

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation

Dr. med. Thomas Kaercher
 VNR: 2760512016151150020
 Erstellungsdatum: 01.03.2016
 Gültigkeitsdauer: 26.04.2016–25.07.2017

3 CME-PUNKTE
 Zertifiziert durch
 die Ärztekammer
 Nordrhein

1 Einleitung

Das Trockene Auge – Keratoconjunctivitis sicca – ist eine häufige und ernsthafte Erkrankung, bei der unterschiedliche Strukturen des Auges betroffen sein können. Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung, die mit erheblichen Symptomen und, insbesondere bei schweren Fällen, mit schwerwiegenden Schädigungen des Auges einhergehen kann. Diagnose und Behandlung des Trockenen Auges sind auch für Augenspezialisten häufig alles andere als trivial. Das liegt einerseits an der Komplexität der Erkrankung, die viele verschiedene Ursachen haben kann, andererseits wird die Diagnosestellung dadurch erschwert, dass subjektive Beschwerden und objektive klinische Zeichen oft nicht miteinander korrelieren.

Diese Fortbildung soll den Wissensstand der Teilnehmer in den Bereichen Diagnostik und Klassifikation des Trockenen Auges festigen und vertiefen. Sie ist der erste Teil einer insgesamt zweiteiligen CME-Reihe zum Trockenen Auge. Teil 2 wird verschiedene Therapieoptionen vorstellen und erläutern.

2 Das Trockene Auge – Definition

Während der letzten 20 Jahre sind verschiedene Definitionen des Trockenen Auges postuliert, überprüft und mehrfach erneuert worden. Die aktuelle Definition wurde im Jahr 2007 durch den Unterausschuss für Definition und Klassifikation des International Dry Eye WorkShop (DEWS) erarbeitet. Ziel des DEWS-Ausschusses war die Entwicklung einer zeitgemäßen Definition des Trockenen Auges, die aktuelle klinische und grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse berücksichtigt und widerspiegelt.¹

Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen, Sehstörungen und Träneninstabilität mit möglicher Beschädigung der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet.

Abb. 1: Trockenes Auge



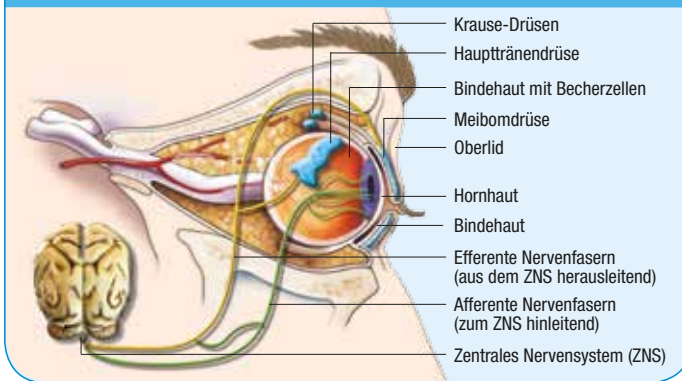
Die aktualisierte Definition unterscheidet sich von der vorhergehenden insbesondere dadurch, dass sie eine Auswirkung auf die Sehleistung, die Hyperosmolarität des Tränenfilms und inflammatorische Prozesse explizit berücksichtigt.¹

Das Trockene Auge gilt als Störung der Tränenfunktionseinheit.¹ Diese besteht aus der Augenoberfläche (Konjunktiva und Kornea), den Tränenrüsen (Haupttränenrüse, Meibomdrüsen), den Lidern und der dazwischen geschalteten sensorischen und motorischen Innervation.^{1,2,3}

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Abb. 2: Aufbau der Tränenfunktionseinheit



Das fein abgestimmte Regelsystem dieser Funktionseinheit reagiert auf externe, endokrinologische und kortikale Einflüsse.¹ Kommt es zu einer Erkrankung oder Beschädigung einer der Einzelkomponenten, kann dies zur Destabilisierung des Tränenfilms und in der Folge zu Erkrankungen der Augenoberfläche führen, die ein Trockenes Auge entstehen lassen.¹ Ursachen für eine Tränenfilminstabilität sind z. B.: eine verminderte Tränensekretion, eine verzögerte Clearance und eine veränderte Tränenzusammensetzung¹. Insbesondere die veränderte Tränenzusammensetzung bzw. die erhöhte Osmolarität gilt als ein wichtiger pathogenetischer

Faktor⁴ und wurde deshalb bei der Neudefinition des Trockenen Auges in den Wortlaut integriert.¹ Die Entzündung der Augenoberfläche ist ebenfalls ein das Krankheitsbild bestimmendes Element.¹ Die Hyperosmolarität des Tränenfilms löst eine Kaskade entzündlicher Ereignisse in den Oberflächenzellen von Hornhaut und Bindehaut aus, in deren Verlauf u. a. inflammatorische Zytokine gebildet werden.⁴

3 Epidemiologische Daten

Weltweit leiden zwischen 5 % und 34 % der Menschen am Trockenen Auge.² Die große Differenz der verschiedenen Prävalenzangaben ergibt sich vor allem aufgrund unterschiedlicher Untersuchungskollektive sowie geografischer und methodischer Unterschiede zwischen den jeweiligen Studien.² Aktuelle Daten zur Prävalenz in Deutschland liegen derzeit nicht vor.² Nach Angaben des BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.) hat etwa ein Fünftel der Menschen, die einen Augenarzt aufsuchen, trockene Augen.⁵ Je nach Altersstufe sind 2–28 % der Bevölkerung betroffen, Frauen häufiger als Männer,⁶ ältere Menschen häufiger als junge.^{2,6} In Deutschland leiden schätzungsweise bis zu 15 Millionen Menschen am Trockenen Auge und assoziierten Symptomen.⁷ Genaue epidemiologische Zahlen sind schwierig zu ermitteln, denn viele Patienten greifen zur Selbstmedikation ohne augenärztliche Kontrolle.

Die Symptome bei Trockenem Auge verursachen einen großen Leidensdruck bei Betroffenen. 60 % der Patienten mit Trockenem Auge erleiden eine erhebliche Minderung der Lebensqualität, 38 % klagen über eine Beeinträchtigung der Arbeitseffizienz.² Darüber hinaus ergab eine Untersuchung eine signifikante Assoziation der Erkrankung mit Angststörungen und Depressionen. Bei 13,7 % der Patienten fand sich eine manifeste Depression, während dies bei 8,6 % der Kontrollgruppe der Fall war.²

Zusätzlich zur individuellen Belastung der Patienten ergeben sich aus der Erkrankung erhebliche Kosten – sowohl für Betroffene, die einen Teil der Behandlung selbst finanzieren müssen, als auch für das Gesundheitssystem. In einer amerikanischen Studie wurde errechnet, dass sich die jährlichen Behandlungskosten pro Patient mit Trockenem Auge auf durchschnittlich 783 US-Dollar belaufen.⁸ Unter Berücksichtigung der nationalen Prävalenz entspricht das einer Belastung des US-Gesundheitssystems von 3,84 Milliarden US-Dollar.⁸ Lässt man neben den direkten auch die indirekten Kosten (Produktivitätsverlust, Krankheitstage) in diese Berechnung einfließen, erhöhen sich die Ausgaben auf 11.302 US-Dollar pro Patient und 55,4 Milliarden US-Dollar gesellschaftliche Kosten.⁸

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



4 Risikofaktoren für das Trockene Auge

Die Ursachen und Mechanismen, die bei der Entstehung des Trockenen Auges eine Rolle spielen können sind äußerst vielfältig. Entsprechend gibt es eine Vielzahl verschiedener Risikofaktoren, die die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Im Folgenden werden Risikofaktoren mit hohem Evidenzgrad erläutert.

Alter:^{1,2,9}

Der Alterungsprozess geht mit physiologischen Veränderungen einher, die die Entstehung eines Trockenen Auges begünstigen könnten. So vermindert sich z. B. die Anzahl funktionstüchtiger Meibomdrüsen im Laufe des Lebens erheblich. Auch der im Alter sinkende Androgenspiegel gilt als eine wesentliche Ursache für Funktionsstörungen okulärer Drüsen. Ob allein zunehmendes Alter tatsächlich auch bestimmte Parameter der

Tab. 1: Risikofaktoren für das Trockene Auge (hoher Evidenzgrad)²

- Alter
- Weibliches Geschlecht
- Androgeninsuffizienz
- Vitamin-A-Mangel
- Einnahme von Antihistaminika
- Refraktive Chirurgie der Hornhaut
- Hämatopoetische Stammzelltransplantation
- Bestrahlung
- Hepatitis C
- Kollagenosen

Tränendynamik negativ beeinflusst, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Während manche Studien signifikante altersbezogene Korrelationen für Tränenverdunstung, Tränenvolumen, Tränenfluss und Osmolarität zeigen, konnten diese Ergebnisse in anderen Studien nicht bestätigt werden. Es gilt jedoch als nachgewiesen, dass mit zunehmendem Alter ein Anstieg der Duktuspathologie auftritt (z. B. periduktale Fibrose, interazinäre Fibrose, azinäre Zellatrophie, etc.). Die im Zuge dieser Veränderungen auftretende Verschlusswirkung könnte eine Tränendrüsendifunktion begünstigen oder sogar fördern.

Weibliches Geschlecht:^{1,2,9}

Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Ursachen hierfür werden im Hormonhaushalt vermutet. So könnten z. B. Hormonschwankungen während des Zyklus oder nach der Menopause, der Einsatz oraler Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie eine Rolle hierbei spielen. Darüber hinaus ist die Tendenz zur Symptombereitschaft bei Frauen generell höher als bei Männern und zumindest in Mitteleuropa suchen deutlich mehr Frauen als Männer augenärztliche Praxen auf, um eine entsprechende Diagnostik einzuleiten.

Postmenopausale Östrogen- und Androgeninsuffizienz:¹

Sexualhormone spielen bei der Entstehung des Trockenen Auges eine wichtige Rolle. Grundsätzlich gilt, dass hohe Östrogenkonzentrationen und geringe Androgenkonzentrationen Risikofaktoren für ein Trockenes Auge darstellen. Entsprechend gehört somit die Sexualhormontherapie bei Frauen zu den wichtigen Risikofaktoren beim Trockenen Auge.

Die Funktion der Tränen- und Meibomdrüsen wird durch Androgene gefördert. Kommt es zu einem Androgenmangel, begünstigt dies die Entstehung eines Trockenen Auges. Auch bei der Behandlung mit Antiandrogenen, z. B. beim Prostatakarzinom, und bei Frauen mit vollständigem Androgen-Unempfindlichkeitssyndrom kann es vermehrt zu einem Trockenen Auge kommen.

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Vitamin-A-Mangel:¹

Vitamin A wird für die Entwicklung der Becherzellen in Schleimhäuten und die Expression von Glykokalyx-Muzin, also die Muzinproduktion, benötigt. Diese Prozesse sind bei Vitamin-A-Mangel gestört und es kommt zu einem instabilen Tränenfilm mit frühzeitigem Tränenfilmaufriss. Ein Mangel an Vitamin A kann außerdem zu einer azinären Tränendrüsen-schädigung führen, in deren Folge ein Tränenflüssigkeitsmangel entstehen kann.

Einnahme von Antihistaminika:¹

Für verschiedene systemisch wirksame Medikamente konnte eine Assoziation mit dem Trockenen Auge nachgewiesen werden. Für die Einnahme von Antihistaminika gilt dieser Zusammenhang als sicher. Als Mechanismus wird eine verringerte Tränendrüsen-sekretion angenommen.

Refraktive Chirurgie der Hornhaut:¹

Insbesondere im Wachzustand spielt der sensorische Trigeminusinput von den Tränennasewegen und dem Auge kom-mend eine wesentliche Rolle für die Tränensekretion. Bei freiliegender Augenoberfläche liegt ein gesteigerter reflexsenso-rischer Antrieb vor. Kommt es zu einem sensorischen Verlust in den Augen, so wie es infolge eines refraktiven Eingriffes an der Hornhaut der Fall ist, wird dieser sensorische Antrieb vermindert. Die Folgen sind eine Verringerung der reflexindu-zierten Tränensekretion und eine geringere Lidschlagrate, die zu einer erhöhten Verdunstung führt. Diese beiden Mecha-nismen begünstigen die Entstehung eines Trockenen Auges.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation:¹

Die Graft-Versus-Host-Reaktion ist eine zytotoxische Reaktion, die infolge einer hämatopoetischen Stammzelltransplanta-tion auftreten kann. Ein Trockenes Auge ist eine häufige Komplikation dieser Reaktion. Als Ursache wird eine Tränendrüsen-fibrose angenommen, die aufgrund einer Kolokalisierung periduktaler T-Lymphozyten mit antigenrepräsentierenden Fibroblasten entsteht.

Bestrahlung:¹⁰

Für Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung eine Strahlentherapie in Augennähe erhalten, ist die durch die Bestrah-lung verursachte Schädigung der Tränendrüse ein ernstzunehmendes klinisches Problem. Die Bestrahlung führt zu Dege-neration, Nekrose und Apoptose der Tränendrüsenzellen. Hierdurch wird die Tränensekretion vermindert und ein Trock-nes Auge entsteht. Darüber hinaus induziert das beschädigte Drüsengewebe die Produktion von Entzündungsmediatoren. Die entzündlichen Prozesse führen zu einer weiteren Verschärfung der Situation.

Hepatitis C:^{11,12}

Beim Sjögren-Syndrom werden die Tränen- und Speicheldrüsen durch einen autoimmunen Prozess angegriffen. Während es sich beim primären Sjögren-Syndrom um eine Erkrankung unbestimmter Ursache handelt, liegt beim sekundären Sjög-ren-Syndrom eine Assoziation zu anderen Erkrankungen vor. Virusinfektionen gelten als eine mögliche Ursache für die Entstehung systemischer Autoimmunerkrankungen. Das Hepatitis-C-Virus gehört zu den Viren, die am häufigsten im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen, u. a. auch dem Sjögren-Syndrom, nachgewiesen werden.

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Kollagenosen:^{13,14}

Kollagenosen sind Autoimmunerkrankungen des Bindegewebes. Es handelt sich um systemische Erkrankungen, die mit einer Dysregulation des Immunsystems einhergehen und durch eine Degeneration des Bindegewebes gekennzeichnet sind. Kollagenosen sind nicht organspezifisch, meist sind mehrere Organe gleichzeitig betroffen. Mögliche Krankheitsbilder infolge einer Kollagenose sind das primäre Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus erythematoses.

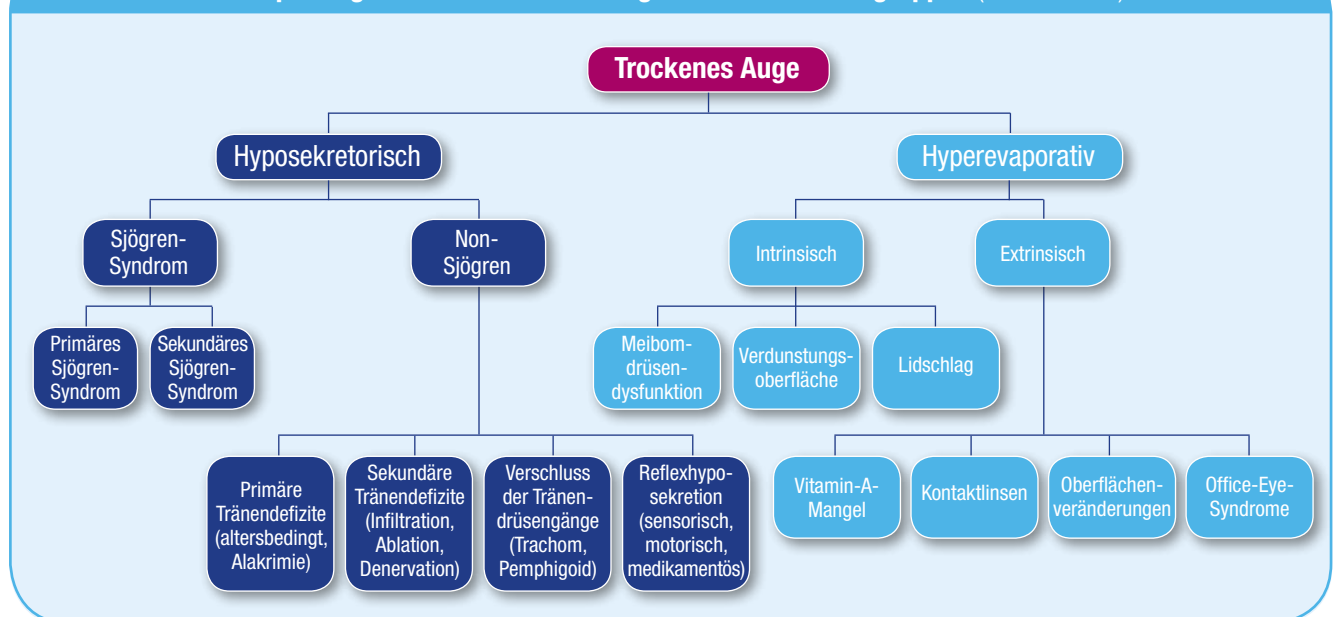
5 Klassifikation des Trockenen Auges

Es werden zwei Hauptkategorien des Trockenen Auges unterschieden:^{1,9}

1. Die hyposekretorische Keratokonjunktivitis sicca
2. Die hyperevaporative Keratokonjunktivitis sicca

Diese beiden Hauptkategorien sowie deren Untergruppen sind in Abb. 3 dargestellt

Abb. 3: Die zwei Hauptkategorien des Trockenen Auges und deren Untergruppen (mod. nach 1)



5.1 Hyposekretorische Keratokonjunktivitis

Das hyposekretorische Trockene Auge ist charakterisiert durch einen Tränenflüssigkeitsmangel, also durch eine verminderte oder ausbleibende Tränensekretion.¹ Der wässrige Anteil ist der Hauptbestandteil der Tränenflüssigkeit. Er enthält verschiedene gelöste Proteine und Peptide und überzieht die Augenoberfläche mit einem homogenen Film.⁹ Bei einer Zerstörung oder Dysfunktion der azinösen Tränendrüse ist die Augentrockenheit die Folge einer verringerten Tränendrüsensekretion und der damit einhergehenden Abnahme des Tränenvolumens.¹ Bedingt durch den Volumenmangel kann es zu Aufbrüchen des homogenen Tränenfilms kommen.⁹

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Darüber hinaus entsteht eine Tränenfilmhyperosmolarität, indem ein vermindertes Tränenvolumen einer normalen Verdunstungsrate unterliegt. Die Hyperosmolarität des Tränenfilms entzieht den Epithelzellen der Augenoberfläche Flüssigkeit. Dies erzeugt eine Kette von Entzündungsereignissen, in deren Verlauf verschiedene pro-entzündliche Zytokine und Matrix-Metalloproteinasen entstehen.¹ Eine Tränendrüsendifunktion kann aber auch durch eine Entzündung der Tränendrüse selbst hervorgerufen werden. In diesem Fall gelangen die Entzündungsmediatoren vermutlich von der Drüse über die Tränen an die Augenoberfläche.¹ Werden also im Zuge einer Analyse diese Mediatoren in der Tränenflüssigkeit gefunden, kann in der Regel nicht unterschieden werden, ob sie ursprünglich aus der Tränendrüse oder von der Augenoberfläche stammen.¹

Ein wichtiger Bestandteil der Tränenflüssigkeit sind die Muzine. Sie haben eine wesentliche Bedeutung für die Rheologie sowie die Verankerung der Träne an der Glykokalyx und sind darüber hinaus an der Immunabwehr beteiligt.⁹ Kommt es zu Störungen der Tränendrüse oder der Becherzellen – den Synthesorten der Muzine – vermindert sich deren Anzahl in der Tränenflüssigkeit. Der Sekretionsprozess der Muzine scheint beim hyposekretorischen Trockenen Auge verändert zu sein.⁹

Das hyposekretorische Trockene Auge lässt sich in zwei wichtige Unterkategorien aufteilen. Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms (s. Kap. 5.1.1) und Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge (s. Kap. 5.1.2).¹

Auch die hyperevaporative Form des Trockenen Auges ist in zwei Unterkategorien unterteilt. Hintergrund ist eine Unterscheidung zwischen intrinsischen (Lid- und Augenoberflächenbedingungen) und extrinsischen Ursachen (Umwelteinflüsse).¹

Eine für das Verständnis des Krankheitsverlaufs maßgebliche Erkenntnis ist, dass ein Trockenes Auge in jeder der in Abb. 3 beschriebenen Kategorien entstehen kann, diese sich aber keineswegs gegenseitig ausschließen. Eine Störung, die in einer Hauptuntergruppe entsteht, kann also neben Ereignissen bestehen bzw. zu solchen führen, die durch einen anderen Mechanismus ein Trockenes Auge verursachen können.¹ Dies ist Teil eines Circulus vitiosus verschiedener Wechselwirkungen, die den Schweregrad eines Trockenen Auges maßgeblich beeinflussen können.¹

5.1.1 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische, entzündliche Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen, die mit einer Funktionseinschränkung dieser Drüsen einhergeht.¹⁵ Es kommt zu einer Immunzellaktivierung und der Bildung von Autoantikörpern, die vor allem die Tränen- und Speicheldrüsen schädigen. Als Folge entsteht das für das Sjögren-Syndrom typische Sicca-Syndrom.^{1,15} Neben Tränen- und Speicheldrüsen können weitere Organe betroffen sein.^{1,15}

Das Sjögren-Syndrom kann in zwei Formen auftreten, entweder allein (primäres Sjögren-Syndrom) oder im Zusammenhang mit einer Bindegewebserkrankung, meist rheumatoide Arthritis oder systemischer Lupus erythematodes (sekundäres Sjögren-Syndrom).¹⁵ Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,1–4,8 % (je nach Studie) ist das Sjögren-Syndrom die zweithäufigste rheumatische Autoimmunerkrankung.¹⁵ Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 9:1), am häufigsten erkranken Frauen mittleren Alters.¹⁵

Die Ätiologie des Sjögren-Syndroms ist bislang ungeklärt. Der Grad der Anfälligkeit ergibt sich vermutlich aus einem Zusammenspiel genetischer, umweltbedingter und hormoneller Faktoren. Eine zentrale Rolle scheinen Virusinfektionen zu spielen: Während manche mit dem Auftreten des Sjögren-Syndroms assoziiert zu sein scheinen (z. B. Epstein-Barr), scheinen andere eher protektive Wirkung zu haben.¹⁵ Neuere Daten weisen außerdem auf einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und schweren Komplikationen bei Sjögren-Syndrom-Patienten hin.¹⁵

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Typische Symptome des Sjögren-Syndroms sind das Trockene Auge, mit allen typischen Symptomen und Komplikationen (s. Kap. 7), und ein trockener Mund.¹⁵ Die Mundtrockenheit führt häufig zu Schwierigkeiten beim Schlucken und zu dem Bedürfnis ständig zu trinken. Der Verlust der protektiven und antimikrobiellen Eigenschaften des Speichels begünstigt die Entstehung von Karies und oraler Candidiasis.¹⁵ Eine Schwellung der Parotis sowie Trockenheit von Nase, Rachen, Haut und Vagina sind ebenfalls häufige Symptome.¹⁵

Aufgrund der unspezifischen Symptome und des Fehlens krankheitsspezifischer Diagnosekriterien gestaltet sich die Diagnose des Sjögren-Syndroms oft als schwierig.¹⁵ Als Suchtest kann die Bestimmung der anti-Ro und anti-La Antikörper hilfreich sein. Häufig wird eine Kombination weiterer Testergebnisse beobachtet:¹⁵ erhöhte Erythrozytensedimentationsrate, milde normochrome, normozytäre Anämie, Leukopenie und polyklonale Hypergammaglobulinämie.

5.1.2 Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge

Tab. 2: Zustände in Verbindung mit dem Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auge (mod. nach 1)

Primäre Tränendrüsendefizite

- Altersbedingtes Trockenes Auge
- Kongenitale Alakrimie
- Familiäre Dysautonomie

Sekundäre Tränendrüsendefizite

- Tränendrüseninfiltration
 - Sarkoidose
 - Lymphoma
 - AIDS
 - Graft-versus-host-Krankheit
- Tränendrüsenablation
- Denervierung der Tränendrüsen

Verschluss der Tränendrüsengänge

- Trachom
- Narbenpemphigoid und Schleimhautpemphigoid
- Multiformes Erythem
- Chemische und thermische Verbrennungen

Reflex-Hyposekretion

- Reflexsensorischer Block
 - Tragen von Kontaktlinsen
 - Diabetes
 - Neurotrophe Keratitis
- Reflexmotorischer Block
 - VII Hirnnervschaden
 - Multiple Neuromatose
 - Exposition gegenüber systemischen Medikamenten

Das Nicht-Sjögren-assoziierte Trockene Auge ist gekennzeichnet durch einen Mangel an Tränenflüssigkeit aufgrund einer Tränendrüsendysfunktion. Es liegt dann vor, wenn die für das Sjögren-assoziierte Trockene Auge charakteristischen systemischen autoimmunen Merkmale fehlen.¹ Die verschiedenen Formen des Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auges, lassen sich in vier Kategorien unterteilen:¹

- I. Primäre Tränendrüsendefizite
- II. Sekundäre Tränendrüsendefizite
- III. Verschluss der Tränendrüsengänge
- IV. Reflexhyposekretion

Die verschiedenen Formen des Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auges sind in Tab. 2 zusammengefasst und werden im Folgenden kurz beschrieben.

I. Primäre Tränendrüsendefizite

Altersbedingtes Trockenes Auge

Die häufigste Form des Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auges ist das altersbedingte Trockene Auge.¹ Zunehmendes Alter gilt als einer der wesentlichen Risikofaktoren für das Trockene Auge.¹⁶ Eine Studie mit fast 40.000 US-amerikanischen Frauen ergab eine knappe Verdoppelung der Prävalenz bei Frauen über 75 Jahren im Vergleich zu Frauen unter 50 Jahren.¹⁶

Auch bei Männern ergab sich eine Verdoppelung der Prävalenz bei einem Vergleich von über 80-jährigen mit 50-jährigen US-amerikanischen Ärzten (N > 20.000).¹⁶ Mit fortschreitendem Alter kommt es vermehrt zu fibrotischen Prozessen, die vermutlich von periduktaler Fibrose über interazinäre Fibrose schließlich bis zu azinärer Atrophie führen.¹⁷ Dieser altersbedingte Anstieg der Duktuspathologie könnte letztlich eine Tränendrüsendysfunktion fördern.¹

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Auch die Prävalenz der Meibomdrüsendysfunktion nimmt mit dem Alter zu.¹⁶ Der Prävalenzanstieg ist vermutlich die Folge eines komplizierten Zusammenspiels altersabhängiger Regulationsfaktoren, bei dem vor allem Wachstumsfaktoren und Hormone eine Rolle spielen.¹⁶ Mit zunehmendem Alter verändert sich darüber hinaus die Lipidzusammensetzung im Meibomsekret. Außerdem sinkt sowohl bei Männern als auch bei Frauen der Androgenspiegel. Dies gilt als wesentlicher Erklärungsansatz für die Pathogenese der Störung okulärer Drüsen.¹⁶

Kongenitale Alakrimie

Die Kongenitale Alakrimie ist eine seltene Ursache des Trockenen Auges bei Jugendlichen.¹ Die Ursache sind mutative Veränderungen der Gene, die das ALADIN-Protein kodieren, welches beim Austausch von RNA und/oder Proteinen zwischen Zellkern und Zytoplasma eine Rolle spielt.¹ Kongenitale Alakrimie ist auch Bestandteil anderer Erkrankungssyndrome.

Familiäre Dysautonomie

Die Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom) ist eine autosomal-rezessive Störung, in deren Rahmen es zu einer Tränendysfunktion kommt. Ursache sind auf Mutationen beruhende Fehlentwicklungen der Innervation von Tränendrüse und Augenoberfläche.¹

II. Sekundäre Tränendrüsendefizite

Tränendrüseninfiltration

Verschiedene Erkrankungen können mit einer entzündlichen Tränendrüseninfiltration einhergehen, in deren Folge die Tränensekretion gestört ist:

Die **Sarkoidose** ist eine granulomatöse Entzündung, die prinzipiell jedes Organ betreffen kann. Kommt es zu einer Infiltration der Tränendrüse durch sarkoide Granulome, kann dabei ein Trockenes Auge entstehen.¹ Ebenso können lymphomatöse Zellen (**Lymphom**) oder im Verlauf der Immunschwächekrankheit **AIDS** T-Zellen (hauptsächlich CD8-Suppressorzellen) die Tränendrüse infiltrieren und so zu einem Trockenen Auge führen.¹ Die **Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)** ist die häufigste Komplikation nach allogener Knochenmarks- und Blutstammzelltransplantation.¹⁷ Sie kann verschiedene Organe, insbesondere aber die Augen betreffen. Auto- und alloreaktive T- und B-Lymphozyten attackieren körpereigenes Gewebe des Empfängers und verursachen zelluläre Schädigungen, die sich als Trockenes Auge manifestieren.¹⁷

Tränendrüsenablation

Durch eine partielle oder vollständige Tränendrüsenablation kann in jedem Alter ein Trockenes Auge verursacht werden.¹ Dies ist jedoch nicht immer der Fall, da die Nebendrüsen- und Bindehautsekretion in manchen Fällen den Ausfall kompensieren können.^{1,18}

Denervierung der Tränendrüse

Auch infolge einer parasympathischen Denervierung der Tränendrüse kann ein Trockenes Auge entstehen.¹ In einer Studie mit Ratten konnte gezeigt werden, dass die Denervierung eine Reduktion von Tränenfluss und Tränenproteinsekretion verursacht sowie inflammatorische Veränderungen in der Tränendrüse initiiert.²⁰

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



III. Verschluss der Tränendrüsengänge

Vernarbende Konjunktivitis

Jede Form der vernarbenden Konjunktivitis kann zu einem Verschluss der Gänge der palpebralen Hauptdrüse und Nebendrüse führen. Durch die verminderte Sekretion von Tränenflüssigkeit entsteht ein Trockenes Auge.¹

Ein **Trachom** ist eine chronisch folliculäre Konjunktivitis, die durch das Bakterium *Chlamydia trachomatis* hervorgerufen wird. Dabei kommt es zu Bindehautvernarbung, Trichiasis und durch die auf der Hornhautoberfläche scheuernden Wimpern zu Hornhauttrübung und nicht selten Blindheit.²¹ Ein Tränenkanalverschluss sowie eine veränderte Zusammensetzung der Lipidschicht des Tränenfilms und Lidmalposition sind Teil der Erkrankung und können zum Trockenen Auge führen.¹

Narben- und Schleimhautpemphigoid sind bevorzugt an Schleimhäuten auftretende chronische Dermatosen. Beim okulären Pemphigoid handelt sich um eine Autoimmunerkrankung der Bindehaut mit Narbenbildung.¹ Durch die Narben kann es zu einer Obstruktion der Tränenausführgänge, Symblephara, Fornixverkürzungen mit Trichiasis und damit zum schweren Trockenen Auge kommen.¹

Erythema multiforme ist eine akute mukokutane Störung, die häufig durch Medikamente oder Infektionen ausgelöst wird und über eine Bindehautvernarbung zu einem Trockenen Auge führen kann.¹

Tab. 3: Ursachen eines sensorischen Verlusts in den Augen (mod. nach 1)

Infektion

- Herpes simplex keratitis
- Herpes zoster ophthalmicus

Hornhauteingriff

- Limbale Inzision (extrakapsuläre Kataraktextraktion)
- Keratoplastik
- Refraktiver Eingriff
 - PRK (photorefraktive Keratektomie)
 - LASIK
 - RK (radiäre Keratotomie)

Neurotrophe Keratitis

- Trigeminalganglion/Injektion/Kompression

Topische Wirkstoffe

- Topische Anästhetika

Systemische Medikamente

- Betablocker
- Atropinähnliche Medikamente

Andere Ursachen

- Chronisches Tragen von Kontaktlinsen
- Diabetes mellitus
- Alterungsprozess
- Trichlorethyltoxizität

Chemische und thermische Verbrennungen können Vernarbungen verursachen, die über eine Obstruktion der Tränengänge ein Trockenes Auge auslösen können.¹

IV. Reflexhyposekretion

a) Reflexsensorischer Block

Die Tränensekretion wird zu einem großen Teil durch einen sensorischen Trigeminusinput getriggert, der vor allem in den Tränennasenwegen und dem Auge entsteht.¹ Sind die Augen geöffnet und die Augenoberfläche ungeschützt liegt ein gesteigerter reflexsensorischer Antrieb vor.¹ Kommt es zu einem sensorischen Verlust (reflexsensorischer Block), verringert sich dieser Antrieb von der Augenoberfläche und kann auf zwei Wegen das Auftreten eines Trockenen Auges fördern:¹ Einerseits durch eine verringerte reflexinduzierte Tränensekretion, andererseits durch eine niedrigere Lidschlagrate, die zu einem zunehmenden Verlust der Tränenflüssigkeit durch Verdunstung führt.¹ Mögliche Ursachen eines sensorischen Verlusts sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Das **Tragen von Kontaktlinsen** führt zu verschiedenen Veränderungen der biophysikalischen Eigenschaften des Tränenfilms.²² So scheint z. B. die Tränenosmolarität erhöht zu sein.²³ Außerdem kommt es bei Trägern von

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



harten Kontaktlinsen und bei verlängerter Tragezeit zu einer Reduktion der Hornhautempfindlichkeit, was über den sensorischen Verlust möglicherweise zu Symptomen eines Trockenen Auges führen könnte.¹

Bei **LASIK-Operationen** kann es neben Reizungen der Augenoberfläche auch zu Verletzungen von Nervenstämmen kommen, in deren Folge sich die Tränenfilmosmolarität erhöht und ein Trockenes Auge entsteht.¹ Bei manchen LASIK-Patienten, die postoperativ symptomatisch sind, liegen offenbar neurotrophe^{1,24} oder neuralgische¹ Störungen vor.

Während der Zusammenhang zwischen **Diabetes mellitus** und einem erhöhten Risiko für ein Trockenes Auge als gesichert gilt, ist der zugrundeliegende Mechanismus weitgehend unklar.¹ Die zu beobachtende Assoziation könnte z. B. durch eine diabetische sensorische oder autonome Neuropathie bedingt sein.¹ Als eine weitere mögliche Ursache wird das Auftreten von mikrovaskulären Veränderungen der Tränendrüse diskutiert.¹

Die **neurotrophe Keratitis** ist eine degenerative Erkrankung der Kornea, die durch eine Beschädigung des Trigemiusnervs verursacht wird und zu Epithelschäden der Kornea, Ulzeration und Perforation führen kann²⁵ – allesamt Merkmale des Trockenen Auges.¹ Das zentrale Merkmal der neurotrophen Keratitis ist eine verminderte oder vollständig fehlende Hornhautsensitivität.²⁵ Mögliche Ursachen einer neurotrophen Keratitis sind z. B. Herpes-Keratitis, neurochirurgische Eingriffe, bei denen der ophthalmische Zweig des Trigemiusnervs beschädigt wird, chemische Verbrennungen oder andere Verletzungen.²⁵ Auch systemische Erkrankungen wie Diabetes, multiple Sklerose oder angeborene Erkrankungen bzw. Schädigungen können eine Rolle spielen.²⁵ Unabhängig von der Ursache kommt es zu einem sensorischen Verlust, der zu einer Reduktion der Tränensekretion und der Blinkrate führt.¹ Darüber hinaus scheint infolge einer sensorischen Denervierung ein Verlust der trophischen Unterstützung der Augenoberfläche aufzutreten.¹

b) Reflexmotorischer Block

Der siebte Hirnnerv, Nervus facialis, enthält motorische, parasympathische, sensorische und sensible Fasern. Die parasympathischen, sensorischen und sensiblen Anteile, die zwischen den motorischen Anteilen und dem achten Hirnnerv verlaufen, werden als N. intermedius zusammengefasst. Daher wird der N. facialis auch als N. intermediofacialis bezeichnet.

Parasympathische Anteile des Nervs ziehen unter anderem zur Tränendrüse und innervieren diese. Liegt eine zentrale Beschädigung vor, die den N. intermedius, also die parasympathischen Anteile mit einschließt, kommt es zu einem sekretomotorischen Funktionsverlust der Tränendrüse und die Tränenhyposekretion verursacht ein Trockenes Auge.¹

Auch die Einnahme bestimmter systemischer Medikamente kann über eine verringerte Tränendrüsensekretion zur Entstehung eines Trockenen Auges beitragen.¹ Wirkstoffe, für die entsprechende Hinweise gefunden wurden, sind:¹

- Antihistaminika
- Beta-Blocker
- Antispasmodika
- Diuretika

Mit geringerer Gewissheit gilt dies auch für trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Antagonisten und andere psychotrope Medikamente.¹

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



5.2. Hyperevaporative Keratokonjunktivitis sicca

Das hyperevaporative Trockene Auge ist durch einen übermäßigen Wasserverlust von der Augenoberfläche bei normaler Tränendrüsensekretion charakterisiert. Man unterscheidet zwischen intrinsischen und extrinsischen Ursachen der Erkrankung, wobei die Grenze zwischen diesen Kategorien zum Teil fließend ist.¹

5.2.1 Intrinsische Ursachen

Meibomdrüsendysfunktion

Die Meibomdrüsendysfunktion (MDD) gilt weltweit als die wichtigste Ursache des hyperevaporativen Trockenen Auges.^{1,9} Es handelt sich um eine diffuse, chronische Störung der Meibomdrüsen, die üblicherweise mit einer Obstruktion der Ausführungsgänge und einer Veränderung des Drüsensekrets einhergeht.²⁶ MDD kann primär, sekundär, einfach oder vernarbend sein.¹ Die Ursachen und Assoziationen sind vielfältig und umfassen vor allem Rosacea, Neurodermitis, seborrhoische Dermatitis und atopische Dermatitis.¹ Ein seltenerer aber wichtiger Zusammenhang besteht zur Therapie der Acne vulgaris mit Isotretinoin, die zu einer reversiblen Atrophie der Meibomdrüsen, zu einem Verlust der azinären Dichte und zu einem verringertem Volumen der Exkrete mit zunehmender Viskosität führt.¹

Das Meibomdrüsensekret ist ein Gemisch polarer und apolarer Lipide, das durch einen spezifischen Schmelzbereich physikalisch charakterisiert ist.²⁶ Bei MDD verändert sich die Sekretzusammensetzung und der Schmelzbereich verschiebt sich nach oben.²⁶ Nur geschmolzenes Sekret geht in den Tränenfilm über, während der Rest in der Drüse verklebt.²⁶ Aus verklebtem Sekret und Epithelanteilen bilden sich schließlich Pfröpfe, die die Drüsenausführungsgänge verschließen.²⁶ Die infolge der MDD mangelhafte Lipidschicht des Tränenfilms führt zu einer erhöhten Tränenverdunstung und damit zum Auftreten eines evaporativen Trockenen Auges.

Erhöhte Verdunstungsoberfläche

Alle Zustände, die zu einem Anstieg der exponierten Verdunstungsoberfläche des Auges führen, gehen mit einer erhöhten Tränenfilmverdunstung einher.¹ Dies ist z. B. bei Kraniostenose, Proptose und hoher Myopie der Fall.¹ Genauso können eine mangelhafte Lidposition oder eine Liddeformität durch erhöhte Exposition oder unzureichendes Wiederaufbringen des Tränenfilms zur Austrocknung beitragen.¹ Wird ein plastisch-chirurgischer Eingriff an den Augenlidern vorgenommen, kann dies die Lidkongruenz beeinträchtigen und die Entstehung des Trockenen Auges begünstigen.¹

Verringerte Lidschlagrate

Auch eine geringe Lidschlagrate, die den Zeitraum zwischen zwei Lidschlägen verlängert und so die Verdunstungsrate erhöht, kann zur Austrocknung der Augenoberfläche beitragen.¹ Dies kann bei der Ausführung bestimmter Konzentrationsaufgaben (Arbeit am PC oder an Mikroskopen) oder als Folge einer Bewegungsstörung, z. B. bei der Parkinson-Krankheit, auftreten.¹

5.2.2 Extrinsische Ursachen

Vitamin A-Mangel

Vitamin A spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Becherzellen und der Muzinproduktion.¹ Sind diese Prozesse gestört, begünstigt das die Entstehung eines Trockenen Auges. Ist Vitamin A nicht in ausreichender Menge vorhanden, kann es außerdem zu einer azinären Tränendrüsen-schädigung kommen, in deren Folge ein Tränenflüssigkeitsmangel entstehen kann.

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Tragen von Kontaktlinsen

Das Tragen von Kontaktlinsen wurde in vielen Studien als Risikofaktor für das Trockene Auge identifiziert.⁹ Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zeigen, dass ca. 50 % der Kontaktlinsenträger über Symptome des Trockenen Auges klagen.²⁷ Die Wahrscheinlichkeit, dass Kontaktlinsenträger entsprechende Symptome entwickeln, ist zwölfmal höher als bei Normalsichtigen und fünfmal höher als bei Brillenträgern.²⁷ Die Verdunstung scheint während der Kontaktlinsentragezeit erhöht zu sein, was möglicherweise auf eine veränderte Lipidzusammensetzung des Tränenfilms zurückzuführen ist.¹ Darüber hinaus kommt es bei dauerhaftem Tragen von Kontaktlinsen zu einer verminderten Hornhautempfindlichkeit, was über den Mechanismus eines reflexsensorischen Blocks ein Trockenes Auge verursachen kann.¹

Erkrankung der Augenoberfläche

Eine chronische Erkrankung der Augenoberfläche kann zu einer Destabilisierung des Tränenfilms führen und der Oberflächenerkrankung die Komponente eines Trockenen Auges hinzufügen.¹ Ein besonders gut untersuchtes Beispiel hierfür ist die allergische Augenerkrankung.¹ Im Verlauf der inflammatorischen Prozesse, die bei einer allergischen Augenerkrankung auftreten, kann es zu Oberflächenschäden des Bindehaut- und Hornhautepithels kommen.¹ Diese Oberflächenunregelmäßigkeiten können zur Instabilität des Tränenfilms und somit zu einer auf der allergischen Grunderkrankung basierenden Austrocknung der Augen beitragen.¹ Bei einer chronischen Erkrankung kann zusätzlich eine MDD auftreten und die Oberflächentrocknung verschlimmern.¹ Die Kausalität des hier geschilderten Zusammenhangs zwischen Oberflächenschädigung und Austrocknung der Augen lässt sich jedoch auch umkehren. Jede Form des Trockenen Auges kann unabhängig von der Ursache zu strukturellen Schädigungen führen (z. B. Verlust von Becherzellen), so dass in diesem Fall dem Trockenen Auge eine Augenoberflächenkomponente hinzugefügt wird.¹

Office-Eye-Syndrom

Langandauernde Belastungen des Tränenfilms treten bei Büroarbeit und PC-Arbeit auf. Mehrere schädigende Mechanismen wirken synergistisch: meist erfolgt die Lesearbeit in einer festgelegten Blickrichtung, die Lidschlagfrequenz ist erheblich herabgesetzt, Klimaanlage bestimmen eine meist trockene Raumluft, konstante Luftbewegungen schädigen die Augenoberfläche. Als Folge dieser Faktoren treten Symptome des Trockenen Auges charakteristischerweise nach mehreren Stunden gegen Nachmittag auf. Sie werden an arbeitsfreien Wochenenden nicht angegeben. Synonym wird für diese Form der Benetzungsstörung auch der Terminus „Sick Building Syndrome“ verwendet.

6 Kernmechanismen und Circulus vitiosus des Trockenen Auges

Eine Vielzahl extrinsischer und intrinsischer Faktoren kann ein Trockenes Auge auslösen, verstärken und den Krankheitsverlauf beeinflussen.^{1,4,28} Bestimmend für den Krankheitsprozess sind die beiden Kernmechanismen: Tränenfilmhyperosmolarität und Instabilität des Tränenfilms.^{1,4,28}

Tränenfilmhyperosmolarität

Ein gewisses Ausmaß an Wasserverdunstung von der exponierten Augenoberfläche ist normal. Ist der Tränenflüssigkeitsfluss jedoch verringert bzw. die Verdunstungsrate erhöht oder liegt beides kombiniert vor, entsteht eine Tränenfilmhyperosmolarität.¹ Sie gilt als der zentrale Auslöser für Entzündungsprozesse, morphologische Schädigungen und Symptome der Augenoberfläche sowie von kompensatorischen Ereignissen beim Trockenen Auge.^{1,4} Die Hyperosmolarität löst zunächst verschiedene Entzündungsereignisse in den epithelialen Oberflächenzellen aus.^{1,4} Die daraus resultierende chronische

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Entzündung gilt als einer der wichtigsten Pathogenesemechanismen beim Trockenen Auge.⁴ Die Entzündungsprozesse führen zum apoptotischen Zelltod der Oberflächenepithelzellen und der Becherzellen.^{1,4} Der Becherzellverlust scheint somit in direktem Zusammenhang mit der chronischen Entzündung zu stehen.^{1,4}

Zu Beginn der Erkrankung werden häufig kompensatorische Mechanismen ausgelöst. Über eine Trigemini-Reflexaktivität werden die Blinkrate und die Tränensekretion gesteigert.¹ Liegt eine Tränendrüseninsuffizienz, wie beim Sjögren-assoziierten oder Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auge vor, ist die Reflexstimulation der Tränendrüse in der Regel nicht ausreichend, um die Hyperosmolarität auszugleichen.¹ Daher wird bei dieser Form der Erkrankung eine Hyperosmolarität gepaart mit einem geringen Tränenvolumen und Tränenfluss zu beobachten sein.¹ Bei der hyperevaporativen Form kann jedoch angenommen werden, dass die Tränenfilmhyperosmolarität zunächst kompensiert werden kann.¹ Die übermäßige Stimulierung der Tränendrüse kann auf Dauer jedoch zu neurogenen Entzündungsreaktionen führen, die letztlich eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren in die Tränen zur Folge hat.¹ Darüber hinaus wird ein Zustand der „Tränendrüsenerschöpfung“ aufgrund übermäßiger Reflexstimulierung diskutiert.¹

An die Anfangsphase der Erkrankung, die durch eine vermehrte sensorische Reflexaktivität gekennzeichnet ist, scheint sich in aller Regel eine chronische Phase mit reduziertem sensorischen Input anzuschließen.¹ Dies ist vermutlich durch die Langzeiteffekte der Entzündungsmediatoren auf die Sinnesnervenenden, die die Augenoberfläche versorgen, zu erklären.¹ Die nun eintretende Reduktion der Tränensekretion wirkt der kompensatorischen Reaktion entgegen und verschlimmert unabhängig von der Ätiologie – hyposekretorisch oder hyperevaporativ - den Zustand des Trockenen Auges.¹

Tränenfilminstabilität

In manchen Fällen kann eine Tränenfilminstabilität das auslösende Ereignis für ein Trockenes Auge sein, ohne mit einer vorherigen Tränenfilmhyperosmolarität in Verbindung zu stehen.¹

Eine klare Instabilität des Tränenfilms, die durch einen frühzeitigen Tränenaufriss verursacht wird, gilt als eine akzeptierte Komponente des Trockenen Auges.¹ Es gibt aber auch mildere Formen der Instabilität, die aufgrund der Belastung der Augenoberfläche eine Prädisposition für Komplikationen des Trockenen Auges schaffen.¹ Grundsätzlich gilt, dass eine Tränenfilminstabilität, die einen Tränenfilmaufriss innerhalb des Blinzelintervalls verursacht, zu lokaler Austrocknung, Hyperosmolarität der exponierten Oberfläche, Oberflächenepithelschäden und zu einer Störung der Glykokalyx und Becherzellmuzinen führt.¹ Die Folgen der Tränenfilminstabilität bewirken gleichzeitig eine Verschlimmerung derselben, so dass ein Teufelskreis entsteht.¹

Abb. 4: Circulus vitiosus des Trockenen Auges (mod. nach 29)



Circulus vitiosus

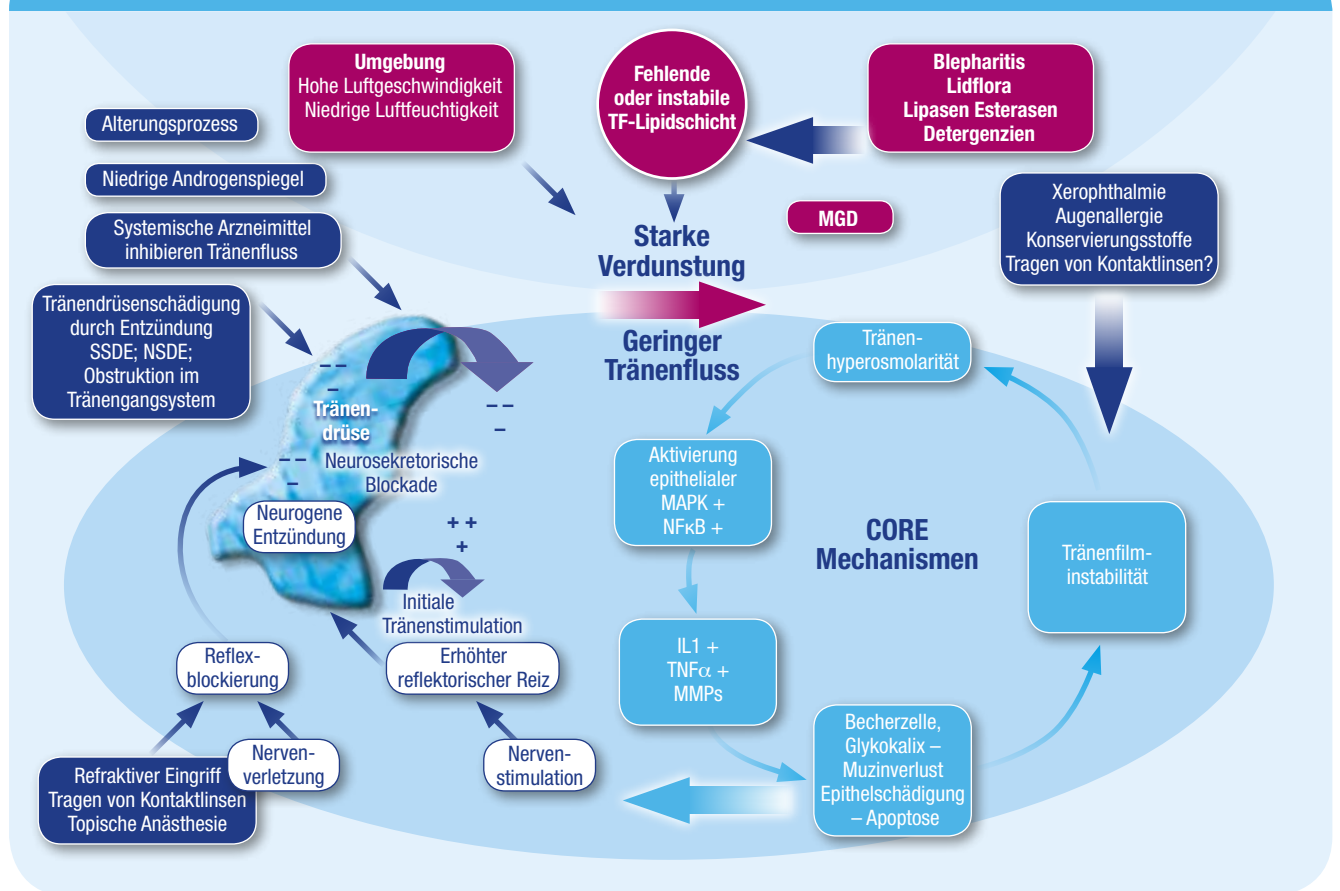
Der Krankheitsverlauf und insbesondere die Progression der Erkrankung sind charakterisiert durch einen Circulus vitiosus (s. Abb. 4) von Ereignissen.^{4,28} Wenn die zu Beginn der Erkrankung auftretenden Schäden dauerhaft bestehen oder zu schwerwiegend sind, um durch die kompensatorischen Reaktionen ausgeglichen zu werden, geraten die Reparaturmechanismen der Becherzellen ins Stocken und die Muzinproduktion nimmt ab.^{4,28} Die veränderte Muzinproduktion sowie epitheliale Schädigungen durch Apoptose verstärken die Tränenfilminstabilität.^{4,28,29} Dies führt zu einer erhöhten Osmolarität und verstärkt wiederum die inflammatorischen Prozesse.^{4,28,29} Ist dieser Teufelskreis, unabhängig von seinem Startpunkt, einmal in Gang gesetzt, kann es zu erheblichen und möglicherweise dauerhaften Schäden kommen, wenn nicht schnellstmöglich therapeutisch interveniert wird.^{4,28}

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Wie bereits dargestellt können viele Faktoren zu einer Dysfunktion der Hauptkomponenten der Tränenfunktionseinheit führen. Die multifaktorielle Entstehung des Trockenen Auges als komplexer Krankheitsprozess ist in Abb. 5 in einer Übersicht zusammengefasst.

Abb. 5: Mechanismen des Trockenen Auges (mod. nach 1)



7 Symptome und klinische Zeichen

Die Symptome bzw. subjektiven Beschwerden beim Trockenen Auge sind in der Regel unspezifisch. Häufig auftretende Symptome sind:^{2,9}

- Rötung der Augen
- Brennen
- Juckreiz
- Stechen
- Fremdkörpergefühl
- Photophobie

Das Auftreten der Symptome folgt häufig einem zirkadianen Rhythmus.⁹ Während bei Vorherrschen einer entzündlichen Komponente der Tränenfilmstörung bereits morgens Beschwerden auftreten, da sich über Nacht inflammatorische Proteine angereichert haben, stellen sich die Symptome bei einem reinen Volumenmangel erst im Laufe des Tages, z. B. nach längerer Computerarbeit, ein.⁹

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Die Entstehung der Symptome ist an eine Aktivierung der Nozizeptoren der Augenoberfläche gebunden.¹ Folgende Faktoren einer Pathologie kommen für eine solche Aktivierung infrage:¹

- **Tränenfilm- und Augenoberflächenhyperosmolarität**
- **Tränenfilmaufriss** (zwischen zwei Lidschlägen)
- **Scherkräfte zwischen Lidern und Augapfel** als Folge eines reduzierten Tränenvolumens und einer reduzierten Muzinexpression an der Augenoberfläche
- **Präsenz von Entzündungsmediatoren**
- **Hypersensitivität der Nozizeptoren**

In Spätstadien oder bei schwerem Verlauf des Trockenen Auges kann es zu Bindehautvernarbung und Hornhautkomplikationen kommen.² Filiforme Keratopathie, persistierende Epitheldefekte und Ulzerationen bis hin zur Perforation der Hornhaut können den Verlauf komplizieren.² Solch schwere Komplikationen des Trockenen Auges sind allerdings eher selten und treten in der Regel nur im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie primärem oder sekundärem Sjögren-Syndrom, Graft-versus-Host-Erkrankung, Ichthyosis, okulärem Pemphigoid oder dem Stevens-Johnson-Syndrom auf.² Schlimmstenfalls droht eine Visusminderung oder sogar eine funktionelle Erblindung.²

Die vom Patienten empfundenen Beschwerden müssen jedoch nicht unbedingt den klinischen Befund widerspiegeln. Einige Patienten haben starke Symptome ohne wesentliche klinische Zeichen, während andere mit visusbedrohenden Komplikationen nur ein geringes Beschwerdebild zeigen.^{2,28} Kapitel 8.4 enthält weiterführende Informationen zur häufig beobachteten Diskrepanz zwischen klinischen Zeichen und Symptomen beim Trockenen Auge.

Das Trockene Auge – erhebliche Einschränkungen für Betroffene

Infolge der verminderten Sehfähigkeit sind Patienten in verschiedenen Bereichen eingeschränkt. Diese Einschränkungen treten insbesondere beim Lesen, bei der Arbeit am Computer und beim Autofahren auf.² Im Fahrsimulator zeigte sich eine signifikant verlangsamte Reaktionszeit, die mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte.³⁰ Darüber hinaus schnitten Patienten mit Trockenem Auge in spezifischen Fahrsituationen (Einfahrt in eine Kreuzung/einen Kreisel) signifikant schlechter ab als gesunde Probanden.³¹ Insgesamt geben 60 % der Patienten an, dass sich die Erkrankung negativ auf ihre Lebensqualität in Alltag und Freizeit auswirkt.² 38 % der Betroffenen klagen ebenfalls über eine Beeinträchtigung bei der täglichen Arbeit.² Die Folgen der Erkrankung gehen jedoch über rein körperliche Einschränkungen hinaus. Eine Studie konnte zeigen, dass Betroffene häufiger unter Symptomen von Angst und/oder Depressionen litten als Personen einer Kontrollgruppe.³¹ In einer weiteren Studie fanden sich bei 13,7 % der Patienten mit Trockenem Auge im Vergleich zu 8,6 % der Kontrollgruppe Anzeichen einer manifesten Depression.²

Entsprechend der vorliegenden Symptome und klinischen Zeichen kann eine Schweregradeinteilung des Trockenen Auges vorgenommen werden (Tab. 4).^{1,2}

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Tab. 4: Einteilung des Trockenen Auges nach Schweregraden (modifiziert nach 1,2)

Schweregrad des trockenen Auges	1	2	3	4
Schwere und Häufigkeit	mild, episodisch ungünstige Umweltbedingungen	moderat, auch ohne Umweltbelastung	schwer, häufig/konstant ohne Umweltbelastung	äußerst schwer, behindernd
Visus-symptome	keine, eventuell „müde Augen“	vorhanden, aktivitäts-limitierende Episoden	vorhanden, limitieren chronisch/konstant Aktivitäten	konstant, eventuell behindernd
Bindehautinjektion	keine, mild	keine, mild	+/-	+ / ++
Bindehautfärbung	keine bis leicht	variabel	mäßig bis ausgeprägt	ausgeprägt
Hornhautanfärbung	keine, mild	variabel	vor allem zentral	keine Angaben
Hornhautbefund Tränenbefund	keine, mild	variabel	Keratopathia filiformis, Schleimbildung, Tränendebris	Keratopathia filiformis, HH-Ulkus, Schleimbildung, Tränendebris
Lider/Meibomdrüsen	MDD variabel	MDD variabel	MDD häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblephara
Tränenfilmaufreißzeit (Sekunden)	variabel	≤10	≤5	sofortiger Tränenfilmaufriss
Schirmer-Test (Messung der Sekretion der Tränendrüse, mm/5 Minuten)	variabel	≤10	≤5	≤2

MDD, Meibomdrüsendysfunktion, – nicht vorhanden, + mild, ++ moderat

8 Diagnostik des Trockenen Auges

Die Durchführung diagnostischer Tests zielt darauf ab, eine Diagnose zu erhalten und gleichzeitig durch Schlussfolgerungen andere Diagnosen ausschließen zu können.³² Erst im Anschluss an die erfolgreiche Diagnosestellung kann eine passende Therapie eingeleitet werden, die die Symptome einer Erkrankung lindern, ihr Fortschreiten verzögern und im Idealfall zur Heilung führen soll.³³ Beim Trockenen Auge ist zusätzlich zur allgemeinen augenärztlichen Untersuchung eine weiterführende Diagnostik wichtig, um es von Infektionen und Allergien zu unterscheiden.² Diese können sich klinisch sehr ähnlich präsentieren, benötigen aber eine andere Behandlung.² So kann eine falsche klinische Beurteilung und der damit einhergehende Einsatz von Antiallergika oder epitheltoxischen Antibiotika den Zustand bei Trockenem Auge sogar verschlimmern.²

Für die Diagnose des Trockenen Auges existiert bislang kein Goldstandard.³² In dem DEWS-Report wird jedoch ein Untersuchungsalgorithmus vorgeschlagen,³² der in Tab. 5 dargestellt ist. Zu Beginn der Untersuchung ist eine ausführliche

Tab. 5: Untersuchungsalgorithmus des Trockenen Auges (mod. nach 32)

- Klinische Anamnese
- Symptomfragebogen
- Fluoreszein BUT
- Auswertung der Färbung der Augenoberflächen mit Fluoreszein und Gelbfilter
- Schirmer I-Test ohne Anästhetikum oder I mit Anästhetikum und/oder Schirmer II mit nasaler Stimulation
- Morphologie des Lids und der Meibomdrüsen
- Expression der Meibomdrüsen
- Je nach Verfügbarkeit können weitere Tests hinzugefügt werden

Ausführliche Informationen sind in einer Vorlage mit dem Titel „A sequence of tests“ (Eine Reihenfolge von Tests) auf der DEWS-Website enthalten.

Anamnese unerlässlich. Folgende Punkte sollten dabei berücksichtigt bzw. abgefragt werden:²

- **Zeit, Ort und Tagesabhängigkeit der Symptome, etwaige Belastungen am Arbeitsplatz (z. B. Bildschirmarbeit, Klimaanlage, trockene staubige Luft)**
- **Allgemeinerkrankungen, vor allem Kollagenosen, M. Basedow, Diabetes mellitus, Infektionen wie Hepatitis C oder HIV**
- **Einnahme von Medikamenten**

Für eine standardisierte Patientenbefragung stehen darüber hinaus verschiedene Symptomfragebögen zur Verfügung.

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



8.1 Symptomfragebögen

Es gibt eine Vielzahl von Symptomfragebögen für die Diagnose des Trockenen Auges.³² Die Fragebögen unterscheiden sich dabei hinsichtlich der Länge und des Inhalts und erfassen die Symptome in unterschiedlichem Ausmaß von der reinen Diagnose bis zur Identifizierung der auslösenden Faktoren und der Beeinflussung der Lebensqualität (QoL).³²

Die Auswahl eines Fragebogens wird in der Regel durch praktische Faktoren bestimmt oder zumindest beeinflusst.³² So kann z. B. die zum Ausfüllen benötigte Zeit sowie verfügbares Personal eine Rolle spielen.³² Am effizientesten für die Praxis ist die Anwendung der Fragebögen durch geschultes Hilfspersonal.³² Darüber hinaus kann auch die beabsichtigte Verwendung der gesammelten Daten wichtig für die Fragebogenauswahl sein, z. B. ob diese nur zur Diagnose oder auch als Leitlinie für die Behandlung vorgesehen sind.³²

Tab. 6: Verschiedene Symptomfragebögen zum Trockenen Auge, sortiert nach Umfang (mod. nach 32,33)

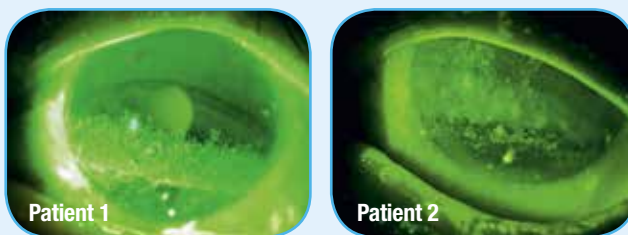
Bericht	Gestellte Fragen
• Womens' Health Study (WHS)	3
• International Sjogren's Classification	3
• Schein	6
• McMonnies	12
• OSDI	12
• CANDEES	13
• DEQS	15
• Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21
• IDEEL (3 Module, 6 Skalen)	57

Tab. 6 zeigt eine Auflistung unterschiedlicher Symptomfragebögen, in der die zeitliche Komponente anhand der Anzahl der jeweils zu stellenden Fragen berücksichtigt wurde.

Auf die häufig zu beobachtende Diskrepanz zwischen klinischen Zeichen und Symptomen des Trockenen Auges ist in vielen Studien hingewiesen worden.³³ Bei der Diagnose und bei der Beurteilung des therapeutischen Effekts einer Behandlung muss der Arzt sowohl die klinischen Zeichen als auch die durch den Patienten berichtete Symptomintensität beachten.³³ Nicht unerheblich in diesem Zusammenhang ist die Berücksichtigung verschiedener QoL-Parameter. Ein Fragebogen, der

sich insbesondere mit den Auswirkungen auf die QoL der Patienten beschäftigt, ist der Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS).³³ Der DEQS ist ein validierter Fragebogen, mit dessen Hilfe Symptome, Einschränkungen der Sehfähigkeit und die Auswirkungen auf die QoL in standardisierter Form erfasst werden können.³³ In Kombination mit den nötigen klinischen Untersuchungen soll der Fragebogen vor allem ein unterstützendes und effizienzförderndes Hilfsmittel sein.³³

Abb. 6: Schwere Keratitis, durch Fluoreszeinfärbung der Hornhaut diagnostiziert



Mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Prof. Christophe Baudouin, Frankreich

8.2 Untersuchungen und Tests

Es gibt zahlreiche Testverfahren, mit deren Hilfe die Augenoberfläche, der Tränenfilm, die Tränensekretion und die Lider untersucht werden können und die so eine Diagnosestellung ermöglichen. In der klinischen Praxis sollten stets nur so viele Tests eingesetzt werden, bis eine zuverlässige Klassifizierung der Benetzungsstörung möglich ist.⁹ Es sollte mit nicht-invasiven Verfahren (z. B. nicht-invasive Bestimmung der Tränenfilmaufreiβzeit) begonnen werden, gefolgt von mäßig invasiven (z. B. Färbung) und invasiven (z. B. Schirmer-Test) Maßnahmen.⁹

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Untersuchung der Augenoberfläche

Eine Untersuchung der Augenoberfläche wird in der Regel mithilfe einer Korneafärbung durchgeführt.

Durchgesetzt haben sich hierbei die beiden Farbstoffe Fluoreszein und Lissamingrün.^{2,9,32} Fluoreszein färbt den präkornealen Tränenfilm und Epitheldefekte der Binde- und Hornhaut an, während Lissamingrün oberflächlich geschädigte Zellen mit defekter Muzinschicht anfärbt.^{2,9} Zur Auswertung der Farbttests stehen verschiedene Indizes, wie der „van Bijsterveld Index“, die „Oxford Grading Scale“ oder das „CLEK-Schema“ zur Verfügung.^{2,32} Bislang gibt es keine Hinweise darauf, dass eines dieser Auswertungssysteme den anderen überlegen ist.³²

Untersuchungen des Tränenfilms

Untersuchungen des Tränenfilms messen das Tränenfilmvolumen und die Tränenfilmstabilität.⁹

Die Bestimmung des **Tränenfilmmeniskus** kann Hinweise auf ein hyposekretorisches Trockenes Auge liefern.² Die Höhe des Meniskus wird über die Spaltlampenuntersuchung bestimmt.^{2,9} Werte unter 0,2 mm gelten als pathologisch.² Wird ein schaumiger Tränenfilm festgestellt, muss eine veränderte Lipidschicht bei Meibomdrüsendiffunktion in Betracht gezogen werden.²

Die **Tränenfilmaufreißzeit** (tear film break up time = **TFBUT**) ist ein Maß für die Stabilität des Tränenfilms,^{2,9} die bei der hyperevaporativen Form des Trockenen Auges vermindert ist. Die Bestimmung kann nicht invasiv mit der Videokeratographie oder invasiv mit der fluoreszeinabhängigen TFBUT erfolgen.^{2,9} Die fluoreszeinabhängige TFBUT ist künstlich verkürzt, so dass die hier bestimmten Werte niedriger als bei der nicht-invasiven Methode sind.⁹ Verschiedene Autoren geben unterschiedliche Norm- und Grenzwerte an. Demnach liegt der Normbereich über 15 Sekunden⁸ bzw. zwischen 20 und 30 Sekunden². Als sicher pathologisch werden Zeiten von unter 5 Sekunden⁹ bzw. unter 10 Sekunden angegeben².

Die Tränensekretion kann mithilfe des **Schirmer-Tests** untersucht werden.^{2,9,32} Wird der Test ohne Lokalanästhesie durchgeführt, ist das Ergebnis ein Maß für die Basalsekretion und die reflexsekretorische Reaktion der Tränendrüse.² Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede ist die Bewertung der Testergebnisse allerdings relativ schwierig.^{2,32} Jedoch nehmen sowohl die Variabilität als auch die Absolutwerte beim hyposekretorischen Trockenen Auge ab.^{2,32} Ursache hierfür ist wahrscheinlich die reduzierte reflektorische Tränensekretion bei Versagen der Tränendrüsen.^{2,32}

Untersuchung der Lider

Eine Untersuchung der Lider kann ebenfalls wichtige Informationen bei der Diagnose des Trockenen Auges liefern.

Mithilfe des Lidschlags wird der Tränenfilm auf der Augenoberfläche verteilt und die Abgabe von Meibomdrüsensekret unterstützt.² Die **Lidschlagfrequenz** bei Gesunden ist äußerst variabel² und kann offenbar den individuellen Bedürfnissen situativ angepasst werden.³⁴ Während des Sprechens beträgt die Lidschlagrate $15,5 \pm 13,7$ Schläge/Minute und verringert sich beim Lesen und bei Computerarbeit signifikant auf $5,3 \pm 4,5$ Schläge/Minute.² Die reduzierte **Lidschlagfrequenz** führt zu einem verlängerten Lidschlagintervall und begünstigt eine Verdunstung der Tränenflüssigkeit.² Ein Vergleich des Intervalls zwischen zwei Lidschlägen bei Gesunden und Patienten mit Trockenem Auge, die sich eine TV-Dokumentation ansahen, zeigte ein signifikant verkürztes Intervall bei den Augenpatienten (5,97 vs. 2,56 Sekunden).³⁴ Die erhöhte Lidschlagfrequenz wird hier als kompensatorische Reaktion auf die Augentrockenheit gedeutet.³⁵

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Eine **Lidfehlstellung** oder eine **Lidschlussinsuffizienz** kann sich negativ auf die Tränenfilmstabilität auswirken und sollte gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden.²

Durch eine Untersuchung des **Lidrandes** können Informationen über eine etwaige Entzündung oder MDD mit assoziierter hyperevaporativer Störung gewonnen werden.² Die Untersuchung umfasst die Zilien, die Lidkante und die Meibomdrüsenausführungsgänge sowie bei Bedarf eine Betrachtung der Meibomdrüsen mit Hilfe der Meibographie.²

8.3 Mögliche Zusatzuntersuchungen

Insbesondere die Messung der Tränenfilmosmolarität gilt als ein wichtiger weiterführender Test in der Diagnostik des Trockenen Auges.^{2,32} Dies liegt vor allem daran, dass es sich hierbei um einen am Mechanismus des Trockenen Auges beteiligten Parameter handelt, der als charakteristisches Zeichen der Erkrankung gilt.^{1,32} Aufgrund der notwendigen technischen Voraussetzungen war der Test jedoch nicht in größerem Umfang durchführbar und wurde auf eine geringe Anzahl spezialisierter Laboratorien beschränkt bzw. vorwiegend in klinischen Studien eingesetzt.³² Mittlerweile gibt es ein tragbares Osmometer, mit dem anhand eines sehr geringen Tränenfilmvolumens die Osmolarität bestimmt werden kann.^{2,9}

Des Weiteren steht seit kurzem ein Schnelltest zur Bestimmung von Matrix-Metalloproteinase-9 im Tränenfilm (als Entzündungsmediator erhöht bei Vorliegen eines Trockenen Auges) zur Verfügung.^{2,9}

8.4 Häufige Diskrepanz zwischen klinischen Zeichen und Symptomen

In vielen Studien wird von einer zum Teil ausgeprägten Diskrepanz zwischen der Schwere der Symptome und klinisch messbaren Zeichen berichtet, die zum Teil bis zu 40 % der Studienteilnehmer betrifft.²⁸ Das Auftreten von nur leichten Symptomen bei schwerer Schädigung der Augenoberfläche und umgekehrt kann zumindest teilweise anhand physiologischer Mechanismen plausibel erklärt werden.²⁸ Zu Beginn oder bei milder Erkrankung tritt häufig eine Hyperalgesie zutage, die zu deutlichen Schmerzen bzw. okulären Symptomen führt, ohne dass bereits eine Gewebsschädigung vorliegt.²⁸ Bei schweren Fällen oder chronischer Erkrankung kommt es dagegen zu einer verminderten Hornhautsensibilität und manchmal zu einer Beschädigung sensorischer Neurone der Kornea, so dass die subjektive Schwere der Symptome tatsächlich abnimmt.²⁸

8.5 ODISSEY-Algorithmus²⁸

Eine verlässliche Diagnose und Bestimmung des Schweregrads beim Trockenen Auge stellt nach wie vor eine Herausforderung dar.²⁸ Das liegt unter anderem an bislang nicht ausreichend standardisierten Evaluationsmethoden, einer häufig auftretenden Diskrepanz zwischen Symptomen und klinisch messbaren Zeichen sowie einer individuellen Varianz bezüglich Symptomatologie und Erkrankungszeichen.²⁸

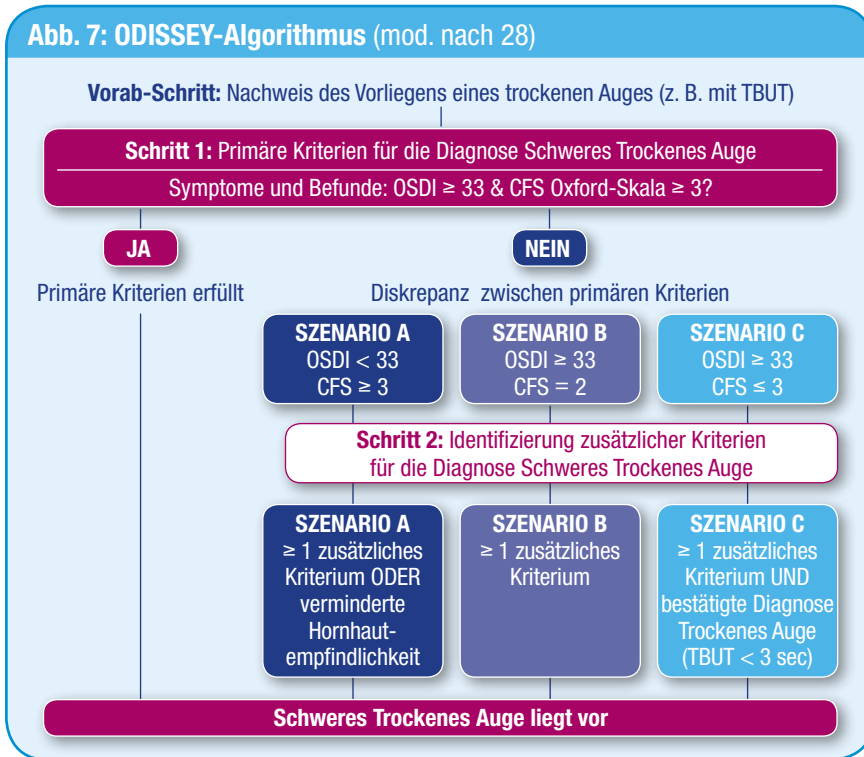
Vor diesem Hintergrund ist der sogenannte ODISSEY-Algorithmus entwickelt worden, der ein gezieltes Monitoring der Erkrankung, Therapie und Nachsorge des Patienten sowie eine Optimierung der Behandlung ermöglichen soll.

Bei den meisten Patienten sind der OSDI-Fragebogen-Score und der CFS-Grad (Korneafärbung mit Fluoreszein) ausreichend, um ein schweres trockenes Auge nachzuweisen.²⁸ Zusätzliche Kriterien und Tests sind für die Patienten erst erforderlich, wenn die beiden Hauptkriterien (OSDI-Score und CFS-Grad) nicht korrelieren.²⁸

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Abb. 7: ODISSEY-Algorithmus (mod. nach 28)



Der ODISSEY-Algorithmus bietet eine standardisierte Evaluationsmethode und ist mit dem Ziel entwickelt worden, durch seine breitere Anwendung dazu beizutragen, das Verständnis und die Behandlung des schweren trockenen Auges voranzutreiben, klinische Studienergebnisse besser beurteilen zu können und die klinische Entwicklung neuer Therapien zu beschleunigen.

Nachfolgend sind der Algorithmus selbst sowie zusätzliche Algorithmus-Kriterien zur Beurteilung der Erkrankung in einer Übersicht dargestellt.

Abb. 8: Zusätzliche Kriterien des ODISSEY-Algorithmus (mod. nach 28)

	SZENARIO			Klinische und biologische Zeichen	BEWERTUNG
	A	B	C		
BESTIMMENDE KRITERIEN	✓	✓	✓	Schirmer-Test $<$ 3 mm	J/N oder CUT-OFF Cut-off $<$ 3 mm
	✓	✓	✓	MGD oder Lidentzündung	Ja, schwer
	✓	✓	✓	Bindehautfärbung – schwerer Grad beeinträchtigte visuelle Funktion	Ja, schwergradig auf jeder Skala
	✓	✓	✓	Beeinträchtigte visuelle Funktion	Ja
	✓	✓	✓	Filamentäre Keratitis	Ja
	✓	✓	✓	Blepharospasmus	Ja
	✓	✓	✓	Hyperosmolarität $>$ 328 mOsm/L	Cut-off 328 mOsm/l
	✓	✓	✓	Impressionszytologie – Grad 3 (Nelson-Skala)	Cut-off 3–4
	✓	✓	✓	Hornhautempfindlichkeit	Ja, stark beeinträchtigt
	✓	✓	✓	Tränenfilmaufreißzeit (TBUT) $<$ 3 s	Routinetest, aber Mangel an Standardisierung der Technik kann zu Fehlinterpretationen führen; Ein vorheriger Test ist bei SZENARIO C unbedingt erforderlich, um die Diagnose der Tränenfilminstabilität zu bestätigen
BEITRAGENDE KRITERIEN				Nicht ansprechend auf Standardtherapien	Beitragender Faktor, aber nicht ausreichend definiert und kategorisiert, um als zusätzliches Kriterium ausgewählt zu werden
				Aberrometrie Konfokale Mikroskopie Entzündungsmarker; HLA-DR MMP9, Zytokine und Proteom des Tränenfilms	Beitragende Faktoren, aber keine Routinetests

Die Bestätigung eines der „Bestimmenden Kriterien“ im angegebenen Szenario ist ausreichend, um ein Schweres Trockenes Auge zu diagnostizieren.

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



9 Zusammenfassung

Das Trockene Auge ist eine ernstzunehmende, entzündliche Erkrankung, bei der unterschiedliche Strukturen der Tränenfunktionseinheit betroffen sein können. Insbesondere bei schwerem Verlauf erleiden Patienten zum Teil erhebliche Einschränkungen, die von einer starken Beeinträchtigung der QoL über eine Visusminderung bis hin zur Erblindung reichen können. Aufgrund der möglichen Konsequenzen der Erkrankung ist eine rechtzeitige und vor allem richtige Diagnosestellung von immenser Bedeutung, um entsprechende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung, ihrer multifaktoriellen Entstehung und der verschiedenen Formen sowie der häufig zu beobachtenden Diskrepanz zwischen klinischen Zeichen und Symptomen ist die Diagnosestellung beim Trockenen Auge jedoch nicht immer einfach.

In Kürze wird eine weitere CME-Fortbildung zum Trockenen Auge mit dem Schwerpunktthema „Therapie“ erscheinen.

10 Literaturverzeichnis

- 1 Lemp MA et al. *Ocul Surface* 2007; 5: 75–92
- 2 Messmer EM *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 71–82
- 3 Stern ME et al. *Cornea* 1998; 17 (6): 584–589.
- 4 Baudouin C et al *Ocular Surface* 2013; 11: 246-258
- 5 Pressemitteilung BVA 17.12.2001: <http://cms.augeninfo.de/index.php?id=395>
- 6 Posa A et al. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231:42-46
- 7 Pressemitteilung BVA vom 27.06.2013: <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/presse/aktuelle-presseinfo/pressemitteilung/article/wenn-die-traenen-fehlen-1.html>
- 8 Yu J et al. *Cornea* 2011; 30 (4): 379–387
- 9 Kaercher T *Z prakt Augenheilkd* 2015; 36: 17–28
- 10 Zhang Y et al. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 18407–18421
- 11 Lee Y-C et al. *Sci World J* 2013; Article ID 516516
- 12 Alves M et al *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76 : 129-132
- 13 Scheinfeld N *Dermatology online journal* 2006; 12(1) <http://escholarship.org/uc/item/Ojp529zq>
- 14 Papagiannuli E et al *Surv Ophthalmol* 2015, Jul 18 e-Pub
- 15 Tincani A et al. *BMC Medicine* 2013, 11: 93
- 16 Knop E et al. *Z prakt Augenheilkd* 2014; 35: 31–42
- 17 Engel LA et al. *Z prakt Augenheilkd* 2014; 35: 17–21
- 18 Maitchouk DY et al. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (2): 246–252
- 19 Whitwell J *Br J Ophthalmol* 1958; 42: 518–525
- 20 Nguyen DH et al. *Auton Neurosci* 2006; 124 (1-2): 81–89
- 21 Goldschmidt P *Trop Med Health.* 2015; 43 (2): 141–148
- 22 Craig JP et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (11): TFOS123–156
- 23 Nichols JJ & Sinnott LT *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1319–1328
- 24 Wilson Se & Ambrósio R *Am J Ophthalmol* 2001; 132 (3): 405–406
- 25 Sacchetti M & Lambiase A *Clinical Ophthalmology* 2014; 8: 571–579
- 26 Kaercher T *Z prakt Augenheilkd* 2014; 35: 11–16
- 27 Nichols JJ et al. 2005; 46 (6): 1911–1914
- 28 Baudouin C et al. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1168–1176
- 29 *The Ophthalmologist* 03/15; Article # 801: 34–35
- 30 Deschamps N et al. *Am J Ophthalmol* 2013; 184–189.e3
- 31 Li M et al. *Curr Eye Res* 2011; 36: 1–7
- 32 Bron AJ et al *Ocul Surface* 2007; 5: 113–159
- 33 Sakane Y et al. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131 (10): 1331–1338
- 34 Johnston PR et al. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7: 253–259

Das Trockene Auge – Diagnostik und Klassifikation



Impressum:

Autor: Dr. med. Thomas Kaercher, Facharzt für Augenheilkunde, Heidelberg

Der Autor dieser CME-Maßnahme wurde für die Autorenschaft mit 1.000 Euro durch den Sponsor honoriert.

Redaktion und Veranstalter: Rp. GmbH, Köln

Mit freundlicher Unterstützung der Santen GmbH, München