

Myopie-Progression: Aktueller Stand der Forschung

Michael Bärtschi, Bern

Epidemiologie

Weltweit liegt die Prävalenz der Myopie bei 10–30% in Ozeanien, Afrika und Südamerika, bei 30–40% in Europa, Australien und Nordamerika und zwischen > 50 und 97% in Asien.^{1–5} Bis 2020 erwartet die Arbeitsgruppe Myopie der Weltgesundheitsorganisation WHO weltweit eine Prävalenz von 2.6 Mrd. kurzsichtiger Menschen.⁴

Die möglichen Ursachen der progressiven Myopie scheinen nach heutigem Wissensstand multifaktoriell und zudem komplex in ihrem Zusammenspiel.^{5–7} Die wissenschaftlichen Ergebnisse dazu sind wegen dieser Komplexität inkonsistent⁸ und werden kontrovers diskutiert.^{9,10}

Hauptsächlich verantwortlich gemacht werden die Herkunft (Ethnie/Genetik^{11–14} und sozio-ökonomische Faktoren^{6,14}), die Lichtexposition (Dopa-

min,^{15–17} im Freien verbrachte Zeit^{14,18} oder Exposition bestimmter Wellenlängen^{16,19}), der refraktive Fehler (peripherer Defokus^{20,21} und Akkommodation / Konvergenz²²) und der Ausbildungsgrad.^{2,8}

In den Populärmedien wird häufig der vermehrte Gebrauch von Produkten wie Mobiltelefonen oder Computern als Myopieauslöser genannt. Dabei sollen vor allem der Anteil des kurzweiligen blauen Lichts und/oder die Nahfokussierung (Akkommodation / Konvergenz) die vermuteten Auslösekriterien der Myopisierung sein.^{22–24}

Die sekundären Pathologien aus der axialen Bulbusüberlänge betreffen vor allem die Retina (Makulopathien, periphere Degenerationen, Ablatio, choroidale Neovaskularisation, posteriores Staphylom, Sehnerv), die Katarakte und das Glaukom.²⁵ In Japan, Korea und Singapur ist die Myopie bereits zur häufigsten Erblindungsursache geworden,¹⁸ in Europa ist sie zumindest eine sehr häufige Ursache für Blindheit und Sehbehinderung.²⁵

Übersicht der aktuellen Behandlungsmethoden

Die Methoden zur Hemmung der Myopieprogression bei Kindern und Jugendlichen sind in den letzten beiden Jahren präziser, verträglicher und besser prognostizierbar geworden.^{5,10} Zu den bereits jahrelang angewandten Anwendungsmöglichkeiten (Atropin, Orthokeratologie) kommen neue Verfahren hinzu wie die spezielle Brillengläser (z. B. MyoSmart mit Defocus Incorporated Multiple Segments Technology = DIMS-Technologie), refraktive Verfahren (CXLens[®]) oder das «office-based accommodative / vergence therapy OBAVT» Visualtraining.

Klinisch erprobte und angewandte ophthalmopharmazeutische und optometrisch-kontaktologische Verfahren:

- Atropin 0.01–0.5%
- Ortho-Keratologie und Kontaktlinsen mit peripherem Defokus

In der Entwicklung/Erprobung befindliche refraktive oder visual-therapeutische Verfahren:

- Brillengläser (MyoSmart und MyoVision)
- Corneales Cross-Linking (CXLens[®])
- Visual Training (OBAV Therapy)

Untersuchungen und Entscheidungsfindung

Einer Entscheidung zur Myopiehemmung geht eine sorgfältige ophtho-medizinische und optometrische Basisuntersuchung voraus. Die allgemein klinisch anerkannte Bestimmung des effektiven Augen- und Myopiestatus beinhaltet eine umfangreiche Basisuntersuchung. Unter anderem sind dies

- eine korneale Topographie
- eine kindergerechte Skiaskopie
- eine unter Zykloplegie durchgeführte objektive Auto- oder subjektive Refraktionsbestimmung
- die Erfassung des Binokularstatus und
- eine Achsenlängenbiometrie zur längerfristigen Erfolgskontrolle.^{26–29}

Dem folgt eine ausgewogene, Evidenz-basierte Risikoanalyse und ein umfassendes Aufklärungsgespräch mit dem Kind und seinen Eltern. Nebst der aktuellen Myopie stellen insbesondere eine Zunahme des Verhältnisses des kornealen Radius zur Bulbusachsenlänge (CR/AL Ratio), die zeitliche Progression und das aktuelle Alter des Kindes wichtige Entscheidungskriterien dar.

Je jünger das Kind, je stärker die Progression und die bereits vorhandene Myopie, umso rascher und effektiver sollte die Myopiehemmung angesprochen und implementiert werden. Dabei stellt auch die rasche «Myopisierung» während des noch laufenden Emmetropisierungsprozesses bereits ein wichtiger Indikator einer Myopieprogression dar. Eine bereits einmal erreichte Myopie ist nach heutigem Wissensstand nicht reversibel,⁸ doch kann eine sich in der Progression befindliche Myopisierung effektiv gehemmt und die zukünftige, finale Myopiestärke dahingehend positiv beeinflusst werden.

Bis 2020 erwartet die Arbeitsgruppe Myopie der Weltgesundheitsorganisation WHO eine weltweite Prävalenz von mehr als 2.5 Milliarden kurzsichtiger Menschen. Die progressive Myopie ist derzeitiger Kenntnis zufolge multifaktoriell verursacht, die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Myopieprogression bleiben inkonsistent und werden kontrovers diskutiert. Die sekundären Pathologien aus der axialen Bulbusüberlänge haben sich in Japan, Korea und Singapur bereits zur häufigsten Erblindungsursache entwickelt. Die Methoden zur Hemmung der Myopieprogression bei Kindern und Jugendlichen sind in den letzten Jahren präziser, verträglicher und prognostizierbarer geworden. Neue optische Methoden wie bestimmte Brillengläser oder das refraktiv-chirurgische CXLens-Verfahren und spezifisches Akkommodations- und Vergenz-Training erweitern die bereits jahrelang erprobten klinischen Anwendungsmöglichkeiten, die in der Anwendung von Atropin, Kontaktlinsen und Lichtexposition bestehen. Ohne verstärkte Anstrengungen zur Myopieprävention werden Myopie-bedingte okuläre Sekundärerkrankungen weiterhin signifikant zunehmen.

Das Ziel der Myopiehemmung besteht darin, das Bulbuswachstum auf > 26 mm zu verhindern.²⁵

Daher sollte nebst der regulären Korrekturermittlung in Dioptrien auch regelmäßig eine Biometrie der Bulbuslänge als Indikator des potenziell pathologischen Augenwachstums erfasst werden.

Die klinische Erfahrung lehrt, dass auch bei Behandlung mit gering dosiertem Atropin die noch vorhandenen pharmazeutischen Nebenwirkungen von jungen Kindern besser akzeptiert werden als von älteren Kindern oder Jugendlichen. Dagegen eignen sich besonders ältere Kinder und Jugendliche sehr gut für eine Anpassung von Kontaktlinsen.

Die Empfehlung täglicher Lichtexposition, verbunden mit «Outdoor»-Aktivitäten, lässt sich in jedem Kindesalter und in Verbindung mit allen genannten Interventionsmethoden gut umsetzen.

Evidenz für die Wirksamkeit der Verfahren

Die Effektivität von erhöhter und verlängerter Lichtexposition zur Hemmung der Myopieprogression ist weiterhin kontrovers dokumentiert.^{10,16,18,30–32} Im Besonderen die Vitamin-D-Hypothese (Wirkung dieses Vitamins auf den Ziliarmuskel, Mutti 2011) ist wissenschaftlich nicht belegt^{33,34} und auch die Rolle von Dopamin wird nach aktuellsten Meta-Analysen kritischer hinterfragt und benötigt zusätzliche Grundlagenstudien zum besseren Verständnis der Wirkungsmechanismen.¹⁵

Exposition gegenüber Tageslicht

Wu et al. fanden 2018 immerhin eine um 25 % hemmende Wirkung der Myopisierung (0.35 vs. 0.47 dpt) durch ein extensives Outdoor-Programm mit 6–7 jährigen chinesischen Schulkindern und ein um 15 % reduziertes (Bulbus-)Achsenlängenwachstum (0.28 vs. 0.33 mm) nach einem Jahr Beobachtungszeit.¹⁸ Dabei zeigte sich deutlich, dass einzig Tageszeiten zwischen 8 Uhr morgens und 14 Uhr nachmittags eine hohe Lichtstärke von >0.4 bis 1.8 W/m²/nm aufwiesen, nicht jedoch Tageszeiten nach Schulschluss ab 16 Uhr oder morgens vor 8 Uhr.^{16,19} Xiong et al. betonten 2017, dass die Anzahl «Outdoor»-Stunden einzig bei ganz jungen, noch hyperopen, Kindern während der Emmetropisierungsphase von Bedeutung ist.^{35–37}

Sind die Kinder erst einmal myop, dann gibt es weder eine statistische, noch eine klinische positive Korrelation zwischen «time spent outdoor» und einer Hemmung der Myopieprogression.^{35,38,39}

Dies ist ein wichtiges Detail in der Patientenberatung und der Therapieprognose. Eine längere, mehrjährige Beobachtungszeit des Lichteinflusses solch kontrollierter Outdoor-Programme ist jedoch zwingend notwendig, um Evidenz-basierte Daten und klinisch relevante Langzeitprognosen zu erhalten.¹⁶ Dies gilt im Besonderen für die Evidenz, welche Anteile des Lichtes pro oder kontra einer Myopiehemmung wirksam sind.¹⁶

Violettes Licht

Torii et al. publizierten 2017, dass die myopen Augen von Kindern und Augen bei künstlich erzeugter Myopie bei Hühnern weniger Längenwachstum aufwiesen, wenn sie mehr Licht der Wellenlängen 360–400 nm (Violett-Anteil des Spektrums) ausgesetzt waren, als diejenigen, welche mit Brillengläsern oder Kontaktlinsen mit Violett-Filter ausgerüstet wurden.¹⁹ Bei Hühnern konnte die klinisch provozierte Myopisierung durch Gläser, die violette Licht durchlassen, um 70 % und das Achsenlängenwachstum um 32 % verringert werden. Bei den myopen Kindern konnten mit Brillengläsern, die violette Licht durchlassen, ebenfalls das Achsenlängenwachstum um 32 % und mit violetter Licht-durchlässigen Kontaktlinsen um 24 % geringer gehalten werden.¹⁹ Auch hier fehlen Langzeitergebnisse, und es gilt zudem vorsichtig abzuwägen, wie viel kurzweiliges Blaulicht und Ultraviolett-A-Strahlung (UV-A, der «längerwellige» UV-Anteil zwischen ca. 380 und 315 nm) positiv für die Entwicklung eines jungen Kinderauges ist und wie viel derselben Strahlung eher langfristig schadet.⁴⁰ Die Arbeiten von Torii et al. und O'Hagan et al. stehen zudem im Widerspruch zur landläufigen Meinung, dass der kurzweilige Blaulichtanteil oder eben violett-nahe Anteil von digitalen Geräten wie Computer-Monitoren, Tablets oder Mobiltelefonen eine Ursache der Myopisierung der Kinder und Jugendlichen sein soll.^{18,41} Ob der vermehrte Gebrauch digitaler Medien zu vermehrter Kurzsichtigkeit führt, wird wissenschaftlich höchst kontrovers diskutiert.^{19,42} Nicht zuletzt, weil die emittierte Lichtmenge der kritisierten Computer, Tablets und Smartphones mit 40–170

LUX⁴³ im Vergleich zur allgemein propagierten «gesunden» und myopiehemmenden Lichtmenge eines normal sonnigen Tages mit 10 000 – 100 000 LUX extrem gering ist.^{18,41} Zudem ergaben die aktuellen Untersuchungen von Palavets und Rosenfield zur 99 %-Minderung des Blaulichtanteils digitaler Endgeräte mittels Brillengläsern mit Blaulichtfilter keinerlei messbare Reduktion der «digitalen Augenbelastung».²⁴

Es gibt aktuell weder Evidenz-basierte Belege, dass Blaulicht und «digitale Augenbelastung» korrelieren,²³ noch dass damit eine Progression der Myopie beim Menschen einhergeht.¹⁹ Gut belegt ist jedoch, dass ein Blaulichtanteil in der Umgebungsbeleuchtung eine anregende, ermüdungsreduzierende, Konzentration fördernde und stimmungsaufhellende Wirkung besitzt^{44,45} (andererseits verursacht es auch Einschlafstörungen, indem es die Produktion von Melatonin hemmt).^{45–47}

Atropin

In einer Konzentration von 0.01 % wird Atropin in der Praxis in den letzten Jahren immer häufiger verwendet und weist nachweislich weniger Nebenwirkungen auf als höhere Konzentrationen.^{48–50} Mit der niedrigen Konzentration von 0.01 % geht jedoch auch eine signifikant geringere Hemmwirkung einher, verglichen mit den höheren Konzentrationen von 0.025 % und 0.05 %.^{50,51}

Kang (2018) und auch Cooper (2018) und Yam et al. sowie die aktuelle LAMP-Studie (2019) konkludieren, dass Atropin 0.01 % sowohl in ihren eigenen Studien wie auch in der viel zitierten ATOM 2 Studie von Chia et al. (2016) keine statistisch signifikante oder klinisch relevante Hemmung des Bulbuswachstums im Vergleich zum Placebo bewirkt.^{5,50,52,53} In LAMP liegt die Hemmwirkung des Augenlängenwachstums von Atropin 0.01 % bei 12 %.⁵⁰ Eine signifikante Hemmung des Augenlängenwachstums bewirken hier erst Konzentrationen von 0.025 % (30 %) und 0.05 % (51 %).⁵⁰ Einzig auf die ermittelten Dioptrienwerte wird eine klinisch relevante, dosisabhängig signifikante Hemmwirkung von 27 % (Atropin 0.01 %), 43 % (0.025 %) und 66 % (0.05 %) gegenüber Placebo gezeigt.⁵⁰ Atropin 0.01 % zeigt seine beste Wirkung bei geringer Myopie und besonders bei asiatischen Kindern, jedoch eine ge- →

ringere bis kaum vorhandene Hemmwirkung bei kaukasischen Kindern, bei vorbestehender hoher Myopie oder rascher Myopieprogression.^{51,54–56} In diesen Fällen sollte rasch zu höheren Konzentrationen gewechselt werden, sofern die daraus resultierenden Nebenwirkungen weiterhin toleriert werden.^{50,56}

Ortho-Keratologie

Klinische Studien zur Myopieprogressionshemmung mit Ortho-Keratologie (kurz Ortho-K)-Kontaktlinsen weisen nunmehr über 10–12 Jahre kontinuierliche Verlaufsergebnisse aus.^{57,58} Dabei zeigen sich signifikante Hemmwerte sowohl bei der Bulbuslänge von 54% bei geringgradiger Basismyopie von durchschnittlich -3.11 dpt und 84% bei hochgradiger Basismyopie von durchschnittlich -4.90 dpt,⁵⁹ wie auch eine signifikante Hemmung der Dioptrienwerte von 47–52%.^{57,59,60}

Damit bringen Ortho-K-Kontaktlinsen einen ähnlichen therapeutischen Nutzen wie Atropintropfen.^{5,10,61}

Hiraoka et al. dokumentierten für über Nacht getragene Ortho-K-Kontaktlinsen nach 10 Studienjahren die gleiche Sicherheit und geringe Anzahl von Komplikationen wie beim Tragen von weichen Kontaktlinsen.⁵⁷ Die Gefahr einer mikrobiellen Keratitis durch das Tragen von Ortho-K-Kontaktlinsen beträgt zwischen 7.7 und 13.9 Fälle pro 10 000 Tragejahre.⁶² Die Keratitis ist meist eine Folge der Verwendung von Leitungswasser zum Spülen der Kontaktlinsen oder war in früheren Jahren die Verwendung von ungeeigneten Kontaktlinsenmaterialien in Asien.^{60,62,63} Das potenzielle Risiko einer mikrobiellen Infektion muss sehr ernst genommen werden. Die entsprechenden Sicherheitsmassnahmen müssen geübt und bei jeder Nachkontrolle nachgefragt werden.⁶²

Das Auftreten von Folgeschäden durch Tragen von Ortho-K-Kontaktlinsen wie z. B. Endothelzellveränderungen⁶⁴ sowie Hornhauttrübungen oder -vaskularisationen⁵⁷ wurden in mehrjährigen Beobachtungsstudien widerlegt. Das Verfahren ist vollständig reversibel und nicht-invasiv. Kontaktlinsen mit peripherem Defokus sind aktuell meist weiche Kontaktlinsen, in seltenen Fällen stabile Kontaktlinsen. Die publizierte Beobachtungszeit beträgt meist zwei Jahre und zeigt bisher eine Hemmwirkung der Dioptrienwerte um 39.3% und der Bulbuslänge von 36% gegenüber einer Kontrollgruppe mit regu-

lären Einstärken-Kontaktlinsen.^{65,66} Es wurden keine gravierenden Probleme dokumentiert. Diese erstpublizierten Ergebnisse benötigen noch eine Verifizierung durch unabhängige Zweitstudien.

Eine Kombination aus niedrig dosiertem Atropin 0.01% und Ortho-K-Kontaktlinsen zeigte die bisher höchste klinisch dokumentierte Erfolgsrate aller angewandten Methoden.^{67,68} Möglicherweise nutzt diese Kombination aus pharmakologischen und optometrisch-kontaktoptischen Ansätzen die beiden bisher bekanntesten und am intensivsten erforschten Regulationsmechanismen.^{51,67} Weitere Kombinationsstudien müssen diese Ergebnisse jedoch noch bestätigen.

All diesen klinischen Studien gemeinsam ist, dass die besten Studienresultate erstens mit asiatischen und zweitens mit sehr jungen Patienten erzielt werden. Ab dem 15. bis 16. Lebensjahr reduziert sich der therapeutische Effekt aller Massnahmen meist auf einen nicht mehr signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.^{8,56,57,69,70} Stoppt man die kontaktoptische Therapie jedoch zu früh oder verwendet man eine (zu) hohe Atropinkonzentration, so tritt nach Absetzen der Therapie ein umso markanterer Rebound-Effekt auf.^{48,52,71}

Zukunftsperspektiven und neue Methoden des Myopie-managements

Die Defocus-Incorporated Multiple Segment (D.I.M.S) MyoSmart von Hoya oder die Peripher-Defokus (MyoVision) Brillengläser von Zeiss wurden 2016 und 2017 vorgestellt und sollen gemäss internen Studien eine bis zu 60%-Hemmung der Myopieprogression gezeigt haben (Daten HOYA). Die von Kanda et al. publizierte unabhängige Verifikationsstudie konnte 2018 keinen therapeutischen Effekt der MyoVision Brillengläser von Zeiss nachweisen.⁷² Eine Verifikationsstudie der MyoSmart Gläser steht noch aus. Das Verfahren Cross-Linking Lens (CX-Lens®) ist ein refraktives Verfahren des US-amerikanischen Startups TecLens. Es verwendet die Technik des kornealen Crosslinkings (CXL). CXLens bewirkt mittels einer High-Tech Aufsetzlinse mit integriertem Ultraschall und Ultraviolett-Lichtquelle eine dauerhafte, der Ortho-Keratologie ähnliche Formung bei gleichzeitiger Versteifung der Cornea. Das

korneale Epithelium wird dabei nicht eröffnet, und das Verfahren soll korneal berührungsfrei sein. Das Ziel ist die Korrektur geringgradiger Myopien bei gleichzeitiger Korrektur des peripheren Defokus. Das Verfahren ist aktuell noch in der Entwicklung; bisher sind keine verifizierten Studienresultate publiziert, und es harret noch der gesetzlichen Zulassung.

Die «office-based accommodative/vergence therapy OBAVT» (akkommodative/Vergenztherapie in der Praxis) beruht auf der Annahme, dass eine akkommodative Dysfunktion die Myopieentwicklung verstärkt. Ma et al. berichten 2019⁷³ von einem 12-wöchigen maskierten, randomisierten und Placebo-kontrollierten Visual Training bei 8–12-jährigen myopen Schülern in zwei Zentren in China und USA. Während das Training bei den chinesischen Schülern die akkommodative Fähigkeit grundsätzlich verbesserte, konnte keine statistische oder klinische Differenz zwischen der Placebo-Gruppe und der Interventionsgruppe festgestellt werden. Insbesondere die akkommodative Genauigkeit (accommodative accuracy) konnte mit dem Training nicht verbessert werden. Ebenso konnte im Rahmen der kurzen Studienzeit kein Beweis für eine positive Beeinflussung der Myopieprogression festgestellt werden.⁷³ Auch hier sind weiterführende Langzeitstudien abzuwarten.

Zusammenfassung und Diskussion

Die Myopie und ihre gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen sorgt weltweit für zunehmende Besorgnis.⁴ Auch wenn einige erprobte und effektive Methoden wie Atropin, Orthokeratologie und Kontaktlinsen mit peripherem Defokus oder erhöhte und verlängerte Lichtexposition zur effektiven Hemmung der Myopieprogression heutzutage zur Verfügung stehen, so muss man auch konstatieren, dass bis heute keine kurative Methode der Myopie existiert.^{5,10,74,75} Neue Behandlungsansätze wie spezielle Brillengläser, Cross-Linking Lens (CXLens®) und Visual-Therapien sind noch in der klinischen Erprobung und müssen ihre Effektivität erst belegen. Ohne verstärkte Anstrengungen zur Myopieprävention werden Myopie-bedingte okuläre Sekundärerkrankungen wie zum Beispiel myope choroidale

Neovaskularisation und refraktiv bedingte Sehbehinderungen weiterhin signifikant zunehmen.⁷⁶ Dabei kann bisher keine einzelne Methode für sich in Anspruch nehmen, ein «Alleinheilmittel» zu sein.^{5,9,10} doch erscheinen gerade Kombinationen aus verschiedenen Methoden die bisher besten Studienresultate zu erzielen.^{5,67} Warum sollte man auch nicht kontaktoptische oder refraktive Methoden mit einer erhöhten Lichtexposition kombinieren, oder die unterschiedlichen Wirkungsvariablen des pharmakologischen Ansatzes und der Kontaktlinsen vereinen?^{5,53,67} Keine ethisch vertretbare Lösung ist es jedoch, Eltern und Kinder nicht auf die vorhandenen Optionen hinzuweisen.^{5,25,53,76} •



Korrespondenz

Michael Bärtschi,
PhD (Biomedicine),
M. med. Educ.,
MSc. Optom., FAAO

Eyeness AG, Hirschengraben 11, 3011 Bern
mbaertschi@eyeness.ch

Referenzen

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42.
- Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5579-83.
- Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1489-97.
- WHO WHO, Institute BH. The impact of myopia and high myopia: Department for Management of NCDs, Disability, Violence and Injury Prevention (NVI); 2017. 1-31 p.
- Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2018;44(4):231-47.
- Myrowitz EH. Juvenile myopia progression, risk factors and interventions. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(3):293-7.
- Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progress Ret Eye Res* 2012;31(6):622-60.
- Rose KA, French AN, Morgan IG. Environmental Factors and Myopia: Paradoxes and Prospects for Prevention. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(6):403-10.
- Chassine T, Villain M, Hamel CP, Daien V. How can we prevent myopia progression? *Eur J Ophthalmol* 2015;25:280-5.
- Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy Comparison of Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(4):697-708.
- Morgan IG, Rose KA. Myopia: is the nature-nurture debate finally over? *Clinical & experimental optometry* : J Austral Optometrical Assoc 2019;102(1):3-17.
- Guggenheim JA, Ghorbani Mojarad N, Williams C, Flitcroft DI. Genetic prediction of myopia: prospects and challenges. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017;37(5):549-56.
- Li J, Zhang Q. Insight into the molecular genetics of myopia. *Mol Vis* 2017;23:1048-80.
- Wu X, Gao G, Jin J, et al. Housing type and myopia: the mediating role of parental myopia. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):151.
- Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, Qu J. Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges. *Prog Ret Eye Res* 2017;61:60-71.
- Jiang X, Kurihara T, Torii H, Tsubota K. Progress and Control of Myopia by Light Environments. *Eye Contact Lens* 2018;44(5):273-8.
- Cohen Y, Peleg E, Belkin M, et al. Ambient illuminance, retinal dopamine release and refractive development in chicks. *Exp Eye Res* 2012;103:33-40.
- Wu PC, Chen CT, Lin KK, et al. Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-Based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology* 2018;125(8):1239-50.
- Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine* 2017;15:210-9.
- Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J, Arumugam B. Effects of local myopic defocus on refractive development in monkeys. *Optom Vis Sci* 2013;90(11):1176-86.
- Tarutta EP, Iomdina EN, Kvaratskheliya NG, et al. [Peripheral refraction: cause or effect of refraction development?]. *Vestnik oftalmologii* 2017;133(1):70-4.
- Ming-Leung Ma M, Shi J, Dip N, et al. Effect of Vision Therapy on Accommodative Lag in Myopic Children: A randomized clinical trial. *Optom Vis Sci* 2018;00(00):1-10.
- Lawrenson JG, Hull CC, Downie LE. The effect of blue-light blocking spectacle lenses on visual performance, macular health and the sleep-wake cycle: a systematic review of the literature. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37(6):644-54.
- Palavets T, Rosenfield M. Blue-blocking Filters and Digital Eyestrain. *Optom Vis Sci* 2019;96(1):48-54.
- Ziemssen F, Lagreze WA, Voykov B. Sekundärerkrankungen bei hoher Myopie. *Ophthalmologie* 2016;DOI 10.1007/online.
- Rotsos T, Grigoriou D, Kokkolaki A, Manios N. A comparison of manifest refractions, cycloplegic refractions and retinoscopy on the RMA-3000 autorefractometer in children aged 3 to 15 years. *Clin Ophthalmol* 2009;3:429-31.
- Ojaimi E, Rose KA, Smith W, et al. Methods for a population-based study of myopia and other eye conditions in school children: the Sydney Myopia Study. *Ophthalmol Epidemiol* 2005;12(1):59-69.
- Saw SM, Chua WH, Gazzard G, et al. Eye growth changes in myopic children in Singapore. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1489-94.
- Scheiman et al. Longitudinal changes in corneal curvature and its relationship to axial length in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) cohort. *J Optometry* 2016 Jan-Mar; 9(1): 13-21.
- Hobday R. Myopia and daylight in schools: a neglected aspect of public health? *Perspect Public Health* 2016;136(1):50-5.
- Hoel DG, Berwick M, de Grujijl FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol* 2016;8(1):e1248325.
- Chen S, Zhi Z, Ruan Q, et al. Bright Light Suppresses Form-Deprivation Myopia Development With Activation of Dopamine D1 Receptor Signaling in the ON Pathway in Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2306-16.
- Pan CW, Qian DJ, Saw SM. Time outdoors, blood vitamin D status and myopia: a review. *Photochem Photobiol Sci* 2016;16(3):426-432.
- Williams KM, Bentham GC, Young JS, et al. Association Between Myopia, Ultraviolet B Radiation Exposure, Serum Vitamin D Concentrations, and Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolic Pathways in a Multicountry European Study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(1):47-53.
- Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol* 2017;95(6):551-66.
- French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res* 2013;114:58-68.
- French AN, Morgan IG, Mitchell P, Rose KA. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney adolescent vascular and eye study. *Ophthalmology* 2013;120(10):2100-8.
- Li SM, Li H, Li SY, et al. Time Outdoors and Myopia Progression Over 2 Years in Chinese Children: The Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4734-40.
- Jones-Jordan LA, Mitchell GL, Cotter SA, et al. Visual activity before and after the onset of juvenile myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1841-50.
- Ratnayake K, Payton JL, Lakmal OH, Karunaratne A. Blue light excited retinal intercepts cellular signaling. *Sci Rep* 2018;8(1):10207.
- O'Hagan JB, Khazova M, Price LL. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye (Lond)*. 2016;30(2):230-3.
- Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, et al. Violet Light Transmission is Related to Myopia Progression in Adult High Myopia. *Sci Rep* 2017;7(1):14523.
- Gringras P, Middleton B, Skene DJ, Revell VL. Bigger, Brighter, Bluer-Better? Current Light-Emitting Devices-Adverse Sleep Properties and Preventative Strategies. *Front Public Health*. 2015;3:233.
- Viola AU, James LM, Schlagen LJ, Dijk DJ. Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scand J Work Environ Health*. 2008;34(4):297-306.
- Cajochen C, Munch M, Kobialka S, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1311-6.

46. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4502-5.
47. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112(4):1232-7.
48. Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2): 451-7.e1.
49. Polling JR, Kok RG, Tideman JW, et al. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye (Lond)*. 2016;30(7):998-1004.
50. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology* 2019;126(1):113-24.
51. Wu PC, Chuang MN, Choi J, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (Lond)*. 2019 Jan;33(1):3-13.
52. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology* 2016;123(2):391-9.
53. Kang P. Optical and pharmacological strategies of myopia control. *Clinical & experimental optometry: J Austral Optometrical Assoc* 2018;101(3):321-32.
54. Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *J Ocul Pharmacol Therap* 2015;31(9):541-5.
55. Li SM, Wu SS, Kang MT, et al. Atropine slows myopia progression more in Asian than white children by meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2014;91(3):342-50.
56. Loh KL, Lu Q, Tan D, Chia A. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for myopia study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):945-9.
57. Hiraoka T, Sekine Y, Okamoto F, et al. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018;38(3):281-9.
58. Lee YC, Wang JH, Chiu CJ. Effect of Orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC ophthalmology*. 2017;17(1):243.
59. Zhang Y, Chen Y. Effect of Orthokeratology on Axial Length Elongation in Anisomyopic Children. *Optom Vis Sci* 2019 Jan;96(1):43-47
60. Lipson MJ, Brooks MM, Koffler BH. The Role of Orthokeratology in Myopia Control: A Review. *Eye Contact Lens*. 2018;44(4):224-30.
61. Lin HJ, Wan L, Tsai FJ, et al. Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia. *BMC Ophthalmol* 2014;14:40.
62. Bullimore MA, Sinnott LT, Jones-Jordan LA. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optom Vis Sci* 2013;90(9):937-44.
63. Cheung S.W. et Cho P. Does a two-year period of orthokeratology lead to changes in the endothelial morphology of children? *Cont Lens Anterior Eye*. 2018 Apr;41(2):214-218. doi: 10.1016/j.clae.2017.10.006. Epub 2017 Oct 10.
64. Liu YM, Xie P. The Safety of Orthokeratology-A Systematic Review. *Eye Contact Lens* 2016;42(1):35-42.
65. Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(5):1011-21.
66. Turnbull PR, Munro OJ, Phillips JR. Contact lens methods for clinical myopia control. *Optom Vis Sci* 2016;93(9):1120-6.
67. Wan L, Wei CC, Chen CS, et al. The Synergistic Effects of Orthokeratology and Atropine in Slowing the Progression of Myopia. *J Clin Med* 2018;7(9).
68. Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, et al. Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(5):544-53.
69. Li SM, Kang MT, Wu SS, et al. Efficacy, Safety and acceptability of orthokeratology on slowing axial elongation in myopic children by meta-analysis. *Current eye research*. 2016;41(5):600-8.
70. Hou W, Norton TT, Hyman L, et al. Axial Elongation in Myopic Children and its Association With Myopia Progression in the Correction of Myopia Evaluation Trial. *Eye Contact Lens* 2018;44(4):248-59.
71. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Ant Eye* 2017;40(2): 82-7.
72. Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62(5):537-43.
73. Ma MM, Shi J, Li N, et al. Effect of Vision Therapy on Accommodative Lag in Myopic Children: A Randomized Clinical Trial. *Optom Vis Sci*.2019;96(1):17-26.
74. Mak CY, Yam JC, Chen LJ, et al. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review. *Hong Kong Med J* 2018 Dec;24(6):602-609.
75. Morgan IG, He M, Rose KA. Epidemic of pathologic myopia. What Can Laboratory Studies and Epidemiology Tell Us? *Retina* 2017 May;37(5):989-997.
76. Fricke TR, Jong M, Naidoo KS, et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br J Ophthalmol* 2018;102(7):855-62.