

# Trockenes Auge – Anamnese, Diagnose und Behandlung\*

Jeffrey P. Gilbard\*\*

**Unser Wissen über Funktionsstörungen im Zusammenhang mit einem trockenen Auge hat sich in den vergangenen Jahren enorm verbessert. Dadurch sind wir nun besser in der Lage, bei Patienten, die von diesem schwierigen Krankheitsbild betroffen sind, eine Diagnose zu stellen und eine entsprechende Behandlung durchzuführen. In diesem Artikel werden die Anamnese, Diagnose und Behandlung von Funktionsstörungen im Zusammenhang mit dem trockenen Auge erörtert. Zunächst jedoch folgt eine Beschreibung der Mechanismen, die diesem Krankheitsbild zugrunde liegen.**

**Our understanding of dry eye disorders has improved dramatically in the past several years. This increased understanding has enhanced our ability to diagnose and treat patients who have these traditionally challenging conditions. Here, we'll look at the natural history, diagnosis, and treatment of dry eye disorders. But first, let's talk about the mechanisms underlying them.**

## Klassifizierung von Funktionsstörungen

Bei praktisch allen Funktionsstörungen, die im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des trockenen Auges stehen, spielt der Verlust von Wasser aus dem Tränenfilm eine wesentliche Rolle. Durch den Wasserverlust erhöht sich die Osmolarität (Konzentration) des Tränenfilms, sodass sie den normalen Grenzwert von 311 mOsm/l übersteigt. Ursache dieses Wasserverlusts und der Osmolaritätszunahme können alle Bedingungen sein, die zu einer Verringerung der Tränenproduktion oder Erhöhung der Tränenverdunstung führen (Bild 1).

Eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms ist das Bindeglied zwischen Veränderungen der Tränenröhren bzw. der Augenlider und einer Erkrankung der Augenoberfläche. In präklinischen Modellen zur Untersuchung von Erkrankungen der Tränenröhren und Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen hat man Folgendes festgestellt: Veränderungen der Augenoberfläche, die im Zusammenhang mit dem trockenen Auge auftreten, hängen von einer Erhöhung der Tränenfilmosmolarität ab und erfolgen proportional zur Osmolaritätserhöhung. Diese Ergebnisse werden durch klinische Studien erhärtet.

Eine Verringerung der Tränenröhrensekretion kann von allen Befunden herrühren, die zu einer Schädigung der Tränenröhren oder deren Ausführungsgänge führen. Die häufigste Ursache sind Autoimmunkrankheiten mit Entzündung der Tränenröhren. Vernarbungen der Augenoberfläche sind weniger häufige Ursachen. Die Tränensekretion kann auch vermindert sein, wenn die Hornhautempfindlichkeit durch Krankheiten herabgesetzt ist, beispielsweise durch Diabetes und Herpes zoster, refraktive Hornhautchirurgie mit Hornhautinzisionen oder Zerstörung von Hornhautnerven bei Ablation von Gewebe sowie nach langem Tragen von Kontaktlinsen.

Eine erhöhte Tränenverdunstung kann folgende zwei Ursachen haben:

1. Eine anhaltende hintere Blepharitis, die zu Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen führt. Wenn die Meibom-Drüsen richtig funktionieren, erzeugen sie eine ölige Schicht, die den Tränenfilm zur Luft hin abschließt und dessen Verdunstung verlangsamt.
2. Die Tränenfilmverdunstung wird durch eine große Lidspaltenweite verstärkt, die entweder angeboren ist, die Folge einer kosmetischen Operation ist oder mit einer schilddrüsenbedingten Augenerkrankung verbunden ist. Die Verdunstung des Tränenfilms erfolgt proportional zur Oberfläche der Lidspalte. Eine erhöhte Tränenfilmverdunstung erklärt auch, warum Symptome sich bei Klimaanlage, trockener Hitze, geringer Luftfeuchtigkeit oder Wind verschlechtern.



**Bild 1:** Durch eine verminderte Tränensekretion oder eine erhöhte Tränenfilmverdunstung kommt es zu einer Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms. Diese führt zu den progressiven Veränderungen der Augenoberfläche, welche man bei Patienten mit trockenem Auge beobachtet. Modifiziert aus: W. B. Saunders Company, Philadelphia, In Albert DM, Jakobiec FA (eds): Principles and Practice of Ophthalmology, (1994; SS. 257 – 76)

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Herabsetzung der Hornhautempfindlichkeit und Funktion der Meibom-Drüsen, in deren Folge sich die Tränensekretion gewöhnlich vermindert. Bei den meisten Patienten reichen deren physiologische Reserve und eine leichte Ptosis (Herabhängen des Oberlids) aus, um die Entwicklung von Symptomen und der Krankheit zu verhindern.

## Auslösefaktoren für die Entstehung des trockenen Auges

Studien von Humankrankheiten haben zwar die Veränderungen der Augenoberfläche aufgezeigt, die beim trockenen Auge auftreten, anhand von präklinischen Modellen zur Untersuchung von Keratoconjunctivitis sicca (KSC) kann jedoch die natürliche Entwicklung dieser Veränderungen aufgezeigt wer-

\*Aus dem Englischen übersetzt von S. Huber

\*\*MD, N. Andover, Mass./USA; Dr. Gilbard ist Gründer und Geschäftsführer des Unternehmens Advanced Vision Research Inc., welches das Präparat TheraTears vertreibt, und leitet ein aktives Forschungs- und Ausbildungsprogramm des Unternehmens.

den. Wir wissen nun, dass das trockene Auge durch eine Aneinanderfolge von vier Auslösefaktoren entsteht:

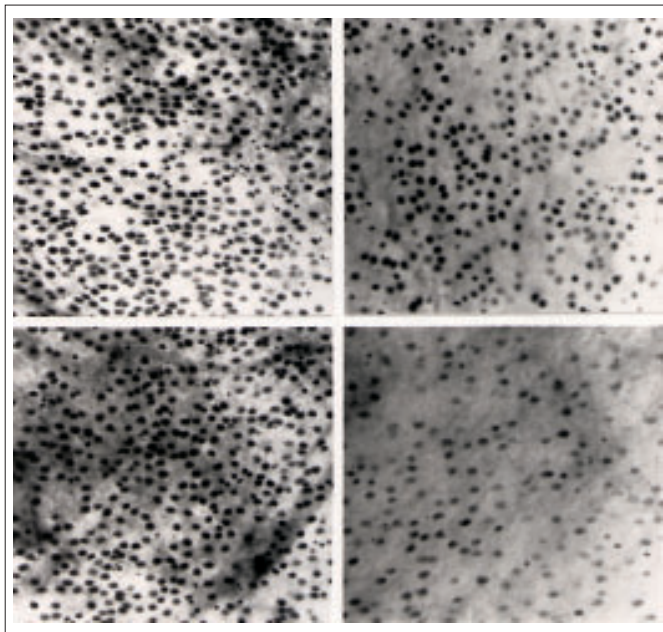
- Wasserverlust des Tränenfilms mit Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms
- Abnahme der Dichte der Becherzellen in der Bindehaut und Reduzierung des Glykogenvorrats in der Hornhaut
- Erhöhte Abschilferung des Hornhautepithels
- Störung der Grenzfläche zwischen Hornhaut und Tränenfilm

Auf die natürliche Entstehung des trockenen Auges soll nun näher eingegangen werden. Beim trockenen Auge spiegelt sich eine verminderte Tränenproduktion oder eine erhöhte Tränenverdunstung sehr schnell in einer erhöhten Osmolarität des Tränenfilms und schon bald in einer Abnahme der Becherzellendichte wider (Bild 2). Der Verlust von Becherzellen ist signifikant, weil diese Zellen Schleim produzieren, der den Hauptanteil an der Gleitfähigkeit des Tränenfilms hat, und am Schutzmechanismus des Auges beteiligt sind. Becherzellen geben Schleim ab und unterstützen den Einschluss von Fremdkörpern und deren Abtransport aus dem Auge.

Durch einen höheren osmotischen Gradienten zwischen dem Tränenfilm und der Augenoberfläche und durch den Verlust von Becherzellen kommt es zu einem Wasserentzug zwischen den Zellen des Bindehautepithels. Dadurch werden die empfindlichen Verbindungen zwischen diesen Zellen durchbrochen und Abschilferungen von Bindehautzellen verstärkt. In Verbindung mit dem Verlust an Becherzellen erfolgt auch eine Reduzierung des in der Hornhaut gespeicherten Glykogens. Der Glykogenverlust ist klinisch von Bedeutung, weil Glykogen die Energiequelle für den Wundheilungsprozess der Cornea darstellt.

Die Hornhaut bleibt jedoch von diesen Vorgängen nicht ständig verschont. Die Hornhaut wird zwar zunächst von den Veränderungen des Tränenfilms nicht beeinflusst, in einem sehr viel späteren Stadium der natürlichen Entwicklung des trockenen Auges lockern sich letztendlich aber die Verbindungen zwischen den Hornhautzellen. Es werden vermehrt Hornhautzellen abgestoßen, was die Abwehr- und Schutzfunktion der Hornhaut beeinträchtigt. In einem noch späteren Entwicklungsstadium des trockenen Auges werden die Veränderungen der oberflächlichen Zellen des Hornhautepithels so gravierend, dass es zu einem Verlust von Oberflächenzellen der Hornhaut kommt.

Es ist äußerst wichtig, zu wissen, wie das trockene Auge entsteht, damit man diagnos-



**Bild 2: Das Bindehautpräparat eines Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca (oben rechts) weist im Verhältnis zur normalen Bindehaut (oben links) eine Abnahme der Becherzellendichte auf. Nachdem Theratears zwölf Wochen lang viermal täglich verabreicht worden war, zeigte sich eine signifikante ( $P < 0,01$ ) Wiederherstellung von Becherzellen (links unten). In der Kontrollgruppe führte die Behandlung mit konservierungsmittelhaltigen Augentropfen zu einer Abnahme der Becherzellendichte (rechts unten). Modifiziert aus: Ophthalmology (1992; 99: 600–4).**

tische Tests auswerten und beurteilen und Fortschritte in der Behandlung einschätzen kann.

## Ursachen des trockenen Auges?

In den meisten Fällen kann die Diagnose eines trockenen Auges aufgrund der Patientenanamnese erfolgen. Zweck der Untersuchung ist es, festzustellen, warum ein Patient trockene Augen hat.

Patienten, die entweder aufgrund einer verminderten Tränenproduktion oder einer erhöhten Tränenverdunstung am trockenen Auge leiden, klagen am häufigsten über ein chronisches Sandkorngefühl der Augen, das sich im Laufe des Tages verschlimmert. Dafür gibt es folgende Erklärung: Während des Schlafens wird der Tränenfilm durch das geschlossene Auge abgedichtet, sodass keine Verdunstung erfolgt und sich die Augenoberfläche erholen kann. Bei geöffneten Augen beginnt die Verdunstung der Tränen, wodurch sich die Osmolarität des Tränenfilms im Laufe des Tages erhöht. Es kann nicht oft genug betont werden, wie nützlich eine Patientenanamnese bei der Diagnose des trockenen Auges ist. Wenn bereits mehr

als drei Monate Symptome auftreten und der Beginn der Symptome allmählich erfolgt ist, leidet der Patient bis zum Beweis des Gegenteils am so genannten trockenen Auge. Man muss bedenken, dass Patienten, die Meibomitis, die auch als hintere Blepharitis bezeichnet wird, ebenfalls über ein chronisches Sandkorngefühl der Augen klagen. Bei diesen Patienten ist dieses Symptom jedoch beim Aufwachen am stärksten ausgeprägt. Dafür gibt es folgende Erklärung: Während des Schlafes ist die Tränenproduktion herabgesetzt. Beim geschlossenen Auge liegt das entzündete Augenlid am Auge auf, wo die ganze Nacht Entzündungsmediatoren in die Hornhaut freigesetzt werden. Beim Aufwachen verstärkt sich der Tränenfluss und das Augenlid liegt nicht mehr ständig auf der Cornea auf, sodass sich die Symptome im Laufe des Tages verbessern. Schließlich führt die chronische Entzündung der Meibom-Drüsen zu einer Funktionsstörung der Meibom-Drüsen, in deren Folge es zu einem weiteren Symptomschub mit Trockenheitsgefühl am Auge am Ende des Tages kommt. Schlussendlich bilden sich die Symptome am Morgen nach dem Aufwachen zurück, wenn es durch die Entzündung der Meibom-Drüsen und die sekundäre

## Die vier Auslösefaktoren des trockenen Auges

Bedingt durch die natürliche Entwicklung des **trockenen Auges**, sind empfindliche diagnostische Tests und wirksame Behandlungsmethoden notwendig. Die wirksamste Behandlung konzentriert sich nun auf alle vier Auslösefaktoren des **trockenen Auges**.

Auslösefaktor	Diagnostischer Test	Augentropfen
<b>1</b> erhöhte Osmolarität des Tränenfilms	Patientenanamnese Osmolarität des Tränenfilms	Ausreichende/optimale Hypotonie (TheraTears ohne Konservierungsmittel, TheraTears in der Flasche)
<b>2</b> Abnahme der Becherzellendichte	Anfärbung der Bindehaut Impressionszytologie	Elektrolytgleichgewicht abgestimmt auf das Elektrolytgleichgewicht der Tränen (TheraTears ohne Konservierungsmittel, TheraTears in der Flasche)
<b>3</b> erhöhte Abschilferung von Hornhautzellen	Anfärbung der Hornhaut	Augentropfen ohne Konservierungsmittel in unterschiedlicher Viskosität (Refresh Plus, Bion Tears, Ceulluvisc, Gen Teal, GenTeal Gel)
<b>4</b> Abnahme der Glykogenvorräte in den Oberflächenzellen der Hornhaut	BUT des Tränenfilms	Augentropfen mit Konservierungsmitteln in unterschiedlicher Viskosität (Refresh Tears, Tears Naturale II)

nungen der Meibom-Drüsen untersucht. Mit fortschreitender natürlicher Entwicklung von Meibomitis beobachtet man eine Verengung und schließlich einen Verschluss der Drüsenausgänge (Bild 3).

Anschließend wird der Tränenfilm des Patienten mithilfe eines Fluoreszein imprägnierten Papierstreifens untersucht, der in das untere Segment des Auges gehalten wird. Löst sich der Wirkstoff nach Kontakt mit der Bindehaut nicht sofort, deutet dies auf ein verringertes Tränenvolumen hin. Bei Patienten, bei denen die Menge der produzierten Tränenflüssigkeit deutlicher verringert ist, beobachtet man Partikel im Tränenfilm und möglicherweise dehydrierten Schleim, der sich als Präzipitat im unteren Fornix findet.

Der Tränenfilm von Patienten mit einer Funktionsstörung der Meibom-Drüsen ist von wässriger Konsistenz. Die Tränen „spritzen“ eher mehr, weil der von den Meibom-Drüsen produzierte Talg nicht nur die Tränenverdunstung verringert, sondern auch die Oberflächenspannung des Tränenfilms vermindert, die dafür sorgt, dass der Tränenfilm „fest“ am Auge haftet.

Es wird allgemein irrtümlich angenommen, dass Patienten mit trockenem Auge an starkem Tränenfluss leiden können. Tatsächlich geben Patienten mit trockenem Auge infolge einer Funktionsstörung der Meibom-Drüsen u. U. an, dass sie „das Gefühl haben“, ihre Augen „tränen“. Dieses Gefühl erklärt sich dadurch, dass die Tränen eher mehr „spritzen“ und die Einfettung der Lidränder fehlt, die ein Austreten der Tränenflüssigkeit über die Lidränder verhindert. Dies führt dazu, dass Tränenflüssigkeit im Bereich des mukokutanen Übergangs mit dem kutanen Bereich in Berührung kommen kann und so das Gefühl vermittelt wird, die Augen würden tränen. In diesem Zusammenhang sei darauf

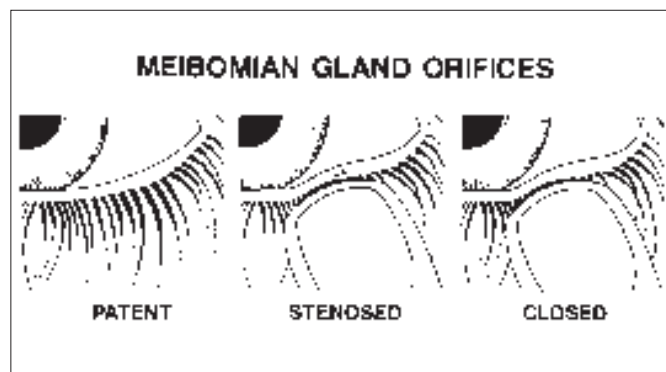
Wundheilung zu einem Verschluss der Ausgänge der Meibom-Drüsen kommt. Patienten leiden nur mehr an den Symptomen des trockenen Auges mit Sandkorngefühl, das sich im Laufe des Tages verschlimmert.

Augenirritation hat viele andere Ursachen, die in Betracht gezogen werden müssen, wenn bei Patienten mit chronischen Symptomen eine Diagnose gestellt wird.

Der empfindlichste und spezifischste Test zur Bestimmung des trockenen Auges ist die Messung der Osmolarität von Tränenproben (im Nanoliterbereich), die vom unteren Lidrand entnommen wurden. Dieser Test wird in seiner Nützlichkeit nur dadurch eingeschränkt, dass die Messungen sehr aufwendig durchzuführen sind. Fortschritte in der Technik versprechen jedoch eine baldige Lösung dieses Problems, sodass dieser Test der erste Schritt in der Untersuchung von Patienten mit chronischer Augenirritation sein wird, bei denen der Befund des trockenen Auges nicht auszuschließen ist.

Nun beginnt die Augenuntersuchung. Als erstes ist auf Teleangiectasien im Gesicht zu achten, die auf Meibomitis oder eine Funktionsstörung der Meibom-Drüsen in Verbind-

ung mit Rosacea hinweisen. Da die Tränenverdunstung proportional zur Augenoberfläche ist, sollte die Lidspaltenweite gemessen werden. Wenn die Lidspaltenweite mehr als 10 mm beträgt, bedeutet dies eine signifikant stärkere Verdunstung des Tränenfilms. Mit der Spaltlampe werden die Öff-



**Bild 3: Natürliche Entstehung einer Meibomitis: Eine Entzündung der Meibom-Drüsen führt zunächst zur Verengung und anschließend zum Verschluss der Ausführungsgänge der Meibom-Drüsen. Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung von International Ophthalmology Clinics (1994; 34: 27–36).**

hingewiesen, dass bei diesen Patienten kein Tränenröfeln vorliegt. Patienten mit Tränenröfeln (Epiphora) haben bis zum Beweis des Gegenteils eine Tränenwegstenose.

## Beurteilungsmöglichkeiten

Es gibt zwei Methoden zur klinischen Beurteilung der Bindehautveränderungen, die beim trockenen Auge relativ früh auftreten: Impressionszytologie und Anfärbung mit Bengalrosa. Die Impressionszytologie, auf die in diesem Artikel nicht eingegangen wird, erfordert ein kleines Labor und sehr viel Aufwand. Im Gegensatz dazu ist die Anfärbung mit Bengalrosa eine klinisch gut geeignete Methode. Anstelle von Bengalrosa kann zur Anfärbung der Augenoberfläche Lissamingrün verwendet werden, das weniger unangenehme Nebenwirkungen zu haben scheint. Bengalrosa oder Lissamingrün färbt die Bindehaut, nachdem sich die Osmolarität der Tränen erhöht hat und der Verlust an Becherzellen ziemlich signifikant geworden ist. Kürzlich erzielte Untersuchungsergebnisse legen den Schluss nahe, dass es zu einer Anfärbung kommt, wenn Glykoproteine in Oberflächenzellen dermaßen verändert wurden, dass die Fähigkeit der Zellen zur Schleimspeicherung abnimmt.

Bei Anfärbung mit Bengalrosa ist das Anfärbungsmuster aufschlussreicher als das Auftreten oder Fehlen einer Anfärbung oder sogar das Ausmaß der Anfärbung. Beim trockenen Auge ist die nasale Bindehaut stärker angefärbt als die temporale Bindehaut. Die widerstandsfähige Cornea wird nicht so stark wie die Bindehaut und erst im späteren Verlauf der Krankheit angefärbt. Wahrscheinlich tritt eine Anfärbung der Hornhaut dann auf, wenn Glykoproteine in den Oberflächenzellen der Cornea reduziert sind. Die Reduzierung des Glykogenvorrats in der Hornhaut ist bekanntlich einer der vier auslösenden Faktoren für die Entstehung des trockenen Auges.

Wenn im präcornealen Tränenfilm (nach dem Einträufeln von Fluoreszein) rasch willkürlich verteilte dunkle Flecken zu sehen sind, deutet dies auf eine Instabilität des Tränenfilms hin. Diese diagnostische Methode nennt man Bestimmung der Tränenfilmaufreichzeit (BUT). Bei 50% aller Patienten mit trockenem Auge ist der Tränenfilm jedoch stabil. Wir wissen mittlerweile, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass die Trockenstellen eine Folge und nicht die Ursache des trockenen Auges sind. Die Veränderungen des Hornhautepithels – eine Abnahme der Glykoproteine in den Oberflächenzellen der

Cornea – treten erst spät im Laufe der natürlichen Entwicklung des trockenen Auges auf. Der BUT-Test ist zwar kein empfindlicher Test (er fällt nicht äußerst positiv aus, wenn ein trockenes Auge vorliegt), er ist wahrscheinlich aber insofern ein hoch spezifischer Test, als er negativ ausfällt, wenn kein trockenes Auge vorliegt.

## Zielgerichtete Behandlungsmethoden

Früher konzentrierten sich die Behandlungen des trockenen Auges auf die Auslösefaktoren, die erst spät im Krankheitsverlauf eine Rolle spielen. Zum Teil war dies darauf zurückzuführen, dass man diese Auslösefaktoren leichter erkennen kann. So ist beispielsweise das Auftreten von Trockenstellen im Tränenfilm augenfälliger als eine erhöhte Osmolarität der Tränen oder ein Verlust an Becherzellen in der Bindehaut. Mit zunehmendem besserem Kenntnis über das Krankheitsbild des trockenen Auges hat man jedoch begonnen, sich bei der Behandlung des trockenen Auges auf jene Auslösefaktoren zu konzentrieren, die bereits im früheren Krankheitsstadium auftreten.

Vor vielen Jahren wurden künstlichen Tränen Demulzinsen (Polymere) zugesetzt, um die Gleifähigkeit von Tränenlösungen zu verbessern und deren Viskosität zu ändern. Im Jahr 1975 zeigte eine klassische Studie auf, dass künstliche Tränen (die zu diesem Zeitpunkt alle Konservierungsmittel enthielten) bei normalen Probanden vorübergehend die Stabilität des Tränenfilms erhöhten. Diese Lösungen wirken unabhängig davon, ob sie eine hohe oder geringe Viskosität aufweisen, indem sie die Wirkung der Glykoproteine in den Oberflächenzellen der Hornhaut simulieren, die im späten Stadium der Krankheit reduziert sind. Lösungen mit einer höheren Viskosität haben eine längere Verweildauer im Auge. Wie sehr künstliche Tränenlösungen mit Konservierungsstoffen Erleichterung bieten, hängt von ihrer Fähigkeit ab, die Grenzfläche zwischen Hornhaut und Tränenfilm stabilisieren zu können.

Der nächste Fortschritt in der Behandlung des trockenen Auges waren künstliche Tränenlösungen ohne Konservierungsmittel, die vor ca. 15 Jahren auf den Markt kamen, kurz nachdem Forscher erkannt hatten, dass Konservierungsstoffe die Abschliffung von Hornhautzellen verstärken. Eine kürzlich durchgeführte Studie ergab, dass traditionelle künstliche Tränenlösungen ohne Konservierungsstoffe bei Patienten mit trockenem Auge die Schutzfunktion der Hornhaut zwar verbessern, jedoch nicht normalisieren. Eine

Verbesserung der Schutzfunktion der Cornea spiegelt sich darin wider, dass weniger Epithelzellen der Hornhaut abschilfern und die Verbindungen zwischen den Hornhautzellen wieder fester sind. Die Behandlung mit einer künstlichen Tränenlösung, die Konservierungsmittel enthielt, bewirkte zwar kurzfristig eine Erhöhung der Tränenfilmstabilität, beeinträchtigte aber tatsächlich die Schutzfunktion der Cornea. Künstliche Tränen ohne Konservierungsmittel setzten einen neuen Maßstab in der Behandlung des trockenen Auges, weil sie das Problem der Abschliffung des Hornhautepithels durch künstliche Tränen beseitigten. Sie boten jedoch immer noch keine Lösung für die Abschliffung von Hornhautzellen, die durch das trockene Auge selbst und nicht durch die Behandlung mit künstlichen Tränen verursacht wurde.

Seit der Einführung von künstlichen Tränen ohne Konservierungsmittel versuchen Forscher, die Auswirkung dieser Lösungen auf die Schutzfunktion der Hornhaut zu verbessern, indem die Lösungen mit verschiedenen Ionen ergänzt werden. Das elektrolytische Gleichgewicht dieser Lösungen ohne Konservierungsmittel war das beste, das Forscher entwickeln konnten. Allerdings konzentrierten sich die Forscher nur auf Probleme im Zusammenhang mit der Hornhautmorphologie. Aufgrund unserer derzeitigen Kenntnisse über die natürliche Entstehung des trockenen Auges ergibt sich, dass die Dichte der Becherzellen in der Bindehaut und der Glykogenvorrat in den Hornhautzellen viel empfindlichere Indikatoren für die Intaktheit der Augenoberfläche sind als Veränderungen der Hornhautmorphologie.

Angesichts unserer derzeitigen Kenntnisse über die Mechanismen und die natürliche Entstehung des trockenen Auges würde man erwarten, dass der nächste Fortschritt darin besteht, dass sich die Behandlung des trockenen Auges auf folgende Probleme konzentriert: verringerte Dichte der Becherzellen in der Bindehaut, reduzierte Glykogenvorräte in der Hornhaut und erhöhte Osmolarität des Tränenfilms. Präklinische Studien haben ergeben, dass TheraTears das erste Tränenersatzmittel ist, das bei täglicher Dosierung über 12 Wochen die Dichte der Becherzellen in der Bindehaut wiederherstellt und die Glykogenvorräte in der Hornhaut wieder aufbaut (Bild 2). TheraTears wurde im Rahmen eines zielgerichteten Forschungsprogramms entwickelt, das vom renommierten amerikanischen National Eye Institute gesponsert wurde.

Aufgrund der Tatsache, dass es bei der Behandlung des trockenen Auges sehr wichtig ist, die erhöhte Osmolarität des Tränenfilms herabzusetzen, wurden zunächst Studien

## Was verursacht chronische Augenirritation?

Neben dem **trockenen Auge** und Meibomitis kommen noch andere mögliche Ursachen für eine chronische Augenirritation in Betracht. Es folgt eine Zusammenfassung dieser möglichen Ursachen mit Symptomen.

- **Vordere Blepharitis**

Patienten weisen Krustenbildung und Irritation am Wimpernboden mit gleichbleibenden Symptomen während des Tages auf. Der Beginn der Krankheit ist schleichend.

- **Keratopathia medicamentosa**

Patienten klagen über Augenbrennen und –irritation bei gleichbleibenden Symptomen während des Tages, weil eine zu häufige Anwendung von topischen Präparaten die Schädigung verstärkt. Verdacht auf dieses Krankheitsbild besteht bei allen Patienten, die täglich häufiger als viermal künstliche Tränen applizieren. Im Allgemeinen zeigt die Anamnese dieser Patienten, dass künstliche Tränen in zunehmendem Maße verwendet werden.

- **Verlegung der abführenden Tränenwege**

Patienten weisen oft Symptome von tränenden Augen auf, wobei bei diesen Patienten tatsächlich und nachweislich ein Tränenröufeln (Epiphora) vorliegt, während Patienten mit einer Funktionsstörung der Meibom-Drüsen u. U. nur das Gefühl haben, ihre Augen tränen.

- **Allergische Konjunktivitis**

Das Primärsymptom ist Augenjucken. Man kann auch eine erhöhte Schleimproduktion beobachten. Der Beginn dieser Erkrankung wird gewöhnlich saisonal durch Pollen ausgelöst; allergische Konjunktivitis kann mit Heuschnupfen, Asthma und Ekzemen verbunden sein.

- **Lagophthalmus während des Schlafes**

Patienten verspüren beim Aufwachen u. U. ein Brennen der Augen. Es wird häufig eine Anamnese einer Lidoperation oder Augenerkrankung erhoben, die im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen steht.

- **Keratokonjunktivitis des oberen Limbus**

Patienten leiden u. a. an Augenbrennen und –irritation bei gleichbleibenden Symptomen während des Tages. Diese Krankheit ist durch einen abrupten Beginn und ein plötzliches Nachlassen der Symptome charakterisiert und wird häufig bei Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet.

- **Keratitis punctata superficialis (Morbus Thyngenson)**

Diese Krankheit ist durch den schleichenden Beginn von Photophobie, Augenirritation und Sehverminderung gekennzeichnet. Sie tritt episodisch und rezidivierend auf.

- **trockene Lidhaut**

Patienten klagen über „trockene Augen“. Diese Ursache für Augenirritation untermauert, wie wichtig es ist, die Lage der Symptome exakt zu bestimmen.

- **Fremdkörper am Tarsus**

Patienten registrieren ein chronisches Fremdkörpergefühl im Auge. Dieses Gefühl resultiert aus exogenem Material oder Ablagerungen auf der Bindehaut, die aus den Meibom-Drüsen stammen.

- **„Mucus-fishing“-Syndrom**

Zu den Symptomen dieser Erkrankung zählen u. a. chronische Augenirritation und erhöhte Schleimproduktion. Ausgelöst wird die Krankheit, wenn Patienten Schleimfäden aus dem Bindehautsack entfernen, die aufgrund eines Bindehauttraumas produziert werden. In der Folge kann ein Teufelskreis einsetzen.

- **Blepharospasmus**

Patienten klagen u. U. über „müde“ Augen. Eine eingehende Befragung der Patienten ergibt, dass keine Augenirritation vorliegt, sondern ein unwillkürlicher Lidschluss das Problem ist. Autofahren, Lesen und Sonnenexposition verschlimmern die Symptome.

- **Unspezifische Augenirritation**

Normale Augen, anomale Umgebung. Eine Augenirritation als Reaktion auf Rauch wäre ein typisches Beispiel.

- **Normale Augen und Hypochondrie**

Dieses Krankheitsbild tritt selten auf. Eine sorgfältig erhobene Anamnese, die mit den Untersuchungsergebnissen nicht übereinstimmt, kann der erste Hinweis sein.

durchgeführt, um folgende Frage beantworten zu können: Welche Hypotonizität müssen Tränenersatzmittel aufweisen, um die erhöhte Osmolarität des Tränenfilms verringern zu können? Diese Untersuchungen ergaben, dass weder die isotonischen noch hypotonischen Tränenlösungen, die zum Zeitpunkt der Studie auf dem Markt waren, die Osmolarität des Tränenfilms wirkungsvoll reduzierten. Die Hypotonizität der künstlichen Tränen musste höher sein, als dies bei den erhältlichen Lösungen der Fall war. Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde die Tonizität von TheraTears so konzipiert, dass die Tränenfilmosmolarität von ca. 330 mOsm/L vor Applikation der künstlichen Tränen auf eine Konzentration von ca. 280 mOsm/L nach dem Einträufeln reduziert wird. Aufgrund dieser Wirkung kommt es durch TheraTears zu einer Umkehr des Osmosegradienten zwischen Tränenfilm und Augenoberfläche, in deren Folge die Flüssigkeit zur Augenoberfläche hin transportiert wird, sodass die dehydrierten Gewebereiche wieder hydriert werden. Infolge dieses Flüssigkeitstransports führt eine kontinuierliche Behandlung zu einer Rehydratation des Tränenfilms, die sich in einer progressiven, signifikanten und anhaltenden Reduzierung der erhöhten Osmolarität des Tränenfilms widerspiegelt.

Die zweite Eigenschaft von TheraTears resultiert daraus, dass wir mittlerweile mehr darüber wissen, warum das Auge einen Tränenfilm benötigt. Die lebenden Zellen, welche die Oberfläche des Auges bilden, haben keine Blutversorgung. Statt dessen sind sie darauf angewiesen, vom Tränenfilm mit zwei lebensnotwendigen Nährstoffen versorgt zu werden: mit Sauerstoff und Elektrolyten. Sauerstoff wird vom Tränenfilm direkt aus der Luft absorbiert; die Elektrolyte gelangen durch aktive Sekretion der Tränendrüsen in den Tränenfilm. Wir haben in klinischen Studien die Elektrolytzusammensetzung des normalen Tränenfilms untersucht und in präklinischen Studien nachgewiesen, dass dieses Elektrolytgleichgewicht ein entscheidender Faktor bei der Aufrechterhaltung der Dichte der Becherzellen in der Bindehaut ist. Wenn beispielsweise die Natriumkonzentration zu hoch oder der Bikarbonat Spiegel zu niedrig war, dann gingen schleimhaltige Becherzellen verloren. Es zeigte sich, dass Becherzellen die Augenoberfläche nicht nur gleitfähig machen, sondern auch schützen. Sie reagieren auf Schmerzen, Temperaturveränderungen und Veränderungen des natürlichen Elektrolytgleichgewichts des Tränenfilms. Mithilfe von Schleim, der von den Becherzellen abgegeben wird, werden Fremdkörper eingeschlossen und von der

Augenoberfläche entfernt. TheraTears erzeugt ein Elektrolytgleichgewicht, das von der Augenoberfläche und den Becherzellen nicht vom natürlichen Elektrolytgleichgewicht des Tränenfilms unterschieden werden kann.

Die Ergebnisse einer präklinischen Studie wurden durch eine kürzlich durchgeführte Studie bestätigt, die Folgendes ergab: Beim Syndrom des trockenen Auges, das häufig nach einer LASIK-Operation auftritt, trägt TheraTears zur Wiederherstellung von Becherzellen bei. Bei dieser Studie erhielt eine Gruppe von Probanden mindestens viermal am Tag TheraTears und am Abend einen Tropfen Celluvisc® Augentropfen (1% Carboxymethylzellulose) verabreicht. Die Probanden in der Kontrollgruppe erhielten eine ausgeglichene Salzlösung (BSS) ohne Konservierungsmittel. Eine Woche bzw. ein Monat nach der Operation waren 87,5% bzw. 100% der Probanden, die TheraTears erhielten und Symptome des trockenen Auges hatten, symptomfrei. Zudem wurde ein Monat nach der Behandlung mit TheraTears die Dichte der Becherzellen in der Bindehaut mittels Impressionszytologie ermittelt. Die Messungen ergaben, dass die Dichte der Becherzellen signifikant wiederhergestellt war, was bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war. Zwei Folgestudien zeigten auf, dass Patienten, die ca. eine Woche vor der LASIK-Operation mit der TheraTears-Behandlung begannen, schneller wieder besser sahen und sich wohler fühlten als Patienten, die keine TheraTears-Behandlung machten. TheraTears ist nun als 1% Carboxymethylzellulose-Flüssiggel erhältlich.

Ein Verschluss der Tränenpünktchen trägt ebenfalls dazu bei, eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms, die Anfärbung der Hornhaut mit Bengalrosa und die Symptome des trockenen Auges zu reduzieren. Kontrollierte Studien deuten jedoch darauf hin, dass ein Verschluss der Tränenpünktchen keine Erhöhung der Becherzellendichte bewirkt. Wie lässt sich das erklären? In unseren Studien mit Patienten, die an Keratoconjunctivitis sicca mit Erkrankung der Tränendrüsen leiden, stellten wir eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms und eine erhöhte Konzentration aller gemessenen Elektrolyte fest. Bei diesen Patienten lag jedoch eine signifikant überproportionale Erhöhung der Natriumkonzentration in den Tränen vor, die zu einer Abnahme der Dichte der Becherzellen in der Bindehaut führt. Folglich kann durch einen Verschluss der Tränenpünktchen dem Tränenfilm Wasser zugeführt werden, jedoch keine überproportionale Erhöhung der Natriumkonzentration ausgeglichen werden, die bei Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca be-

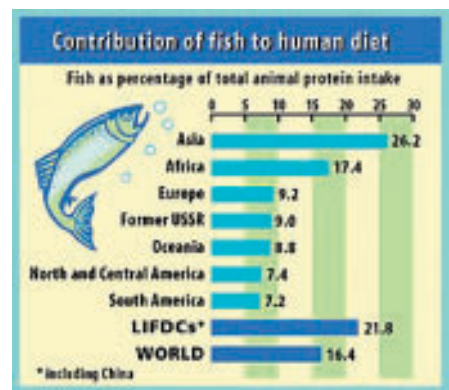
obachtet wird und zu einer Abnahme der Becherzellendichte führt.

## Die Omega-3-Revolution

Bisher ist das Problem des trockenen Auges nur vom Standpunkt der topischen Behandlung des Auges angegangen worden. Eine wirksame Behandlung besteht darin, die Osmolarität des Tränenfilms herabzusetzen und eine Tränenlösung mit einem Elektrolytgleichgewicht zu applizieren, das auf das natürliche Elektrolytgleichgewicht des Tränenfilms abgestimmt ist. Nun erleben wir mit TheraTears Nutrition einen neuen Ansatz in der Behandlung des trockenen Auges: Dieses Präparat ist ein Omega-3-Fettsäure haltiges Nahrungsergänzungsmittel, das eine Mischung aus Leinsamenöl, Fischöl und Vitamin E enthält. TheraTears Nutrition wird in der Behandlung des trockenen Auges und, wie sich zeigen wird, auch in der Behandlung von Meibomitis, eine Schlüsselrolle spielen, weil dieses Präparat gegen die Ursachen wirkt, die zu einer Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms führen.

Neue Forschungsergebnisse, die zum ersten Mal beim Jahrestreffen der Association for Research in Vision and Ophthalmology im Jahr 2003 präsentiert wurden, zeigen Folgendes auf: Das Risiko, am trockenem Auge zu erkranken, verringert sich durch eine hohe Aufnahme von essentiellen Omega-3-Fettsäuren. Mithilfe der Women's Health Datenbank an der Harvard School of Public Health untersuchten die Forscher die Aufnahme von essentiellen Fettsäuren bei 32 470 Frauen, die im Gesundheitswesen tätig sind. Man stellte fest, dass die Wahrscheinlichkeit, Symptome des trockenen Auges zu entwickeln, sinkt, je mehr das Verhältnis von essentiellen Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren zugunsten der Omega-3-Fettsäuren ausfällt. Je höher die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, ein trockenes Auge zu entwickeln. Umgekehrt stellte man fest, dass sich die Wahrscheinlichkeit, ein trockenes Auge zu entwickeln, erhöht, wenn sich das Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren zugunsten der Omega-6-Fettsäuren verschiebt.

Omega-3-Fettsäuren sind essentielle Fettsäuren, die der Körper nicht selbst herstellen kann. Man bezeichnet sie deshalb als essentiell, weil sie für die Erhaltung der Gesundheit lebensnotwendig sind. Die zwei besten Nahrungsquellen für Omega-3-Fettsäuren sind dunkle, fette Kaltwasserfische und Leinsamen. Omega-3-Fettsäuren haben bekanntlich eine Vielzahl an gesundheitsför-



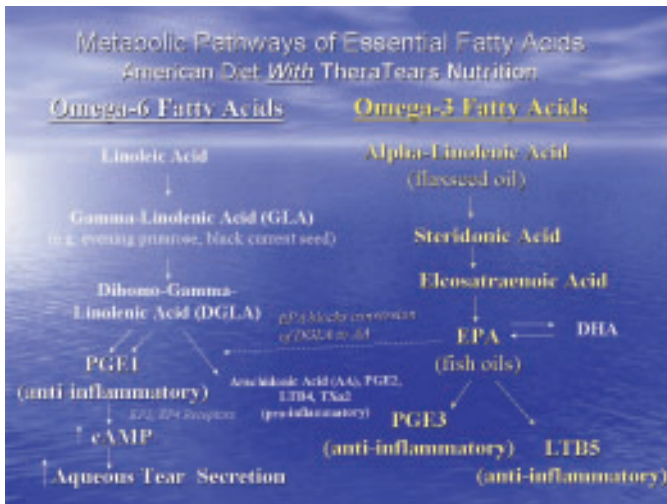
**Bild 4: Nordamerika zählt zu den Ländern, in denen die Bevölkerung am wenigsten Omega-3-Fettsäuren zu sich nimmt.**

dernden Eigenschaften, dennoch weisen die Amerikaner als Bevölkerung ein Defizit an Omega-3-Fettsäuren auf. Weltweit gesehen, zählen die USA zu den Ländern, in denen die Bevölkerung am wenigsten Omega-3-Fettsäuren zu sich nimmt (Bild 4).

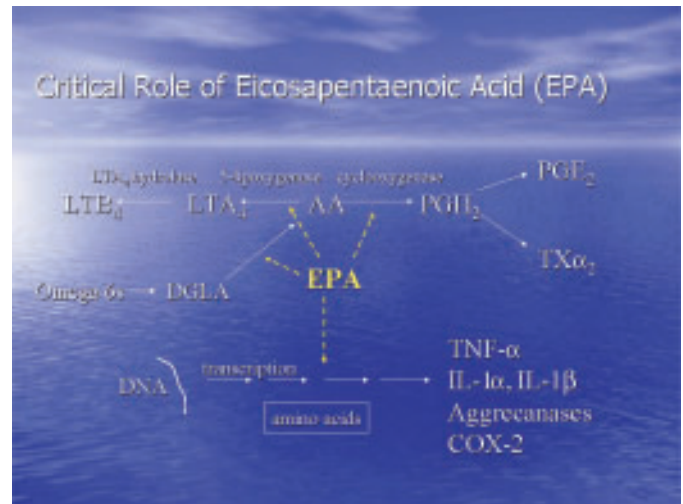
Eine weitere Gruppe von essentiellen Fettsäuren sind die Omega-6-Fettsäuren, von denen in der amerikanischen Bevölkerung zuviel in Form von Rindfleisch, Milchprodukten, Backfett aus Pflanzenölen und Kochfett konsumiert wird (z.B. Hamburger, Cheeseburger, Pizza, Eis, Chips etc.). Als günstiges Verhältnis zwischen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren wird ein Quotient von 1:2,3 empfohlen. In den USA wird dieser Quotient bedauerlicherweise jedoch auf 1:10 geschätzt.

## Omega-3-Fettsäuren wirken entzündungshemmend

Omega-3-Fettsäuren, die mit der Nahrung aufgenommen werden, werden von Enzymen umgebaut, um entzündungshemmendes Prostaglandin E3 (PGE3) und Leukotrien B5 (LTB5) zu produzieren (Bild 5). Was noch wichtiger ist, Eikosapentaensäure (EPA), eine langkettige Omega-3-Fettsäure, die durch den Verzehr von Fischölen aufgenommen wird, blockiert die Genexpression folgender proinflammatorischer Zytokine: Tumor-Nekrosefaktor Alpha (TNF-α), Interleukin-1α (IL-1α), Interleukin-1β (IL-1β), Proteoglykan abbauende Enzyme (Aggrecanase) und Zyklusoxxygenase (COX-2) (Bild 6). Diese entzündungshemmenden Wirkungen erklären weitgehend, warum sich Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Patienten mit hinterer Blepharitis oder Meibomitis als nützlich erwiesen haben. Die Ergebnisse



**Bild 5:** TheraTears ist eine Kombination aus Leinsamen und Fischöl, durch die entzündungshemmendes Prostaglandin E 3 (PGE3) und Leukotrien B5 (LTB5) produziert und Blepharitis unterdrückt wird, während die Produktion von PGE1 erhöht wird, um die Tränenproduktion anzuregen. Andere Auswirkungen dieses Präparats sind im Text nachzulesen.



**Bild 6:** Durch die in TheraTears Nutrition enthaltene Fettsäure EPA, die aus Fischölen von pharmazeutischer Güte gewonnen wird, wird die Genexpression von TNF- $\alpha$  und anderen proinflammatorischen Zytokinen blockiert.

sind so positiv, dass ich bei der Behandlung von Augenirritation, die bei meinen Patienten mit Meibomitis am Morgen beim Aufwachen auftritt, systemische Tetracycline durch Omega-3-Fettsäuren ersetze.

## Omega-3-Fettsäuren verringern Apoptose

Die Suppression des Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF- $\alpha$ ) spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, weil beim Sjögren-Syndrom und beim trockenem Auge infolge einer Tränendrüsen-erkrankung ein erhöhter TNF- $\alpha$ -Spiegel in den Tränendrüsen die Apoptose (=programmierter Zelltod) erhöht. Eine erhöhte Apoptose trägt zu einer verminderten Tränenproduktion und einer erhöhten Osmolarität des Tränenfilms bei, die beim trockenem Auge Erkrankungen der Augenoberfläche induziert. Darüber hinaus induziert TNF- $\alpha$  beim trockenem Auge die Apoptose an der Augenoberfläche. Luo und Mitarbeiter haben in Tierrmodellen nachgewiesen, dass eine Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms zu einer Zunahme der Expression von TNF- $\alpha$  und der assoziierten Zellregulatoren führt, welche die Apoptose an der Augenoberfläche erhöhen. In jüngster Zeit ist das Interesse an Entzündungen der Augenoberfläche beim trockenem Auge sehr groß. Diese wichtige Studie zeigt, dass die erhöhte Osmolarität des Tränenfilms beim trockenem Auge eine Zunahme der Expression von proinflammatori-

schen Zytokinen induziert. Ebenso ruft eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms nachweislich alle jene morphologischen Veränderungen hervor, die bei Patienten mit trockenem Auge beschrieben werden.

Restasis, ein sehr teures Präparat, das topisch verabreicht wird, weil es systemisch so toxisch wirkt, hemmt durch Monozyte ebenfalls die TNF- $\alpha$ -Produktion. Wenn es topisch appliziert wird, erzielt man mit dem Präparat gute Konzentrationen in der Augenoberfläche. Man nimmt jedoch an, dass Restasis beim Menschen nicht in die große Tränendrüse gelangt. TheraTears Nutrition, das oral verabreicht wird, gelangt über die Blutversorgung in die Tränendrüse und, worauf später noch eingegangen wird, über das Sekret der Meibom-Drüsen in die Augenoberfläche. Sowohl Restasis als auch TheraTears scheinen proinflammatorische Zytokine zu hemmen, unterscheiden sich jedoch in ihrer Fähigkeit, in das relevante Zielgewebe zu gelangen.

Während EPA die Genexpression von TNF- $\alpha$  reduziert, schützt DHA, eine weitere langkettige Omega-3-Fettsäure, die direkt durch Fischöle aufgenommen wird, Zellen vor einer TNF- $\alpha$ -induzierten Apoptose. Yano und Mitarbeiter haben aufgezeigt, dass Vitamin E synergetisch mit DHA zusammenwirkt, um Zellen vor TNF- $\alpha$ -induzierter Apoptose zu schützen. Folglich wirken EPA und DHA zusammen, um die Tränendrüse und die Augenoberfläche vor Apoptose zu schützen.

## Omega-3-Fettsäuren stimulieren die Tränensekretion

Die suppressive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf proinflammatorische Zytokine ist noch weitreichender. Wir wissen, dass die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  bei Patienten mit einem trockenem Auge, das durch eine Erkrankung der Tränendrüse induziert ist, die Tränensekretion hemmen. Durch diese Zytokine wird nämlich die Ausschüttung von Neurotransmittern von den Nervensynapsen unterbunden und die Sekretionsreaktion von Azinuszellen der Tränendrüse auf Sekretionsstimulation gestört.

Dies ist wahrscheinlich der Hauptmechanismus, durch den die Tränensekretion beim trockenem Auge vermindert wird.

Die weitreichende Bedeutung dieses Mechanismus ist in Untersuchungen aufgezeigt worden, die vor kurzem durchgeführt wurden. Diese Untersuchungen ergaben, dass autoimmune Erkrankungen der Tränendrüsen reversiert werden können und die Tränensekretion wiederhergestellt werden kann, wenn im Tiermodell die Genexpression von TNF- $\alpha$  durch Gentherapie blockiert wird. Die Bedeutung dieses Tiermodells wird durch die o. a. epidemiologischen Daten untermauert sowie durch eine weitere Studie, die Folgendes ergab: Patienten mit Sjögren-Syndrom nahmen weniger Omega-3-Fettsäuren einschließlich EPA und DHA mit der Nahrung zu sich als Probanden in der

Kontrollgruppe, die altersmäßig vergleichbar waren.

EPA spielt bei der Blockierung der Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen zwar die zentrale Rolle, DHA kann aber die Wirkung von EPA ergänzen. Nervensynapsen enthalten eine der höchsten DHA-Konzentrationen im Körper. Forscher haben nachgewiesen, dass eine Nahrungsergänzung mit DHA den DHA-Spiegel in den Nerven wiederherstellt und eine altersbedingte Abnahme der Synapsenfunktion verbessert. DHA reduziert möglicherweise die Fähigkeit proinflammatorischer Zytokine in der Tränenrüse, Signaltransduktion an Synapsen zu hemmen.

Diese Hypothese wird durch folgendes Untersuchungsergebnis glaubhaft gemacht: Bei Patienten mit Sjögren-Syndrom ist der Schweregrad des trockenen Auges umgekehrt proportional zur Membran- und Serumkonzentration von DHA.

Omega-3-Fettsäuren wirken noch auf eine andere Weise auf die Tränenrüse. EPA und DHA und Alpha-Linolensäure (ALA) aus Leinsamenöl hemmen kompetitiv die Umwandlung von Omega-6-Fettsäuren in Arachidonsäure (AA) und fördern so die Umwandlung von DGLA (Dihomo-Gamma-Linolensäure) in Prostaglandin E1 (PGE1) (Bild 5). PGE1 hat ebenfalls entzündungshemmende Eigenschaften und wirkt zudem auf die E-Prostanoid-Rezeptoren EP2 und EP4, um Adenylatzyklase zu aktivieren, wodurch die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöht wird. PGE1 und cAMP stimulieren nachweislich die wässrige Tränensekretion.

## Omega-3-Fettsäuren und das Sekret der Meibom-Drüsen

Die Meibom-Drüsen verwenden zur Produktion ihres öligen Sekrets essentielle Fettsäuren. Vor kurzem wurde aufgezeigt, dass die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren im Allgemeinen und von EPA und DHA im Speziellen das Profil der polaren Lipide des Sekrets der Meibom-Drüsen beeinflusst, was mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) beobachtet wurde.

Boerener hat sogar beobachtet, dass bei Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren ein Sekretstau der Meibom-Drüsen gelöst wurde und eine Sekretverdünnung erfolgte. Es sind noch weitere Untersuchungen erforderlich, um zu bestimmen, ob diese Auswirkungen ausreichen, um die ölige Schicht des Tränenfilms zu verbessern und die Tränenverdunstung zu verhindern.

## Systematischer Behandlungsplan

Aufgrund der o. a. Untersuchungsergebnisse und Erkenntnisse können wir Patienten mit einer chronischen Augenirritation systematischer und wirksamer behandeln. Es empfiehlt sich folgende Vorgangsweise:

1. Bei der Erstvisite stellt man fest, ob bei einem Patienten ein trockenes Auge, Meibomitis oder eine andere Ursache für chronische Augenirritation vorliegt.
2. Patienten, die am trockenen Auge leiden, werden TheraTears-Augentropfen ohne Konservierungsmittel viermal täglich und vier Gelkapseln TheraTears Nutrition zur oralen Einnahme am Morgen verordnet. Patienten mit Sjögren-Syndrom wird die doppelte Dosis an TheraTears Nutrition-Kapseln verordnet (2 x 4 Kapseln täglich). Wenn TheraTears-Augentropfen ohne Konservierungsmittel verordnet werden, sind Patienten dahingehend zu instruieren, dass sie eine „Sättigungsdosis“ verwenden sollen, d. h. den gesamten Inhalt einer Phiolen innerhalb von fünf Minuten in beide Augen einträufeln sollen. Die Probanden, die an den veröffentlichten Studien teilnahmen, verwendeten zwar keine Sättigungsdosis, diese Methode trägt jedoch dazu bei, dass die Rehydratation des Tränenfilms und damit der Augenoberfläche beschleunigt wird. Im Gegensatz zur Tropfenapplikation kann der Transport von Wasser in die dehydrierte Augenoberfläche bei Sättigungsdosierung in Phiolen maximiert werden.

3. Mit Patienten mit trockenem Auge wird vier bis acht Wochen nach der Erstvisite ein weiterer Termin fixiert, an dem jeder Patient einer der folgenden zwei Gruppen zugeordnet wird: Verbesserung der Symptome und zufriedener Patient bzw. Verbesserung der Symptome, aber immer noch unzufriedener Patient. (Wenn bei einem Patienten keine Verbesserung der Symptome eintritt, ist die Diagnose zu überdenken.) Patienten, die verbesserte Symptome aufweisen und zufrieden sind, sollten die Behandlung mit TheraTears Augentropfen und TheraTears Nutrition fortsetzen und in zwei bis drei Monaten zur Kontrolle kommen. Bei kontinuierlicher Behandlung sollte das Sandkorngefühl am Auge verschwinden, das Patienten am Ende des Tages registrieren. Wenn ein Patient seine „Komfortzone“ erreicht hat, dann ist er von der Sättigungsdosis in Phiolen auf eine Erhaltungstherapie umzustellen, bei der ein oder zwei Tropfen von TheraTears in der Augentropfflasche verabreicht werden. TheraTears in der Flasche enthält das Perborat-Konservierungssystem, das durch die Aktivität von Enzymen an der Augenoberfläche in Sauerstoff und Wasser umgewandelt wird. Bei Patienten, die verbesserte Symptome haben, aber immer noch nicht zufrieden sind oder täglich mehr als vier Dosen von TheraTears Augentropfen benötigen, ist ein Verschluss des unteren Tränenpunkchens mit Stöpseln aus Silikon erforderlich. Im Allgemeinen, ist mit diesen Patienten 1 bis 3 Monate nach dem Verschluss des Tränenpunkchens ein Kontrolltermin

### Wenn der Schirmer-Test unzureichend ist

Angesichts der Tatsache, dass eine verminderte Tränenproduktion oder erhöhte Tränenverdunstung zum **trockenen Auge** führen kann, leuchtet es ein, dass der bei kontrollierten Studien angewandte Schirmer-Test nicht das beste Diagnoseverfahren ist. Die Unzulänglichkeit des Schirmer-Tests bezüglich Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert besteht, unabhängig davon, ob die Diagnose des **trockenen Auges** nach Symptomen, erhöhter Osmolarität des Tränenfilms oder Erkrankungen der Augenoberfläche erfolgt. Mit anderen Worten: Wie immer auch die Diagnose des **trockenen Auges** gestellt wird, ob aufgrund der Anamnese, erhöhten Osmolarität des Tränenfilms oder Anfärbung mit Bengalrosa, die Sensitivität, Spezifität und der prädiktive Wert des Schirmer-Tests sind mangelhaft.

Die Ergebnisse des Schirmer-Tests werden durch Erkrankungen der Tränenrüse abgeschwächt, während die Testwerte durch Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen erhöht werden. Sind die Lidränder zu wenig befeuchtet, wird der Schirmer-Filterpapierstreifen leichter befeuchtet. Am Kaninchenmodell zur Untersuchung des **trockenen Auges** in Verbindung mit einer Funktionsstörung der Meibom-Drüsen, erhöhter Osmolarität des **Tränenfilms**, Abnahme der Dichte der Becherzellen in der Bindehaut, Reduzierung der Glykogenvorräte in den Hornhautzellen und Anfärbung mit Bengalrosa wurde tatsächlich festgestellt, dass mehr mm des Filterpapierstreifens angefeuchtet waren als in der Kontrollgruppe.

festzulegen, an dem darüber entschieden wird, ob auch ein Verschluss des oberen Tränenpunktkanals mit Stöpseln aus Silikon erfolgen soll.

4. Patienten mit Meibomitis werden zu Beginn der Behandlung 4 Gelkapseln von TheraTears Nutrition zur oralen Einnahme am Morgen oder eine tägliche Dosis von 50 mg Doxzyklin verordnet. Bei einer Behandlung mit Doxzyklin wird auch eine Behandlung mit TheraTears Nutrition begonnen, um eine langsame Dosisreduktion des Antibiotikums zu ermöglichen. Fettleibige Patienten müssen die Behandlung mit einer täglichen Dosis von 100 mg beginnen, weil Doxzyklin ein fettlösliches Präparat ist. Zudem sollten Patienten dazu angehalten werden, warme Augenkompressen zu machen und zweimal täglich eine Lidmassage durchzuführen. Für die Lidmassage werden Patienten instruiert, die Augen zu schließen und mit einem warmen Waschlappen ca. 5 Sekunden die Augenlider sanft zu massieren, wobei der Massage des unteren Lids besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll. Durch die Wärme erhöht sich die Blutzufuhr zu den Augenlidern, wodurch sich

die Entzündung verringert. Durch die Massage löst sich der Sekretstau in den Meibom-Drüsen. Man vermutet, dass dieser Sekretstau in den Meibom-Drüsen die Entzündungsreaktion stimuliert.

Patienten mit Meibomitis sollten 3 Monate nach dem Behandlungsbeginn wieder zur Kontrolle kommen. Bis zu diesem Zeitpunkt werden diese Patienten eine Reduzierung der Symptome am Morgen registrieren. Die Behandlung mit TheraTears Nutrition sollte fortgesetzt werden, um Rückfällen vorzubeugen. Eine Fortsetzung dieser Behandlung bietet auch noch andere allgemeine gesundheitliche Vorteile: Senkung des Cholesterinspiegels, Reduzierung des Risikos eines plötzlichen Herztods oder Schlaganfalls und Suppression rheumatöser Arthritis.

Aufgrund von möglichen Nebenwirkungen sollte die Dosis von Doxzyklin langsam reduziert werden. Sobald die Symptome am Morgen abgeklungen sind, sind Patienten auf eine Behandlung mit TheraTears Nutrition umzustellen. Oder man reduziert die Doxzyklin-Dosis auf die Hälfte und verringert die Dosis dann alle drei Monate, bis das Präparat abgesetzt werden kann oder, was häufiger der Fall ist, bis Patienten auf die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis ge-

setzt werden können. Bei Patienten, die im Freien arbeiten oder häufig der Sonne ausgesetzt sind, empfiehlt sich eventuell eine Behandlung mit Minozyklin statt Doxzyklin (50 mg Doxzyklin entsprechen 100 mg Minozyklin).

Man muss beachten, dass die Reinigung der Lider oder Lidhygiene Patienten vorbehalten ist, die an vorderer Blepharitis oder Hautschuppung an der Wimpernbasis leiden. Diese Patienten sollten ein Antischuppenshampoo verwenden und mit dem Haarwuschschaum die Wimpern bei geschlossenen Augen reinigen.

## Beste Behandlungsform durch Differenzierung

Aus Obengesagtem ist Folgendes ersichtlich: Wenn man weiß, wie das trockene Auge entsteht, dann ist man besser in der Lage, die Krankheit zu diagnostizieren und die Ergebnisse von Untersuchungen und Tests zu verstehen.

Man kann die verschiedenen Behandlungsmethoden, die zur Verfügung stehen, besser differenzieren und Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen lassen.

## Literatur

- Abdel-Khalek LMR, Williamson J, Lee WR: Morphologic changes in the human conjunctival epithelium. II. In keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 62:800–806, 1978.
- Bachman WG, Wilson G: Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(11):1484–1488, 1985.
- Bernal DL, Ubels JL: Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 12:115–120, 1993.
- Ceramak JM, Pappas AS, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA: Nutrient intake in women with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 57(2):328–34, 2003.
- Farris RL: Tear osmolarity—A New Gold Standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495–503, 1994.
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID: Tear osmolarity variation in dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84: 250–268, 1986.
- Feenstra RP, Tseng SC: What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 110(7):984–993, 1992.
- Fullard RJ, Wilson GS: Investigation of sloughed corneal epithelial cells collected by non-invasive irrigation of the corneal surface. *Curr Eye Res* 5(11):847–856, 1986.
- Gilbard JP: Dry Eye Disorders. In Albert DM, Jakobiec FA eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:257–276.
- Gilbard JP: Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 34(1):27–36, 1994.
- Gilbard JP, Cohen GR, Baum J: Decreased tear osmolarity and absence of the inferior marginal tear strip after sleep. *Cornea* 11(3):231–233, 1992.
- Gilbard JP, Farris RL: Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 97(9):1642–1646, 1979.
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J: Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 96(4):677–681, 1978.
- Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR: A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 102(4):505–507, 1986.
- Gilbard JP, Kenyon KR: Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 92(5):646–650, 1985.
- Gilbard JP, Rossi SR: An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 99(4):600–604, 1992.
- Gilbard JP, Rossi SR: Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 97(3):308–312, 1990.
- Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Heyda, KG: Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 15(3):216–218, 1989.
- Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL: A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(2):225–228, 1987.
- Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, Hanninen LA: Natural history of disease in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *ACTA Ophthalmol (Suppl)* 192:95–101, 1989.
- Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, Hanninen LA, Kenyon KR: Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29(3):374–378, 1988.
- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG: Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 107(4):348–355, 1989.
- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG: Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 96(8):1180–1186, 1989.
- Gobbels M, Spitznas M: Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 99(6):873–878, 1992.
- Jordan A, Baum J: Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 87(9):920–930, 1980.
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 71(1):179–188, 2000.
- Lemp MA, Goldberg M, Roddy MR: The effect of tear substitutes on tear film breakup time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 14(3):255–258, 1975.

- Lemp MA, Hamill JR Jr.: Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 89(2):103-105, 1973.
- Lenton LM, Albiertz JM: Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Ref Surg* 15(2 Suppl):S227-S231, 1999.
- Luo L, Doshi A, Farley W, Pflugfelder S: Experimental dry eye induced expression of inflammatory cytokines (IL-1b and TNF-a), MMP-9 and activated MAPK by the corneal epithelium. *ARVO* 2003
- Mathers WD: Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100(3): 347-51, 1993.
- McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA: Age related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience* 94(1): 305-14, 1999.
- Meyer E, Scharf Y, Schechner R, et al: Light and electron microscopic study of the conjunctiva in sicca syndrome. *Ophthalmologica* 190(1):45-51, 1985.
- Nelson SD, Havener WR, Cameron JD: Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 101:1869-1872, 1983.
- Oxholm P, Asmussen K, Wiik A, Horrobin DF: Essential fatty acid status in cell membranes and plasma of patients with primary Sjögren's syndrome. Correlations to clinical and immunologic variables using a new model for classification and assessment of disease manifestations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 59(4):239-245, 1998.
- Pfister RR, Burnstein N: The effect of ophthalmic drugs, vehicles, and preservatives on corneal epithelium: a scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:246-259, 1976.
- Pflugfelder SC: Anti-inflammatory therapy of dry eye. *The Ocular Surface*. 1:31-36, 2003.
- Rolando M, Refojo MF: Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Research* 36(1):25-33, 1983.
- Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR: Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 101(4):557-558, 1983.
- Sjögren H: Keratoconjunctivitis sicca. In: Ridley F, Sorsby A (eds) *Modern Trends in Ophthalmology*. pp 403-413. London: Butterworth & Co. Ltd 1940.
- Smith RJ, Krasnow D, Richlin SB: A prospective evaluation of artificial tears prior to LASIK. *World Refractive Surgery Symposium*, Dallas, TX 10/00.
- Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, Papas AS, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA: Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjögren's syndrome. In *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndrome*, D. Sullivan et al. eds, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002, pp. 441-447.
- Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA: Dietary omega-3 fatty acid intake and risk of clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *ARVO*, 2003.
- Van Bijsterveld OP: Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14, 1985.
- Wellish KL: Does Pre-operative treatment of external disease enhance recovery following LASIK? *The 1999 Summer World Refractive Surgery Symposium Miami, Florida*. July, 1999.
- Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ: The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 94(5):514-518, 1987.
- Yano M, Kishida E, Iwasaki M, Kojo S, Masuzawa Y: Docosahexaenoic acid and vitamin E can reduce monocyte U937 cell apoptosis induced by tumor necrosis factor. *J. Nutr* 130:1095-1101, 2000.
- Zejin Z, Stevenson D, Schechter JE, Mircheff AK, Crow RV, Atkinson R, Ritter T, Bose S, Trousdale MD: Tumor necrosis factor inhibitor gene expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 22(4):343-351, 2003.
- Zoukhri D, Kublen CL: Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(5):925-932, 2001.
- Zoukhri D, Hodges RR, Byon D, Kublin CL: Role of proinflammatory cytokines in the impaired lacrimation associated with autoimmune xerophthalmia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(5):1429-1436, 2002.