

Die Welt der Opsine

Peter Heilig

Opsine, eine Gruppe lichtempfindlicher Proteine in den Photorezeptoren der Netzhaut, sind von großer Bedeutung für das Wachstum der Augen.

Opsine, wie zum Beispiel das Melanopsin „intrinsisch photosensible retinaler Ganglienzellen“ (ipRGC), besonders das der M1-Variante mit dem höchsten Melanopsin-Anteil innerhalb der ipRGC-Gruppe, spielen eine entscheidende Rolle für das normale Augenwachstum. Ein experimentelles Ausschalten der ipRGCs (M1 cell ablation) führt zur Myopisierung durch Zunahme von Bulbus-Achsenlängen und vice versa bewirkt eine Aktivierung dieses Opsins eine hyperope Tendenz. Ein Melanopsinmangel verursacht Dysfunktionen der retinalen „clock genes“, jedoch nicht nur dieser ...



Die Maus als Studienobjekt

Illustration: P. Heilig

Erstmals bei der Maus beschrieben

„Opsin 3 (OPN3) ist unerlässlich für eine emmetrope refraktive Entwicklung.“ Es wurde erstmals im Jahr 1999 im Kortex, im Striatum, Cerebellum und im lateralen Thalamus der Maus beschrieben. Die-

ses blau-sensitive Panopsin oder Encephalopsin ist das unter den Säugetieren am weitesten verbreitete Opsin. Es findet sich in der Plazenta, der Leber und der Niere, (non-retinal domain of expression), im Hypothalamus, in den periventriculären Nuclei, im N. Opticus, N. Trigemimus, im Ziliarkörper, in retinalen Ganglienzellen und Müllerzellen (MC ~488 nm). Diese zahllosen Lokalisationen von OPN3 weisen auf seine Bedeutung hin.

Der Verlust von Opsin 4 (OPN4, ~480 nm), ebenfalls aus der Familie der ipRGC, führt zu „early myopia“ und „late hyperopia“. Sie wirken, gemeinsam mit der Mikroglia – der Müllerschen Stützzelle – geradezu wie Weichensteller in Schaltkreisen. Vaskuläre Beeinflussungen und Interaktionen mit den zirkadianen Rhythmen (auch ohne SCN-Beteiligungen) und letztendlich Myopisierungen durch beeinträchtigten Dopaminstoffwechsel gehen jedenfalls auf sein Konto.

Opsin 5, violett-sensitiv (~380 nm) wurde in Retina, Kornea, Dermis, ZNS und Hoden nachgewiesen. Es reguliert die perinatale Gefäßentwicklung, beeinflusst aber auch die Biorhythmen der „clock-genes“ von Retina, Kornea und Dermis, ebenso unabhängig von SCN-Aktivitäten.

Eine akkommodative Instabilität wäre zwar ein wertvoller Hinweis auf sich möglicherweise anbahnende myopische Tendenzen, doch ein EBM-Kausalzusammenhang lässt sich nicht mit Sicherheit beweisen.

Der Einfluss hellen kurzweilig dominierten Lichtes beeinflusst zwar, wie experimentell demonstriert, die retinale Dopaminproduktion samt Aderhautdicke mit Achsenlängen-Abnahme; dies wirkt sich zwar positiv auf emmetrope Bulbus-Innenabmessungen aus („innere lichte Weite“ – aus der Technik), ist aber bedauerlicherweise nicht von Dauer („disappointingly small and temporary effects on deprivation myopia“ und: „transient nature of the effects of atropine on the choroid“). Auch der seltsame Vorschlag, mehr Violett und Ultraviolett dem Kunstlicht beizumischen, führte sich ad absurdum – eo ipso.

Bleibende Einflüsse auf Hornhautkrümmung, Linsendicke und Vorderkammertiefe sowie auf sklerale Wachstumsfaktoren wären von entscheidender Bedeutung. Die Suche nach dem wahren Schuldigen in diesem „Myopie-Krimi“ läuft noch. Die Opsine, offenbar längere Zeit mehr oder weniger übersehen, gehören jedenfalls zum Kreis der üblichen Verdächtigen.

Bemerkenswert ist das asymmetrische Bulbus-Wachstum nach experimentellen asymmetrischen Stimulationen. Auch nach Sehnerv-Durchtrennung lässt sich dieses außerordentliche Phänomen beobachten, als deutlicher Hinweis auf die dominierende Rolle der Retina und ihrer Opsine. Trotz nachgewiesener regredierender Fasern (N. Opticus) haben die zentralen „Top-down“-Faktoren einen geringeren Einfluss auf das Bulbus-Längenwachstum als die retinalen.

Zu den Risikofaktoren Fehlernährung, Bewegungsmangel, Tageslichtmangel etc. gesellt sich die Genetik, implizit und a priori. Vielleicht lässt sich eines der fehlenden Steinechen des unvollständigen Gesamtmosaikes Myopie entdecken – in den „novel mutations der x-linked early onset high myopia“ und ihren „toxic truncated proteins“ – in den betroffenen drei Genen. Die Carrier-Symptomatik war von jeher aufschluss- bis lehrreich, elektrophysiologische Auffälligkeiten inklusive.

Das Rhodopsin (~500 nm) kann nicht exkulpiert werden in dieser Causa: experimentelle Myopie sowie stationäre Nachtblindheit (Schubert Bornschein z. B.), Retinitis pigmentosa, Genetik und Mutationen sind einige Kapitel, die noch einmal aufzuschlagen wären in diesem Zusammenhang. Epilog: Opsine wären bitte „im Auge zu behalten“.

Schlüsselwörter:

Opsin – ipRGC – Bulbuswachstum – Myopie

Literatur:

1. Schubert G, Bornschein H (1952) Beitrag zur Analyse des menschi-

- chen Elektroretinogramms. *Ophthalmologica* 123, 396–413.
2. Linne Cet al (2023) Encephalopsin (OPN3) is required for normal refractive development and the GO/GROW response to induced myopia. *Mol Vis.* 14; 29:39–57.
3. Chakraborty R et al (2022) Melanopsin modulates refractive development and myopia. *Exp Eye Res*; 214: 108866.
4. Li L et al (2023) Circadian rhythm, ipRGCs, and dopamine signalling in myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Oct. 21
5. Liu AL et al (2022) The role of ipRGCs in ocular growth and myopia development. *Sci Adv.* 10;8(23): eabm 9027
6. Ye M et al (2023) Mutational investigation of 17 causative genes in a cohort of 113 families with non-syndromic early-onset high myopia in northwestern China. *Mol Genet Genomics*;298(3):669–682.
7. Gu L et al (2023) The causal mutation in ARR3 gene for high myopia and progressive color vision defect. *Sci Rep*;13(1):8986.
8. Schaeffel F et al (2016) Myopia and outdoor exposure. *Invest Ophthalmol Visual Science*; 57, 4790.
9. Schaeffel F et al (2017) 3rd. Inhibiting Myopia by (Nearly) Invisible Light? *EBioMedicine*;16:27–28.
10. Mathis U et al (2023) Studies on the interactions of retinal dopamine with choroidal thickness in the chicken. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 261(2): 409–425.
11. Langaas T et al (2012) Accommodative instability: relationship to progression of early onset myopia. *Clin Exp Optom*;95(2):153–9.

12. Hu M et al (2008) Expression of rhodopsin for experimental myopia of form-deprivation and defocus in guinea pig. *Yan Ke Xue Bao*;24(1):1–5.
13. Marchese NA et al (2022) The Intrinsic Blue Light Responses of Avian Müller Glial Cells Imply Calcium Release from Internal Stores. *ASN Neuro*; 14:17590914221076698.
14. Heilig P (2018) Myopie und die Müller'sche Stützzelle. *Concept Ophthalmologie* 6/2018, 30–31
15. Heilig P (2019) MRGC, eine retinale Schlüssel-Zelle; *Concept Ophthalmologie* 6/2019, 23–24

Interessenkonflikt:

Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Heilig
Augenheilkunde und Optometrie
Nussberggasse 11c
A-1190 Wien / Österreich
peter.heilig@univie.ac.at

Univ.-Prof. Dr.
med. Peter
Heilig

