zusammenhänge zwischen einem genetischen Polymorphismus und qualitativen bzw. quantitativen Merkmalen untersucht. Zu diesem Zweck werden bei kranken und gesunden Personen die Genotyphäufigkeiten an Markerloci bestimmt. Diese Studien werden dazu verwendet, ermittelte Kandidatenregionen weiter einzugrenzen (sog. Feinkartierung) oder um Kandidatengene direkt zu untersuchen, und die für die Erkrankung verantwortlichen Genvarianten zu finden. Für Assoziationsanalysen gibt es verschiedene Herangehensweisen. Ein *enger Kandidatenansatz* betrachtet nur wenige Gene und Marker. Das beobachtete Gen liegt in einer kleinen Region des Genoms, welches zuvor durch eine Kopplungsanalyse eingegrenzt wurde. Eine möglichst eindeutige Verbindung zur untersuchten Erkrankung muss hierbei gegeben sein. Dieser Ansatz eignet sich zur Identifikation des krankheitsverursachenden Gens bei monogenen Erkrankungen. Ein *erweiterter Kandidatenansatz* prüft möglichst viele Gene, die z.B. mit der Pathophysiologie und dem Stoffwechselweg der zu untersuchenden Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Zusätzlich macht es Sinn, Marker in flankierenden, regulatorischen Bereichen dieser Kandidatengene zu untersuchen. Im Gegensatz zum Kandidatengenansatz werden im *genomweiten Ansatz* sehr viele,

über das ganze Genom verteilte Marker auf ihren Zusammenhang, im wörtlichen Sinne, mit der zu untersuchenden Krankheit genotypisiert. Genomweite Assoziationsstudien wurden insbesondere durch die technische Entwicklung von Hochdurchsatzgenotypisierungsverfahren zur SNP-Genotypisierung erst möglich (Bickeböller und Fischer 2007). Nach einer Assoziationsanalyse können gegebenenfalls die folgenden Aussagen gemacht werden:

- eine Variante eines Genpolymorphismus ist kausal am Krankheitsgeschehen beteiligt (der beste Befund, aber eher selten).
- eine Variante des Genpolymorphismus befindet sich im Kopplungsungleichgewicht bzw. Linkage Disequilibrium (Allelkombination zweier Loci auf einem Haplotypen kommen in einer Population häufiger vor als man es bei unabhängiger Kombination der Allele entsprechend ihrer Allelhäufigkeit erwarten würde), wobei eine kausale Variante vorhanden ist (erwarteter Befund, aber meistens nicht zutreffend).
- es liegt keine zur Krankheit disponierende Variante in der Nähe der untersuchten Genpolymorphismen (die meisten).

Die neuesten Studien zur Untersuchung von für komplexe Erkrankungen verantwortlichen Genloci werden meistens als genomweite Assoziationsanalysen durchgeführt. Eine der für genomweite Hochdurchsatz-SNP-Genotypisierungen eingesetzten Technik wurde von Steemers et al. (2006) beschrieben. Hiermit können mehrere 100.000 SNP-Marker schnell und zuverlässig genotypisiert werden. Die genomweite Genotypisierung größerer Patientenzahlen und Kontrollen sind jedoch trotz aller technischen Entwicklung immer noch recht teuer. In der beschriebenen Genotypisierungsmethode werden die Allele über Fluoreszenzintensitäten bestimmt, die nicht nur das Vorhandensein eines Allels, sondern mit gewissen Einschränkungen auch die Kopienzahl erkennen lassen (so z.B. bei X-chromosomalen Markern bei Männern und Frauen). Diese Möglichkeit zur Messung der Kopienzahl, und daraus abgeleitet einer Allelfrequenz, kann eingesetzt werden zur Ausmessung gepoolter DNA-Proben (äquimolare Mischung von DNA-Proben verschiedener Probanden), getrennt nach Patienten und Kontrollen (Norton et al. 2004). Diese Methode erlaubt es, unabhängig von pathophysiologischen Zusammenhängen die meisten Gene und die meisten intergenischen Regionen nach Krankheitsgenorten abzusuchen. Große Effekte, d.h. starke Assoziationen können so mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit innerhalb relativ kurzer Zeit und mit einem angemessenen Kostenaufwand gefunden werden. Die meisten kleineren Effekte werden verborgen bleiben, und können

wahrscheinlich nur durch Einzelgenotypisierungen größerer Fall- und Kontrollkollektive nachgewiesen werden.

1.9. Automatisierte Refraktionsbestimmung mit portablen Autorefraktometern

Im Rahmen der Refraktionsbestimmung wird die zusätzliche Brechkraft bestimmt, die für das Auge zur scharfen Abbildung von Gegenständen auf der Retina notwendig ist. Dabei stehen die subjektive und die objektive Refraktionsbestimmung zur Verfügung. Bei der subjektiven Refraktionsbestimmung werden dem Patienten so lange verschiedene Brillengläser angeboten, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist. Dies wird zunächst monokular durchgeführt, danach erfolgt der binokulare Feinabgleich, bei dem die Verträglichkeit beider Gläser bis zum optimalen beidseitigen Sehen geprüft wird. Der Patient muss nicht nur scharf sehen, sondern die Brille gut vertragen und binokular als angenehm empfinden. Bei der objektiven Refraktionsbestimmung wird zwischen der Skiaskopie (Schattenprobe), auf die hier nicht näher eingegangen wird, und der Refraktometrie unterschieden. Bei der Refraktometrie projiziert ein Gerät eine Testfigur auf die Netzhaut des Patienten. Der Untersucher sieht diese Abbildung auf der Retina und stellt sie gegebenenfalls durch Vorschalten verschiedener Linsen scharf. Die dafür notwendige Brechkraft der vorgeschalteten Linsen entspricht dann der benötigten zusätzlichen Brechkraft des Auges. Bei der automatischen Refraktometrie stellt nicht der Untersucher, sondern ein Computer die Abbildung der Figur auf der Netzhaut scharf ein (Sachsenweger 2003).

Die subjektive Refraktionsbestimmung in Zykloplegie gilt als Goldstandard bei der Ausmessung des Refraktionsstatus eines Patienten. Allerdings kann die Zykloplegie durch den zeitlichen Aufwand, die Pupille medikamentös vollständig weit zu stellen, in ihrer Praktikabilität dann deutlich eingeschränkt sein, wenn eine möglichst große Anzahl von Personen in kurzer Zeit oder wenn Kinder untersucht werden sollen. Aus diesem Grund haben sich Autorefraktometer, die eine Refraktionsbestimmung ohne Zykloplegie durchführen können, vor allem bei Screeninguntersuchungen im Kindesalter (Atkinson et al. 1984, Day und Norcia 1986, Donahue et al. 2000, Hodi 1994) in der klinischen Routine sowie bei klinischen (Abrahamsson et al. 1986, Liang et al. 2003) und epidemiologischen Studien durchgesetzt (Choong et al. 2006).

Da in der vorliegenden Studie zur Myopie-Bestimmung das Handgerät Retinomax eingesetzt wurde, soll im Folgenden auf dieses Autorefraktometer eingegangen werden.

Dieses handgehaltene Autorefraktometer besitzt im Normalmodus ein sogenanntes "Nebel-System", das die Akkommodation der Testperson möglichst gering halten soll. Während des schnellen Messmodus wird das Nebelsystem blockiert und der Messprozess beschleunigt. Es werden nur 10 Sekunden benötigt, um die Messung zu beginnen und Daten von 16 Messpunkten an beiden Augen zu erzeugen. Die Breite des Fixationsgegenstandes (z.B. ein Weihnachtsbaum auf grüner Wiese mit blauem Himmel als Hintergrund) beträgt 2 cm. Das Auge der Prüfperson ist 6 cm vom Fixationsgegenstand entfernt. Die Messbereiche des Autorefraktometers reichen von -18 dpt. bis +23 dpt. für die Sphärenmessung und 12 dpt. für die Zylindermessung.

In einer Reihe von Untersuchungen sowohl an Kindern (Steele et al. 2003, Schaeffel et al. 2007) als auch bei Erwachsenen (Cordonnier et al. 1998) konnte gezeigt werden, dass dieses Gerät eine ausreichende Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei Messungen ohne Zykloplegie im Vergleich zur subjektiven Refraktionsbestimmung in Zykloplegie hat. Cordonnier und Kallay (2001) geben für die Erkennung einer Myopie ($\leq -3,0$ dpt.) bei Kindern eine Sensitivität von 87%, eine Spezifität von 99%, einen positiven Vorhersagewert von 33% und einen negativen Vorhersagewert von 100% für die automatische Refraktionsbestimmung des Retinomax-Gerätes ohne Zykloplegie an. Die Anzahl von Messdurchläufen bis zur Erzielung eines zufriedenstellenden Testresultates bei Kindern beträgt nach Angaben der The Vision in Preschoolers Study Group (2005) 1,28 Versuche für trainiertes Pflegepersonal, sowie 1,25 Versuche für Laienpersonal. Ein zufriedenstellendes Ergebnis bereits beim ersten Prüfdurchlauf konnte in ihrer Studie bei 77,7% der 2898 geprüften Augen von 1449 Kindern durch trainiertes Pflegepersonal erzielt werden, während diese Rate bei Laienpersonal 79,9% von 2900 geprüften Augen bei 1450 Kindern betrug.

Da in der vorliegenden Studie aber ausschließlich erwachsene Personen mit dem Handgerät-Autorefraktometer Retinomax untersucht wurden, muss naheliegenderweise auch die Genauigkeit des Gerätes bei erwachsenen Personen betrachtet werden. Wesemann und Dick (2000) untersuchten 100 Augen von 50 Studenten im Alter zwischen 24 und 29 Jahren, die eine Sehschärfe von 20/20 aufwiesen. Das mediane sphärische Äquivalent (sph. Ä.) nach subjektiver Refraktionsbestimmung betrug -0,38 dpt. (-10,0 bis +3,0 dpt.). Das sphärische

Äquivalent entspricht der durchschnittlichen sphärischen Power einer sphärozyklindrischen Linse, d.h. [Wert der Aberrationen 1. Ordnung wie Myopie, Hyperopie] + [Wert der Aberrationen 2. Ordnung (Astigmatismus / 2)]. 63 Augen waren myop, 25 hyperop und 12 waren emmetrop (rechtssichtig). Die Prüfung mittels Retinomax K Plus erfolgte stets nach der subjektiven Refraktionsbestimmung, wobei das endgültige Messergebnis nach acht Messdurchläufen des Gerätes berechnet wurde. Hinsichtlich der sphärischen Werte ergab sich, dass nur 50% aller automatisch gemessenen Werte eine Abweichung von weniger als $\pm 0,25$ dpt. von dem mittels subjektiver Refraktionsbestimmung ermittelten Vergleichswert aufwiesen. Die maximale Abweichung lag zwischen -1,38 dpt. bis +1,13 dpt. Im Durchschnitt ermittelte das Retinomax K-Plus einen zusätzlichen positiven Wert von 0,28 dpt. im Vergleich zur subjektiven Refraktionsbestimmung. Insgesamt wichen 88% der mittels Retinomax ermittelten sphärischen Werte in einem Bereich von $\pm 0,5$ dpt. von den Werten der subjektiven Refraktionsbestimmung ab, und 75% der Retinomax-Werte wichen in einem Bereich von weniger als $\pm 0,5$ dpt. von den Werten der subjektiven Refraktionsbestimmung ab. Damit lag die Streubreite des Gerätes innerhalb derjenigen Streubreite von 84-95%, die Wesemann und Rassow (1987) bereits in einer zehn Jahre zurückliegenden Untersuchung von Autorefraktometern ermittelt hatten.

In einem Mischkollektiv aus jungen und erwachsenen Patienten im Alter von 2 bis 76 Jahren (mittleres Alter 23,3 Jahre) untersuchten Schittkowski et al. (2005) die Übereinstimmung der Messresultate des Retinomax K-Plus mit der Skiaskopie. Dabei ergab sich für den Fehler des sphärischen Äquivalents bis zu einer Abweichung von 0,5 dpt. eine Übereinstimmung der Messresultate beider Verfahren von 84,3%. Die Übereinstimmung stieg auf 98,7% bei einem Fehler des sphärischen Äquivalents von bis zu 1,0 dpt. Daraus schlossen die Autoren, dass das Retinomax K Plus gegenüber dem Referenzverfahren der Skiaskopie die höchste Messgenauigkeit im Vergleich zu anderen untersuchten Prüfgeräten aufwies. Die Fachliteratur scheint also darauf hinzudeuten, dass das Retinomax-Gerät für die Messung des sphärischen Äquivalents eine ausreichende Genauigkeit auch bei der Messung ohne Zyклоplegie aufweist, dass aber auch eine Tendenz zu einer "Myopisierung" der ermittelten Werte im Vergleich zur subjektiven Refraktionsbestimmung besteht.

1.10. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit wurde in enger Zusammenarbeit mit mehreren Arbeitsgruppen mit fachübergreifender Kompetenz im Bereich der klinischen und genetischen Ophthalmologie durchgeführt. Für die im Rahmen dieser Arbeit gemachten epidemiologischen und genetischen Betrachtungen standen die Daten mehrerer Patientenkollektive zur Verfügung.

Die Arbeit besteht aus drei Abschnitten mit jeweils unterschiedlichen Schwerpunkten und unterschiedlichen Personenkollektiven, mit Hilfe derer versucht wurde, die Epidemiologie und Genetik der Myopie näher zu beleuchten:

- Teil 1: Im Rahmen einer epidemiologischen Erhebung (KORA F3) sollte die sporadische bzw. familiäre Häufigkeit von Fehlsichtigkeit mit dem Schwerpunkt Myopie in einer Bevölkerungsstichprobe aus dem Raum Augsburg bestimmt werden. Die Rekrutierung der Probanden und die Erhebung der Daten erfolgte durch das Institut für Epidemiologie des Helmholtz Zentrums München, die Auswertung und die Analyse der Daten erfolgte im Rahmen dieser Doktorarbeit.
- Teil 2: Hochmyope und normalsichtige Familienmitglieder einer aus Südtirol stammenden Familie wurden einer Kopplungsanalyse mittels SNPs unterzogen, mit dem Ziel, einen neuen Gen-Locus für hochgradige Myopie zu finden oder einen bekannten Locus zu bestätigen. Dieses Personenkollektiv wurde in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Kollegen aus dem Klinikum Bozen und Bruneck rekrutiert. Die Kopplungsanalyse erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrums München.
- Teil 3: Aus einem weiteren, hoch-myopen Patientenkollektiv der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München wurden Blutproben zur Analyse an das Helmholtz Zentrum München in Neuherberg gesandt, um DNA-Material für eine genetische Assoziationsanalyse zu gewinnen. Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München-Schwabing wurden diese Proben in DNA-Pools untersucht, und es wurden genomweit SNP-Allelfrequenzen abgeschätzt.

Zur genaueren Darstellung der Myopie erschien es sinnvoll, die genetischen Betrachtungen (hier Teil 2 und 3) neben den epidemiologischen Untersuchungen (Teil 1) hinzuzufügen, da Datenmaterialien zur Genetik der Myopie bereits vorhanden waren, und diese zur Vollständigkeit der unterschiedlichen Ansätze im Bereich der Untersuchungen zur Myopie mit in diese Arbeit eingebracht werden sollten. Die Berechnungen und Auswertungen von Teil 2 und 3 erfolgten gemeinsam mit Arbeitsgruppen mit fachübergreifender Kompetenz im Bereich der genetischen und klinischen Ophthalmologie, und stellten eine enge Zusammenarbeit zwischen der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, dem Helmholtz Zentrum München und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München-Schwabing dar.

Teil 1 ist Bestandteil von KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg). Der Beginn der Gesundheitsforschung im Raum Augsburg geht auf das WHO-Project MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) zurück, die auf 10 Jahre konzipiert war, und in 26 Ländern auf vier Kontinenten stattfand. Da die Bevölkerungsstruktur von Augsburg die demographische und soziale Struktur der Bundesrepublik Deutschland gut widerspiegelt, wurde in der Stadt eines von vier deutschen MONICA-Zentren etabliert. Das MONICA/KORA-Herzinfarktregister startete 1984 und erhob Daten zum akuten Herzinfarkt und plötzlichem Koronartod. Mit dem MONICA-Survey S1 (1984/85), einer Follow-up-Untersuchung der S1-Teilnehmer (1987/88) sowie den MONICA-Surveys S2 (1989/90) und S3 (1994/95) wurden Daten zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Risikofaktoren erhoben. Das MONICA-Projekt lief jedoch Mitte der 1990er Jahre aus. Um den Verlust der gewonnenen umfangreichen Daten für die Wissenschaft zu vermeiden, entschloss sich das Helmholtz Zentrum München (Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt), mit finanzieller Unterstützung des Wissenschaftsministeriums im Jahre 1996, KORA zu etablieren. KORA hat im Gegensatz zu MONICA eine Erweiterung der Forschungsschwerpunkte erfahren. Mit der A22-Studie (1994/95) wurde das Langzeitüberleben nach Herzinfarkt untersucht. Drei aufeinanderfolgende KORA-Studien (KORA-A, -B und -C/D), die in den Jahren 1996 bis 1999 abliefen, befassten sich mit Herzinfarkt, Diabetesfolgen und Allergien. In weiteren Untersuchungen (Gesundheitsbefragung GEFU1, Seniorenstudie MEMO, Frakturenstudie, Alternativtherapien bei Allergikern, USA Hei-Studie, EU HEAPPS-Studie, Diabetes-Familien-Studie, MAGIC-Control-Studie, EU AIRGENE-Studie sowie EOASTAR2) wurden Studien zu Herzinfarkt, neurologischen Erkrankungen im Senium, Diabetes und Genetik, Herzrhythmusstörungen und

Genetik, Luftverschmutzung und Genetik sowie Herz-Kreislaufkrankheiten in Kombination mit weiteren Themenstellungen durchgeführt. Hervorzuheben ist die KORA-Studie S4 (1999-2001), die Morbidität und Mortalität sowie Gesundheitskosten für kardiovaskuläre und andere chronischen Krankheiten erfasste. KORA F3 (2004/05) hatte die Aufgabenstellung, Veränderungen von Gesundheitsindikatoren (u.a. Mortalität und Morbidität), Parametern der Gesundheitsversorgung und von Risikofaktoren in einem 10-Jahreszeitraum im Zusammenhang mit genetischen, metabolischen oder Lifestyle-Faktoren zu untersuchen. KORA F4 (2006/2008) untersucht als Follow-up-Studie des KORA S4-Survey ebenfalls Herz-Kreislaufkrankheiten und weitere Themenstellungen (www.helmholtz-muenchen.de/kora/projekte.html, Pressemitteilung KORA 2005).

2. Material und Methoden

2.1. Epidemiologische Untersuchung (1. Studienabschnitt)

2.1.1. Bildung des auszuwertenden Kollektivs

Die untersuchte Stichprobe bestand aus ursprünglich 3184 Datensätzen von Personen, die im Rahmen des Projektes "Genetik der Myopie", einem Teilprojekt der KORA F3-Untersuchung, in den Jahren 2004 und 2005 befragt worden waren. Die Daten der Sehschärfenbestimmung wurden aus dem Brillenpass, dem Kontaktlinsenpass und mittels Retinomax-Gerät erhoben. Gemäß den Herstellerangaben des Retinomax-Gerätes liegt der Messbereich des Autorefraktometers in der Sphäre bei -18 dpt. bis +23 dpt. und bezüglich Zylinderwerten bei bis zu 12 dpt.

Zur Ermittlung der auszuwertenden Daten des sphärischen Wertes für das rechte bzw. linke Auge wurde wie folgt vorgegangen. Zunächst wurden die sphärischen Daten aus dem Brillenpass verwendet. Waren diese Daten vollständig übernommen, wurden die bestehenden Lücken mit Daten aus dem Kontaktlinsenpass ergänzt und bei den verbleibenden Lücken wurden die Daten des Retinomax-Gerätes verwendet. Die Verteilung der Datenquellen wird in Tabelle 3 dargestellt.

Rechtes Auge		Linkes Auge	
<i>Retinomax</i>	n=2244	<i>Retinomax</i>	n=2254
<i>Kontaktlinsenpass</i>	n=32	<i>Kontaktlinsenpass</i>	n=31
<i>Brillenpass</i>	n=756	<i>Brillenpass</i>	n=753
<i>Verwendete Daten</i>	n=3032	<i>Verwendete Daten</i>	n=3038
<i>Fehlende Daten</i>	n=152	<i>Fehlende Daten</i>	n=146

Tabelle 3: Verteilung der Datenquellen (Brillenpass, Kontaktlinsenpass, Retinomax-Gerät) für die ermittelten sphärischen Werte des rechten und linken Auges. Für das rechte Auge lagen 3032 Daten vor, für das linke Auge 3038 Daten. Bei 152 linken und 146 rechten Augen fehlten Angaben zum sphärischen Wert sowohl bei der Retinomaxmessung als auch aus dem Kontaktlinsen- bzw. dem Brillenpass.

Nach der Validitätsprüfung der sphärischen Werte wurde auf Basis international verwendeter Myopieklassifikationsschemata (vergleiche hier beispielsweise Dirani et al. (2006) und Garoufalis et al. (2005)) eine Klassifizierung der Probanden in folgende Gruppen vorgenommen, um letztlich personenbezogene Aussagen für beidseitige Normalsichtigkeit, beidseitige Myopie oder Hyperopie treffen zu können.

- 1) *Normalsichtigkeit* lag vor, wenn beide Augen des Untersuchten einen sphärischen Wert zwischen -1,0 dpt. bis + 1,0 dpt. aufwiesen bzw. wenn auf nur einem Auge der sphärische Wert zwischen -1,0 dpt. bis +1,0 dpt. lag, und für das andere Auge keine Informationen über den sphärischen Wert vorlag.
- 2) Eine Person wurde als *leicht kurzsichtig* eingestuft, wenn auf beiden Augen der sphärische Wert zwischen < -1,0 dpt. und -3,0 dpt. betrug.
- 3) Eine Person wurde als *mäßig kurzsichtig* eingestuft, wenn auf beiden Augen der sphärische Wert kleiner -3,0 dpt. bis -6,0 dpt. war.
- 4) Eine Person wurde als *stark kurzsichtig* eingestuft, wenn auf beiden Augen der sphärische Wert < -6,0 dpt. betrug.
- 5) Eine Person wurde als *leicht weitsichtig* eingestuft, wenn auf beiden Augen der sphärische Wert über +1,0 dpt. bis maximal +3,0 dpt. betrug.
- 6) Eine Person wurde als *mäßig weitsichtig* eingestuft, wenn auf beiden Augen der sphärische Wert größer als +3,0 dpt. bis +6,0 dpt. war.
- 7) Eine Person wurde als *stark weitsichtig* eingestuft, wenn entweder auf beiden Augen der sphärische Wert > +6,0 dpt. beträgt.

Auf der Basis dieser Klassifikation ergaben sich 1241 Personen (39,1%) mit beidseitiger Normalsichtigkeit (sph: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.) im ursprünglichen Gesamtkollektiv von 3184 Personen.

Weitere 507 Personen (15,9%) litten an beidseitig vorhandener Myopie. Darunter befanden sich 399 Personen (12,5%) mit leichter (sph: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.), 84 Personen (2,6%) mit mittelgradiger (sph: < 3,0 dpt. bis -6,0 dpt.) sowie 24 Personen (0,8%) mit starker (< -6,0 dpt.) Myopie.

Bei 448 Personen (14%) ergab sich eine beidseitig vorhandene Hyperopie. Unter diesen befanden sich 291 Personen (9,1%) mit leichter (sph: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.), 118 Personen (3,7%) mit mittelgradiger (sph: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.), sowie 39 Personen (1,2%) mit starker (> +6,0 dpt.) Hyperopie.

Die verbleibenden 988 Personen (31%) zeigten unterschiedliche bzw. uneinheitliche Befundkonstellationen, die nicht in die oben angegebene Klassifizierung für beidseitige Normal-, Kurz- oder Weitsichtigkeit fielen. Diese Befundkonstellationen sind in Tabelle 4a/b detailliert dargestellt.

Tabelle 4a: Zum Ausschluss aus der statistischen Auswertung führende Befundkonstellationen von 988 Personen des ursprünglich 3184 Personen umfassenden Kollektivs	
Befundkonstellation von rechtem und linkem Auge	n
RA normalsichtig, LA leicht myop	142
RA normalsichtig, LA mäßig myop	10
RA normalsichtig, LA stark myop	2
RA normalsichtig, LA leicht hyperop	115
RA normalsichtig, LA mäßig hyperop	9
RA normalsichtig, LA stark hyperop	3
RA normalsichtig, LA keine Refraktionsdaten vorhanden	7
RA leicht myop, LA normalsichtig	148
RA leicht myop, LA mäßig myop	55
RA leicht myop, LA stark myop	5
RA leicht myop, LA leicht hyperop	7
RA leicht myop, LA mäßig hyperop	1
RA keine Daten, LA leicht myop	2
RA mäßig myop, LA normalsichtig	23
RA mäßig myop, LA leicht myop	29
RA mäßig myop, LA stark myop	5
RA mäßig myop, LA leicht hyperop	3
RA mäßig myop, LA mäßig hyperop	2
RA mäßig myop, LA stark hyperop	1
RA stark myop, LA normalsichtig	5
RA stark myop, LA leicht myop	9
RA stark myop, LA mäßig myop	14
RA stark myop, LA mäßig hyperop	2
RA stark myop, LA keine Refraktionsdaten vorhanden	1
RA leicht hyperop, LA normalsichtig	114
RA leicht hyperop, LA leicht myop	10
RA leicht hyperop, LA mäßig myop	4
RA leicht hyperop, LA stark myop	1
RA leicht hyperop, LA mäßig hyperop	31
RA leicht hyperop, LA stark hyperop	4

Tabelle 4b: Zum Ausschluss aus der statistischen Auswertung führende Befundkonstellationen von 988 Personen des ursprünglich 3184 Personen umfassenden Kollektivs	
Befundkonstellation von rechtem und linkem Auge	n
RA mäßig hyperop, LA normalsichtig	7
RA mäßig hyperop, LA leicht myop	4
RA mäßig hyperop, LA leicht hyperop	43
RA mäßig hyperop, LA stark hyperop	9
RA stark hyperop, LA leicht myop	1
RA stark hyperop, LA mäßig hyperop	8
RA keine Refraktionsdaten vorhanden, LA normalsichtig	10
RA keine Refraktionsdaten vorhanden, LA leicht myop	4
RA keine Refraktionsdaten vorhanden, LA stark myop	1
RA keine Refraktionsdaten vorhanden, LA mäßig myop	1
RA und LA keine Refraktionsdaten vorhanden	136

Das ausgewertete Personenkollektiv mit beidseitigem Befund (beidseitige Normalsichtigkeit, Myopie oder Hyperopie) umfasste 2196 erwachsene Personen und damit 69% des ursprünglichen Gesamtkollektivs von 3184 Personen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Datenquelle der sphärischen Werte für normalsichtige, myope und hyperope Personen im auswertbaren Kollektiv (n=2196)			
Auge	Datenquelle		
	Brillenpass	Kontaktlinsenpass	Retinomax-Gerät
Kollektiv der normalsichtigen Personen (n=1241)			
rechtes Auge	138	1	1102
linkes Auge	137	-	1104
Kollektiv myoper Personen (n=507)			
rechtes Auge			
- leicht myop	148	1	250
- mäßig myop	45	1	38
- stark myop	9	-	15
linkes Auge			
- leicht myop	146	1	252
- mäßig myop	45	1	38
- stark myop	9	-	15
Kollektiv hyperoper Personen (n=448)			
rechtes Auge			
- leicht hyperop	107	8	176
- mäßig hyperop	78	12	28
- stark hyperop	26	6	7
linkes Auge			
- leicht hyperop	107	8	176
- mäßig hyperop	78	12	28
- stark hyperop	26	6	7

Dieses neue und 2196 Personen umfassende Kollektiv bestand aus 47,8% männlichen und 52,2% weiblichen Personen mit einem durchschnittlichen Alter zum Untersuchungszeitpunkt von $55,8 \pm 0,3$ Jahren.

2.2. Kopplungsanalyse (2. Studienabschnitt)

Aus einem 168 Personen umfassenden Kollektiv mehrerer Südtiroler Familien wurden die Mitglieder der zahlenmäßig umfangreichsten Familie (40 Personen) mit Stammbaumdaten zur Myopie ausgewählt, und die DNA aus deren Blutproben in einer genomweiten Kopplungsanalyse auf einen möglichen Myopie-Genlocus hin untersucht. Die entsprechenden Untersuchungen wurden im Labor des Instituts für Humangenetik der damaligen GSF Neuherberg (jetzt Helmholtz Zentrum München) durchgeführt, und die ermittelten Daten für die vorliegende Studie zur Verfügung gestellt. Die Analyse und Berechnung der Daten erfolgte nach Standardprotokollen und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrums München. Die Kopplungsanalysen wurden mit Hilfe von Affymetrix 10k SNP-Arrays durchgeführt. Für die SNP-Untersuchungen (Human Mapping 10k Array) wurde ein Produkt der Firma Affymetrix Inc. (St. Clara, USA) verwendet. Auf einem Array lassen sich circa 10000 SNPs genotypisieren. Die Kopplungsanalysen bzw. Genotypen wurden mit 12 Modellen nach Angaben von Ibay et al. (2004) berechnet, wobei hier die Penetranz und Allelfrequenz variiert wurden. Die weiteren Berechnungen wurden mittels des Programmes ALLEGRO (Version 1.1d for multipoint LOD-Scores) nach Gudbjartson et al. (2000) durchgeführt.

Eine schematische Darstellung des Messvorganges zeigt die Abbildung 7:

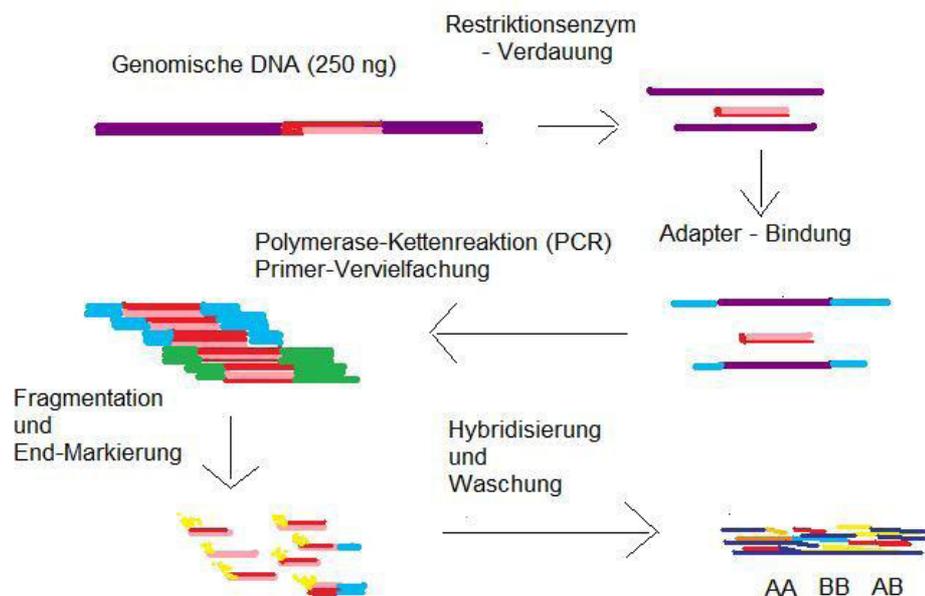


Abbildung 7: SNP-Genotypisierung (Affymetrix; GeneChip® Mapping Assay)

2.3. Assoziationsanalyse (3. Studienabschnitt)

Für die genomweite Assoziationsanalyse wurde entschieden, in einem ersten Schritt die Allelfrequenz-Unterschiede der Myopie-Probanden zu Kontrollen aus den Fluoreszenzintensitäten der SNP-Allele aus Messungen gepoolter DNA-Proben auf Standard-Genotypisierungs-Mikro-Arrays zu bestimmen, statt über Einzelgenotypisierungen. Der Kostenvorteil wird jedoch erkauft, über einen Verlust an Präzision, der nur die Detektion von starken Assoziationen mit Odds-Ratios wahrscheinlich >2.5 ermöglicht (Pearson JV et al. (2007)). Vor dem Poolen sind die DNA-Proben auf möglichst einheitliche Konzentrationen einzustellen. Die aus einem Gesamtkollektiv von 229 Patienten aus der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München nach Standardprotokollen extrahierte DNA war das Ausgangsmaterial für das Proben-Pooling für die spätere Genotypisierung und die Suche nach der genauen Lokalisation eines möglichen Myopie-Genlocus. Es handelte sich um 140 Frauen und 89 Männer mit einer beidseitig hohen Myopie ($< -6,0$ dpt.). Im Rahmen der Vorbereitung auf das Proben-Pooling wurden von mir folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

1. Konzentrationsmessung der DNA-Proben mittels Nanophotometer:

Nach Entnahme einer Probenmenge von $1,5 \mu\text{l}$ wurde mit einem Nanophotometer "IMPLEN Version 1.1." (Fa. IMPLEN GmbH, München) mittels einer UV-Absorptions-Messung die Konzentration der DNA in der Probe (in $\text{ng}/\mu\text{l}$) bestimmt. Bei 24 Proben, die zum Messzeitpunkt bereits zu stark eingetrocknet waren, wurden zunächst $100 \mu\text{l}$ Aqua destillata (a.d.) hinzugefügt, gut gemischt und die Konzentration zu einem späteren Zeitpunkt gemessen. Nach einer ersten Konzentrationsmessung wurde nochmals ein Volumen von $100 - 400 \mu\text{l}$ Tris-EDTA-Puffer (TE-Puffer) hinzugefügt, um dann erneut die Konzentration zu ermitteln.

2. Verdünnung der Proben:

Um ein Probenvolumen jeder einzelnen DNA-Probe von $200 \mu\text{l}$ in einer Konzentration von $50 \text{ng}/\mu\text{l}$ zu erhalten, wurde aus den DNA-Proben jeweils ein bestimmtes Volumen entnommen, mit TE-Puffer gemischt und in ein neues Röhrchen pipettiert.

3. Konzentrationsmessung (Hamilton-Picogreen-Messung)

Die in Schritt zwei befüllten neuen Röhrchen wurden mit einem Barcode-Etikett versehen, welcher eine Probennummer und eine DNA-Nummer aufwies. Dieser Barcode war nötig, um eine zweite, automatisierte Konzentrationsmessung mittels Picogreen-Fluoreszenz auf einem Hamilton-Roboter mit angeschlossenem Fluorimeter durchzuführen.

4. Kontrollmessung

Mit dem Nanophotometer wurde eine Endkontrollmessung (Bestimmung der Zielverdünnung von 50 ng/μl) bei einer Stichprobe von n=14 durchgeführt. Mit der automatisierten Picogreen-Messung wurde eine Kontrollmessung aller eingestellten DNA-Proben vorgenommen.

5. DNA-Pooling

Die eingestellten DNA-Proben wiesen alle eine Konzentration zwischen 40 bis 60 ng/μl auf. Entsprechend ihrer Konzentrationswerte wurde ein definiertes Volumen aus jeder Probe in ein frisches Röhrchen („Myopie-Pool-Röhrchen“) pipettiert. Dabei wurde nach folgender Einteilung vorgegangen:

- a) aus einer Probe mit einer Konzentration von 40-44 ng/μl wurde ein Probenvolumen von 6,0 μl entnommen.
- b) aus einer Probe mit einer Konzentration von 44-48 ng/μl wurde ein Probenvolumen von 5,5 μl entnommen.
- c) aus einer Probe mit einer Konzentration von 48-52 ng/μl wurde ein Probenvolumen von 5,0 μl entnommen.
- d) aus einer Probe mit einer Konzentration von 52-56 ng/μl wurde ein Probenvolumen von 4,5 μl entnommen.
- e) aus einer Probe mit einer Konzentration von 56-60 ng/μl wurde ein Probenvolumen von 4,0 μl entnommen.
- f) für Proben mit einer Konzentration unter 40 ng/μl oder über 60 ng/μl wurde das Volumen separat berechnet.

Aus dem ursprünglichen DNA-Probenpool von 229 Proben mussten zwei Proben ausgeschlossen werden. Die Probe mit der DNA-Nr. 21384 war bei den

Original-DNA-Proben, die von der GSF übersandt worden waren, nicht enthalten. Die Probe mit der DNA-Nr. 21400 wurde wegen zu geringer DNA-Konzentration ausgeschlossen.

In den Myopie-DNA-Pool gingen somit 227 DNA-Proben ein, die alle eine Konzentration von 50 ng/ μ l (\pm 15%) aufwiesen. Subpools wurden keine erstellt.

6. SNP-Genotypisierung bzw. Bestimmung der Allelfrequenzen

Die gepoolten DNA-Proben wurden wie Einzel-DNA-Proben auf Bead-Chips der Firma Illumina (HumanHap550) nach Standardprotokollen der Firma genotypisiert. Auf diesem Chip sind etwas mehr als 550.000 SNPs zugänglich. Jeder Pool wurde auf vier Chips gemessen. Als Kontrollen dienten DNA-Pools entsprechender Größe (d.h. ebenfalls ca. 200 Proben) aus einem anderen Projekt mit einer anderen Erkrankung (Epilepsie). Dies stellt zwar nicht das ideale Kontrollkollektiv dar, ist aber für ein erstes Screening auf Unterschiede in SNP-Allelfrequenzen bei Myopie im Rahmen dieser Arbeit angemessen. Das Scannen der Chips erfolgte mit der Software BeadStudio (Illumina Inc. San Diego), nach Einstellung der entsprechenden Parameter zur Abspeicherung von Fluoreszenzintensitäten der einzelnen Beads. Die Auswertung der Fluoreszenzintensitäten erfolgte mit Hilfe des Programms „GenePool“, wie beschrieben von Pearson et al. (2007) auf einem Rechner mit dem Betriebssystem Linux. Die aus dem Programm „GenePool“ erhaltenen Werte für die Single Marker Analyse sind die Ergebnisse einer Test-Statistik zur numerischen Erfassung der Unterschiede der Fluoreszenz-Intensitäten, welche die Allelfrequenzen reflektieren, zwischen den Fällen (Probanden mit Myopie) und den Kontrollen für jeden einzelnen SNP. Die Berechnung erfolgte nach einem Algorithmus, wie er in den Arbeiten von Pearson et al. (Am J Hum Genet 2007 80:126-139) und Homer et al. (Bioinformatics 2008 24:1896-1902), und den dort zitierten Arbeiten angegeben ist. Mit Hilfe dieser Test-Statistik ist es möglich, die Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen numerisch zu erfassen, und damit auch eine Rangordnung aufzustellen. Bei den SNPs mit dem höchsten Wert für „Single Marker“ gibt es die grössten gemessenen Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Je kleiner die Single-Marker-Werte sind, desto kleiner sind auch die gemessenen Unterschiede. In die Berechnung der Unterschiede gehen natürlich auch die Meßungenauigkeiten ein. Weiterhin gibt es mehrere Möglichkeiten, diese Unterschiede zu errechnen. In dem Programm „GenePool“ sind mehrere Algorithmen für die Berechnung der Test-Statistik der

Fluoreszenzunterschiede einprogrammiert. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte erste Analyse der aus den gepoolten Proben gewonnenen Fluoreszenzintensitäten, beschränkt sich auf den mit „Single Marker“ bezeichneten Algorithmus.

2.4. Statistische Methoden

Die für die epidemiologischen Kalkulationen notwendigen Daten der vorliegenden Studie wurden zunächst in Excel für Windows übertragen. Zum Zweck der statistischen Auswertung wurden die Daten in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 15.0) übertragen.

Das Alter der Patienten wurde mittels SPSS (Yrmoda-Funktion) kalkuliert. Dabei wurde das Geburtsdatum und das Untersuchungsdatum verwendet, der Zeitabstand zwischen beiden Zeitpunkten zunächst in Tagen berechnet und dann durch 365 Tage geteilt. Auf diese Weise erhielt man das nicht gerundete Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren.

Im Rahmen der beschreibenden Statistik wurden die absolute (n) und relative (%) Häufigkeit verwendet. Zusätzlich wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt.

Für die Signifikanzprüfung wurde das Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) zu $p \leq 0,05$ gesetzt. Die intervall- bzw. rationalskalierten Messparameter wurden vor der Signifikanzprüfung auf Gauß-Verteilung (Normalverteilung) geprüft. Hierzu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Eine Gauß-Verteilung ist bei diesem Test als nicht vorhanden anzusehen, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ beträgt.

Wie die Tabelle 6 zeigt, waren die Daten überwiegend nicht normalverteilt. Deshalb wurde für die Auswertung auf nicht-parametrische Prüfverfahren ausgewichen.

Tabelle 6: Prüfung auf Normalverteilung von Messparametern mittels Kolmogorov-Smirnov-Test			
Messparameter	Z-Wert	p-Wert	Normalverteilung
Alter bei Untersuchung (in Jahren)	2,791	0,001	nein
seit welchem Alter wird Brille getragen (Jahr)	3,499	0,001	nein
seit welchem Alter wird Kontaktlinse getragen (Jahr)	1,001	0,269	ja
- rechtes Auge sph.	6,568	0,001	nein
- rechtes Auge cyl.	6,632	0,001	nein

An nicht-parametrischen Prüfverfahren wurden für den Vergleich von Häufigkeiten der Chi²-Test bzw. der Fisher-Exact-Test verwendet. Beim Vergleich zwischen zwei oder mehr Gruppen wurde der Mann-Whitney- oder der Kruskal-Wallis-Test benutzt. Beim Vergleich innerhalb von zwei oder mehr Gruppen wurde der Wilcoxon- oder der Friedman-Test verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologische Untersuchung

3.1.1. Fallbezogene epidemiologische Auswertung

Im vorliegenden KORA-Datenmaterial waren insgesamt 3184 Personen befragt worden, was einer maximal untersuchbaren Fallzahl von 6368 Augen entsprach. Jedoch waren von diesen Augen nicht in allen Fällen sphärische Werte zur Bewertung einer Normalsichtigkeit, Myopie oder Hyperopie vorhanden. Die Tabelle 7 illustriert die Verteilung der Herkunft der sphärischen Daten.

Tabelle 7: Anzahl und Herkunft von sphärischen Werten zur Beurteilung einer Normalsichtigkeit, Myopie bzw. Hyperopie für die fallbezogene (augenbezogene) epidemiologische Auswertung						
Gruppe	rechtes Auge (n=3184)		linkes Auge (n=3184)		Gesamtkollektiv (n=6368)	
	N	%	n	%	N	%
keinerlei sph. Daten ¹⁾	152	4,8	146	4,6	298	4,7
nur KL-Pass-Daten ²⁾	32	1,0	-	-	32	0,5
nur Brillenp.-Daten ³⁾	55	1,7	55	1,7	110	1,7
nur Retinomax-Daten ⁴⁾	2244	70,5	2254	70,8	4498	70,6
Retinom.+KL-Pass ⁵⁾	-	-	31	1,0	31	0,5
Retinom.+Brillenpass ⁶⁾	701	22,0	698	21,9	1399	22,0

¹⁾ es sind weder sph. Werte von Retinomax-Gerät, noch Brillen- oder Kontaktlinsenpass vorhanden

²⁾ es liegen keine sph. Daten vom Retinomax-Gerät oder Brillenpass vor

³⁾ es liegen keine sph. Daten vom Retinomax-Gerät oder Kontaktlinsenpass vor

⁴⁾ es liegen keine sph. Daten vom Brillen- oder Kontaktlinsenpass vor

⁵⁾ es liegen keine Brillenpass-Daten vor, aber gemeinsame Retinomax- und Kontaktlinsenpass-Daten

⁶⁾ es liegen keine Kontaktlinsenpass-Daten vor, aber gemeinsame Retinomax- und Brillenpass-Daten

Vor der fallbezogenen (augenbezogenen) epidemiologischen Auswertung wurden die Daten der drei unterschiedlichen Datenquellen (Retinomax, Brillenpass, Kontaktlinsenpass) wie folgt neu zusammengestellt. Zunächst wurden die sphärischen Daten aus dem Brillenpass verwendet. Waren diese Daten vollständig übernommen, wurden die bestehenden Lücken mit Daten aus dem Kontaktlinsenpass ergänzt und bei den verbleibenden Lücken wurden die Daten des Retinomax-Gerätes verwendet.

Somit lagen für die fallbezogene epidemiologische Auswertung sphärische Daten von 3032 rechten sowie 3038 linken Augen vor (Gesamtzahl 6070 Augen).

Aus diesem Datenmaterial sphärischer Werte wurde gemäß der im Kapitel 2.1.1. dargestellten Bereiche der Anteil von Augen mit Normalsichtigkeit sowie leichter, mäßiggradiger oder starker Myopie bzw. Hyperopie ermittelt. Insgesamt waren die Hälfte der untersuchten Augen normalsichtig (50,7%) im Bereich von -1,0 bis +1,0 dpt.. Eine Myopie mit sphärischen Werten von < -1,0 dpt. fand sich in 26,7% der Fälle. Eine Hyperopie mit sphärischen Werten von > +1,0 dpt. war in 22,6% des Kollektivs feststellbar. Wenn eine Myopie vorhanden war, so war sie in den meisten Fällen leicht ausgeprägt (< -1,0 bis - 3,0 dpt.). Dies galt auch für die Hyperopie (> +1,0 bis +3,0 dpt.) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeit normalsichtiger, leicht bis stark myoper sowie hyperoper Augen im auswertbaren Kollektiv von 6070 Augen (bei weiteren 298 Augen lagen keine Angaben zum sphärischen Wert im Datenmaterial vor)						
Gruppe	rechtes Auge		linkes Auge		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	N	%
fehlende Daten	152	4,8	146	4,6	298	4,7
auswertbare D.	3032	95,2	3038	95,4	6070	95,3
normalsichtig ¹⁾	1529	50,4	1548	51,0	3077	50,7
leicht myop ²⁾	617	20,4	598	19,7	1215	20,0
mäßig myop ³⁾	147	4,8	167	5,5	314	5,2
stark myop ⁴⁾	55	1,8	38	1,3	93	1,5
leicht hyperop ⁵⁾	455	15,0	459	15,1	914	15,1
mäßig hyperop ⁶⁾	181	6,0	172	5,7	353	5,8
stark hyperop ⁷⁾	48	1,6	56	1,7	104	1,7

- ¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.
²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.
³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.
⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.
⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.
⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.
⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

Um die Unterschiede der prozentualen Anteile von normalsichtigen, myopen und hyperopen Augen mit zunehmendem Alter der untersuchten Fälle darzustellen, wurde das Alter der Personen in 10-Jahres-Klassen unterteilt. Im untersuchten Datenmaterial waren zwar sphärische Daten von 6070 Augen vorhanden, es lagen aber in 10 dieser Fälle keine Altersangaben vor, sodass für die Auswertung der Altersabhängigkeit der Sehfähigkeit die Daten von 6060 Augen auswertbar waren.

Sowohl bei den 2940 Augen männlicher Personen (Chi^2 : $p < 0,001$) als auch von 3120 Augen weiblicher Personen (Chi^2 : $p < 0,001$), und letztlich auch im Gesamtkollektiv aller untersuchten Augen (Chi^2 : $p < 0,001$), kam es zu signifikanten Unterschieden. Die Rate normalsichtiger Augen nahm erheblich ab, während die Myopierate erheblich zunahm. Die Hyperopie-Rate sank mit steigendem Alter (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeit von Normalsichtigkeit sowie leichter, mittelgradiger und starker Myopie bzw. Hyperopie bei männlichen und weiblichen Augen sowie allen Augen in den 10-Jahresklassen des Untersuchungskollektivs (insgesamt 6.060 Augen mit Altersangaben auswertbar)														
Alters-Klasse	Normal-sichtig ¹⁾		Myopie						Hyperopie					
			leicht ²⁾		mittel ³⁾		stark ⁴⁾		leicht ⁵⁾		mittel ⁶⁾		stark ⁷⁾	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Auswertung männlicher Augen (n=2940 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)														
31-40,9	216	62,1	6	1,7	5	1,4	2	0,6	93	26,7	26	7,5	-	-
41-50,9	418	58,4	38	5,3	16	2,2	1	0,1	169	23,6	54	7,6	20	2,8
51-60,9	352	57,3	116	18,9	19	3,1	12	2,0	70	11,4	35	5,7	10	1,6
61-70,9	334	43,8	235	30,8	51	6,7	21	2,8	85	11,2	33	4,3	4	0,5
71-80,9	176	39,6	165	37,1	33	7,4	17	3,8	38	8,5	9	2,0	7	1,6
81-90,9	15	27,8	18	33,3	10	18,5	2	3,7	6	11,1	2	3,6	1	1,9
gesamt	1511	51,4	578	19,7	134	4,6	55	1,9	461	15,7	159	5,5	42	1,4
Auswertung weiblicher Augen (n=3120 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)														
31-40,9	218	58,8	15	4,0	1	0,3	1	0,3	98	26,4	34	9,1	4	1,1
41-50,9	464	61,3	45	5,9	16	2,1	1	0,1	158	20,9	55	7,3	18	2,4
51-60,9	381	49,9	170	22,3	39	5,1	-	-	96	12,6	54	7,0	24	3,1
61-70,9	330	42,5	260	33,5	76	9,8	14	1,8	55	7,1	34	4,3	8	1,0
71-80,9	143	36,0	128	32,2	45	11,4	20	5,0	37	9,4	16	4,0	8	2,0
81-90,9	25	46,3	19	35,2	3	5,6	2	3,7	4	7,3	1	1,9	-	-
gesamt	1561	50,0	637	20,4	180	5,8	38	1,2	448	14,4	194	6,2	62	2,0
Auswertung aller Augen (n=6060 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)														
31-40,9	434	60,4	21	2,9	6	0,8	3	0,4	191	26,6	60	8,3	4	0,6
41-50,9	882	59,9	83	5,6	32	2,2	2	0,1	327	22,2	109	7,4	38	2,6
51-60,9	733	53,2	286	20,8	58	4,2	12	0,8	166	12,0	89	6,5	34	2,5
61-70,9	664	43,1	495	32,1	127	8,2	35	2,3	140	9,1	67	4,4	12	0,8
71-80,9	319	37,9	293	34,8	78	9,3	37	4,4	75	8,8	25	3,0	15	1,8
81-90,9	40	37,0	37	34,3	13	12,0	4	3,7	10	9,3	3	2,8	1	0,9
gesamt	3072	50,7	1215	20,0	314	5,2	93	1,5	909	15,0	353	5,8	104	1,8

- 1) normalsichtig: $-1,0$ dpt. bis $+1,0$ dpt.
2) leicht myop: $< -1,0$ dpt. bis $-3,0$ dpt.
3) mäßig myop: $< -3,0$ dpt. bis $-6,0$ dpt.
4) stark myop: $< -6,0$ dpt.
5) leicht hyperop: $> +1,0$ dpt. bis $+3,0$ dpt.
6) mäßig hyperop: $> +3,0$ dpt. bis $+6,0$ dpt.
7) stark hyperop: $> +6,0$ dpt.

Für eine epidemiologische Betrachtung wurden die Myopierate und die Hyperopierate insgesamt berechnet bzw. es wurden die Fälle mit leichter, mittelgradiger und hoher Myopie bzw. Hyperopie zu einer jeweils gemeinsamen Rate aufaddiert. Sowohl in der Gruppe mit männlichen und weiblichen Augen als auch im Gesamtkollektiv kam es jeweils zu signifikanten Unterschieden (jeweils Chi^2 : $p < 0,001$). Die Myopierate

(definiert als sph. Werte < -1,0 dpt.) nahm im Gesamtkollektiv von 4,1% in der Altersklasse der 31-40,9-jährigen auf 50% in der Altersgruppe der 81-90,9-jährigen zu. Die Hyperopierate sank demgegenüber von 35,5% (30-40,9-jährige) auf 13% (81-90,9-jährige) ab (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeit von Normalsichtigkeit, Myopie (leicht, mittel, stark) bzw. Hyperopie (leicht, mittel, stark) bei männlichen und weiblichen Augen sowie allen Augen in den 10-Jahresklassen des Untersuchungskollektivs (insgesamt 6060 Augen mit Altersangaben auswertbar)						
Altersklasse	Normalsichtig (-1,0 bis +1,0 dpt.)		Myopie (< - 1,0 dpt.)		Hyperopie (> +1,0 dpt.)	
	N	%	N	%	N	%
Auswertung männlicher Augen (n=2940 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)						
31-40,9 Jahre	216	62,1	13	3,7	119	34,2
41-50,9 Jahre	418	58,4	55	7,7	243	33,9
51-60,9 Jahre	352	57,3	147	23,9	115	18,7
61-70,9 Jahre	334	43,8	307	40,2	122	16,0
71-80,9 Jahre	176	39,6	215	48,3	54	12,1
81-90,9 Jahre	15	27,8	30	55,6	9	16,7
Auswertung weiblicher Augen (n=3120 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)						
31-40,9 Jahre	218	58,8	17	4,6	136	36,7
41-50,9 Jahre	464	61,3	62	8,2	231	30,5
51-60,9 Jahre	381	49,9	209	27,4	174	22,8
61-70,9 Jahre	330	42,5	350	45,0	97	12,5
71-80,9 Jahre	143	36,0	193	48,6	61	15,4
81-90,9 Jahre	25	46,3	24	44,4	5	9,3
Auswertung aller Augen (n=6060 auswertbare Fälle mit Angaben zu Alter und Sichtigkeit)						
31-40,9 Jahre	434	60,4	30	4,1	255	35,5
41-50,9 Jahre	882	59,9	117	7,9	474	32,2
51-60,9 Jahre	733	53,2	356	25,8	289	21,0
61-70,9 Jahre	664	43,1	657	42,7	219	14,2
71-80,9 Jahre	319	37,9	408	48,4	115	13,7
81-90,9 Jahre	40	37,0	54	50,0	14	13,0

Im Datenmaterial waren verschiedene Einfluss- bzw. Risikofaktoren für eine Myopieentwicklung mit erhoben worden. Es handelte sich neben dem Alter und der Geschlechtszugehörigkeit um folgende Variablen in der Anamnese: Myopie bei Eltern vorhanden, Myopie bei Verwandten vorhanden, grauer Star/Katarakt bzw. grüner Star/Glaukom vorhanden, Netzhautablösung vorhanden, schwere Augenverletzung, LASIK-Operation der Hornhaut und sonstige Augenerkrankungen in der Anamnese. Zusätzlich wurde abgefragt, ob die Person als Kind Vielleser gewesen war oder nicht.

Wie aus der Tabelle 11 zu entnehmen ist, gab es zum Teil deutliche Unterschiede in der Verteilung der genannten Einflussfaktoren zwischen männlichen und weiblichen Augen. So war eine Myopie bei Verwandten bei weiblichen Augen signifikant häufiger anzutreffen als bei männlichen Augen (58,9% vs. 49,7%; Chi^2 : $p < 0,001$). Unterschiede zeigten sich auch bei einer aufgetretenen Myopie bei den Eltern (49,3% bei männlichen Augen, und 53,1% bei weiblichen Augen; Chi^2 : $p = 0,2028$). Eine schwere Augenverletzung war bei männlichen Augen signifikant häufiger als bei weiblichen Augen (7% vs. 2,2%; Chi^2 : $p < 0,0001$). Eine Katarakt fand sich bei weiblichen Augen häufiger als bei männlichen (10,9% vs. 9%; Chi^2 : $p = 0,0158$). Der Anteil von Viellesern war ebenfalls bei weiblichen Augen signifikant höher als bei männlichen Augen (49,7% vs. 40,1%; Chi^2 : $p < 0,0001$). Keine Unterschiede der Auftretenshäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Augen ergaben sich bezüglich einer Ablatio retinae in der Anamnese (Chi^2 : $p = 0,7557$), einer Hornhautbehandlung in der Anamnese (Chi^2 : $p = 0,5324$) oder dem Vorhandensein einer sonstigen schweren Augenerkrankung in der Anamnese (Chi^2 : $p = 0,2571$) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vorhandensein von Einflussfaktoren (Risikofaktoren) im gesamten Untersuchungskollektiv; geordnet nach männlichen und weiblichen Augen						
Parameter	männliche Augen		weibliche Augen		alle Augen	
	n	%	n	%	n	%
Myopie bei Eltern:						
- ja	728	49,3	760	53,1	1488	51,9
- nein	708	50,7	672	46,9	1380	48,1
Myopie bei Verwandten:						
- ja	792	49,7	934	58,9	1726	54,3
- nein	800	50,3	652	41,1	1452	45,7
Katarakt in Anamnese:						
- ja	268	9,0	340	10,9	608	10,0
- nein	2704	91,0	2788	89,1	5492	90,0
Ablatio retinae in Anamnese:						
- ja	74	2,5	74	2,4	148	2,4
- nein	2898	97,5	3052	97,6	5950	97,6
Schwere Augenverletzung in A.:						
- ja	208	7,0	68	2,2	276	4,5
- nein	2768	93,0	3058	97,8	5826	95,5
Hornhautbehandlung in A.:						
- ja	78	2,6	90	2,9	168	2,8
- nein	2898	97,4	3032	97,1	5930	97,2
Sonstige Augenerkrankung in A.:						
- ja	184	6,2	216	6,9	400	6,6
- nein	2788	93,8	2910	93,1	5698	93,4
Als Kind Vielleser gewesen:						
- ja	1192	40,1	1554	49,7	2746	45,0
- nein	1784	59,9	1572	50,3	3356	55,0

3.1.2. Personenbezogene epidemiologische Auswertung

3.1.2.1. Gruppenbildung und Geschlechtsverteilung

Aus dem ursprünglichen Datenmaterial von 3184 untersuchten Personen wurden verschiedene Gruppen gebildet. Zunächst mussten 136 Personen (4,3%) des Gesamtkollektivs aus der weiteren Analyse herausgenommen werden, da für sie keine sphärischen Daten für das rechte und linke Auge übermittelt worden waren. Das verbleibende Kollektiv (n=3048) wurde in acht verschiedene Gruppen untergliedert.

Sieben dieser Gruppen umfassten Patienten mit beidseitig vorhandener Normalsichtigkeit, beidseitig vorhandener Myopie (leicht, mittel, stark) bzw. beidseitig vorhandener Hyperopie (leicht, mittel, stark) gemäß der in Kapitel 2.1.1. aufgestellten Messbereiche der sphärischen Werte. Alle anderen Patienten, bei denen sphärische Befunde vorhanden waren, die nicht in dieses Erhebungsraster passten, wurden in eine gemeinsame Gruppe "Mischkollektiv" einsortiert. Die entsprechenden Kombinationsbefunde dieser 852 Personen des Mischkollektivs sind aus der Tabelle 4a/b zu entnehmen. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich zwischen den acht gebildeten Gruppen fast statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,077$) (vergleiche Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der Untersuchungsgruppen im Gesamtkollektiv von 3184 Personen

Untersuchungsgruppe	männlich (1541 Personen)		weiblich (1636 Personen)		keine Geschlechts- angabe vorhanden (7 Personen)	
	n	%	n	%	n	%
Beidseitig normalsichtig ¹⁾	609	39,5	631	38,6	1	14,3
beidseitig leicht myop ²⁾	185	12,0	214	13,1	-	-
beidseitig mäßig myop ³⁾	29	1,9	55	3,4	-	-
beidseitig stark myop ⁴⁾	14	0,9	10	0,6	-	-
beidseitig leicht hyperop ⁵⁾	147	9,5	142	8,7	2	28,6
beidseitig mäßig hyperop ⁶⁾	51	3,3	67	4,1	-	-
beidseitig stark hyperop ⁷⁾	14	0,9	25	1,5	-	-
Personen aus Mischkollektiv ⁸⁾	429	27,8	422	25,8	1	14,3
Personen ohne sph. Daten	63	4,1	70	4,3	3	42,9

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Dies war Anlass dazu, im Rahmen der personenbezogenen Auswertung eine geschlechtsgetrennte Berechnung der Epidemiologie der Myopie vorzunehmen.

Dabei ist zu beachten, dass nachfolgend in den präsentierten Tabellen das ausgewertete Kollektiv nicht stets die maximale Größe von 3048 Personen hat. Dies liegt darin begründet, dass nicht von allen 3048 Personen vollständige Angaben zu Alter und Geschlecht gleichzeitig vorlagen. Lediglich bei 3041 Personen lagen sowohl Angaben zum Alter und Geschlecht vor, bei einer weiteren Person lag die Angabe zum Geschlecht, nicht aber zum Alter vor und bei sieben Personen lagen Altersangaben, aber keine Geschlechtsangaben vor. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass auch nicht bei jedem Fall Angaben zum Tragen einer Sehhilfe, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Familienanamnese usw. vorhanden waren, ist die jeweilige Gesamtzahl von Personen, die in den einzelnen Kapiteln bzw. bei den einzelnen Fragestellungen betrachtet werden, jeweils etwas unterschiedlich hoch.

3.1.2.2. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Personen (bei 3043 von 3048 Personen lag eine Altersangabe im Datenmaterial vor) betrug $57,1 \pm 0,2$ Jahre und unterschied sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Personen. Bei der Betrachtung der einzelnen Untergruppen jedoch ergab sich in zwei Fällen ein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen. In der Untergruppe mit beidseitig vorhandener leichter Myopie (sph. Werte: $< -1,0$ dpt. bis $-3,0$ dpt.) waren Männer mit durchschnittlich 66,1 Jahren signifikant älter als entsprechende Frauen (63,6 Jahre). In der Untergruppe mit starker Myopie (sph. Werte: $< -6,0$ dpt.) waren hingegen die Frauen signifikant älter als die Männer (72,6 Jahre vs. 63,9 Jahre) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Altersverteilung der Untersuchungsgruppen im Gesamtkollektiv von 3184 Personen; geordnet nach Geschlechtszugehörigkeit						
Gruppe	N	MW	SEM	Median	Minimum	Maximum
männliche Personen (n=1477); eine männliche Person hat keine Altersangabe						
bds. normalsichtig ¹⁾	608	53,9#	0,5	52,7	34,7	84,0
bds. leicht myop ²⁾	185	66,1*	0,7	66,2	37,1	83,9
bds. mäßig myop ³⁾	29	65,8#	2,0	67,3	39,9	83,7
bds. stark myop ⁴⁾	14	63,9*	2,6	64,5	35,5	75,6
bds. leicht hyperop ⁵⁾	147	51,1#	0,9	47,5	34,6	81,5
bds. mäßig hyperop ⁶⁾	51	52,0#	1,6	49,8	35,9	80,8
bds. stark hyperop ⁷⁾	14	53,0#	2,9	50,9	41,3	78,7
Mischkollektiv ⁸⁾	429	60,9#	0,6	62,7	34,7	83,9
alle männl. Personen	1477	57,4#	0,3	57,6	34,6	84,0
weibliche Personen (n=1566); von allen weibl. Personen liegen Altersangaben vor						
bds. normalsichtig ¹⁾	631	53,7#	0,5	51,9	34,7	83,1
bds. leicht myop ²⁾	214	63,6*	0,6	64,4	37,8	83,7
bds. mäßig myop ³⁾	55	64,0#	1,1	65,1	42,1	80,5
bds. stark myop ⁴⁾	10	72,6*	1,5	72,1	66,4	80,9
bds. leicht hyperop ⁵⁾	142	50,0#	0,9	47,0	34,9	79,2
bds. mäßig hyperop ⁶⁾	67	51,7#	1,3	49,7	36,3	78,5
bds. stark hyperop ⁷⁾	25	54,1#	2,1	52,9	39,5	79,6
Mischkollektiv ⁸⁾	422	59,9#	0,6	61,4	35,1	84,6
alle weibl. Personen	1566	56,8#	0,3	56,3	34,7	84,6
Gesamtkollektiv (n=3043); fünf Personen im Gesamtkollektiv von 3048 Personen (davon 4 ohne Geschlechtsangabe) haben keine Altersangabe						
bds. normalsichtig ¹⁾	1239	53,8	0,3	52,2	34,7	84,0
bds. leicht myop ²⁾	399	64,8	0,5	65,5	37,0	83,9
bds. mäßig myop ³⁾	84	64,6	1,0	65,4	39,9	83,7
bds. stark myop ⁴⁾	24	76,5	1,9	67,9	35,5	80,9
bds. leicht hyperop ⁵⁾	289	50,6	0,7	47,1	34,6	81,5
bds. mäßig hyperop ⁶⁾	118	51,8	1,0	49,8	35,9	80,8
bds. stark hyperop ⁷⁾	39	53,6	1,7	2,9	39,5	79,5
Mischkollektiv ⁸⁾	851	60,4	0,5	62,3	34,7	84,6
alle Personen	3043	57,1	0,2	56,9	34,6	84,6

* = es liegt ein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen vor (p < 0,05)

= es liegt kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern vor

1) normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

2) leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

3) mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

4) stark myop: < -6,0 dpt.

5) leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

6) mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

7) stark hyperop: > +6,0 dpt.

8) Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs ist in Abbildung 8 dargestellt. Jeweils knapp ein Viertel der Patienten war zwischen 41-50 Jahre (24,4%), 51-60 Jahre (22,7%) bzw. 61-70 Jahre (25,3%) alt. Etwas mehr als jede 10. untersuchte Person war 31-40 Jahre alt (11,9%) bzw. 71-80 Jahre (13,9%) alt. Personen, die älter als 80 Jahre waren, kamen im Untersuchungskollektiv nur in 1,8% der Fälle vor.

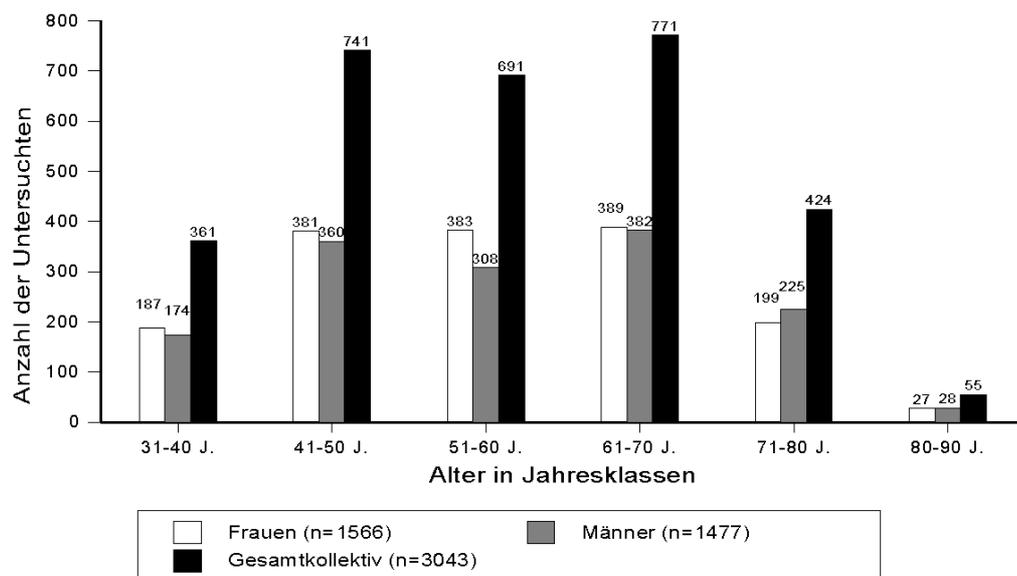


Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n=3043 Personen mit Altersangaben; 5 Personen ohne Altersangaben, davon vier auch ohne Geschlechtsangaben) in 10-Jahresklassen; zusätzlich Darstellung des weiblichen und männlichen Kollektivs (ein männl. Fall ohne Altersangabe)

3.1.2.2. Tragen einer Sehhilfe

Im auswertbaren Gesamtkollektiv von 3048 Personen mit sphärischen Werten konnte bei 3036 Personen eine Angabe über das Tragen bzw. Nichttragen einer Sehhilfe ermittelt werden. Insgesamt 1247 Personen (41%) trugen zum Befragungszeitpunkt eine Brille, weitere 40 Personen (1,3%) trugen Kontaktlinsen. Die Mehrzahl der Personen des Gesamtkollektivs (n=1753; 57,7%) trug jedoch keinerlei Sehhilfe.

Hinsichtlich eines etwaigen Geschlechtsunterschiedes wurde sich nur auf die Anzahl von Personen gestützt, die gleichzeitig Geschlechtsangaben und Angaben zum Tragen/Nichttragen einer Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinse) aufwiesen. Es zeigte sich, dass Frauen (45,4%) signifikant häufiger eine Sehhilfe trugen als Männer (39,2%) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Tragen einer Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinse) in Abhängigkeit vom Geschlecht der untersuchten Person (3036 auswertbare Fälle des 3048 Personen umfassenden Gesamtkollektivs hatten Angaben zum Geschlecht und zum Sehhilfe-Status)							
	Männer (n=1476)		Frauen (n=1560)		Gesamt- kollektiv (n=3036)		p-Wert
	N	%	n	%	n	%	
- Sehhilfe wird getragen	578	39,2	709	45,4	1287	42,4	0,001 ¹⁾
- keine Sehhilfe verwendet	898	60,8	851	54,6	1749	57,6	

¹⁾ Chi²-Test

Im männlichen Kollektiv fanden sich bei 1476 Personen, im weiblichen Kollektiv bei 1560 Personen und im Gesamtkollektiv bei 3036 Personen Informationen zum Alter (in Klassen) und zum Tragen einer Sehhilfe. Auf dieser Kalkulationsbasis konnte sowohl bei Männern als auch Frauen wie auch im Gesamtkollektiv eine signifikante Zunahme des Tragens einer Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinse) mit dem Alter festgestellt werden.

Im Gesamtkollektiv trugen 28% der 31-40-jährigen eine Sehhilfe, im Alter zwischen 41-50 Jahren waren es bereits ein 33,7%. Die Hälfte aller 61-70-jährigen (50,9%) trug eine Sehhilfe. Diese Zunahme des Anteils an Sehhilfeträgern war in beiden Geschlechtergruppen ebenfalls deutlich erkennbar und statistisch signifikant (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeit des Tragens einer Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinse) im Kollektiv der Männer (1475 betrachtete Personen; da ein weiterer Mann keine Altersangabe hatte) und der Frauen (1560 betrachtete Personen) sowie im Gesamtkollektiv (3035 betrachtete Personen)

Altersklasse	Männer (n=1475)		Frauen (n=1560)		Gesamt- kollektiv (n=3035)		p-Wert ¹⁾
	N	%	N	%	n	%	
31-40 Jahre	44	25,3	57	30,5	101	28,0	0,001 ²⁾
41-50 Jahre	122	33,9	127	33,5	249	33,7	
51-60 Jahre	116	37,7	205	53,7	321	46,5	0,001 ³⁾
61-70 Jahre	180	31,1	211	54,5	391	50,9	
71-80 Jahre	99	17,1	102	51,3	201	47,5	0,001 ⁴⁾
≥ 81 Jahre	17	60,7	7	26,9	24	44,4	

¹⁾ (Chi²-Test)

²⁾ Vergleich der Häufigkeit des Tragens einer Sehhilfe zw. den männl. Altersgruppen

³⁾ Vergleich der Häufigkeit des Tragens einer Sehhilfe zw. den weibl. Altersgruppen

⁴⁾ Vergleich der Häufigkeit des Tragens einer Sehhilfe zw. den Altersgruppen des Gesamtkollektivs

3.1.2.3. Dauerhaftes Tragen einer Brille

Im Gesamtkollektiv der 3048 Personen, bei denen sphärische Werte ermittelbar waren, lagen 3040 Fällen Angaben darüber vor, ob die befragten Personen dauerhaft eine Brille trugen oder nicht. 1247 Personen (41%) des auswertbaren Kollektivs gaben an, dauerhaft eine Brille zu Tragen. Der Anteil dauerhafter Brillenträger lag in der Gruppe der 1476 diesbezüglich auswertbaren Männer bei 38,6% (n=569) bzw. in der Gruppe der 1560 auswertbaren Frauen bei 43,5% (n=678). Der Anteil dauerhafter Brillenträger war unter Frauen signifikant höher (Chi²: p = 0,05). Von den 1247 Personen, die angaben, dauerhafte Brillenträger zu sein, machten 1246 Personen eine Angabe, seit welchem Alter sie eine Brille dauerhaft trugen. In diesem Kollektiv war eine Brille im Mittel ab einem Alter von 33,5 ± 0,5 Jahren (Median 35,5 Jahre; Minimum 2 Jahre, Maximum 78 Jahre) dauerhaft getragen worden. Es fand sich kein signifikanter Unterschied dieses Alters zwischen beiden Geschlechtergruppen (Mann-Whitney: p = 0,1262). Bei den 569 auswertbaren Männern lag das Alter, ab dem dauerhaft eine Brille getragen wurde, bei durchschnittlich 32,6 ± 0,7 Jahren, während das entsprechende Alter bei den 677 Frauen bei 34,2 ± 0,7 Jahren lag.

3.1.2.4. Dauerhaftes Tragen einer Kontaktlinse

Im Ausgangskollektiv von 3048 betrachteten Personen machten 1793 Personen Angaben über das Tragen bzw. Nichttragen von Kontaktlinsen.

Insgesamt 40 Personen (1,3%) gaben an, dauerhaft eine Kontaktlinse zu tragen. Dabei handelte es sich um 31 Frauen (3,5% von 882 auswertbaren Frauen) bzw. um neun Männer (1% von 907 auswertbaren Männern). Frauen trugen signifikant häufiger als Männer dauerhaft Kontaktlinsen (Chi^2 : $p = 0,001$).

Das Alter, in dem die 40 Befragten begonnen hatten, dauerhaft eine Kontaktlinse zu tragen, lag im Mittel bei $24,0 \pm 1,7$ Jahren (Median 21,5 Jahre) und schwankte zwischen dem 6. - 55. Lebensjahr. Einen signifikanten Unterschied dieses Alters zwischen beiden Geschlechtergruppen fand sich nicht (Mann-Whitney: $p = 0,1627$). Männer hatten im Alter von $30,7 \pm 4,8$ Jahren begonnen, dauerhaft eine Kontaktlinse zu tragen. Bei Frauen lag dieses Alter im Durchschnitt bei $22,1 \pm 1,6$ Jahren.

3.1.2.5. Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Katarakt und Glaukom

Aussagen über das Vorliegen/Fehlen einer akuten Katarakt konnten bei 3040 der ursprünglich 3048 interviewten Personen erhoben werden. Zwischen den acht verschiedenen Untersuchungsgruppen mit unterschiedlicher Sehfähigkeit waren die Anteile von Personen mit einer Katarakt signifikant verschieden (Chi^2 : $p = 0,001$). Am höchsten war der Anteil von Personen mit einer Katarakt bei Befragten mit starker beidseitiger Myopie (16,7%) und mäßiger beidseitiger Myopie (14,3%), bei Personen mit starker beidseitiger Hyperopie (12,8%) sowie bei Personen aus dem Mischkollektiv (15,5%). Bei Normalsichtigen, Personen mit beidseitig leichter Myopie sowie beidseitig leichter bzw. mäßiger Hyperopie lagen die Kataraktraten ähnlich niedrig (zwischen 7,8% bzw. 5,1%), jedoch bei den Hyperopen etwa nur halb so hoch wie bei den erstgenannten Gruppen (siehe Tabelle 16).

Bei 297 der 298 Personen, die eine Katarakt in der Anamnese angaben, lagen auch Informationen über einen eventuellen operativen Eingriff wegen des Krankheitsbildes vor. 59,9% der Betroffenen waren wegen einer Katarakt bereits voroperiert, wobei die

höchsten Operationsraten im Kollektiv der beidseitig normalsichtigen (68,9%), der beidseitig leicht hyperopen (63,2%) und beidseitig mäßig hyperopen (66,7%) Personen vorlagen (siehe Tabelle 17).

Angaben zum Vorhandensein/Fehlen eines Glaukoms konnten bei 3039 der 3048 befragten Personen eruiert werden. Auch hier ergaben sich signifikante Unterschiede (Chi^2 : $p = 0,001$) der Glaukomhäufigkeit zwischen den acht Untersuchungsgruppen. Mit Abstand am höchsten war die Glaukomrate bei Personen mit beidseitig starker (12,5%) und mäßiger (13,3%) Myopie. Alle anderen Gruppen mit Sehschärfebeeinträchtigung wiesen deutlich niedrigere Glaukomraten auf. Am niedrigsten war die Glaukomrate bei beidseitig normalsichtigen Patienten (2,2%), mäßiger Hyperopie (1,7%), und Personen mit starker Hyperopie (0%) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeit von aktuell bestehendem Katarakt und Glaukom; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppen-zugehörigkeit	Katarakt (3040 auswertbare Pers.)				Glaukom (3039 auswertbare Pers.)			
	vorhanden		nicht vorhanden		vorhanden		nicht vorhanden	
	N	%	n	%	N	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	90	7,3	1149	92,7	27	2,2	1212	98,7
leicht myop ²⁾	31	7,8	367	92,2	17	4,3	381	95,7
mäßig myop ³⁾	12	14,3	72	85,7	11	13,3	72	86,7
stark myop ⁴⁾	4	16,7	20	83,3	3	12,5	21	87,5
leicht hyperop ⁵⁾	19	6,5	272	93,5	14	4,8	277	95,2
mäßig hyperop ⁶⁾	6	5,1	112	94,9	2	1,7	116	98,3
stark hyperop ⁷⁾	5	12,8	34	87,2	0	0	39	100
Mischkollektiv ⁸⁾	131	15,5	716	84,5	41	4,8	806	95,2
Gesamt	298	9,8	2742	90,2	115	3,8	2924	96,2

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Von allen Patienten, die ein Glaukom in der Anamnese aufwiesen, waren Angaben zur Durchführung einer eventuellen Operation wegen des Leidens vorhanden. In diesem Kollektiv waren 18,3% aller Patienten bereits wegen eines Glaukoms voroperiert worden. Am höchsten lag die Rate in der Patientengruppe mit beidseits starker, mäßiger oder leichter Myopie (17,6% bis 33,3%) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 17: Häufigkeit von bereits durchgeführten Operationen wegen Katarakt bzw. Glaukom; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppen-Zugehörigkeit	OP wegen Katarakt (n=297)				OP wegen Glaukom (n=115)			
	OP		Keine OP		OP		keine OP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normalsichtig ¹⁾	62	68,9	28	31,1	4	14,8	23	85,2
leicht myop ²⁾	5	16,1	26	83,9	3	17,6	14	82,4
mäßig myop ³⁾	1	9,1	10	90,9	3	27,3	8	72,7
stark myop ⁴⁾	1	25,0	3	75,0	1	33,3	2	66,7
leicht hyperop ⁵⁾	12	63,2	7	36,8	2	14,3	12	85,7
mäßig hyperop ⁶⁾	4	66,7	2	33,3	-	0	2	100
stark hyperop ⁷⁾	-	0	5	100	-	-	-	-
Mischkollektiv ⁸⁾	93	71,0	38	29,0	8	19,5	33	80,5
Gesamt	178	59,9	119	40,1	21	18,3	94	81,7

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Ablatio retinae

Bei 3038 der ursprünglich 3048 betrachteten Personen lagen Informationen über das Vorhandensein/Fehlen einer Ablatio retinae zum Befragungszeitpunkt vor. Insgesamt 2,5% der Befragten berichteten über eine Ablatio retinae, wobei der prozentuale Anteil entsprechend Betroffener in den Gruppen mit beidseitiger starker Hyperopie (7,7%), beidseitig mäßiggradiger Hyperopie (5,1%) und beidseitig starker Myopie (4,2%) am höchsten war. Am geringsten (2%) war er bei beidseitig normalsichtigen Personen

(siehe Tab. 20). Alle 75 Personen mit Ablatio retinae machten Angaben darüber, ob bereits eine Operation wegen der Erkrankung vorgenommen worden war. Eine Operation wegen Ablatio retinae war bei 68% dieser Personen erfolgt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Häufigkeit von aktuell bestehender Ablatio retinae sowie Häufigkeit von in diesem Zusammenhang durchgeführten Operationen; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppen-Zugehörigkeit	Ablatio retinae (n=3038)				OP wegen Ablatio retinae (n=75)			
	vorhanden		nicht vorhanden		OP		keine OP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	25	2,0	1214	98,0	15	60,0	10	40,0
leicht myop ²⁾	10	2,5	388	97,5	6	60,0	4	40,0
mäßig myop ³⁾	2	2,4	82	97,6	1	50,0	1	50,0
stark myop ⁴⁾	1	4,2	23	95,8	1	100	-	-
leicht hyperop ⁵⁾	7	2,4	283	97,6	3	42,9	4	57,1
mäßig hyperop ⁶⁾	6	5,1	112	94,9	5	83,3	1	16,7
stark hyperop ⁷⁾	3	7,7	36	92,3	3	100	-	-
Mischkollektiv ⁸⁾	21	2,5	825	97,5	17	81,0	4	19,0
Gesamt	75	2,5	2963	97,5	51	68,0	24	32,0

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Schwere Augenverletzung

Bei 3040 der ursprünglich 3048 betrachteten Personen lagen Informationen über das Vorhandensein/Fehlen einer schweren Augenverletzung in der Anamnese vor. Im entsprechenden Kollektiv betrug die Rate solcher Verletzungen 4,4% (n=135). Von diesen 135 Personen machten 132 Personen Angaben darüber, ob sie sich einer Operation wegen der schweren Augenverletzung unterzogen hatten oder nicht.

Ein entsprechender Eingriff war in 35,6% dieser Fälle vorgenommen worden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Häufigkeit einer schweren Augenverletzung sowie Häufigkeit von in diesem Zusammenhang durchgeführten Operationen; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppen-Zugehörigkeit	schwere Augenverletzung (n=3040)				OP wegen Augenverletzung (n=132)			
	vorhanden		nicht vorhanden		OP		Keine OP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	54	4,4	1185	95,6	9	16,7	45	83,3
leicht myop ²⁾	10	2,5	388	97,5	2	25,0	6	75,0
mäßig myop ³⁾	5	6,0	79	94,0	1	20,0	4	80,0
stark myop ⁴⁾	1	4,2	23	95,8	1	100	-	-
leicht hyperop ⁵⁾	11	3,8	280	96,2	8	72,7	3	27,3
mäßig hyperop ⁶⁾	4	3,4	114	96,6	3	75,0	1	25,0
stark hyperop ⁷⁾	1	2,6	38	97,4	-	-	1	100
Mischkollektiv ⁸⁾	49	5,8	798	94,2	23	47,9	25	52,1
Gesamt	135	4,4	2905	95,6	47	35,6	85	64,4

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

LASIK (Laserassistierte in situ Keratomileusis)

Angaben über die etwaige Durchführung einer Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) zur Korrektur einer Myopie oder eines Astigmatismus konnten bei 3038 der ursprünglich 3048 befragten Personen ermittelt werden. Die LASIK-Rate lag bei 2,7% in diesem Kollektiv. Dabei war eine solche Behandlung bei 2% der normalsichtigen Befragten durchgeführt worden. Stark myope Personen (4,2%) sowie leicht hyperope Personen (3,1%) waren jedoch etwas häufiger einer solchen Operation zugeführt worden. Die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant (Chi²: p = 0,0976) (Vergleiche hierzu auch Tabelle 20).

Tabelle 20: Häufigkeit einer LASIK-Operation in den Untersuchungsgruppen und dem Gesamtkollektiv; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppenzugehörigkeit	LASIK-OP durchgeführt		keine LASIK-OP	
	N	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	25	2,0	1214	98,0
leicht myop ²⁾	8	2,0	390	98,0
mäßig myop ³⁾	1	1,2	83	98,8
stark myop ⁴⁾	1	4,2	23	95,8
leicht hyperop ⁵⁾	9	3,1	282	96,9
mäßig hyperop ⁶⁾	2	1,7	115	98,3
stark hyperop ⁷⁾	1	2,6	38	97,4
Mischkollektiv ⁸⁾	36	4,3	810	95,7
Gesamt	83	2,7	2955	97,3

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Sonstige Augenerkrankungen

Informationen über das Vorhandensein/Fehlen sonstiger Augenerkrankungen waren bei 3038 der ursprünglich 3048 betrachteten Personen eruierbar. Im entsprechenden Gesamtkollektiv wiesen 6,4% der Personen eine sonstige Augenerkrankung auf. Der Anteil dieser Erkrankungen war bei beidseitig stark hyperopen Personen mit 15,4% am höchsten und mit 5% bei beidseitig normalsichtigen Personen und bei mäßig hyperopen Personen mit 4,2% am niedrigsten (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Häufigkeit von aktuellen sonstigen Augenerkrankungen im Gesamtkollektiv und den Untergruppen; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppenzugehörigkeit	Vorhanden		nicht vorhanden	
	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	62	5,0	1177	95,0
leicht myop ²⁾	26	6,5	372	93,5
mäßig myop ³⁾	6	7,1	78	92,9
stark myop ⁴⁾	2	8,3	22	91,7
leicht hyperop ⁵⁾	15	5,2	276	94,8
mäßig hyperop ⁶⁾	5	4,2	113	95,8
stark hyperop ⁷⁾	6	15,4	33	84,6
Mischkollektiv ⁸⁾	73	8,6	772	91,4
Gesamt	195	6,4	2843	93,6

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

Vielleser in der Kindheit

Auf die Frage, ob die interviewten Personen als Kind im Alter bis zu 15 Jahren Vielleser gewesen waren oder nicht, gaben 3040 der ursprünglich 3048 auswertbaren Personen des Gesamtkollektivs eine verwertbare Antwort. Die Rate an Viellesern betrug in diesem Kollektiv 45% (n=1369). Sie betrug bei Personen mit beidseitiger Normalsichtigkeit 44% und lag bei Personen mit beidseitig starker Myopie bei 58,3%. Bei Personen mit beidseitiger Hyperopie war die Vielleser-Rate allerdings deutlich höher als bei myopen Personen. Sie schwankte zwischen 51,9% (beidseitig leicht hyperope Personen) bis 79,5% (beidseitig stark hyperope Personen). Die prozentualen Unterschiede waren statistisch signifikant (χ^2 : $p < 0,001$) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Häufigkeit von Personen, die als Kind im Alter bis zu 15 Jahren Vielleser gewesen waren; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv

Gruppen-Zugehörigkeit	Vielleser		kein Vielleser	
	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	545	44,0	694	56,0
leicht myop ²⁾	162	40,7	236	59,3
mäßig myop ³⁾	137	44,0	47	56,0
stark myop ⁴⁾	14	58,3	10	41,7
leicht hyperop ⁵⁾	151	51,9	140	48,1
mäßig hyperop ⁶⁾	73	61,9	45	38,1
stark hyperop ⁷⁾	31	79,5	8	20,5
Mischkollektiv ⁸⁾	356	42,0	491	58,0
Gesamtkollektiv	1369	45,0	1671	55,0

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

3.1.2.6. Myopie in der Familienanamnese

Myopie bei Eltern

Im Gesamtkollektiv wurde danach gefragt, ob der Vater oder die Mutter der Befragten kurzsichtig war oder nicht. Dabei wurde zum einen nur von einem relativ kleinen Teil der interviewten Personen eine Angabe gemacht, zum anderen wurde nicht immer eine Antwort darauf gegeben, ob Vater und Mutter kurzsichtig gewesen waren oder nicht.

Die Angaben verteilten sich bei den betrachteten 3048 Personen wie folgt:

- keine Angaben zur Kurzsichtigkeit väter- und mütterlicherseits: n = 1610 (52,8%)
- Mutter kurzsichtig, Status des Vaters unbekannt: n = 67 (2,2%)
- Vater kurzsichtig, Status der Mutter unbekannt: n = 15 (0,5%)
- Mutter nicht kurzsichtig, Status des Vaters unbekannt: n = 171 (5,6%)
- Vater nicht kurzsichtig, Status des Mutter unbekannt: n = 56 (1,8%)
- Vater nicht kurzsichtig, Mutter kurzsichtig: n = 133 (4,4%)
- Vater kurzsichtig, Mutter nicht kurzsichtig: n = 158 (5,2%)
- Vater und Mutter kurzsichtig: n = 147 (4,8%)
- Vater und Mutter nicht kurzsichtig: n = 691 (22,7%)

Von einer familiären Belastung zur Kurzsichtigkeit wurde angesichts dieser Daten ausgegangen, wenn ein oder beide Elternteile sicher kurzsichtig gewesen waren oder wenn bei einem Elternteil Kurzsichtigkeit angegeben wurde, beim anderen Elternteil eine Kurzsichtigkeit jedoch nicht vorhanden gewesen war oder keine Angaben darüber gemacht werden konnten. Keine Kurzsichtigkeit wurde angenommen, wenn beide Eltern nicht kurzsichtig gewesen waren oder wenn nur Daten von einem Elternteil vorlagen und diese keine Kurzsichtigkeit dieses Elternteils auswiesen. Aus der weiteren Betrachtung wurden alle Befragten, für die weder zum Vater noch zur Mutter Angaben über Kurzsichtigkeit vorlagen, ausgeschlossen.

Nach dieser Selektion der Daten konnten bei 1438 Personen Informationen über das Vorliegen oder Fehlen einer elterlichen Myopiebelastung gewonnen werden. In diesem Kollektiv waren ein Viertel (25,2%) der Eltern (entweder ein oder beide Elternteile) kurzsichtig. Ein signifikanter Unterschied dieser Häufigkeit des familiären

Risikofaktors zwischen den acht Sehschärfengruppen lag nicht vor (χ^2 : $p = 0,3169$) (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Sichtigkeit der Patienten (normal-sichtig, myop, hyperop) in Abhängigkeit von der elterlichen Vorbelastung für Kurzsichtigkeit; jeweils dargestellte Häufigkeit in den einzelnen Untersuchungsgruppen sowie im auswertbaren Gesamtkollektiv von 1438 Personen				
Gruppen-Zugehörigkeit	1 oder 2 Elternteile kurzsichtig⁹⁾		(beide) Elternteile nicht kurzsichtig¹⁰⁾	
	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	150	41,4	476	44,2
leicht myop ²⁾	3	0,8	5	0,5
mäßig myop ³⁾	1	0,3	-	-
stark myop ⁴⁾	-	-	-	-
leicht hyperop ⁵⁾	77	21,2	184	17,1
mäßig hyperop ⁶⁾	27	7,5	86	8,0
stark hyperop ⁷⁾	10	2,8	29	2,7
Mischkollektiv ⁸⁾	94	26,0	296	27,5
Gesamt	362	25,2	1076	74,8

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

⁹⁾ diese Gruppe umfasst Befragte, bei denen beide Elternteile kurzsichtig waren sowie Befragte, bei denen nur Daten von einem Elternteil vorhanden waren und dieser Elternteil kurzsichtig war, und Befragte, bei denen ein Elternteil kurzsichtig und der andere normalsichtig war

¹⁰⁾ diese Gruppe umfasst Befragte, bei denen beide Elternteile nicht kurzsichtig waren, sowie Befragte, bei denen nur Daten von einem Elternteil vorlagen, der nicht kurzsichtig war

Myopie bei Verwandten

Bei 1593 interviewten Personen lagen Angaben darüber vor, wie viele Verwandte der Befragten kurzsichtig waren. Unter diesen Personen waren 730 Befragte, bei denen kein Verwandter eine Kurzsichtigkeit aufwies. Bei den verbleibenden 863 Befragten waren zwischen einem bis 20 Verwandte kurzsichtig, im Durchschnitt waren es in dieser Gruppe $2,6 \pm 0,1$ Verwandte (Median 2 Verwandte).

Um eine Signifikanzprüfung anstellen zu können, wurden die Verwandtenzahlen zusammengefasst. 730 Befragte hatten keine Verwandte mit Kurzsichtigkeit, 658 Befragte hatten 1-3 Verwandte und 205 Befragte hatten 4 bis 20 Verwandte mit Kurzsichtigkeit.

Die Berechnung ergab, dass die Befragten deutlich häufiger beidseitig normalsichtig waren, wenn kein Verwandter kurzsichtig war (52%), während dieser Anteil deutlich sank, wenn 1-3 Verwandte (36,9%) oder 4-20 Verwandte (11,1%) kurzsichtig waren. Bei den leicht bis stark myopen Patienten konnte wegen sehr niedriger Fallzahlen oder wegen komplett fehlender Fälle keine Aussage getroffen werden. Deutlich wurde auch, dass eine mäßige oder starke Hyperopie dann häufiger auftrat, wenn 1-3 Verwandte kurzsichtig gewesen waren. Eine leichte Hyperopie trat bei Befragten, deren Verwandte nicht kurzsichtig waren bzw. deren 1-3 Verwandte kurzsichtig waren, häufiger auf (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Sehfähigkeit der Patienten (beidseitig normalsichtig, myop, hyperop, Mischkollektiv) in Abhängigkeit von der Zahl von Verwandten mit Kurzsichtigkeit; insgesamt 1593 auswertbare Personen

Gruppen-Zugehörigkeit	kein Verwandter kurzsichtig		1-3 Verwandte kurzsichtig		4 und mehr Verwandte kurzsichtig	
	n	%	n	%	n	%
normalsichtig ¹⁾	368	52,0	261	36,9	79	11,1
leicht myop ²⁾	7	77,8	2	22,2	-	-
mäßig myop ³⁾	-	-	-	-	1	100
stark myop ⁴⁾	-	-	-	-	-	-
leicht hyperop ⁵⁾	108	37,8	139	48,6	39	13,6
mäßig hyperop ⁶⁾	30	25,6	66	56,5	21	17,9
stark hyperop ⁷⁾	11	28,2	19	48,7	9	23,1
Mischkollektiv ⁸⁾	206	47,6	171	39,5	56	12,9
Gesamt	730	45,8	658	41,3	205	12,9

¹⁾ normalsichtig: -1,0 dpt. bis +1,0 dpt.

²⁾ leicht myop: < -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.

³⁾ mäßig myop: < -3,0 dpt. bis -6,0 dpt.

⁴⁾ stark myop: < -6,0 dpt.

⁵⁾ leicht hyperop: > +1,0 dpt. bis +3,0 dpt.

⁶⁾ mäßig hyperop: > +3,0 dpt. bis +6,0 dpt.

⁷⁾ stark hyperop: > +6,0 dpt.

⁸⁾ Mischkollektiv besteht aus Personen mit stark differierenden sph. Werten beider Augen oder mit Werten nur auf einem Auge (genaue Aufstellung siehe Tabelle 4a/b in Kapitel 2.1.1.)

3.1.2.7. Altersabhängigkeit von beidseitiger Normal-, Weit- und Kurzsichtigkeit

Der Anteil von beidseitig normalsichtigen Patienten mit einem sphärischen Wert zwischen -1,0 bis +1,0 dpt. nahm mit zunehmendem Alter der Befragten signifikant von 51,8% bei den 31-40-Jährigen auf 18,2% bei den über 81-Jährigen Befragten ab (Chi²-Test: $p < 0,001$). Demgegenüber stieg der Anteil der Befragten mit beidseitig leichter und mäßiger Myopie kontinuierlich mit dem Alter an von 1,1% auf 18,2% bzw. von 0,3% auf 5,5%. Bei den Personen mit beidseitig starker Myopie kam es ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der Erkrankungshäufigkeit von 0,3% bei den 31-40-Jährigen und bis zu 2,1% bei den über 70-Jährigen Personen (siehe Tabelle 25). Die Hyperopierate nahm mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab (siehe Tabelle 26). Für beide Geschlechtergruppen galten analoge Ergebnisse.

Tabelle 25: Häufigkeit von beidseitiger Normalsichtigkeit und Myopie (leicht, mäßig und stark ausgeprägt) in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht zum Interviewzeitpunkt bezogen auf das auswertbare Gesamtkollektiv von 1477 männlichen und 1566 weiblichen Personen sowie 3043 Personen im Gesamtkollektiv

Altersklasse	Normal-sichtigkeit (n=1239) ¹⁾		leichte Myopie (n=399) ¹⁾		mäßige Myopie (n=84) ¹⁾		starke Myopie (n=24) ¹⁾		Myopie insgesamt (n=507) ¹⁾	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Männer:										
31-40 Jahre	96	55,2	2	1,1	1	0,6	1	0,6	4	2,3
41-50 Jahre	181	50,3	10	2,8	3	0,8	-	-	13	3,6
51-60 Jahre	152	49,4	40	13,0	3	1,0	3	1,0	46	15,0
61-70 Jahre	119	31,2	75	19,6	14	3,7	7	1,8	96	25,1
71-80 Jahre	56	24,9	52	23,1	5	2,2	3	1,3	60	26,6
> 81 Jahre	4	14,3	6	21,4	3	10,7	-	-	9	32,1
Frauen:										
31-40 Jahre	91	48,7	2	1,1	-	-	-	-	2	1,1
41-50 Jahre	203	53,3	12	3,1	4	1,0	-	-	16	4,1
51-60 Jahre	162	42,3	66	17,2	13	3,7	-	-	209	20,9
61-70 Jahre	122	31,4	93	23,9	26	6,7	4	1,0	123	31,6
71-80 Jahre	47	23,6	37	18,6	11	5,5	6	3,0	54	27,1
> 81 Jahre	6	22,2	4	14,8	-	-	-	-	4	14,8
Gesamt:										
31-40 Jahre	187	51,8	4	1,1	1	0,3	1	0,3	6	1,7
41-50 Jahre	384	51,8	22	3,0	7	0,9	-	-	29	3,9
51-60 Jahre	314	45,4	106	15,3	17	2,5	3	0,4	126	18,2
61-70 Jahre	241	31,3	168	21,8	40	5,2	11	1,4	219	28,4
71-80 Jahre	103	24,3	89	21,0	16	3,8	9	2,1	114	26,9
> 81 Jahre	10	18,2	10	18,2	3	5,5	-	-	13	23,7

¹⁾ diese Zahl bezieht sich auf den Anteil der Personen im Gesamtkollektiv (n=3043)

Normalsichtigkeit: -1,0 bis +1,0 dpt.

leichte Myopie: < -1,0 bis -3,0 dpt.

mäßige Myopie: < -3,0 bis -6,0 dpt.

starke Myopie: < -6,0 dpt.

Tabelle 26: Häufigkeit von beidseitiger Normalsichtigkeit und Hyperopie (leicht, mäßig und stark ausgeprägt) in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht zum Interviewzeitpunkt, bezogen auf das auswertbare Gesamtkollektiv von 1477 männlichen und 1566 weiblichen Personen sowie 3043 Personen im Gesamtkollektiv										
Altersklasse	Normal-sichtigkeit (n=1239) ¹⁾		leichte Hyperopie (n=289) ¹⁾		mäßige Hyperopie (n=118) ¹⁾		starke Hyperopie (n=39) ¹⁾		Hyperopie insgesamt (n=446) ¹⁾	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Männer:										
31-40 Jahre	96	55,2	34	19,5	10	5,7	-	-	44	25,2
41-50 Jahre	181	50,3	58	16,1	17	4,7	7	1,9	82	22,7
51-60 Jahre	152	49,4	23	7,5	11	3,6	4	1,3	120	35,1
61-70 Jahre	119	31,2	21	5,5	11	2,9	2	0,5	34	8,9
71-80 Jahre	56	24,9	9	4,0	2	0,9	1	0,4	12	14,2
> 81 Jahre	4	14,3	2	7,1	-	-	-	-	2	7,1
Frauen:										
31-40 Jahre	91	48,7	33	17,6	13	7,0	2	1,1	48	25,7
41-50 Jahre	203	53,3	56	14,7	23	6,0	9	2,4	88	23,1
51-60 Jahre	162	42,3	28	7,3	17	4,4	10	2,6	55	14,3
61-70 Jahre	122	31,4	16	4,1	10	2,6	2	0,5	28	7,2
71-80 Jahre	47	23,6	9	4,5	4	2,0	2	1,0	15	7,5
> 81 Jahre	6	22,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt:										
31-40 Jahre	187	51,8	67	18,6	23	6,4	2	0,6	92	25,6
41-50 Jahre	384	51,8	114	15,4	40	5,4	16	2,2	170	23,0
51-60 Jahre	314	45,4	51	7,4	28	4,1	14	2,0	93	13,5
61-70 Jahre	241	31,3	37	4,8	21	2,7	4	0,5	62	8,0
71-80 Jahre	103	24,3	18	4,2	6	1,4	3	0,7	27	6,3
> 81 Jahre	10	18,2	2	3,6	-	-	-	-	2	3,6

¹⁾ diese Zahl bezieht sich auf den Anteil der Personen im Gesamtkollektiv (n=3043)

Normalsichtigkeit: -1,0 bis +1,0 dpt.

leichte Hyperopie: > +1,0 bis +3,0 dpt.

mäßige Hyperopie: > + 3,0 bis +6,0 dpt.

starke Hyperopie: > +6,0 dpt.

3.1.2.8. Sphärischer Wert bei beidseitig normalsichtigen, myopen und hyperopen rechten und linken Augen, sowie Veränderungen des gemittelten Wertes mit dem Patientenalter

Die Abbildung 9 zeigt die Verteilung der sphärischen Werte und damit die Häufigkeit von Normalsichtigkeit, Myopie und Hyperopie für die rechten und linken Augen der Befragten im Gesamtkollektiv. Es zeigt sich eine analoge Verteilung der Daten für beide Augen.

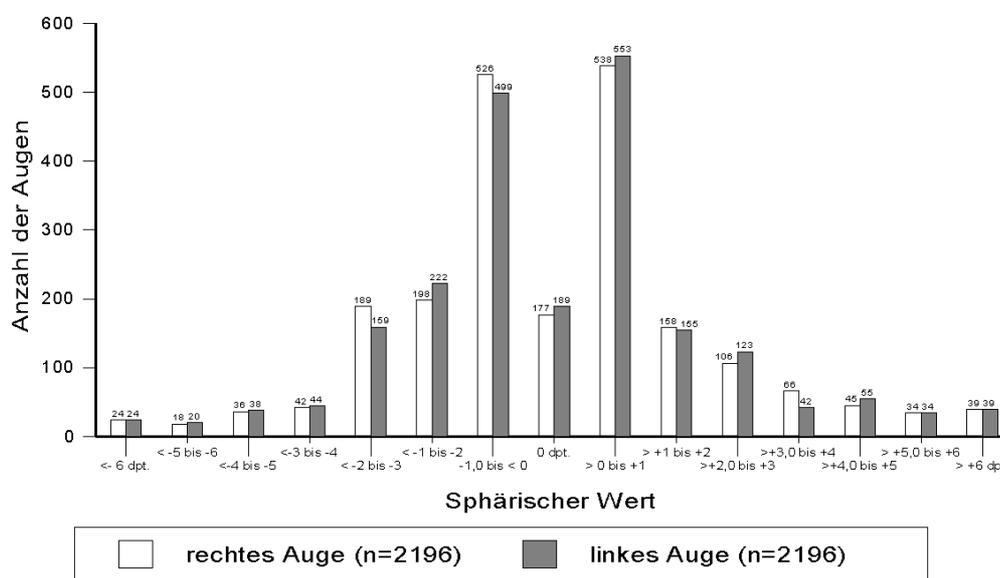


Abbildung 9: Verteilung der sphärischen Werte im untersuchten Kollektiv der beidseitig normalsichtigen, beidseitig myopen und beidseitig hyperopen Augen; geordnet nach rechtem (n=2196) und linkem (n=2196) Auge

Für die weitere Auswertung wurden die sphärischen Werte der myopen rechten bzw. linken Augen gemittelt (Bildung von Durchschnittswerten). Beim Vergleich dieser gemittelten Werte für das rechte Auge ergab sich kein signifikanter Unterschied mit zunehmendem Alter ($p = 0,3674$) der Untersuchten, obgleich tendenziell eine Zunahme der Myopie-Mittelwerte rechtsseitig erkennbar war. Auf dem linken Auge der Personen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Myopie mit steigendem Personalter ($p = 0,3560$) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Veränderung des gemittelten sphärischen Wertes (dpt.) des rechten und linken Auges bei beidseitig myopen Befragten mit zunehmendem Alter												
Alter in Klassen	rechtes Auge						linkes Auge					
	N	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max
31-40 J.	6	-3,29	0,82	-2,62	-1,25	-6,25	6	-3,25	0,92	-2,37	-1,25	-6,75
41-50 J.	29	-2,58	0,25	-2,0	-1,25	-6,0	29	-2,62	0,23	-2,25	-1,25	-6,0
51-60 J.	126	-2,38	0,15	-2,0	-1,25	-17,0	126	-2,34	0,13	-1,75	-1,25	-13,5
61-70 J.	219	-2,83	0,18	-2,0	-1,25	-25,0	219	-2,76	0,17	-2,0	-1,25	-25,0
71-80 J.	114	-3,06	0,29	-2,0	-1,25	-20,5	114	-2,94	0,27	-2,0	-1,25	-19,75
≥ 81 J.	13	-2,69	0,32	-2,25	-1,25	-5,25	13	-2,40	0,35	-1,75	-1,25	-5,25
gesamt	507	-2,76	0,11	-2,0	-1,25	-25,0	507	-2,68	0,10	-2,0	-1,25	-25,0
p-Wert ¹⁾	0,3674						0,3560					

¹⁾ Vergleich des sphärischen Wertes zwischen den Altersklassen (Kruskal-Wallis-Test)
MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes

Beim Vergleich dieser gemittelten Werte für das hyperope rechte und linke Auge ergab sich jeweils eine signifikante Reduktion der sphärischen Werte mit zunehmendem Alter der Untersuchten. Dies gilt für die Altersklassen der 31-40-Jährigen bis zu den Altersklassen der 71-80-Jährigen (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Veränderung des gemittelten sphärischen Wertes (dpt.) des rechten und linken Auges bei beidseitig hyperopen Befragten mit zunehmendem Alter												
Alter in Klassen	rechtes Auge						linkes Auge					
	N	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max
31-40 J.	92	2,62	0,16	2,0	1,25	8,25	92	2,75	0,16	2,25	1,25	8,25
41-50 J.	170	3,08	0,17	2,25	1,25	17,5	170	3,09	0,17	2,25	1,25	17,5
51-60 J.	93	3,56	0,21	3,0	1,25	11,5	93	3,54	0,23	2,75	1,25	13,5
61-70 J.	62	3,08	0,21	2,75	1,25	10,0	62	3,05	0,21	2,50	1,25	8,5
71-80 J.	27	3,42	0,46	2,5	1,25	10,75	27	3,24	0,39	2,5	1,25	8,75
≥ 81 J.	2	2,25	0,75	2,25	1,5	3,0	2	2,12	0,12	2,12	2,0	2,25
gesamt	448	3,10	0,09	2,50	1,25	17,5	448	3,10	0,09	2,50	1,25	17,5
p-Wert ¹⁾	0,0068						0,1167					

¹⁾ Vergleich des sphärischen Wertes zwischen den Altersklassen (Kruskal-Wallis-Test)
MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes

3.2. Kopplungsanalyse

Aus einem 168 Personen umfassenden Kollektiv Südtiroler Familien wurden die Mitglieder der zahlenmäßig umfangreichsten Familie (40 Personen) ausgewählt und einer genomweiten Kopplungsanalyse für einen möglichen Myopie-Genlocus unterzogen.

Es handelte sich um 23 männliche und 17 weibliche Personen aus einer Familie, deren Vater stark myop war, die Mutter jedoch nicht. Das Elternpaar hatte 10 Kinder (4 männliche und 6 weibliche Nachkommen), darunter drei männliche myope und drei weibliche myope Nachkommen. Neun Kinder hatten eine Familie gegründet und insgesamt 19 Nachkommen (sechs weibliche und 13 männliche Enkel) gezeugt, von denen drei Enkel (ein weiblicher und zwei männliche Enkel) ebenfalls myop waren.

Eine Myopie wurde als vorhanden angesehen, wenn der jeweilige Patient sowohl rechts- als auch linksseitig sphärische Werte von $\leq -3,0$ dpt. aufwies. Lag ein solcher Wert nur einseitig vor, wurde nicht von einer Myopie ausgegangen. Nach dieser Definition lag der Anteil von myopen Personen im Gesamtkollektiv der 40 Personen bei 25% (n=10). Im männlichen Kollektiv befanden sich 26,1% (n=6) und im weiblichen Kollektiv 23,5% (n=4) myope Personen (siehe Abbildung 10).

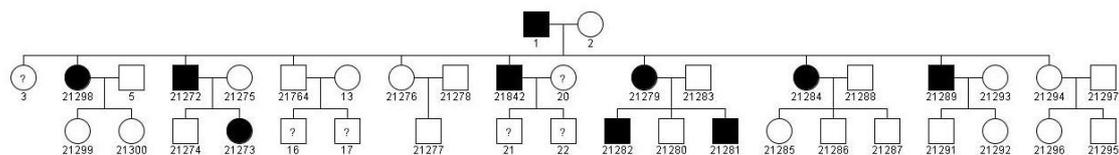


Abbildung 10: Familienstammbaum der ausgewählten Südtiroler Familie (40 Familienmitglieder); männliche (Quadrate) und weibliche (Kreise) Personen mit Myopie sind schwarz markiert. Die Mitglieder sind mit ID-Codes bezeichnet. Der Phänotyp ist bei bestimmten Personen nicht bekannt (?).

Bei 30 der 40 Familienmitglieder lagen Angaben über das sphärische Äquivalent sowohl für das rechte als auch das linke Auge vor. Bei den 10 myopen Familienmitgliedern schwankten die Werte auf dem rechten Auge zwischen -3,5 bis -9,5 dpt. (Mittelwert $-6,27 \pm 1,97$ dpt.; Median -6,0 dpt.), auf dem linken Auge lagen sie zwischen -3,75 und -8,75 dpt. (Mittelwert $-6,13 \pm 1,98$ dpt.; Median -6,0 dpt.).

Demgegenüber wiesen die nicht myopen Familienmitglieder ein sphärisches Äquivalent (sph. Ä.) auf dem rechten Auge zwischen +1,50 dpt. bis -2,75 dpt. auf (Mittelwert $-0,71 \pm 1,40$ dpt.; Median $-0,25$ dpt.), während es auf dem linken Auge zwischen +1,50 dpt. und -4,75 dpt. schwankte (Mittelwert $-0,81 \pm 1,65$ dpt.; Median 0 dpt.). Die Verteilung der jeweiligen Werte im Gesamtkollektiv zeigt die Abbildung 11.

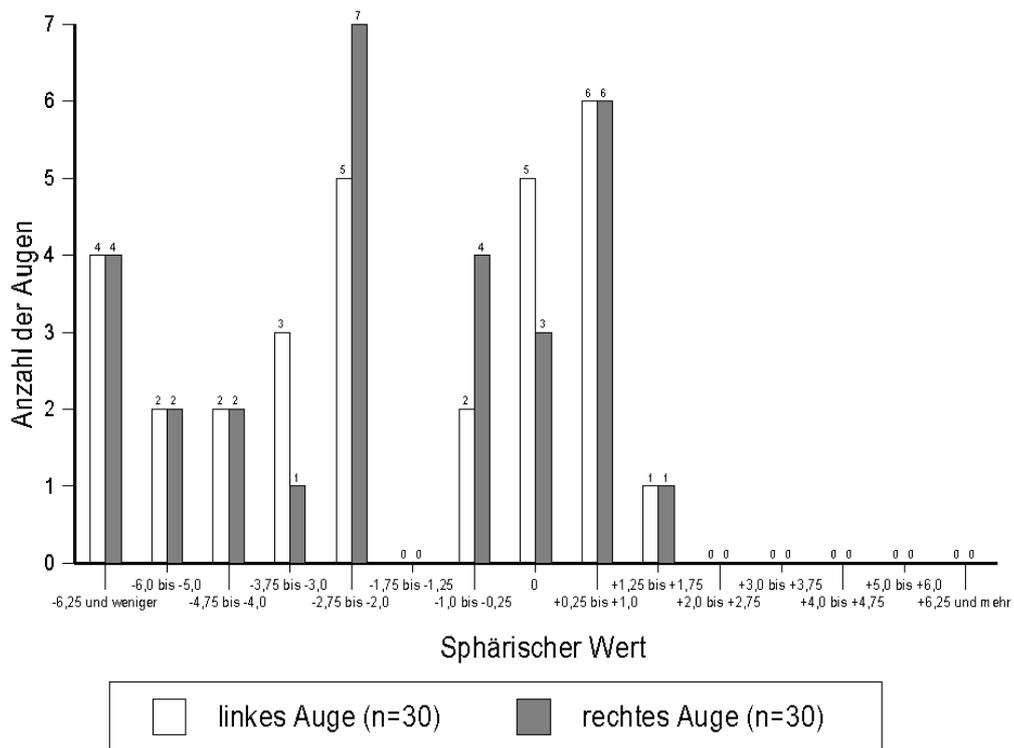


Abbildung 11: Verteilung der sphärischen Werte der rechten und linken Augen bei 30 untersuchten Familienmitgliedern (myope und nicht myope Personen)

Die Abbildung 12 zeigt für alle untersuchten Regionen des Genoms (Chromosom 1 bis Chromosom 23) keinen LOD-Score oberhalb des Wertes von +3.0. Somit scheint eine Kopplung der Genloci für die beobachtete Myopieform bei den 40 Angehörigen der untersuchten Familie nicht signifikant. Sie ist aber auch nicht eindeutig auszuschließen.

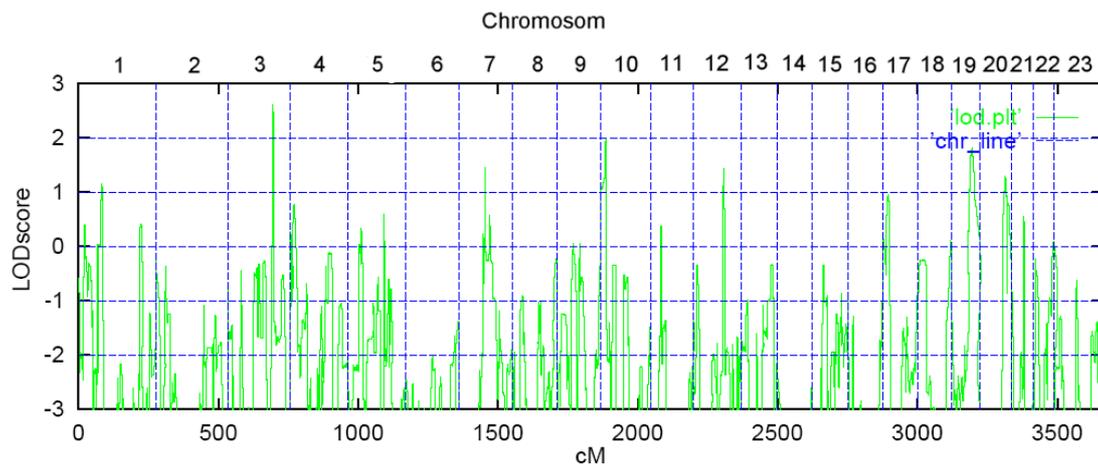


Abbildung 12: LOD-Score für Gen-Loci auf den Chromosomen 1 bis 23 (Lod-Score < 3, d.h. kein statistisch signifikanter Hinweis auf Kopplung)

3.3. Assoziationsanalyse – Auswertung der Myopie-Pools

In die Analyse gepoolter DNA-Proben gingen 227 DNA-Proben von Probanden mit hoher Myopie ein. Die Allel-Intensitäten von ca. 550.000 SNP Loci in den DNA-Pools der Myopie-Probanden und der Kontrollen wurden ausgemessen über eine Genotypisierung auf 550k BeadChips der Firma Illumina (siehe Material und Methoden). Als Kontrollen dienten gepoolte Proben aus einem ähnlich großen Kontrollkollektiv von Patienten mit Epilepsie (N=200). Die Intensitätsmessungen erfolgten als Einzelmessung der Beads. Der Vergleich der Fluoreszenzintensitäten der Myopie-Probanden und der Kontrollen erfolgte mit dem Programm „GenePool“ (siehe Material und Methoden). Die aus dem Programm Genepool erhaltenen Werte für die Single Marker Analyse sind die Ergebnisse einer Test-Statistik zur numerischen Erfassung der Unterschiede der Fluoreszenz-Intensitäten, welche die Allelfrequenzen reflektieren, zwischen den Fällen (Probanden mit Myopie) und den Kontrollen für jeden einzelnen SNP. Die Berechnung erfolgt nach einem Algorithmus, wie er in den Arbeiten von Pearson et al. (Am J Hum Genet 2007 80:126-139) und Homer et al. (Bioinformatics 2008 24:1896-1902) und den dort zitierten Arbeiten angegeben ist. Mit Hilfe dieser Test-Statistik ist es möglich, die Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen numerisch zu erfassen und damit auch eine Rangordnung aufzustellen. Bei den SNPs mit dem höchsten Wert für „Single Marker“ gibt es die grössten gemessenen Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Je kleiner die Werte sind, desto kleiner sind auch die Unterschiede. In die Berechnung der Unterschiede gehen natürlich auch die Meßungenauigkeiten ein, deshalb sollte über möglichst viele Wiederholungsmessungen gemittelt werden, für diese Arbeit waren es 4 Messungen. Weiterhin gibt es mehrere Algorithmen, um diese Unterschiede zu errechnen, die auch in dem Programm „GenePool“ einprogrammiert sind. Für die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte erste Analyse wurden nur die Ergebnisse der „Single-Marker“-Option des Programms berücksichtigt. Hierbei werden die RAS-Werte („Relative Allele Strength“) errechnet und unter Berücksichtigung der Anzahl der Proben im jeweiligen Pool einem statistischen Test unterworfen. Die Werte der Single-Marker-Teststatistik wurden vom Programm der Größe nach sortiert ausgegeben. Eine Übersicht über die erhaltenen Single-Marker-Werte, geplottet als Funktion der Position im Genom (vom p-Telomer des Chromosoms 1 bis zum q-Telomer des Chromosoms X) ist in Figur 1 ersichtlich:

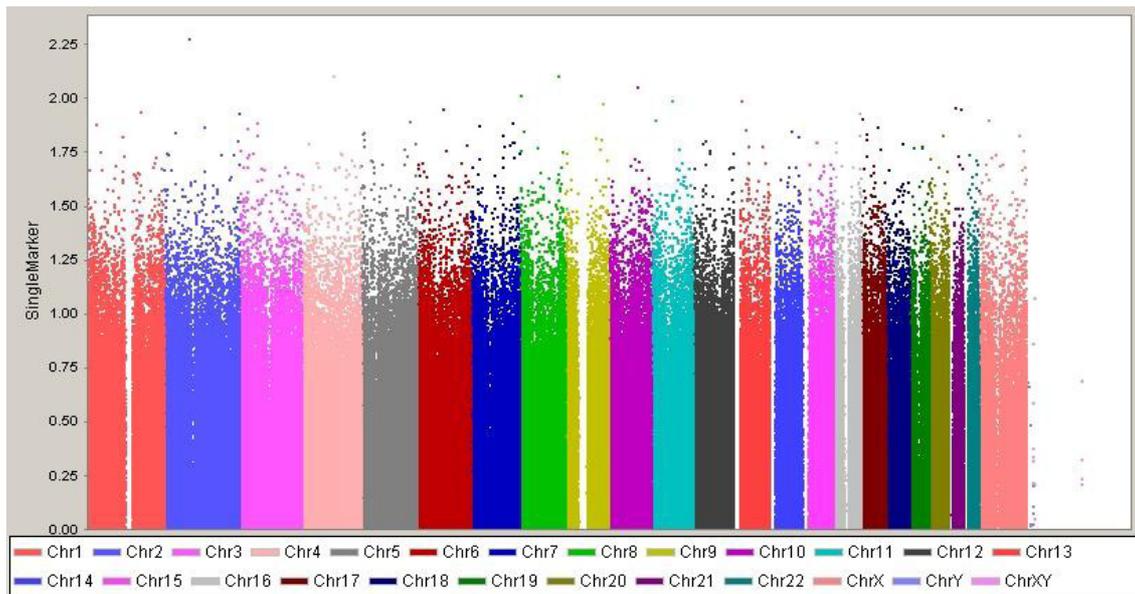


Fig. 1

Listen der SNPs mit den 50 höchsten Single-Marker-Teststatistik-Werten finden sich in Tabelle I (nach Größe des Single-Marker-Teststatistik-Wertes geordnet), und Tabelle II (zuerst nach Chromosom, und dann nach Position geordnet), die hier aber nicht abgebildet werden. SNPs vom X-Chromosom sowie mitochondriale Varianten sind herausgenommen.

Eine genauere Übersicht über die erhaltenen Single-Marker-Teststatistik-Werte auf den Chromosomen enthält beispielhaft die Figur 1.1. (insgesamt sind die Abbildungen bis Fig. 1.22 nummeriert; sie werden hier nicht weiter aufgeführt). Das X-Chromosom kann nur bedingt ausgewertet werden, hauptsächlich wegen unterschiedlicher Zahlen an männlichen und weiblichen Probanden, sowohl im Myopie-Pool als auch im Kontroll-Pool, und bleibt im Moment unberücksichtigt.

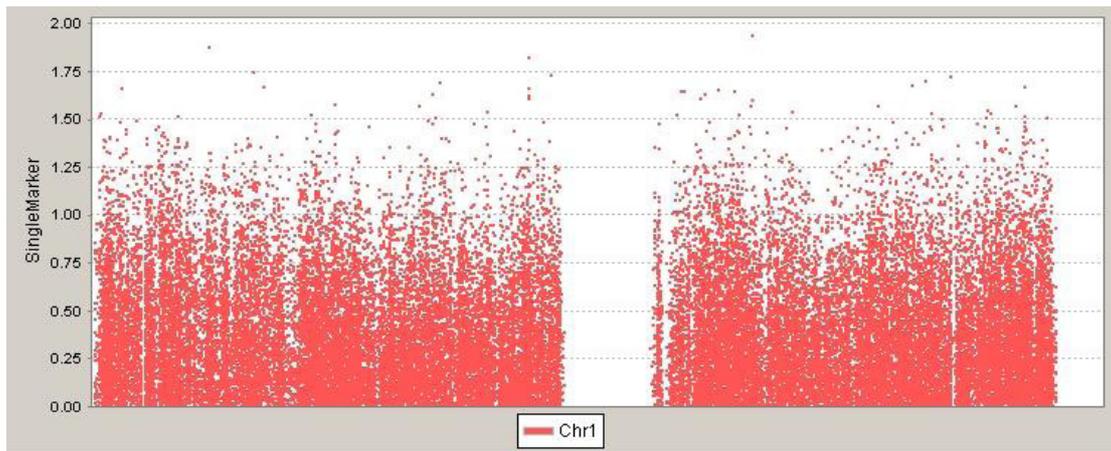


Fig. 1.1

Beispielhaft sind die Tabellen I.I (Tabellenanzahl geht bis I.XXII) sowie II.I (Tabellenanzahl geht bis II.XXII) folgend dargestellt. Sie enthalten entsprechend aus jedem Chromosom die SNPs mit den 30 höchsten Single-Marker-Teststatistik-Werten, geordnet nach Größe des Single-Marker-Teststatistik-Wertes (Tab. I.I.), und nach Position (Tab. II.I.).

Tabelle I.I.

<i>rs_ID</i> <i>(reference</i> <i>SNP-ID)</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Locus</i>	<i>Single</i> <i>Marker</i>
rs2307492	1	169435169	1,93712
rs267720	1	30269829	1,87545
rs631037	1	112145890	1,81933
rs10889978	1	41634712	1,7486
rs11586858	1	117685545	1,73249
rs11118885	1	220142082	1,72669
rs11120597	1	213917515	1,69868
rs10922552	1	89273380	1,68901
rs1472226	1	210469203	1,68029
rs12038552	1	239173684	1,67261
rs3791124	1	44236792	1,66732
rs875994	1	7775506	1,66494
rs1538389	1	112128667	1,66048
rs164417	1	160620350	1,65214
rs2297487	1	151001014	1,64751
rs6689103	1	164711664	1,64551
rs913859	1	151886710	1,64403
rs863035	1	157383305	1,63102
rs12745274	1	87541986	1,63056
rs197438	1	112082197	1,62043
rs4839168	1	112144032	1,6102
rs4500309	1	156178782	1,61008
rs16864387	1	169550467	1,59772
rs2666504	1	62407669	1,5776
rs1891181	1	201645377	1,57198
rs4659533	1	236799632	1,56979
rs2092596	1	84092537	1,56755
rs659580	1	168900520	1,56583
rs1765780	1	229712248	1,54951
rs10910917	1	179531868	1,53732

Tabelle II.I.:

<i>rs_ID</i> <i>(reference</i> <i>SNP-ID)</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Locus</i>	<i>Single</i> <i>Marker</i>
rs875994	1	7775506	1,66494
rs267720	1	30269829	1,87545
rs10889978	1	41634712	1,7486
rs3791124	1	44236792	1,66732
rs2666504	1	62407669	1,5776
rs2092596	1	84092537	1,56755
rs12745274	1	87541986	1,63056
rs10922552	1	89273380	1,68901
rs197438	1	112082197	1,62043
rs1538389	1	112128667	1,66048
rs4839168	1	112144032	1,6102
rs631037	1	112145890	1,81933
rs11586858	1	117685545	1,73249
rs2297487	1	151001014	1,64751
rs913859	1	151886710	1,64403
rs4500309	1	156178782	1,61008
rs863035	1	157383305	1,63102
rs164417	1	160620350	1,65214
rs6689103	1	164711664	1,64551
rs659580	1	168900520	1,56583
rs2307492	1	169435169	1,93712
rs16864387	1	169550467	1,59772
rs10910917	1	179531868	1,53732
rs1891181	1	201645377	1,57198
rs1472226	1	210469203	1,68029
rs11120597	1	213917515	1,69868
rs11118885	1	220142082	1,72669
rs1765780	1	229712248	1,54951
rs4659533	1	236799632	1,56979
rs12038552	1	239173684	1,67261

Kandidatenloci:

Aus den vorgelegten Daten lassen sich in einem ersten Ansatz mehrere Kandidatenloci benennen. Die Kriterien, die ein Kandidatenlocus für diese erste Auswertung erfüllen sollte, definieren wir folgendermassen:

1. Ein möglichst hoher Single-Marker-Teststatistik-Wert.
2. Möglichst viele nah benachbarte SNPs, ebenfalls mit einem hohen Wert für die Single-Marker-Teststatistik.

Aus der genomweiten Übersicht (Fig. 1) scheint ein Locus am p-Telomer des Chromosoms 5 diesen Voraussetzungen zu genügen (mehrere nahe beieinander liegende Punkte > 1.6). Bei näherem Hinsehen in, beispielsweise, Tabelle II.V. (siehe unten), sowie auf dem Plot, der nur das Chromosom 5 enthält (hier nicht abgebildet), erkennt man, dass die auf der genomweiten Übersicht nahe zusammenliegend erscheinenden Punkte sich über einen größeren Bereich (circa 10 MBasen) hinziehen. Ein so großer Bereich scheint jedoch, nach allem, was aus anderen Assoziationsstudien bekannt ist, als Zielbereich recht unwahrscheinlich.

Tabelle II.V.:

<i>rs_ID</i> <i>(reference</i> <i>SNP-ID)</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Locus</i>	<i>Single</i> <i>Marker</i>
rs4957048	5	636442	1,58087
rs10068115	5	2305398	1,68371
rs1873928	5	4060030	1,58487
rs2136174	5	4138896	1,59886
rs903083	5	4145209	1,83588
rs2135072	5	9495007	1,58955
rs3798028	5	9500717	1,83821
rs6867681	5	10344429	1,77506
rs12716076	5	10891090	1,80965
rs1875494	5	31906208	1,71256
rs35401	5	33977113	1,57736
rs9292571	5	35181120	1,70551
rs11744747	5	38829454	1,6055
rs316753	5	41712050	1,67658
rs1559286	5	42787794	1,65473
rs9291689	5	59741073	1,54531
rs13187900	5	63389394	1,58463
rs17318918	5	67609675	1,69432
rs2241367	5	76967981	1,58117
rs159030	5	94238376	1,59767
rs13165885	5	106354374	1,54687
rs4895293	5	120337992	1,57583
rs1229708	5	136726657	1,6908
rs10037465	5	137026081	1,76397
rs2963495	5	148576568	1,73118
rs4704843	5	156423731	1,88837
rs2036559	5	170012762	1,55556
rs522133	5	172364187	1,64026
rs11134855	5	173911313	1,78927
rs337365	5	176936222	1,58629

Aus Tabelle II, in der die SNPs mit den 50 höchsten Werten (ca. 2.27 bis ca. 1.79) nach ihrer Position auf den Chromosomen geordnet dargestellt sind, fallen vier Bereiche auf:

1. von SNPs rs939882 bis rs6767498 auf Chromosom 3, durch ca. 325 kb getrennt.
2. von SNPs rs1425161 bis rs12532126 auf Chromosom 7, durch ca. 15 kb getrennt
3. von SNPs rs4150115 bis rs12448765 auf Chromosom 16, durch ca. 205 kb getrennt
4. von SNPs rs11078274 bis rs9912058 auf Chromosom 17, durch ca. 41 kb getrennt

Alle weiteren in der Tabelle II enthaltenen SNPs haben genomische Abstände wesentlich größer als eine Megabase.

Tabelle II.:

<i>rs_ID (reference SNP-ID)</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Locus</i>	<i>Single Marker</i>
rs267720	1	30269829	1,87545
rs631037	1	112145890	1,81933
rs2307492	1	169435169	1,93712
rs17021600	2	37968738	1,83941
rs4852508	2	79760247	2,27322
rs10200640	2	128293290	1,86717
rs4663752	2	238175819	1,80067
rs11694467	2	240758907	1,93138
rs1286733	3	25588376	1,86074
rs939882	3	58058486	1,88666
rs6767498	3	58384166	1,82663
rs10016565	4	23846952	1,78869
rs1365495	4	100953287	2,10498
rs903083	5	4145209	1,83588
rs3798028	5	9500717	1,83821
rs12716076	5	10891090	1,80965
rs4704843	5	156423731	1,88837
rs11134855	5	173911313	1,78927
rs9444011	6	83502009	1,9501
rs1076210	7	27438517	1,87027
rs7806966	7	103877653	1,82396
rs1425161	7	135877934	1,88533
rs12532126	7	135892750	1,79664

Fortsetzung:			
<i>rs_ID (reference SNP-ID)</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Locus</i>	<i>Single Marker</i>
rs7016993	8	13781630	1,84676
rs4512366	8	125528900	2,10286
rs1622942	9	100372540	1,81137
rs12353303	9	118295455	1,81065
rs4837763	9	122173711	1,97261
rs2184697	10	89841795	2,05246
rs10766209	11	15083023	1,8998
rs12271322	11	70065899	1,98571
rs7308182	12	41661598	1,79919
rs7987059	13	26439625	1,98679
rs7328594	13	40151764	1,85505
rs17176425	14	70154771	1,84566
rs4900244	14	94261403	1,81757
rs10519194	15	46950338	1,79499
rs1861187	16	6299078	1,79441
rs4150115	16	82777833	1,82755
rs12448765	16	82982715	1,93009
rs16955023	17	5576933	1,90261
rs11078274	17	14783953	1,8087
rs9912058	17	14825074	1,83581
rs2108830	17	52083504	1,86751
rs10871768	18	55114099	1,78599
rs6065904	20	43968058	1,82582
rs9976213	21	21354989	1,95717
rs2835954	21	38068297	1,94618

Analysiert man obige Loci in den Tabellen für die einzelnen Chromosomen, in denen jeweils die 30 höchsten Werte für jedes Chromosom (bis ca. 1.55) verzeichnet sind, findet man für die Loci auf den Chromosom 3 und 7 keine benachbarten SNPs.

In Nachbarschaft der beiden SNPs auf Chromosom 16 findet man ca. 5 weitere SNPs mit hohen Testwerten, allerdings ziehen diese sich über eine Region von ca. 505 kb hin.

Zwischen den beiden SNPs auf Chromosom 17 gibt es einen weiteren SNP mit einem hohen Testwert, sodass innerhalb 41 kb 3 SNPs liegen, mit großen Unterschieden in der Allelfrequenz in Myopie-Probanden und Kontrollen. Es gibt in der Tabelle einen weiteren SNP in der Nachbarschaft, allerdings mehr als 800 kb entfernt.

Bei systematischer Durchsicht der Plots der Single-Marker-Teststatistik-Werte der einzelnen Chromosomen, und Identifikation der SNPs mit den höchsten Werten in den

entsprechenden Tabellen nach denselben Kriterien ließen sich weitere Loci identifizieren:

1. 4 SNPs, von rs197438 bis rs631037 auf Chromosom 1, Abstand ca. 64 kb
2. 4 SNPs, von rs9533758 bis rs1998659, auf Chromosom 13, Abstand ca. 240 kb
3. 6 SNPs, von rs4942644 bis rs9534824 auf Chromosom 13, Abstand ca. 290 kb
4. 4 SNPs, von rs10492498 bis rs7339017, auf Chromosom 13, Abstand ca. 340kb
5. 4 SNPs, von rs7492698 bis rs10459520, auf Chromosom 14, Abstand ca. 93 kb
6. 4 SNPs, von rs2011604 bis rs4900244, auf Chromosom 14, Abstand ca. 290 kb
7. 3 SNPs, von rs370703 bis rs2280381, auf Chromosom 16, Abstand ca. 98 kb
8. 5 SNPs, von rs870379 bis rs718133, auf Chromosom 19, Abstand ca. 330 kb

Die zuverlässigsten Kandidatenloci aus diesen Zusammenstellungen scheinen zu sein:

1. von SNPs rs4150115 bis rs12448765 auf Chromosom 16, durch ca. 205 kb getrennt
2. von SNPs rs11078274 bis rs9912058 auf Chromosom 17, durch ca. 41 kb getrennt
3. 4 SNPs, von rs197438 bis rs631037 auf Chromosom 1, Abstand ca. 64 kb
4. 4 SNPs, von rs9533758 bis rs1998659, auf Chromosom 13, Abstand ca. 240 kb
5. 6 SNPs, von rs4942644 bis rs9534824 auf Chromosom 13, Abstand ca. 290 kb
6. 4 SNPs, von rs10492498 bis rs7339017, auf Chromosom 13, Abstand ca. 340 kb
7. 4 SNPs, von rs7492698 bis rs10459520, auf Chromosom 14, Abstand ca. 93 kb
8. 4 SNPs, von rs2011604 bis rs4900244, auf Chromosom 14, Abstand ca. 290 kb
9. 3 SNPs, von rs370703 bis rs2280381, auf Chromosom 16, Abstand ca. 98 kb
10. 5 SNPs, von rs870379 bis rs718133, auf Chromosom 19, Abstand ca. 330 kb

Die hier mit der Assoziationsanalyse der gepoolten Proben der Myopie-Patienten gefundenen zehn am zuverlässigsten scheinenden Kandidatenloci wurden mit den aus Kopplungsuntersuchungen bekannten Kandidatenloci (siehe Tabelle 2) auf Überlappung verglichen. Auf den ersten Blick kommen nur bei zwei Chromosomen Überlappungen in Frage, nämlich bei Chromosom 1 und bei Chromosom 17.

Der mit den gepoolten Myopie-Proben gefundene Assoziations-Locus auf Chromosom 1 zwischen den SNPs rs197438 bis rs631037 kartiert auf einen Bereich um ca. 11.2 MBasen auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p13). Der von Wojciechowski et al. gefundene Linkage-Locus zwischen den Markern D1S552 und D1S1622 kartiert ebenfalls auf den kurzen Arm des Chromosoms 1, auf 1p36, in einen Bereich zwischen 19.1 und 30.0 MBasen. Auch wenn die Distanz zu dem gefundenen Assoziationslocus nur ca. 8 MBasen beträgt, so scheint eine Überlappung der beiden Loci nicht sehr naheliegend. Die beiden von Klein et al. vorgeschlagenen Linkage-Loci bei den Markern D1S1589 (1q24) und D1S2141 (1q41) sind beide noch wesentlich weiter von dem mit der Assoziationsstudie gefundenen Kandidaten-Locus entfernt, und scheinen deshalb noch unwahrscheinlicher für eine Überlappung.

Der mit den gepoolten Myopie-Proben gefundene Assoziations-Kandidaten-Locus auf Chromosom 17 zwischen den SNPs rs11078274 bis rs9912058 liegt nahe der Position 14.8 MBasen auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 (17p12). Zum Vergleich dazu liegt der von Paluru et al. gefundene Linkage-Locus auf Chromosom 17 zwischen D17S787 und D17S1811 (17q22). Dies entspricht den Positionen von ca. 50.6 bis 57.7 MBasen auf dem langen Arm von Chromosom 17. Diese beiden Loci sind mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls nicht überlappend.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

Die vorliegende Arbeit entstand in enger Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen an der Universitäts-Augenklinik der LMU München, dem Helmholtz Zentrum München und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München-Schwabing.

Sie teilt sich in drei verschiedene Bereiche. Im ersten Teil wurde die Epidemiologie der Myopie in einem ursprünglich 3184 erwachsene Personen umfassenden Kollektiv der KORA F3-Untersuchung aus Augsburg bestimmt. In einem zweiten Teil wurde eine Kopplungsanalyse für ein neues bzw. vermutetes Myopie-Gen in einer Familie mit hoher Myopie aus einem Personenkollektiv aus Südtirol durchgeführt. Im dritten Teil wurde eine Assoziationsanalyse für Myopie-Genloci in einem hochmyopen Teilkollektiv aus der Augenklinik München vorgenommen.

Aus dieser Konstellation der Untersuchungskollektive ergibt sich demnach, dass die Suche nach einem neuen Myopie-Gen im Rahmen der Kopplungsanalyse und der Assoziationsanalyse nicht auf dem Personenkollektiv beruht, das Basis der KORA F3-Studie, und damit der epidemiologischen Betrachtung der Myopie ist.

Ein Hauptaspekt der epidemiologischen Betrachtung der Myopie ist die Genauigkeit der Datenerhebung. Ein Kritikpunkt an der eigenen Studie ist, dass die für die Ermittlung der Myopie zugrundeliegenden Messdaten der sphärischen Werte nicht vollständig allein auf Basis eines Erhebungsverfahrens bestimmt wurden. Die Daten stammen vielmehr aus drei unterschiedlichen Datenquellen. Die Mehrzahl der sphärischen Daten (4498 untersuchte Augen) wurde mit dem automatischen Refraktometer Retinomax ermittelt, wobei es sich um ein handgehaltenes Gerät handelt. Bei weiteren 1509 Augen wurden die sphärischen Werte allein auf der Basis der Angaben des Brillenpasses der untersuchten Person ermittelt und bei 63 Augen basierten die sphärischen Werte auf den Angaben im Kontaktlinsenpass. Bei 298 Augen konnten keinerlei sphärische Werte ermittelt werden, da weder ein Brillenpass noch ein Kontaktlinsenpass vorlag und auch keine Retinomax-Daten vorlagen (siehe Tabelle 6). Ursache für dieses Fehlen der Werte dürfte vermutlich eine Teilnahmeverweigerung der Teilnahme der Personen an der KORA F3-Untersuchung gewesen sein. Allerdings erklärt dies nicht alle fehlenden Daten, denn von einer Reihe von Personen, bei denen sphärische Daten fehlten, lagen durchaus Informationen u.a.

zur Familienanamnese der Myopie, Alter oder Geschlecht vor. Denkbar ist in diesen Fällen, dass bei den Untersuchungen vor Ort möglicherweise weder schriftliche Unterlagen zur Ermittlung der sphärischen Werte vorlagen noch das Retinomax-Gerät mitgeführt wurde, oder es an diesen Tagen (z.B. wegen des Akku-Ladezustandes) nicht zu jeder Zeit arbeitsfähig war. Welche Ursachen jedoch tatsächlich als Erklärung für das Fehlen von sphärischen Daten bei etwa 4,7% aller untersuchten Augen dienen können, kann aufgrund fehlender Informationen zu diesem Punkt nicht endgültig ausgesagt werden.

Die Genauigkeit der Daten im Brillen- und Kontaktlinsenpass der untersuchten Personen, die 1572 sphärischen Daten bzw. 25,9% des Datenmaterials der ausgewerteten 6070 Augen repräsentieren, dürfte hoch sein. Grund dafür ist der Umstand, dass solche Angaben in der Regel auf ophthalmologischen Untersuchungen in Augenarztpraxen beruhen. Hier wird die Refraktionsmessung u.a. mittels Skiaskopie vorgenommen. Die Messgenauigkeit dieser Methode hängt jedoch von verschiedenen Bedingungen ab. Zum einen ist die Wahrnehmbarkeit der Veränderung der Lichterscheinung in der Pupille des zu untersuchenden Auges für den Untersucher begrenzt (Safir et al. 1970), zum anderen beträgt der kleinstmögliche Messfehler etwa 0,15 dpt. bei einem Pupillendurchmesser von ≤ 4 mm. Bei größeren Pupillendurchmessern tendiert die sphärische Aberration durch Abbildungsfehler infolge einer relativ stärkeren Brechung in den Randpartien der Pupille zu einer Verschiebung der Messwerte in Richtung des "+"-Bereiches (Friedburg 1986). Bei weit gestellter Pupille sind geringe Veränderungen der Lichterscheinungen im Auge nicht mehr genau feststellbar, so dass die Skiaskopie unter Zykloplegie prinzipiell ungenauer ist als ohne Zykloplegie (Methling 1996). Obwohl die Wiederholbarkeit der Untersuchungsergebnisse bei der Skiaskopie hoch ist, hängt die Qualität der Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers ab. Dieser Umstand wurde bereits in umfangreicheren, älteren Studien aus den 1970iger Jahren nachgewiesen (Hyams et al. 1971, Safir et al. 1970). Durch die subjektive Refraktionsmessung wird die oben beschriebene grobe Refraktionsbestimmungsmethode dann noch verfeinert. In der eigenen Untersuchung (objektive Refraktionsmessung) kann nicht nachvollzogen werden, unter welchen Bedingungen und in Abhängigkeit welchen Erfahrungsschatzes die jeweiligen Ärzte die für die Daten des Brillen- bzw. Kontaktlinsenpasses zugrundeliegenden sphärischen Werte ermittelt haben. Es ist nicht möglich, festzustellen, ob die Refraktionsbestimmung mit oder ohne Zykloplegie durchgeführt wurde. Bei einer Refraktionsbestimmung in Zykloplegie muss bedacht

werden, dass es im Hinblick auf eine relative Restakkommodation unterschiedlich wirksame Zykloplegika gibt. Atropinsulfat und Scopolamin-Hydrobromid haben diesbezüglich keinerlei Einfluss, während unter Anwendung von Cyclopentolat-Hydrochlorid und Tropicamid-Hydrochlorid eine Restakkommodation von 1 dpt. bzw. 2 dpt. möglich ist (Vogel und Berke 1998, Bartlett et al. 1997). Dies hätte einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Genauigkeit der Refraktionsbestimmung.

Eine effektive Aussage hinsichtlich einer Zykloplegie kann für die Daten der eigenen Studie nur für die sphärischen Werte gemacht werden, die mit dem Retinomax-Gerät erhoben wurden. Diese Werte wurden sämtlich ohne Zykloplegie ermittelt.

Der Einsatz von Autorefraktometern zur objektiven Refraktionsbestimmung hat in den letzten 15 Jahren erheblich zugenommen (Augustin 2007). Autorefraktometer analysieren die Abbildungsqualität einer Testfigur. Weicht diese von einem Sollwert ab, wird über Korrekturlinsen eine Nachregulation vorgenommen, bis der Sollwert der Abbildung erreicht ist. Diese Messung benötigt nur wenige Sekunden und aus mehreren solchen Messungen wird ein Mittelwert gebildet. Autorefraktometer sind einfach in der Bedienung, so dass auch Hilfspersonal die Untersuchung vornehmen kann. Die Objektivität des Messresultates wird aber häufig überbewertet, denn es gibt eine Reihe von Ursachen, die ein fehlerhaftes Messergebnis nach sich ziehen können. Dazu zählen jede Störung brechender Medien wie Hornhautnarben, irreguläre Astigmatismen bei Keratokonus nach refraktiver Hornhautchirurgie, Keratoplastik und kurz zurückliegende Kataraktoperation. Die automatische Refraktometrie liefert im Gegensatz zur Skiaskopie keine Informationen über die Beschaffenheit der optischen Medien und über den Akkommodationszustand. Die aktive Mitarbeit der untersuchten Person ist jedoch bei der Anwendung automatischer Refraktometer nicht erforderlich, so dass ihr Einsatz sowohl bei Säuglingen, Kleinkindern und Behinderten möglich ist, als auch eine Erleichterung für das Untersuchungsprozedere bei den in der eigenen Studie ausschließlich erwachsenen Personen darstellt.

Von der Genauigkeit der Refraktometriemessung (sphärische Werte) hängt naheliegenderweise die Klassifizierung eines Patienten in die Kategorien normalsichtig, myop oder hyperop ab. Es ist demzufolge entscheidend, die Messgenauigkeit des in der vorliegenden Studie verwendeten Autorefraktometers zu bewerten. Es finden sich in der Literatur eine ganze Reihe von Studien, die die Messgenauigkeit des handgestützten Autorefraktometers Retinomax untersuchten. Dabei handelt es sich jedoch in der überwiegenden Mehrzahl um Studien an

Kollektiven von Kindern (Barry und König 2001, Chong et al. 2006, Cordonnier und Dramaix 1999, Cordonnier und Kallay 2001, El-Defrawy et al. 1998, Liang et al. 2003, Schaeffel et al. 2007, Steele et al. 2005, The Vision in Preschooler Study Group 2007a/b). Eine Reihe dieser Studien sehen die Anwendung des Gerätes zum Nachweis einer Myopie im Kindesalter kritisch, vor allem bei einer Untersuchung ohne Zykloplegie. So erbrachte das Retinomax-Gerät in der Studie von Barry und König (2001) eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 58% und eine Genauigkeit von 58%. Es wurden nach Meinung dieser Autoren jedoch eine inakzeptabel hohe Rate unklarer Befunde produziert, die das Gerät für ein Screening ohne Zykloplegie ungeeignet schienen ließen. Schaeffel et al. (2007) berichteten in ihrer Studie an 736 Kindern über eine Befundrate von 20% mit mittels Retinomax falsch-positiv befundeter Myopie, so dass die alleinige Anwendung des Gerätes im Rahmen von Screeninguntersuchungen keine Garantie dafür sei, eine Normalsichtigkeit bei einem Kind sicher zu diagnostizieren. Chong et al. (2006) wiesen auf der Basis von Untersuchungen an 117 Kindern darauf hin, dass nicht nur das Retinomax-Gerät sondern auch andere automatische Autorefraktometer die Tendenz zeigen, bei Untersuchungen ohne Zykloplegie häufiger Myopien zu diagnostizieren. Dieser Effekt würde bei Tests in Zykloplegie jedoch nicht auftreten. Andere Autoren wiederum sehen das Retinomax-Gerät bei Kindern durchaus als nützliches Instrument zum Nachweis von Refraktionsfehlern an (El-Defrawy et al. 1998, Liang et al. 2003, Steele et al. 2003).

Bedeutsamer für die Beurteilung der Genauigkeit von Retinomax-Ergebnissen sind für die vorliegende Studie jedoch Untersuchungen, die sich mit Erwachsenen befassten. Hierzu finden sich in der Literatur leider nur wenige Studien. In der Studie von Schittkowski et al. (2005), in der 300 Augen von 150 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 23,3 Jahren (2 - 76 Jahre, Median 16 Jahre) aufgenommen wurden, wurden die Augen zunächst ohne Zykloplegie mittels des Gerätes Power-Refractor vermessen, dann wurde in standardisierter Cyclopento-Zykloplegie als Referenzmethode skiaskopiert, und anschließend sowohl mit dem Power-Refractor als auch mit den Vergleichsgeräten Retinomax-K-plus und RK-5 gemessen. In Bezug auf das Referenzverfahren der Skiaskopie erzielte das Retinomax-K-plus-Gerät die höchste Messgenauigkeit, gefolgt vom RK-5. In der Sphäre wichen 6,7% der Messungen des Retinomax-Gerätes um mehr als 1 dpt. ab (RK-5: 26,7%; Power-Refractor: 66,3%). Wesemann und Dick (2000) untersuchten 100 Augen (Visus 20/20) von 50 Studenten im Alter von 24-29 Jahren, worunter sich

63 myopische, 25 hyperopische und 12 emmetropische Augen befanden. Die Untersuchung erfolgte zunächst in Form einer subjektiven Refraktionsbestimmung ohne Zykloplegie mit nachfolgender Autorefraktometeruntersuchung. In 75% der Fälle wichen die sphärischen Werte zwischen der subjektiven und objektiven Refraktionsbestimmung um nicht mehr als 0,5 dpt. voneinander ab. In 25% der Fälle lag eine größere Abweichung vor. Die Autoren stellten fest, dass die Abweichungsrate des Retinomax-Gerätes nicht höher war als jene von tischgestützten Autorefraktometern. Cordonnier et al. (1998) verglichen das handgestützte Retinomax-Gerät mit verschiedenen tischgestützten automatischen Infrarot-Refraktoren (Topcon RM-A6000, Nidek AR 800 und Nikon NR 5000) bei 276 Personen im Alter bis zu 57 Jahren bei der Refraktionsbestimmung in Zykloplegie. Sie stellten fest, dass das Retinomax-Gerät eine mit den Standgeräten vergleichbare Genauigkeit bei Ametropie und Myopie erreichte, jedoch stellten sie ebenfalls fest, dass die Genauigkeit des Gerätes bei hoher Myopie nachließ. Diese Qualitätsreduktion spiegelte sich jedoch in steigenden Ungenauigkeiten bei Zylinder- und nicht bei Sphärenwerten wider.

Es hätte nahegelegen, zu versuchen, einen Vergleich der Genauigkeit der mittels Retinomax ermittelten sphärischen Werte mit den "Kontrolldaten" aus dem Brillen- bzw. Kontaktlinsenpass der untersuchten Personen anzustellen. Dieser Vergleich wäre jedoch aus verschiedenen Gründen wenig aussagekräftig. Es wurde bei der Befragung der untersuchten Personen nicht erhoben, von welchem Zeitpunkt die Daten des Brillen- bzw. Kontaktlinsenpasses stammen. Es wurde lediglich darauf Wert gelegt, den letzten Eintrag zu eruieren. Dieser kann jedoch im Vergleich zur dann durchgeführten Retinomax-Messung bereits Monate (oder Jahre) zurückliegen. Ein weiterer Grund ist, dass nur für 22,5% der sphärischen Werte sowohl Daten des Retinomax-Gerätes als auch Daten aus dem Brillen-/Kontaktlinsenpass gleichzeitig vorliegen. Ein Vergleich beider Datenquellen würde also nur etwa ein Fünftel der Patienten umfassen, und wäre nicht unbedingt repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv. Auch liegen keinerlei Informationen über Störungen der brechenden Medien von der untersuchten Personen vor (Hornhautnarben, irreguläre Astigmatismen bei Keratokonus nach refraktiver Hornhautchirurgie, Keratoplastik, usw.), sodass dadurch bedingte systematische Messfehler nur die sphärischen Werte des Retinomax-Gerätes, nicht aber die sphärischen Werte aus der Untersuchung, die zu den Angaben im Brillen-/Kontaktlinsenpass geführt haben, betroffen hätte. Auch ist

unklar, ob bei der Ermittlung der sphärischen Werte ein standardisiertes Vorgehen gegebenenfalls auch mit Gabe eines die Restakkommodation nicht beeinflussenden Zykloplegikums durchgeführt worden ist.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Messgrenzen des Retinomax-Gerätes, und unter der Annahme, dass die Bestimmung der sphärischen Werte, die die Basis der Angaben im Brillen-/Kontaktlinsenpass gewesen sind, korrekt durchgeführt worden sind, dürfte jedoch das Datenmaterial von guter Qualität zur Beurteilung der epidemiologischen Aspekte der Myopie sein.

Die molekulargenetischen Methoden, wie sie für die Kopplungsanalyse und für die Assoziationsanalyse eingesetzt wurden, sind ausschließlich dem Standardrepertoire zuzuordnen. Die erhaltenen Genotypen bei der Assoziationsstudie sind weitgehend zuverlässig. Die Analyse gepoolter Proben kann jedoch der Kritik ausgesetzt sein. Zum einen scheint für eine genomweite SNP-Analyse die Anzahl der in den Myopie-Pool eingegangenen Proben von 227 Proben recht klein. Das Experiment wurde hier trotzdem durchgeführt, motiviert durch die unerwartet hohe Assoziation einer Mutation in Komplement Faktor H mit der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), die in einer noch viel kleineren Fallzahl gefunden wurde (Klein et al 2005).

Ein anderer Kritikpunkt an der Analyse gepoolter Proben ist, dass die Präzision der Bestimmung der Allelfrequenzen eingeschränkt ist. Dies wird zum Teil kompensiert durch die Mittelung über Mehrfachmessungen. Wenn zudem der Anspruch auf das Auffinden großer Unterschiede in Allelfrequenzen bzw. großer Effekte beschränkt wird, dann hat der Ansatz durchaus seine sinnvolle Berechtigung. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Verfügbarkeit der entsprechenden Kontrollpools. Der wissenschaftlich beste Ansatz wäre gewesen, alters- und geschlechtsgematchte Kontrollproben emmetroper Probanden zu verwenden. Dies hätte jedoch einen erheblichen Mehraufwand an Laborarbeit und experimentellen Kosten erfordert, der im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten war. Insofern, für ein erstes Screening auf Myopie-Gene, scheint der beschrittene Weg mit der Benutzung der Daten eines gleich großen Pools eines anderen Phänotyps durchaus gerechtfertigt.

4.2. Diskussion der epidemiologischen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Arten der epidemiologischen Betrachtung der Myopie gewählt. Zum einen wurde ein augenbezogener Ansatz, zum anderen ein personenbezogener Ansatz gewählt. Für beide Betrachtungsweisen gilt, dass eine Myopie dann angenommen wurde, wenn die sphärischen Werte $< -1,0$ dpt. betragen. Dabei wurde eine international anerkannte Myopie-Klassifikation verwendet (vergleiche hier beispielsweise Dirani et al. (2006) und Garoufalis et al. (2005)), und so zwischen einer leichten ($< -1,0$ bis $-3,0$ dpt), mittelgradigen ($< -3,0$ bis $-6,0$ dpt) und hohen ($< -6,0$ dpt.) Myopie unterschieden. Da in der eigenen Studie nur erwachsene Personen untersucht wurden, macht es Sinn, diese Myopie-Einteilung nur mit Studien aus der Literatur zu vergleichen, die ebenfalls Kollektive von Erwachsenen untersuchten.

Beim Literaturvergleich stellt sich heraus, dass die Myopie-Definition sehr heterogen ist. Am Beispiel diverser Studien kann dies aufgezeigt werden. Wong et al. (2000) definierten in einem Kollektiv erwachsener Chinesen aus Singapore im Alter zwischen 40-79 Jahren eine Emmetropie im Bereich von $-0,5$ bis $+0,5$ dpt. als vorliegend, während eine Myopie ab einem Wert von weniger als $-0,5$ dpt. als vorhanden gewertet wurde. Eine hohe Myopie lag bei ihnen ab sphärischen Werten unterhalb von $-5,0$ dpt. vor. Xu et al. (2005) untersuchten chinesische Erwachsene aus Beijing. Sie teilten eine Myopie in vier Klassen ein ($< -0,5$ dpt., $< -1,0$ dpt., $< -6,0$ dpt. und $< -8,0$ dpt.). Eine Emmetropie lag bei Werten zwischen $-0,5$ bis $+0,5$ dpt. vor. Demgegenüber gingen Sawada et al. (2008) bei mindestens 40 Jahre alten japanischen Erwachsenen von einer Myopie aus, wenn die sphärischen Werte $< -0,5$ dpt. betragen. Eine hohe Myopie lag ab Werten $< -5,0$ dpt. vor (Emmetropie: $-0,5$ dpt. bis $+0,5$ dpt). Bourne et al. (2004) hatten in einer Studie an mindestens 30 Jahre alten Erwachsenen aus Bangladesh eine gleichartige Einteilung für Myopie und Emmetropie wie Sawada et al. (2008) verwendet. Hyams et al. (1977) definierten bei israelischen Erwachsenen im Alter über 40 Jahren eine Emmetropie bei zwischen $-0,25$ bis $+0,25$ dpt. als vorhanden. Die Myopie wurde in vier Schwereklassen eingeteilt: $-0,25$ bis $-3,0$ dpt., $-3,25$ bis $-6,0$ dpt., $-6,25$ bis $-9,0$ dpt. und $-9,25$ dpt. bis $-30,0$ dpt.. Dandona et al. (1999) gingen in einem Kollektiv mit einem Mindestalter von 15 Jahren von einer Emmetropie bei sphärischen Werte zwischen $-0,5$ bis $+0,5$ dpt. aus, und nahmen eine Myopie an, wenn die Werte $\leq -0,75$ dpt. betragen. Wensor et al. (1999) gingen bei einem Kollektiv mit australischen Erwachsenen von einer Myopie ab Werten von weniger als $-0,5$ dpt. aus,

teilten aber die Myopie in insgesamt zwei Schwereklassen ein ($< -0,5$ dpt. und $< -1,0$ dpt.).

Wang et al. (1994) definierten eine Myopie als vorhanden ab einem sphärischen Wert von $< -0,5$ dpt. bei Personen aus Wisconsin im Alter zwischen 43-84 Jahren, die im Rahmen der Beaver Dam Eye Study untersucht wurden. Eine Emmetropie lag bei Werten zwischen $-0,5$ bis $+0,5$ dpt. vor. Jacobsen et al. (2007) bewerteten die Myopie ab Werten von $< -0,5$ dpt. als vorhanden. Eine Emmetropie lag bei sphärischen Werten zwischen $-0,25$ bis $+0,25$ dpt. vor. Zusätzlich verwendeten sie noch zwei Myopie-Klassifikationen, nämlich $-1,5$ dpt. und für die hohe Myopie $< -6,5$ dpt. Katz et al. (1997) hingegen verwendeten bei mindestens 40-jährigen Bürgern aus der US-amerikanischen Stadt Baltimore eine Myopie-Einteilung, die der in der vorliegenden Studie gewählten Klassifizierung fast entspricht. Der Unterschied liegt im Bereich des Beginns einer Myopie (eigene Studie $-1,0$ dpt; Katz et al.: $-0,5$ dpt.), aber die Bereiche für eine mittelgradige ($-3,0$ bis $-6,0$ dpt.) und hohe ($< -6,0$ dpt.) Myopie stimmen überein.

Die Myopie-Klassifikationen haben einen Einfluss auf die Prävalenzraten für Myopie in den jeweiligen Studien, denn unterschiedliche Studien verwenden unterschiedliche Myopie-Definitionen. Nach Saw et al. (1996) wird in den meisten Studien die Myopie ab einem Refraktionsfehler von $-0,25$ dpt. bzw. $-0,5$ dpt. angenommen. Obwohl Refraktionsfehler in der allgemeinen Bevölkerung häufig anzutreffen sind, ist es nach Lachenmayr (1998) schwierig bis unmöglich, genaue Werte der verschiedenen Arten der Refraktionsfehler wie jene der Myopie zu eruieren, da deren Häufigkeit wesentlich von der Definition der Einschlusskriterien abhängig ist.

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur wird zusätzlich verkompliziert, da zwei verschiedene Betrachtungsweisen (augenbezogen, patientenbezogen) zur Ermittlung von Myopieraten gewählt wurden. Die patientenbezogene Betrachtungsweise der Myopie-Prävalenz, wie sie in der eigenen Studie zur epidemiologischen Betrachtung gewählt wurde, wurde auch in ähnlicher Weise von Hyams et al. (1977) vorgenommen. Auch diese Autoren schlossen nur Personen in die Auswertung ein, bei denen sphärische Werte von beiden Augen vorhanden waren (4051 Patienten mit 8102 Augen) und schlossen 588 von ursprünglich 4639 Personen aus, da bei diesen u.a. nur monokulare Befunde vorhanden waren. Es gibt aber auch andere Studien wie z.B. jene von Wang et al. (1994), in der eine augenbezogene Auswertung der Myopie-Prävalenz vorgenommen wurde. Es muss demnach beim

folgenden Literaturvergleich stets darauf geachtet werden, welche Art der Betrachtungsweise bei den anderen Autoren die Basis der Prävalenzraten darstellt.

Zunächst sollte darauf hingewiesen werden, dass es bisher für Deutschland keine Prävalenzraten für Myopie aus teilnehmerstarken Kollektiven gibt. Die eigene Studie ermöglicht demzufolge zum ersten Mal eine Betrachtung der Prävalenzraten auf Basis eines mehrere tausend Personen umfassenden Kollektivs des Augsburger Stadtgebietes und seines Umlandes.

Obwohl es in der Fachliteratur eine ganze Reihe epidemiologischer Untersuchungen zur Myopie-Prävalenz im Kindesalter gibt, ist die Zahl der Studien, die erwachsene Personen betreffen, relativ klein.

In der eigenen augenbezogenen epidemiologischen Betrachtung der Myopie-Prävalenz konnten 6070 Augen untersucht werden. Gemäß der Emmetropie-Definition (-1,0 bis +1,0 dpt.) waren 50,7% dieser Augen normalsichtig, die Myopieprävalenz (< 1,0 dpt.) betrug 26,7% darunter 1,5% für hoch myope Augen (< -6,0 dpt.), vergleiche hierzu die Tabelle 8. Damit liegt die Myopieprävalenz deutlich über den Angaben einer Vergleichsstudie aus Dänemark, die ebenfalls eine augenbezogene Auswertung durchführte. Jacobsen et al. (2007) untersuchten 4681 dänische Wehrpflichtige in einem Durchschnittsalter von $19,3 \pm 1,6$ Jahren zum Zeitpunkt der Musterung. Der Anteil von Personen mit einer beidseitigen Myopie ($\leq -0,5$ dpt.) betrug 12,8%, jener von Personen mit einer beidseitigen Myopie von < -1,5 dpt. lag bei 7,7%, und der Anteil von Personen mit beidseitig hoher Myopie (< -6,5 dpt.) betrug 0,3%. Der Hauptgrund für die niedrigen Prävalenzraten bei Jacobsen et al. (2007) dürfte das deutlich jüngere Probandenkollektiv gewesen sein, denn der Altersunterschied zwischen ihrer und der vorliegenden Studie beträgt im Hinblick auf das Durchschnittsalter fast 20 Jahre. Die Myopieprävalenz ist stark altersabhängig, wie nachfolgend noch dargestellt wird. Im eigenen Kollektiv stieg die Myopieprävalenz (< -1,0 dpt.) bei männlichen Augen von 3,7% (31-40,9 J.) auf 55,5% (80-90,9 J.) an, und ein analoger Anstieg war auch bei weiblichen Augen zu verzeichnen (31-40,9 J.: 4,6%; 80-90,9 J.: 44,5%). Es nahm sowohl bei männlichen (31-40,9 J.: 0,6%; 80-90,9 J.: 3,7%) als auch bei weiblichen (31-40,9 J.: 0,3%; 80-90,9 J.: 3,7%) Augen die Prävalenz hoher Myopie (< -6,0 dpt.) deutlich mit dem Alter zu (vergleiche hierzu Tabelle 9).

Dies steht im klaren Widerspruch zu augenbezogenen Prävalenzangaben aus der Literatur. Wang et al. (1997) bezogen ihre Prävalenzangaben zur Myopie nur auf die

Befunde rechter Augen von 4533 Personen der im Jahre 1988-1990 durchgeführten Beaver Dam Eye Study (Wisconsin/USA). Die 2354 weiblichen Untersuchten zeigten eine Myopie (< -0.5 dpt.), deren Prävalenz mit dem Alter abnahm (43-54 J.: 47,5%; 55-64 J.: 26,5%; 65-74 J.: 15,9%; ≥ 75 J.: 13,6%). Bei den 1921 männlichen Untersuchten zeigte sich ein ähnlicher Verlauf (43-54 J.: 37,8%; 55-64 J.: 23,4%; 65-74 J.: 13,3%; ≥ 75 J.: 15,7%). Die Gesamtprävalenz der Myopie von Männern (24%) lag signifikant niedriger als jene von Frauen (28,1%). Dieser letzte Aspekt stimmt ebenfalls nicht mit den eigenen Ergebnissen überein, denn die Gesamtprävalenz myoper Augen ($< -1,0$ dpt.) in der eigenen Studie lag über alle Altersklassen hinweg betrachtet bei männlichen Augen bei 26,2% und bei weiblichen Augen bei 27,4% (siehe Tab. 9).

Auch Katz et al. (1997) verwendeten für die Ermittlung der Prävalenz einer Myopie ($< -0,5$ dpt) ebenfalls nur das rechte Auge von 2200 farbigen und 2659 weißen US-Amerikanern. Bei Farbigen sank die Myopie-Prävalenz von 30,7% (40-49 J.) über 20,9% (50-59 J.), 14,6% (60-69 J.) auf 12,6% (70-79 J.), um bei 80-Jährigen und älteren Personen auf 21,2% anzusteigen. Bei weißen US-Bürgern war der Verlauf ähnlich (40-49 J.: 40,9%; 50-59 J.: 24,9%; 60-69 J.: 18,2%; 70-79 J.: 18,8%), wobei jedoch bei 80-jährigen und älteren Weißen die Myopierate weiter fiel (12,6%). Die Rate von Personen mit hoher Myopie ($< -6,0$ dpt.) pendelte zwischen den verschiedenen Altersklassen der farbigen US-Bürger zwischen 0-1% und blieb bei den weißen US-Amerikanern auf einem etwas höheren Niveau (1,4-2,5%) über die Altersklassen hinweg konstant. Wir konnten in unserem Kollektiv keine Konstanz der Prävalenz hoher Myopie feststellen, sondern vielmehr einen Anstieg mit dem Alter der untersuchten Augen.

Die Zunahme der Myopie mit dem Alter wird in einer anderen Studie nachgewiesen.

Dandona et al. (1999) wählten in ihrem Kollektiv von 1722 Personen aus Bangladesh für die Myopie-Klassifikation ($> -0,75$ dpt.) nur dasjenige Auge aus, dass die schlechteren sphärischen Werte zeigte. In dieser Personengruppe stieg der Anteil von Personen mit Myopie von 0,7% (16-29 J.), auf 4,9% (30-39 J.), 18,8% (40-49 J.) bis 39,6% (50-59 J.), sank dann leicht ab (60-69 J.: 29,7%), um dann in etwa stabil zu bleiben (≥ 70 J.: 30,4%). Der Anteil von Myopen unter männlichen Personen (12,5%) lag niedriger als unter weiblichen Personen (16%). Diese Studie stimmt also hinsichtlich der Zunahme der Myopie mit dem Alter mit den eigenen Resultaten überein, erbringt jedoch im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen eine niedrigere Myopieprävalenz bei Männern.

Bezieht man die Prävalenzraten auf eine personenbezogene Auswertung, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der augenbezogenen Auswertung. Personen mit beidseitiger Normalsichtigkeit (-1,0 bis +1,0 dpt.) finden sich bei Männern ähnlich häufig wie bei Frauen (39,5% vs. 38,6%) und der Anteil von Personen mit beidseitiger Myopie (< -1,0 dpt.) beträgt 14,8% (Männer) bzw. 17,1% (Frauen) (siehe Tabelle 12). Männer mit beidseits leichter Myopie (< -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.) waren in unserer Studie allerdings signifikant um etwa drei Jahre älter als gleichartig erkrankte Frauen, während beidseits stark myope Männer (< -6,0 dpt.) wiederum signifikant um knapp 10 Jahre jünger waren als gleichartig erkrankte Frauen (siehe Tabelle 13). Klar geht ebenfalls aus den Ergebnissen hervor, dass die Myopierate mit dem Alter zunimmt. 31-40-jährige Männer weisen kaum eine beidseitige Myopie (< - 1,0 dpt.) auf (2,3%), während fast ein Drittel der über 80-jährigen Männer eine beidseitige Myopie haben (32,1%). Bei Frauen sind die Zahlen analog mit dem kleinen Unterschied, dass die Prävalenz in der Altersklasse der 61-70-jährigen mit 31,6% am höchsten ist und später leicht abfällt (71-80 J.: 27,1%; > 80 J.: 14,8%) (siehe Tabelle 25). Erkennbar ist, dass auch die Rate von Personen mit beidseitig hoher Myopie (< -6,0 dpt.) sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter ansteigt. Allerdings beruht diese Aussage nur auf einer sehr kleinen Datenbasis von insgesamt 24 Personen in einem Kollektiv von 3043 Personen.

Attebo et al. (1999) fanden in einem Kollektiv australischer Personen im Alter von 49-97 Jahren eine Gesamtprävalenz von Myopie (< -0,75 dpt.) von 15% und eine Emmetropie-Prävalenz von 28%. Damit entspricht die Myopieprävalenz in etwa den eigenen Ergebnissen, während die Emmetropie-Prävalenz der Autorengruppe viel niedriger als die eigene ausfällt. Im Unterschied zu den eigenen Ergebnissen, die einen Anstieg der Prävalenz beidseitig auftretender Myopie mit dem Alter zeigte, konnten Attebo et al. (1999) eine Reduktion der Myopieprävalenz von 21% bei Personen, die unter 60 Jahre waren, auf 10% bei Personen, die 80 Jahre oder älter waren, feststellen.

Hyams et al. (1977) ermittelten in ihrer personenbezogenen Auswertung eine Prävalenz von Myopie (< - 0.25 dpt.) von 20,6% bei Männern und 18,1% bei Frauen sowie eine entsprechende Emmetropierate von 58,9% bzw. 54,1%. Im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen (Emmetropierate 40,7% im Gesamtkollektiv von Männern und Frauen bzw. 41,1% bei Männern und 40,2% bei Frauen) liegt die Emmetropierate von Hyams et al. (1977) deutlich höher. Ihre Emmetropie-Definition ist enger, und die Myopie-Definition jedoch breiter als jene in der vorliegenden Studie. Dies mag einer

der Gründe für die differierenden Ergebnisse sein, zumal Hyams et al. (1977) ein israelisches Kollektiv unbekannter ethnischer Zusammensetzung untersuchte. Vergleicht man die Myopieprävalenz in den etwa gleich zusammengesetzten Myopie-Klassen von Hyams et al. (1977) und der eigenen Studie, so zeigt sich bei Männern bzw. Frauen mit mäßiger Myopie (-3,25 bis -6,0 dpt.) eine Rate von 5,1% bzw. 3,9%, während die eigene Studie entsprechende Myopieraten von 1,9% bzw. 3,4% aufweist (siehe Tabelle 12). Bei Personen mit hoher Myopie (< -6,0 dpt.) liegt die Prävalenz im Kollektiv von Hyams et al. (1977) bei 1,7% (Männer) bzw. 1,6% (Frauen), während sie in der eigenen Studie 0,9% (Männer) bzw. 0,6% (Frauen) entspricht (siehe Tabelle 12). Obwohl die Myopiedefinitionen beider Studien in diesem Fall identisch sind, weisen wir eine weniger als halb so hohe Rate mäßiggradig bzw. hoch myoper Männer auf als Hyams et al. (1977). Bei den Frauen ist der Anteil von Personen mit mäßiger Myopie fast identisch, jener mit hoher Myopie in unserer Studie aber weniger als halb so hoch. Möglicherweise könnte der Grund für diese Diskrepanzen ein unterschiedlicher Anteil von Personen mit nicht-europäischer Ethnie sein, denn die Myopieraten z.B. von farbigen Personen unterscheiden sich deutlich von jenen weißer Personen bzw. von Personen mit europäischer Abstammung. Leider ist weder in unserer Studie noch in jener von Hyams et al. (1977) dieser Aspekt bei der Datenerhebung berücksichtigt worden.

Bourne et al. (2004) stellten in einem Kollektiv von 11624 erwachsenen Bewohnern von Bangladesh mit einem Mindestalter von 30 Jahren hingegen eine höhere Myopieprävalenz (< -0,5 dpt.) in ihrem Gesamtkollektiv fest (22,1%) als wir, und auch ihre Emmetropieprävalenz war mit 57,3% deutlich höher. Der Anteil von Personen mit hoher Myopie (< -5,0 dpt.) entsprach mit 1,8% in etwa dem Zweifachen der von uns festgestellten Prävalenz, wobei hier zu beachten ist, dass unsere entsprechende Myopiedefinition strenger gefasst war (< - 6,0 dpt.). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten jedoch auch Bourne et al. (2004) einen Anstieg der Myopie-Prävalenz mit dem Alter aufzeigen. 17,5% der 30-39-jährigen waren in ihrer Studie myop, während es 65,5% der 70 Jahre und älteren Personen waren. Diese Prävalenzraten sind jeweils allerdings nahezu doppelt so hoch wie jene in unserem Kollektiv.

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur ergibt kein klares Resultat hinsichtlich des Einflusses des Alters der Untersuchten. Offensichtlich finden sich Studien, die eine steigende Myopieprävalenz mit dem Alter demonstrieren, wie es

auch Studien mit einem gegenteiligen Resultat gibt. Da es sich um Studien aus unterschiedlichen Ländern handelt, kann es durchaus eine Vielzahl von Gründen geben, die einen Einfluss auf die Myopieentwicklung haben und somit eine eindeutige, allgemeingültige Schlussfolgerung hinsichtlich der Myopieentwicklung mit dem Alter nicht erlauben. Bezieht man sich auf die eigenen Resultate, steigt eindeutig die beidseitige Myopieprävalenz mit dem Alter, wobei dies vor allem am deutlichsten für die Fälle mit leichter beidseitiger Myopie zu gelten scheint. Deutlich erkennbar, aber in der personenbezogenen Auswertung wegen der geringeren Fallzahl nicht ausreichend gut darstellbar, gilt dies auch für die mäßige beidseitige Myopie und wohl auch für die beidseitig hohe Myopie.

Der Einfluss des Geschlechts auf die Prävalenzentwicklung der Myopie konnte in der vorliegenden Studie deutlich gezeigt werden. In der augenbezogenen Auswertung der Myopie fand sich eine Myopierate (sph. Werte $< -1,0$ dpt.) von 26,2% bei männlichen bzw. 27,4% bei weiblichen Augen (siehe Tabelle 9). In der personenbezogenen Auswertung ergab sich eine entsprechende Myopierate für beidseitig auftretende Myopie bei 14,8% der Männer bzw. 17,1% der Frauen (siehe Tabelle 12). Dies deutet auf ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts bezüglich Myopie hin. Dieses Überwiegen des weiblichen Geschlechts wird auch in anderen Studien beschrieben. Wang et al. (1994) stellten eine Myopierate von 28,1% bei Frauen und eine solche von 24% bei Männern fest. Katz et al. (1997) fanden bei weißen US-Amerikanern eine höhere Myopieprävalenz bei Frauen (42,1% bei 40-49-jährigen bis 12,9% bei über 80-jährigen Frauen) als bei Männern (39,3% bei 40-49-jährigen bis 12,8% bei über 80-jährigen Männern). Hyams et al. (1977) ermittelten hingegen bei israelischen Männern eine Myopierate von 20,6% und bei israelischen Frauen eine solche von 18,1%. Auch hier gibt es also offensichtlich Unterschiede der Myopieprävalenz, die nicht allein auf unterschiedlichen Myopiedefinitionen beruhten, sondern auch auf bisher unbekanntem landesspezifischen Faktoren.

Eine Myopie stellt einen Risikofaktor für das Auftreten diverser Erkrankungen dar. So ist das Glaukomrisiko bei Patienten mit hoher Myopie ($< -6,0$ dpt.) nach Xu et al. (2007) bei Erwachsenen im Alter von 40 Jahren oder darüber um das 2,28-fache höher als bei solchen Erwachsenen mit mäßiger Myopie ($-3,0$ dpt. bis $-6,0$ dpt.) und um das 3,5-fache höher im Vergleich zu Patienten mit geringer Myopie ($< -0,5$ bis $-3,0$ dpt.). Eine deutliche Zunahme von Glaukom konnte auch in der eigenen Studie in

der personenbezogenen Auswertung ermittelt werden. Lag bei beidseitig normalsichtigen Personen die Glaukomrate noch bei 2,2%, verdoppelte sie sich fast (4,3%) bei beidseitig leicht myopen Patienten und versechsfachte sich bei Personen mit beidseitig mäßiger (13,3%) oder hoher (12,5%) Myopie (siehe Tabelle 16). Dabei ist jedoch zu betonen, dass diese Prozentangaben nur auf einer insgesamt sehr kleinen Fallzahl beruhen, denn lediglich 115 (3,8%) von 3039 auswertbaren Personen hatten ein Glaukom.

Nach Saw et al. (1996) ist vor allem eine hohe Myopie mit dem gehäuften Auftreten einer Katarakt assoziiert. Auch dieser Zusammenhang konnte in der personenbezogenen Auswertung im Rahmen der vorliegenden Studie bestätigt werden. Beidseitig normalsichtige Personen zeigten eine Katarakt in 7,3% der Fälle. Beidseitig leicht myope Personen wiesen eine nur geringgradig höhere Kataraktprävalenz auf (7,8%). Die Kataraktrate verdoppelte sich erst bei mäßiger Myopie (14,3%) und blieb bei hoher Myopie (16,7%) auf diesem Niveau.

Auch das Risiko für eine Ablatio retinae hängt mit der Myopie zusammen. Erie et al. (2006) stellten bei 10.256 Kataraktoperationen bei 7.137 US-Amerikanern fest, dass das Risiko für eine Netzhautablösung pro Zunahme um -1,0 dpt. des sphärischen Wertes um das 1,25fache anstieg. Auch in der eigenen Studie konnte eine deutliche Zunahme einer Ablatio retinae mit Zunahme der Myopieschwere demonstriert werden. Beidseitig normalsichtige Personen wiesen eine Rate von Netzhautablösung von 2% auf. Diese nahm bei beidseitig leicht (2,5%) und beidseitig mäßig (2,4%) myopen Personen etwas zu. Sie verdoppelte sich jedoch auf 4,2% bei hoch myopen Personen (siehe Tabelle 18). Allerdings ist bei dieser Analyse zu bedenken, dass die Zahl von Personen mit Ablatio retinae mit insgesamt 75 Personen in einem Kollektiv von 3038 diesbezüglich auswertbaren Personen gering war und lediglich 13 Erkrankungsfälle sich auf die Untergruppe der gering bis hoch myopen Personen verteilten.

Genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung einer Myopie eine Rolle. Wie bereits in der Einleitung dargestellt wurde, finden sich eine ganze Reihe von Gen-Loci, die vor allem für starke Myopie von Bedeutung sind. Weniger deutlich ist der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung einer geringen Myopie. Schaeffel (2002) gibt das Risiko für ein Kind, selbst kurzsichtig zu werden, als siebenmal größer an, wenn beide Eltern kurzsichtig sind (30-40% Myopierate). Das Risiko ist doppelt so hoch, wenn ein Elternteil kurzsichtig ist (20-25%) und es beträgt 10-15%, wenn kein Elternteil kurzsichtig ist.

In der eigenen Studie konnte dieser Zusammenhang leider nicht ausführlich untersucht werden, da die Fallzahl von Angaben elterlicher Myopie gering war. Zusätzlich muss betont werden, dass die Erhebung der Familienanamnese aufgrund des höheren Durchschnittsalters der in der KORA F3-Studie untersuchten Personen doch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet war. Bei nur etwa einem Drittel aller befragten Personen fanden sich entsprechende Angaben über das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Myopie bei den Eltern. Zusätzlich tauchte das Problem auf, dass nicht immer der Myopiestatus beider Eltern angegeben wurde. Um auf eine ausreichende Fallzahl für statistische Berechnungen zu kommen, musste die Myopiebelastung der Eltern gemeinsam betrachtet werden (ein oder beide Elternteile myop versus kein Elternteil myop). Es stellte sich bei der personenbezogenen Auswertung heraus, dass eine beidseitige Normalsichtigkeit in 41,4% der Fälle vorhanden war, wenn ein oder beide Eltern myop waren, während der Anteil 44,2% betrug, wenn beide Eltern normalsichtig waren. Eine Myopie ($< -1,0$ dpt.) stellte sich nur bei 1,1% der Fälle heraus, bei denen ein oder beide Elternteile myop waren im Vergleich zu 0,5%, wenn kein Elternteil myop war (siehe Tabelle 23). Somit kann also auch in der eigenen Studie eine Erhöhung des Myopierisikos bei elterlicher Myopiebelastung nachgewiesen werden, jedoch beruht dieser Nachweis auf einer sehr geringen absoluten Fallzahl und ist damit fehleranfällig. Zusätzlich muss darauf hingewiesen werden, dass kein einziger Fall mit hoher Myopie entsprechend auswertbar war, weil bei keinem dieser Fälle Angaben über den elterlichen Myopiestatus vorlagen.

Ein genetischer Einfluss scheint ebenfalls zu bestehen, wenn Verwandte kurzsichtig sind. In unserer personenbezogenen Auswertung betrug der Anteil beidseitig normalsichtiger Personen 52%, wenn kein Verwandter kurzsichtig war. Der Anteil beidseitig normalsichtiger sank deutlich, wenn 1-3 Verwandte kurzsichtig waren (36,9%) oder wenn vier und mehr Verwandte kurzsichtig waren (11,1%) (siehe Tabelle 24). Das bedeutete allerdings nicht automatisch eine Erhöhung der Myopierate, denn im eigenen Kollektiv gab es diesbezüglich kaum verwertbare Fälle mit Angaben sowohl zur eigenen Myopie als auch zur Myopieprävalenz bei Verwandten. Aussagefähiger waren hier eher die Angaben zur Hyperopie, weil in dieser Gruppe mehr Daten zur Verfügung standen.

Somit kann auf die Myopieprävalenz in Abhängigkeit zum Myopiestatus von Verwandten nur indirekt (nämlich über das Absinken der Rate emmetroper Personen) geschlussfolgert werden. Bei künftigen Studien muss deutlich mehr Wert auf die

Familienanamnese in diesem Punkt gelegt werden. Mit dem für die vorliegende Studie nutzbaren Datenmaterial war aufgrund des Mangels von Daten myoper Befragter keine valide Aussage möglich.

Neben möglichen genetischen Einflussfaktoren spielen auch Umwelteinflüsse für die Myopieentwicklung eine bedeutende Rolle. Die Genetik alleine kann verschiedene Phänomene nämlich nicht erklären, z.B. die epidemische Zunahme der Myopie zumindest in asiatischen Bevölkerungen, den positiven Zusammenhang zwischen Naharbeit und Myopieentwicklung, sowie die jahreszeitlich unterschiedliche Myopieprogression (z.B. mit einer verstärkten Zunahme nach Examina) (Schaeffel 2002). Die Emmetropieentwicklung des Auges von der frühen Kindheit (Weitsichtigkeit) hin bis zum Erwachsenenalter (Normalsichtigkeit) ist ein durch den Sehprozess selbst beeinflusster Mechanismus. Dessen Ziel ist es, die okuläre Achsenlänge und die optische Brechkraft in optimale Übereinstimmung zu bringen. Eine Fehlsteuerung dieses Prozesses führt entweder zur Myopie oder Hyperopie. Bei einer exzessiven Größenzunahme des Bulbus wird die Ebene des Schärfsten Sehens vor die Retina verlegt und das Auge wird myop bzw. kurzsichtig. Verschiedene Studien am Tiermodell haben gezeigt, dass die Emmetropisation von visuellen Eindrücken ausgelöst wird, und dass der Prozess selbst durch die Retina kontrolliert wird (Schaeffel et al. 1988, Schmid und Wildsoet 1996, Wallman 1990). Dabei konnte im Hühnermodell nachgewiesen werden, dass eine Verlagerung der Ebene des schärfsten Sehens hinter die Retina (Hyperopisierung durch negative Linsen) das axiale Bulbuswachstum stimuliert und zu einer Myopie führt. Umgekehrt führt eine Myopisierung bzw. die Vorverlagerung der Ebene des schärfsten Sehens vor die Retina zu einer Reduktion des axialen Bulbuswachstums und letztlich zu einer Hyperopie. Nach Bertrand et al. (2006) konnten mittlerweile eine ganze Reihe von Proteinen identifiziert werden, die experimentell sowohl als Wachstumsstimulatoren (GO/GROW-Signale) im Sinne einer Myopiezunahme als auch als Wachstumsinhibitoren (STOP-Signale) im Bereich der Retina und fibrösem Skleragewebe wirken. Vor diesem Hintergrund könnte erklärbar sein, warum gerade Naharbeit (v.a. verstärktes Lesen) zu einer erhöhten Myopierate führt. In diversen Studien an europäischen Kollektiven konnte eindeutig ein positiver Zusammenhang zwischen Lesen und Myopie nachgewiesen werden (Angle und Wissmann 1978, Parssinen 1987, Rosner und Belkin 1987, Teasdale und Goldschmidt 1988). Für ostasiatische Kinder wird für eine Zunahme der Myopierate auch das anspruchsvolle

und mit intensivem Lesen verbundene Schulsystem mitverantwortlich gemacht (Lam et al. 2004).

In der vorliegenden Studie konnte eindeutig ein positiver Zusammenhang zwischen Vielleserschaft in der Kindheit im Alter bis zu 15 Jahren und einer Myopie im späteren Lebensalter herausgearbeitet werden. Im Rahmen der augenbezogenen Auswertung zeigte das Viellesen im Kindesalter sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Augen (40,1% bzw. 49,7%) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Myopie ($< -1,0$ dpt.) im späteren Leben (vgl. Tab. 11). Auch bei der personenbezogenen Auswertung ergab sich, dass das Viellesen in der Kindheit einen signifikanten Einfluss auf eine beidseitige, hohe Myopie ($< -6,0$ dpt.) hat (58,3%), im Vergleich zu Personen, die nicht viel in der Kindheit gelesen hatten (41,7%) (vgl. Tab. 22).

Das Leseverhalten unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren. Je höher die formale Bildung, desto größer ist der Anteil von Personen, die Bücher lesen. Allerdings wächst die Lesehäufigkeit nicht proportional zur formalen Bildung an. Jüngere Personen lesen häufiger als ältere Personen, so dass mit dem Alter das Lesen als Freizeitgestaltung an Bedeutung verliert. Mädchen lesen häufiger als Jungen und unter Mädchen finden sich häufiger Vielleser. In sozialen Schichten, die leichteren Zugang zu höheren Bildungseinrichtungen haben, wird häufiger gelesen als in unteren Bildungsschichten. Zusätzlich ist von Bedeutung, ob die Eltern das Lesen von Büchern fördern, oder diesem neutral oder ablehnend gegenüberstehen (Fritz 1991).

Das Leseverhalten ist demnach ein indirektes Maß sowohl für das Bildungsniveau als auch die soziale Schicht. In Vergleichsstudien, die Myopieraten von Erwachsenen untersuchten, und deren epidemiologische Myopieresultate mit jenen der eigenen Studie vergleichbar wären, wird aber regelhaft nicht das Leseverhalten der Untersuchten im Kindesalter als potentieller Risikofaktor verwendet. Vielmehr wird die Schul- bzw. Erziehungsdauer (Katz et al. 1999, Dandona et al. 1999), oder der sozioökonomische Status (Dandona et al. 1999) als Einflussfaktor benutzt. Es zeigt sich in diesen Fällen, dass sowohl mit steigender Erziehungsdauer als auch mit steigendem sozialem Status das Myopierisiko im Alter von 40 Jahren und darüber zunimmt. Dieser Trend spiegelt sich auch in der eigenen Studie eindeutig wieder.

Es stellt sich jedoch die Frage, warum einerseits intensives Lesen überhaupt zu einer Myopieentwicklung führt und andererseits auch im Alter eine Zunahme der Myopie feststellbar ist. Nach Schaeffel (2002) könnten Akkommodationsfehler auslösend für Refraktionsfehler sein. Wie bereits oben angesprochen, steuert die Retina durch eine Vielzahl von Faktoren die Entwicklung von Refraktionsfehlern. Um diese Faktoren zu

aktivieren, muss aber offensichtlich eine zeitweilige Unschärfe des auf der Retina abgebildeten Bildes vorliegen. Eine Akkommodation gleicht diese Defokussierung nicht immer vollständig aus. Eine Akkommodation bei Fixation eines Fernziels durch eine Negativlinse bei ansonsten korrigierten myopen Kindern fällt deutlich geringer aus als bei emmetropen Kindern (Gwiazda et al. 2003). Dieser Unterschied trat nicht auf, wenn ein Sehziel mit normaler Brillenkorrektur in der Nähe angeboten wurde, so dass nun eine natürliche Akkommodation ausgelöst wurde. Interessant ist, dass dieser Umstand auch bei Erwachsenen, bei denen die Myopie in der Progressionsphase war, ebenfalls gefunden wurde (Schaeffel 2002). Rosenfield und Abraham-Cohen (1999) führten dies auf Unterschiede der Unschärfedetektionsschwellen von myopen und emmetropen Personen zurück. Die Detektionsschwelle für Myope (0,19 dpt.) lag signifikant höher als jene von Emmetropen (0,11 dpt.). Schaeffel (2002) folgert daraus, dass eine Unterakkommodation beim Lesen die Myopieprogression fördern könnte. Möglicherweise ist einer der Gründe für die Zunahme der Myopie mit dem Alter in der vorliegenden Studie der Umstand, dass myope Personen über ihre Lebenszeit zu häufig und im Vergleich zu emmetropen Personen überproportional überkorrigiert sind und dass dies ein permanenter Stimulus für eine Myopieentwicklung ist. Da jedoch entsprechende Daten, die eine statistische Analyse dieses Zusammenhanges erlauben würden, nicht erhoben wurden (dies war nicht Studienziel der vorliegenden Arbeit), wäre es bei weiteren epidemiologischen Untersuchungen sinnvoll, eine exakte Refraktion der untersuchten Personen vorzunehmen, und die Daten mit den Informationen der Brillen- und Kontaktlinsenpassangaben abzugleichen.

4.3. Diskussion der Kopplungsanalyse

Für die vorgelegte Studie wurden Daten aus einer Kopplungsanalyse einer Südtiroler Myopie-Familie zur Verfügung gestellt. Diese Familie entspricht der umfangreichsten Familie (40 Familienmitglieder) aus einem insgesamt 168 Personen umfassenden Probandenkollektiv. Die Familienmitglieder wurden in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Kollegen aus dem Klinikum Bozen und Bruneck rekrutiert. Eine weitere Zusammenarbeit bestand dann mit einer Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrums

München, wo die Genotypen bestimmt und mit deren Hilfe die Daten analysiert, und schließlich in diese Arbeit eingebracht wurden.

Es sollte hier herausgefunden werden, ob sich ein (oder mehrere) Loci für neue, myopie-assoziierte Gene identifizieren lassen. Der erreichte LOD-Score lag für alle Marker jedoch unter 3,0. Insofern konnte aus dieser Kopplungsanalyse kein anerkannt zuverlässiger Anhalt für das Vorhandensein eines neuen, monogenen Gen-Locus gewonnen werden. Die wahrscheinlichsten Gründe für die geringen LOD-Scores in dieser Familie sind vermutlich eine größere genetische Heterogenität der Myopie, und/oder dass es sich bei der Myopie doch mehr um eine komplexe als um eine monogene Erkrankung handeln könnte. Durch die Einbeziehung weiterer myoper und emmetroper Nachkommen dieser Familie, wenn es sie denn gibt, in die Untersuchungen, könnte gegebenenfalls ein höherer, und dann hoffentlich signifikanter LOD-Score $> 3,0$ erreicht und damit ein Locus identifiziert werden. Dies kann jedoch leider nicht mehr Thema dieser Arbeit sondern muß einem weiteren Projekt vorbehalten sein.

4.4. Diskussion der Assoziationsanalyse

Die hier durchgeführte Assoziationsstudie zur Lokalisation von für die Myopie verantwortlichen Kandidatenloci, stellt einen ersten Ansatz dar. Die aus der Messung der Fluoreszenzintensitäten abgeleiteten Allelfrequenzen bei Myopie-Patienten und den als Kontrollen eingesetzten Individuen, haben zu einer Reihe von Kandidatenloci geführt. Wie für alle Assoziationsstudien, so gilt es auch für diese, dass sich unter den gefundenen Kandidatenloci auch viele falsch positive befinden, d.h. solche Loci, die einzig aufgrund statistischer Verteilung als signifikant erscheinen.

Insofern könnten für die Bestätigung bzw. den Ausschluß der in den gepoolten Proben gefundenen Kandidaten-Loci die nächsten Schritte sein:

1. Die Validierung z. B. durch Einzelgenotypisierungen und
2. Die Replikation in einer unabhängigen Stichprobe.

Die Validierung, Bestätigung, Replikation und die weitere Aufarbeitung wird Gegenstand eines anderen Projekts sein. Unter Umständen wird man auch mit weniger scharfen Kriterien für die Identifikation benachbarter SNPs, z.B. durch Einschluß von SNPs mit einem niedrigeren Wert der Single-Marker-Teststatistik,

weitere Loci identifizieren können, die gegebenenfalls genauso wichtig sind, wie die bisher identifizierten Loci (vergleiche Kapitel 1.7).

Keiner der mit den genannten Kriterien für die Auswertung der aus den gepoolten Proben der Myopie-Probanden ermittelten Allelfrequenzen gefundenen Assoziations-Kandidaten-Bereiche scheint mit Loci zu überlappen, die aus verschiedenen Linkage Studien ermittelt wurden (vergleiche Tabelle 2). Dieses Ergebnis ist zwar enttäuschend, aber auch nicht ungewöhnlich. Gründe dafür gibt es jedoch genug. Genetische Heterogenität und die wahrscheinlich höhere Komplexität der Myopie im Hinblick auf genetische Ursachen scheinen hier die Wahrscheinlichsten zu sein. Dafür sprechen auch die zahlreichen Kandidaten-Loci aus den publizierten Kopplungsuntersuchungen (siehe Tabelle 2), sowie deren niedrige LOD-Scores.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist Ergebnis der engen Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen mit fachübergreifender Kompetenz in den Bereichen der klinischen Ophthalmologie und Humangenetik. Neben der Zusammenstellung klinisch-epidemiologischer Daten aus einer Bevölkerungsstichprobe wurde der Versuch unternommen, auf zwei Wegen genetische Ursachen für das Auftreten einer Myopie fest zu machen.

Sie besteht aus drei Abschnitten mit jeweils unterschiedlichen Schwerpunkten und unterschiedlichen Personenkollektiven, mit Hilfe derer versucht wurde, die Epidemiologie und Genetik der Myopie näher zu beleuchten.

In der vorliegenden Studie wurde die Epidemiologie der Myopie auf der Basis von Datensätzen aus dem Projekt "Genetik der Myopie", einem Teilprojekt der Augsburger KORA F3-Untersuchung aus den Jahren 2004 und 2005, untersucht (Teil 1). Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch die Institute für Epidemiologie und Humangenetik am Helmholtz Zentrum München, die Auswertung und Analyse im Rahmen dieser Doktorarbeit. Des Weiteren wurden hochmyope und normalsichtige Familienmitglieder einer aus Südtirol stammenden Familie einer Kopplungsanalyse mittels SNPs (Teil 2) unterzogen, mit dem Ziel, einen neuen Gen-Locus für hochgradige Myopie zu finden, oder einen bekannten Locus zu bestätigen. Dieses Personenkollektiv wurde in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Kollegen aus dem Klinikum Bozen und Bruneck rekrutiert. Die Daten der Kopplungsuntersuchung wurden in weiterer Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik am Helmholtz Zentrum München berechnet und ausgewertet und in diese Arbeit eingebracht. Aus einem weiteren, hochmyopen Patientenkollektiv der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München wurden Blutproben zur Analyse an das Helmholtz Zentrum München in Neuherberg gesandt, um DNA-Material für eine genetische Assoziationsanalyse (Teil 3) zu gewinnen. Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München-Schwabing wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit diese Proben in DNA-Pools untersucht, und es wurden genomweit SNP-Allelfrequenzen abgeschätzt.

Zur Darstellung von zur Bestimmung genetischer Ursachen der Myopie möglicher Wege wurden die Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen (hier Teil 2 und 3) den Ergebnissen der epidemiologischen Untersuchungen (Teil 1) hinzugefügt. Die Genotyp-Daten waren teilweise bereits vorhanden, zum Teil sind sie im Rahmen dieser Arbeit entstanden. Die Berechnungen und Auswertungen der Daten für Teil 2

und 3 erfolgten in enger Zusammenarbeit mit den genannten Arbeitsgruppen an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, dem Helmholtz Zentrum München und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München-Schwabing.

Bei der Ermittlung der sphärischen Werte in der epidemiologischen Studie wurde überwiegend die apparative Messung mittels Autorefraktometer (Retinomax-K-Plus) angewendet. Es wurden aber auch Daten aus Brillen- bzw. Kontaktlinsenpässen mit einbezogen. Als emmetrop wurden Personen bewertet, deren sphärische Werte zwischen -1,0 bis +1,0 dpt. lagen. Die Myopie wurde in drei Grade eingeteilt (leicht: < -1,0 bis -3,0 dpt.; mäßig: < -3,0 bis -6,0 dpt; hoch: < - 6,0 dpt.). Eine analoge Verteilung wurde auch für die Hyperopie vorgenommen (leicht: > +1,0 bis +3,0 dpt.; mäßig: > +3,0 bis +6,0 dpt; hoch: > + 6,0 dpt.). Da nicht von allen befragten Personen sphärische Werte vorhanden waren, und auch nicht in allen Fällen beidseits sphärische Werte vorlagen, wurde die epidemiologische Betrachtung zum einen auf einer augenbezogenen Auswertung durchgeführt (6070 Augen), und zum anderen personenbezogen vorgenommen (3048 auswertbare Personen), wobei auf beidseitige Emmetropie, beidseitige Hyperopie bzw. beidseitige Myopie sowie einem Kollektiv von Mischbefunden geachtet wurde.

Die Emmetropieprävalenz in der augenbezogenen epidemiologischen Betrachtung lag bei 50,7%, die Myopieprävalenz (< 1,0 dpt.) betrug 26,7%, darunter 1,5% für hoch myope Augen (< -6,0 dpt.) (s. Tab. 8). In der personenbezogenen Auswertung lag der Anteil von Personen mit beidseitiger Normalsichtigkeit (-1,0 bis +1,0 dpt.) bei Männern ähnlich hoch wie bei Frauen (39,5% vs. 38,6%) (s. Tab. 12). Der Anteil von Personen mit beidseitiger Myopie (< -1,0 dpt.) betrug 14,8% (Männer) bzw. 17,1% (Frauen). Männer mit beidseits leichter Myopie (< -1,0 dpt. bis -3,0 dpt.) waren signifikant um etwa drei Jahre älter als gleichartig erkrankte Frauen, während beidseits stark myope Männer (< -6,0 dpt.) wiederum signifikant um knapp 10 Jahre jünger waren als gleichartig erkrankte Frauen. Die Myopierate nahm mit dem Alter zu. 31-40-jährige Männer wiesen kaum eine beidseitige Myopie (< - 1,0 dpt.) auf (2,3%), während fast ein Drittel der über 80-jährigen Männer eine beidseitige Myopie hatten (32,1%) siehe Tab. 25). Bei Frauen waren die Zahlen analog, mit dem kleinen Unterschied, dass die Prävalenzen in der Altersklasse der 61-70-jährigen mit 31,6% am höchsten war und später leicht abfiel (71-80 J.: 27,1%; > 80 J.: 14,8%) (s. Tab. 25). Die Rate von Personen mit beidseitig hoher Myopie (< -6,0 dpt.) stieg in beiden Geschlechtergruppen mit dem Alter stark an. Es fand sich ein deutlicher Einfluss des

Geschlechts auf die Prävalenzentwicklung der Myopie. In der augenbezogenen Auswertung der Myopie fand sich eine Myopierate (sph. Werte $< -1,0$ dpt.) von 26,2% bei männlichen bzw. 27,4% bei weiblichen Augen (s. Tab. 9). In der personenbezogenen Auswertung ergab sich eine entsprechende Myopierate für beidseitig auftretende Myopie bei 14,8% aller Männer bzw. 17,1% aller Frauen (s. Tab. 12). Beidseitig normalsichtige Personen wiesen eine Glaukomrate von 2,2% auf, stark myope Personen wiesen eine etwa sechsfach so hohe Glaukomrate auf (12,5%) (s. Tab. 17). Die Karaktprävalenz beidseitig leicht myoper Personen (7,8%) war nur halb so hoch wie jene von beidseitig mäßig (14,3%) oder hoch (16,7%) myopen Personen (s. Tab. 17). Die Häufigkeit einer Ablatio retinae stieg von 2,0% (beidseitig normalsichtig) auf 4,2% (beidseitig hoch myop) an (s. Tab. 18). Myopie in der Familienanamnese hatte einen gewissen Einfluss auf die Myopierate der untersuchten Personen (1,1%, wenn ein oder beide Elternteile myop waren vs. 0,5%, wenn kein Elternteil myop war) (s. Tab. 23). Dies beruhte aber auf sehr wenig Fällen. Ein genetischer Einfluss schien ebenfalls zu bestehen, wenn Verwandte kurzsichtig waren. Der Anteil beidseitig normalsichtiger Personen betrug 52%, wenn kein Verwandter kurzsichtig war. Der Anteil beidseitig normalsichtiger sank deutlich, wenn 1-3 Verwandte kurzsichtig waren (36,9%) oder wenn vier und mehr Verwandte kurzsichtig waren (11,1%) (s. Tab. 24). In der vorliegenden Studie konnte eindeutig ein positiver Zusammenhang zwischen Vielleserschaft in der Kindheit im Alter bis zu 15 Jahren und einer Myopie im späteren Lebensalter herausgearbeitet werden. Im Rahmen der augenbezogenen Auswertung zeigte das Viellesen im Kindesalter sowohl bei männlichen als auch weiblichen Augen (40,1% bzw. 49,7%) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten für eine Myopie ($< -1,0$ dpt.) im späteren Leben (vgl. Tab. 11). Auch bei der personenbezogenen Auswertung ergab sich, dass das Viellesen in der Kindheit einen signifikanten Einfluss auf eine beidseitige, hohe Myopie ($< -6,0$ dpt.) hat (58,3%), im Vergleich zu Personen, die nicht viel in der Kindheit gelesen hatten (41,7%) (vgl. Tab. 22).

Die Kopplungsanalyse ergab keinen Hinweis auf einen neuen Gen-Locus für Myopie in einer Südtiroler Familie. Die Gründe für die niedrigen LOD-Scores sind vermutlich eine größere genetische Heterogenität der Myopie, und/oder dass es sich bei der Myopie doch mehr um eine komplexe als um eine monogene Erkrankung handeln könnte.

Aus der Assoziationsanalyse an gepoolten Proben ergaben sich zehn verschiedene Myopie-Kandidatenloci, die sich jeweils auf den Chromosomen 1, 13, 14, 16, 17 und 19 befanden. Da diese Studie eine erste Auswertung darstellt, wird die Bestätigung

und die weitere Aufarbeitung dieser Loci Themengebiet eines anderen Projektes sein, um genauere Aussagen zur Lokalisation von Myopie-Genloci machen zu können.

Wie wichtig die Weiterführung solcher Studien ist, um neue medizinische Denkansätze in Therapie und Behandlung zu etablieren, zeigt schon die Tatsache, dass es heute weltweit etwa 1,6 Milliarden Menschen gibt, die von einer Myopie betroffen sind. Und die Myopie nimmt zu. Die Gründe dafür werden sich zu einem Teil sicher in der Genetik finden lassen, aber auch Umwelt- und Verhaltenseinflüsse, wie beispielsweise die frühzeitige Nahbelastung bereits während der Kindheit, tragen erheblich dazu bei. Es wird geschätzt, dass bis zum Jahr 2020 etwa ein Drittel der Menschheit kurzsichtig sein wird.

6. Literatur

1. Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J (1986):
Photorefraktion: a useful tool to detect small angle strabismus.
Acta Ophthalmol (Copenh) 64: 101-104
2. Angle J, Wissmann DA (1978): Age, reading and myopia.
Am J Optom Physiol Opt 55: 302-308
3. Atkinson J, Braddick OJ, Durden K, Watson PG, Atkinson S (1984):
Screening for refractive errors in 6-9 months old infants by photorefraktion.
Br J Ophthalmol 68: 105-112
4. Bartlett JD, Jaanus SD, Ross RN (1997):
Pocket companion: Clinical ocular pharmacology.
Butterworth-Heinemann, USA, 3rd. Edition
5. Bartmann M, Schaeffel F (1994):
A simple mechanism for emmetropization without cues from accommodation or colour. *Vision Res* 34: 873-876
6. Bertrand E, Fritsch C, Diether S, Lambrou G, Müller D, Schaeffel F, Schindler P, Schmid KL, van Ostrum J, Voshol H (2006):
Identification of Apolipoprotein A-I as a "STOP" signal for myopia.
Mol Cell Proteomics 5: 2158-2166
7. Ben-Simon GJ, Peiss M, Anis E, Nakra T, Luski A, Spierer A (2004): Spectacle use and reduced unaided vision in third grade students: a comparative study in different educational settings. *Clin Exp Optom* 87: 175-179
8. Bickeböller H, Fischer C (2007): Einführung in die genetische Epidemiologie.
Springer Verlag, Berlin, 159-227
9. Bourne RR, Dineen BP, Ali SM, Noorul Huq DM, Johnson GJ (2004):
Prevalence of refractive errors in Bangladeshi adults: results of the National Blindness and Low Vision Survey of Bangladesh. *Ophthalmology* 111: 1150-1160
10. Choong YF, Chen AH, Goh PP (2006): A comparison of autorefraktion and subjective refraction with and without cycloplegia in primary school children.
Am J Ophthalmol 142: 68-74
11. Chung K, Mohidin N, O'Leary DJ (2002): Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 42: 2555-2559
12. Congdon NG, Wang Y, Song Y, Choi K, Zhang M, Zhou Z, Xie Z, Li L, Liu X, Sharma A, Wu B, Lam DS (2008): Visual disability, visual function and myopia among rural Chinese secondary school children: the Xichan Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) Report #1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Epub ahead of Print) DOI 10.1167/iops.07-1160

13. Cordonnier M, Dramaix M, Kallay O, de Bideran M (1998): How accurate is the hand-held refractor Retinomax(R) in measuring cycloplegic refraction: a further evaluation. *Strabismus* 6: 133-142
14. Cordonnier M, Kallay O (2001): Non-cycloplegic screening for refractive errors in children with the hand-held autorefractor Retinomax: final results and comparison with non-cycloplegic photoscreening. *Strabismus* 9: 59-70
15. Curtin BJ (1985): *The Myopias: Basic science and clinical management*. Harper and Row, Philadelphia
16. Dandona R, Dandona L, Naduvilath TJ, Srinivas M, McCarty CA, Rao GN (1999): Refractive errors in an urban population in southern india: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 2810-2818
17. Cheng D, Schmid KL, Woo GC (2007): Myopia prevalence in Chinese-Canadian children in an optometric practice. *Optom Vis Sci* 84: 21-32
18. Das A, Dutta H, Bhaduri G, DeSarkar A, Sarkar K, Bannerjee M (2007): A study on refractive errors among school children in Kolkata. *J Indian Med Assoc* 105: 169-172
19. Day SH, Norcia AM (1986): Photographic detection of amblyogenic factors. *Ophthalmology* 93: 25-28
20. Dirani M, Chamberlain M, Garoufalis P, Chen C, Guymer RH, Baird PN (2006): Refractive errors in twin studies. *Twin Res Hum Genet* 9: 566-572
21. Dollfus MA (1990): *Geschichte der Augenheilkunde*. In: Toellner R: *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Band 3, 1177-1215
22. Donahue SP, Johnson TM, Leonard-Martin TC (2000): Screening for amblyogenic factors using a volunteer lay network and the MTI photoscreener. Initial results from 15.000 preschool children in a statewide effort. *Ophthalmology* 107: 1637-1644
23. Drover JR, Kean PG, Courage ML, Adams RJ (2008): Prevalence of amblyopia and other vision disorders in young Newfoundland and Labrador children. *Can J Ophthalmol* 43: 89-94
24. Erie JC, Raecker ME, Baratz KH, Schlech CD, Robertson DM (2006): Risk of retinal detachment after cataract extraction, 1980-2004: a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 104: 167-175
25. Fan DS, Lam DS, Lau JT, Chong KS, Cheung EY, Lai RY, Chew SJ (2004): Prevalence, incidence and progression of myopia of school children in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 1071-1075
26. Feldkaemper M, Diether S, Kleine G, Schaeffel F (1999): Interactions of spatial and luminance information in the retina of chickens during myopia development. *Exp Eye Res* 68: 105-115

27. Friedburg D (1986): Strich-Skiaskopie zur objektiven Refraktionsbestimmung bei Kindern. *Z Prakt Augenheilkd* 8: 223-226
28. Fritz A (1991): Lesen im Mediumfeld. Eine Studie zur Entwicklung und zum Verhalten von Lesern in der Mediengesellschaft auf Basis von Sekundäranalysen zur Studie "Kommunikationsverhalten und Medien". Verlag Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, 10-15
29. Garoufalidis P, Chen ChY, MBBS, Dirani M (2005): Methodology and Recruitment of Proband and their Families for the Genes in Myopia (GEM) Study. *Ophthalmic Epidemiology*, 12: 383-392
30. Garner LF, Kinnear RF, McKellar M, Klinger J, Hovander MS, Grosvenor T (1988): Refraction and its components in Melanesian schoolchildren in Vanuatu. *Am J Optom Physiol Opt* 65: 182-189
31. Goss DA, Hampton MJ, Wickham MG (1988): Selected review on genetic factors in myopia. *J Am Optom Assoc* 59: 875-884
32. Gudbjartson D, Jonasson K, Frigge MAK (2000): Allegro, a new computer program for multipoint linkage analysis. *Nat Genet* 25: 12-13
33. Guggenheim JA, Pong-Wong R, Haley CS, Gazzard G, Saw SM (2007): Correlations in refractive errors between siblings in the Singapore Cohort Study of Risk Factors for Myopia. *Br J Ophthalmol* 91: 781-784
34. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D, Leske MC, Manny R, Marsh-Tootle W, Scheiman M (2003): A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1492-1500
35. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD (2001): Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 1232-1236
36. Hammond CJ, Andrew T, Mak YT, Spector TD (2004): A susceptibility locus for myopia in the normal population is linked to the PAX6 gene region on chromosome 11: a genomewide scan of dizygotic twins. *Am J Hum Genet* 75: 294-304
37. Hess RF, Schmid KL, Dumoulin SO, Field D, Brinkworts DR (2006): What image properties regulate eye growth? *Curr Biol* 16: 687-691
38. Hodi S (1994): Screening of infants for significant refractive error using videorefraction. *Ophthalmic Physiol Opt* 14: 310-313
39. Homer N, Tembe WD, Szlinger S, Redman M, Stephan DA, Pearson JV, Nelson SF, Craig D (2008): Multimarker analysis and imputation of multiple platform pooling-based genome-wide association studies. *Bioinformatics* 24:1896-1902
40. Hosaka A (1988): The growth of the eye and its components: Japanese studies. *Acta Ophthalmol* 185 (Supl.): 65-68

41. Hyams L, Safir A, Philpot J (1971): Studies in refraction. II. Bias and accuracy of retinoscopy. *Arch Ophthalmol* 85: 33-41
42. Hyams SW, Pokotilo E, Shkurko G (1977): Prevalence of refractive errors in adults over 40 years. A survey of 8102 eyes. *Br J Ophthalmol* 61: 428-432
43. Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E (2007): Prevalence of myopia in Danish conscripts. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 165-170
44. Junghans BM, Crewther SG (2003): Prevalence of myopia among primary school children in eastern Sydney. *Clin Exp Optom* 86: 339-345
45. Ibay G, Doan B, Reider L, Dana D, Schlifka M, Hu H, Holmes T, O'Neill J, Owens R, Ciner E, Bailey-Wilson JE, Stambolian D (2004): Candidate high myopia loci on chromosomes 18p and 12q do not play a major role in susceptibility to common myopia. *BMC Medical Genetics* 5: 20-30
46. Katz J, Tielsch JM, Sommer A (1997): Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 334-340
47. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Coongdon NG, O'Colmain BJ (2004): The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe and Australia. *Arch Ophthalmol* 122: 495-505
48. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Congdon NG, O'Colmain BJ (2005): The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe and Australia. *Arch Ophthalmol* 122: 495-505
49. Klein AP, Duggal P, Lee KE, Klein R, Bailey-Wilson JE, Klein BEK (2007): Confirmation of linkage to ocular refraction on chromosome 22q and identification of a novel linkage region on 1q. *Arch Ophthalmol* 125: 80-85
50. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C. (2005): Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *SCIENCE* Vol. 308 p. 385-389
51. Kleinstei RN, Jones LA, Hullett S, Kwon S, Lee RJ, Friedman NE, Manny RE, Mutti DO, Yu JA, Zadnik K (2003): Collaborative longitudinal evaluation of ethnicity and Refractive Error Study Group. *Arch Ophthalmol* 121: 1141-1147
52. Kohler M (2007): Lebenszeitprävalenz von Krankheiten des Auges (Selbsteinschätzung) in Prozent nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht, 2002/2003. Robert Koch Institut, Abteilung 2, Fachgebiet 25 "Gesundheitsmonitoring", Seestr.10, 13353 Berlin, Dokumentationsstand 16.07.2007 (Download unter www.gbe-bund.de am 25.09.2007)

53. Lachenmayr B (1998): Empfehlung zur optischen Korrektur von Refraktionsfehlern: Brille. Leitlinien vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. <http://bva-forum.de/leit/empfref.htm>, letzte Aktualisierung vom 20.12.1998
54. Lam CSY, Goldschmidt E, Edwards MH (2004): Prevalence of myopia in local and international schools in Hong Kong. *Optometry Vis Sci* 81: 317-322
55. Liang CL, Hung KS, Park N, Chan P, Juo SH (2003): Comparison of measurements of refractive errors between the hand-held Retinomax and on-table autorefractometry in cycloplegic and noncycloplegic children. *Am J Ophthalmol* 136: 1120-1128
56. Lithander J (1999): Prevalence of myopia in school children in the Sultanate of Oman: a nation-wide study of 6292 randomly selected children. *Acta Ophthalmol Scand* 77: 306-309
57. Matsumura H, Hirai H (1999): Prevalence of myopia and refractive changes in students from 3 to 17 years of age. *Surv Ophthalmol* 44 (Suppl. 1): 109-115
58. Maul E, Barroso S, Munoz SR, Sperduto RD, Ellwein LB (2000): Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. *Am J Ophthalmol* 129: 445-454
59. Methling D (1996): Bestimmen von Sehhilfen. F. Enke Verlag, Stuttgart, 2. Aufl.
60. Midelfart A, Kinge B, Midelfart S, Lydersen S (2004): Prevalence of refractive errors in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 124: 46-48
61. Morgan I, Rose K (2005): How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res* 24: 1-38
62. Naiglin I, Gazagne C, Dallongeville F, Thalamas C, Idder A, Rascol O, Malecaze F, Calvas P (2002): A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet* 39: 118-124
63. Nallasamy S, Paluru PC, Devoto M, Wasserman NF, Zhou J, Young TL (2007): Genetic linkage study of high-grade myopia in a Hutterite population from South Dakota. *Mol Vis* 13: 229-236
64. Norton N, Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ (2004): DNA pooling as a tool for large-scale association studies in complex traits. *Ann Med* 36: 146-152
65. Paluru PC, Ronan SM, Heon E (2003): New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1830-1836
66. Paluru PC, Nallasamy S, Devoto M, Rappaport EF, Young TL (2005): Identification of a novel locus on 2q for autosomal dominant high-grade myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2300-2307
67. Parssinen TO (1987): Relation between refraction, education, occupation and age among 26- and 46-year old Finns. *Am J Optom Physiol Opt* 64: 136-143

68. Passarge E (2004): Taschenatlas der Genetik. G. Thieme Verlag, Stuttgart
69. Pearson JV (2007): Identification of the Genetic Basis for Complex Disorders by Use of Pooling-Based Genomewide Single-Nucleotide–Polymorphism Association Studies. *Am J Hum Genet* 80: 126-139
70. Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR, Ellwein LB (2000): Refractive error study in children: results from Mechi Zone, Nepal. *Am J Ophthalmol* 129: 525-527
71. Presseinformation: Von Herzinfarkt und Straßenstaub. 20 Jahre Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA). GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Abt. Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Neuherberg, 26. Januar 20
72. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP (2008): Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organization* 86: 63-70
73. Richler A, Bear JC (1980): Refraction, nearwork and education. A population study in Newfoundland. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 58: 468-478
74. Rosenfield M, Abraham-Cohen JA (1999): Blur sensitivity in myopes. *Optom Vis Sci* 76: 303-307
75. Rosner M, Belkin M (1987): Intelligence, education and myopia in males. *Arch Ophthalmol* 105: 1508-1511
76. Sachsenweger M (2003): Augenheilkunde. Die Optik des Auges und ihre Störungen. Thieme Verlag, Stuttgart, 331-355
77. Safir A, Hyams L, Philpot J, Jagerman LS (1970): Studies in refraction. The precision of retinoscopy. *Arch Ophthalmol* 84: 49-61
78. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK (1996): Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev* 18: 175-187
79. Saw SM, Chua WH, Hong CY, Wu HM, Chan WY, Chia KS, Tan D (2002): Near-work in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 332-339
80. Saw SM, Tan SB, Fung D (2004): IQ and association with myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 2943-2948
81. Saw SM, Goh PP, Cheng A, Shankar A, Tan DT, Ellwein LB (2006): Ethnicity-specific prevalences of refractive errors vary in Asian children in neighbouring Malaysia and Singapore. *Br J Ophthalmol* 90: 1230-1235
82. Sawada A, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Yamamoto T (2008): Refractive errors in an elderly Japanese population: the Tajimi study. *Ophthalmology* 115: 363-370
83. Schaeffel F (2002): Das Rätsel der Myopie. Störungen in der Feinabstimmung von Länge und Brennweite des Auges. *Ophthalmologe* 99: 120-141

84. Schaeffel F (2006): Myopia: the importance of seeing fine detail. *Curr Biol* R257-R259
85. Schaeffel F, Howland HC (1995): Guest Editorial. *Vision Res* 35: 1135-1139
86. Schaeffel F, Glasser A, Howland HC (1988): Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res* 28: 639-657
87. Schaeffel F, Mathis U, Brüggemann G (2007): Noncycloplegic photorefractive screening in pre-school children with the "PowerRefractor" in a pediatric practice. *Optom Vis Sci* 84: 630-639
88. Schmid KL, Wildsoet C (1996): Effects on the compensatory response to positive and negative lenses of intermittent lens wear and ciliary nerve section in chicks. *Vision Res* 36: 1023-1036
89. Schmid KL, Brinkworth DR, Wallace KM, Hess R (2006): The effect of manipulations to target contrast on emmetropization in chick. *Vision Res* 46: 1099-1107
90. Schwartz M, Haim M, Skarsholm D (1990): X-linked myopia - Bornholm eye disease: Linkage to DNA markers on the distal part of Xp. *Clin Genet* 38: 281-286
91. Schittkowski M, Hucks-Sievers S, Krentz H, Guthoff R (2005): Messgenauigkeit des Autorefraktometers Power-Refractor in der klinischen Praxis - eine vergleichende Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222: 983-992
92. Stambolian D, Ibay G, Dana D, Reider L, Doan B, Holmes T (2004): Genomic wide linkage of familial myopia and evidence for a locus on chromosome 22. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 20-28
93. Steele G, Ireland D, Block S (2003): Cycloplegic autorefraction results in pre-school children using the Nikon Retinomax Plus and the Welch Allyn SureSight. *Optom Vis Sci* 80: 573-577
94. Steemers FJ, Chang W, Lee G, Barker DL, Shen R, Gunderson KL (2006): Whole-genome genotyping with the single-base extension assay. *Nat Methods* 3: 31-33
95. Tang WC, Yap MK, Yip SP (2008): A review of current approaches to identifying human genes involved in myopia. *Clin Exp Optom* 91: 4-22
96. Teasdale TW, Goldschmidt E (1988): Myopia and its relationship to education, intelligence and height: preliminary results from an on-going study of Danish draftees. *Acta Ophthalmol* 185 (Suppl.): 41-43
97. The Vision in Preschoolers Study Group (2005): Preschool vision screening test administered by nurse screeners compared with lay screeners in the Vision in Preschoolers Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2639-2648

98. Thorn F, Cruz AA, Machado AJ, Carvalho RA (2005): Refractive status on indigenous people in the northwestern Amazon region of Brazil. *Optom Vis Sci* 82: 267-272
99. Vogel WH, Berke A (1998): *Okuläre Pharmakologie*. F. Enke Verlag, Stuttgart
100. Wallman J (1994a): Parental history and myopia: taking the long view. *J Am Med Assoc* 272: 1255-1256
101. Wallman J (1994b): Nature and nature of myopia. *Nature* 371: 201-202
102. Wallmann J, Turkel J, Trachtman J (1978): Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. *Science* 201: 1249-1251
103. Wallman J (1990): Retinal influence on sclera underlie visual deprivation myopia. *Ciba Found Symp* 155: 126-134
104. Wang Q, Klein BEK, Klein R, Moss SE (1994): Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 4344-4347
105. Wensor M, McCarty CA, Taylor HR (1999): Prevalence and risk factors of myopia in Victoria, Australia. *Arch Ophthalmol* 117: 658-663
106. Wesemann W, Dick B (2000): Accuracy and accommodation capability of a hand-held autorefractor. *J Cataract Refract Surg* 26: 62-70
107. Wesemann W, Rassow B (1987): Automatic infrared refractors - a comparative study. *Am J Optom Physiol Opt* 64: 627-638
108. Wojciechowski R, Moy C, Ciner E, Ibay G, Reider L, Bailey-Wilson JE, Stambolian D (2006): Genomewide scan in Ashkenazi Jewish families demonstrates evidence of linkage of ocular refraction to a QTL on chromosome 1p36. *Hum Genet* 119: 389-399
109. Wong TY, Foster PJ, Hee J, Ng TP, Tielsch JM, Chew SJ, Johnson GJ, Seab SKL (2000): Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 2486-2494
110. Xu L, Li J, Cui T, Hu A, Fan G, Zhang R, Yang H, Sun B, Jonas JB (2005): Refractive error in urban and rural adult Chinese in Beijing. *Ophthalmology* 112: 1676-1683
111. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas SB (2007): High myopia and glaucoma susceptibility in the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 114: 216-220
112. Young TL, Ronan SM, Alvear AB (1998a): A second locus for familial high myopia maps to chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 63: 1419-1424
113. Young TL, Ronan SM, Drahozal LA, Wildenberg SV, Alvear AB, Oetting WS, Atwood LD, Wilkin DJ, King RA (1998b): Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. *Am J Hum Genet* 63: 109-119

114. Zadnik K, Mutti DO, Friedman NE, Adams AJ (1993): Initial cross-sectional results from the Orinda Longitudinal Study of Myopia. *Optom Vis Sci* 70: 750-758
115. Zghal M, Bouali HE, Lakhdar ZB, Hamam H (2007): The first steps for learning optics: Ibn Sahl's, Al-Haytham's and Young's work on refraction as typical examples. The Education and Training in Optics and Photonics Conference (ETOP) 2007 Proceedings, <http://spie.org/etop/2007/etop07fundamentalsII.pdf>
116. Zhang O, Guo X, Xiao X, Jia X, Li S, Hejtmancik JF (2005): A new locus for autosomal dominant high myopia maps to 4q22-q27 between D4S1578 and D4S1612. *Mol Vis* 11: 554-560
117. Zhang O, Guo X, Xiao X, Li S, Hejtmancik JF (2006): Novel locus for X linked recessive high myopia maps to Xp23q25 but outside MYP1. *J Med Genet* 43: e20

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Anselm Kampik, Ärztlicher Direktor der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, und Herrn PD Dr. Günther Rudolph, die es mir ermöglichten, eine Studie über dieses äußerst interessante Gebiet der Ophthalmologie machen zu dürfen. Die ausgezeichnete Betreuung trug wesentlich zum Gelingen meiner Doktorarbeit bei. Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Mathildenstr.8, 80336 München, Tel. 089/5160-3811, <http://www.augenklinik@med.uni-muenchen.de>

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Bettecken für seine hervorragende fachliche Unterstützung in Fragestellungen zur Genetik und zu Laborarbeiten bedanken. CAGT-Center for Applied Genotyping Munich, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, 80804 München, bettecken@mpipsykl.mpg.de, Tel. 089/30622-250, Fax 089/30622-303, <http://www.mpipsykl.mpg.de>, <http://www.cagt-munich.de>

Mein Dank gilt außerdem:

Herrn Prof. Dr. Thomas Meitinger, Helmholtz Zentrum München, Institutsleiter des Instituts für Humangenetik, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg; meitinger@helmholtz-muenchen.de, Tel. 089/ 3187-3294, Fax 089/ 3187-3297

Herrn Prof. Dr. Dr. H.- Erich Wichmann, Vorstand KORA / Direktor des Instituts für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg; wichmann@helmholtz-muenchen.de, Tel. 089/ 3187-4066, Fax 089/ 3187-3380, <http://www.helmholtz-muenchen.de/epi>

Herrn Dr. Johannes Tasser, Benjaminplatz 2, 39032 Sand in Taufers, Mühlen, Tel. 0474 / 679000, Fax 0474 / 687032

Frau Dr. Klara Dellantonio, Zentralkrankenhaus Bozen, Augenklinik, Lorenz-Böhler-Straße 5, 39100 Bozen, Tel. 0471/ 908 605/607

Frau Dr. Gertrud Eckstein, Helmholtz Zentrum München, Institut für Humangenetik, Ingolstädter Landstr.1, 85764 Neuherberg, Eckstein@gsf.de, Tel. 089/ 3187-3530, Fax 089/3187-3474

Herrn Dipl. Chem. Peter Lichtner, Helmholtz Zentrum München, Institut für Humangenetik, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, Lichtner@gsf.de, Tel. 089/ 3187-3530, Fax 089/3187-3474

Herrn Maik Ködel und Frau Sabine Damast, die mir bei den DNA-Konzentrationsbestimmungen und den Genotypisierungen geholfen haben. Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, 80804 München, Tel. 089/ 30622 250

Mein großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich in allen Phasen meines Lebens liebevoll unterstützt, und meine persönliche Entwicklung jederzeit mit hohem Einsatz gefördert haben. Durch ihren uneingeschränkten Rückhalt gaben Sie mir immer die Freiheit eigener Entscheidungen, und haben meine Ausbildungsziele in jeder Hinsicht mitgetragen.

Schließlich möchte ich mich bei Max Renner und all denjenigen bedanken, die mich in dieser Zeit stets unterstützt haben.