

**Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik**

**Osmolarität des Tränenfilms bei Augengesunden und  
Patienten mit Trockenem Auge**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Meral Bulgen  
München**

**2013**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Elisabeth M. Messmer

Mitberichterstatter: PD Dr. Carl-Ludwig Schönfeld

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: ---

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.2013

Diese Arbeit ist meinen  
Töchtern  
gewidmet.



**INHALTSVERZEICHNIS**

1	EINLEITUNG .....	- 9 -
1.1	Geschichtliches zur Diagnose des Trockenen Auges .....	- 9 -
1.2	Das Trockene Auge .....	- 9 -
1.3	Tränenfilm und seine Störfaktoren .....	- 10 -
1.4	Diagnose des Trockenen Auges .....	- 12 -
1.5	Bedeutung der Osmolarität für das Trockene Auge .....	- 13 -
1.6	Schweregrade des Trockenen Auges .....	- 15 -
1.7	Therapiemöglichkeiten.....	- 16 -
1.8	Ziel und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit .....	- 17 -
2	PATIENTEN UND METHODEN .....	- 19 -
2.1	Probanden .....	- 19 -
2.2	Methoden.....	- 19 -
2.2.1	Ocular Surface Disease Index <sup>®</sup> .....	- 19 -
2.2.2	Tearlab™ Osmometer .....	- 20 -
2.2.3	Tränenfilmaufreißzeit.....	- 22 -
2.2.4	Vitalfärbungen der Augenoberfläche .....	- 23 -
2.2.4.1	Fluoreszeinfärbung der Hornhaut .....	- 23 -
2.2.4.2	Lissamingrünfärbung der Bindehaut.....	- 24 -
2.2.5	Schirmertest .....	- 25 -
2.2.6	Blepharitiszeichen.....	- 27 -
2.2.7	Kriterien für die Diagnose: Trockenes Auge .....	- 28 -
2.3	Statistische Auswertung.....	- 28 -
2.4	Severity-Index.....	- 29 -
3	ERGEBNISSE .....	- 30 -
3.1	Allgemeines .....	- 30 -
3.1.1	Einteilung in die Studiengruppen .....	- 30 -
3.1.2	Geschlechterverteilung der untersuchten Probanden.....	- 30 -
3.1.3	Altersgruppen der Versuchsteilnehmer.....	- 31 -
3.1.4	Gebrauch von Tränenersatzmitteln.....	- 32 -
3.2	Tests.....	- 33 -

3.2.1 Klinische Tests.....	- 33 -
3.2.2 Tränenfilmosmolarität .....	- 33 -
3.3 Korrelation .....	- 34 -
3.3.1 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Lebensalter .....	- 34 -
3.3.2 Korrelation der Tränenfilm-Osmolarität mit dem Ocular Surface Disease Index.....	- 35 -
3.3.3 Korrelation der Tränenfilm-Osmolarität mit der Tränenfilmaufreißzeit .....	- 36 -
3.3.4 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit den Vitalfärbungen der Augenoberfläche .....	- 37 -
3.3.4.1 Fluoreszein-Färbung der Hornhaut.....	- 37 -
3.3.4.2 Lissamingrün-Färbung der Bindehaut.....	- 38 -
3.3.5 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Schirmertest.....	- 39 -
3.3.6 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Vorhandensein von Blepharitis.....	- 41 -
3.3.7 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Gebrauch von Tränenersatzmitteln.....	- 42 -
3.3.8 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit klinisch gesichertem Trockenem Auge .....	- 43 -
3.3.9 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit den Erkrankungen Sjögren- und Stevens-Johnson-Syndrom .....	- 45 -
3.4 Korrelation der Osmolaritätswerte und der einzelnen Diagnoseparametern für das Trockene Auge mit dem Krankheitsgrad.....	- 46 -
3.4.1 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem errechneten Severity- Index des Trockenen Auges.....	- 46 -
3.4.2 Korrelation der Tränenfilmaufreißzeit mit dem Schweregrad des Trockenen Auges.....	- 47 -
3.4.3 Korrelation der Fluoreszein-Färbung mit dem Schweregrad des Trockenen Auges .....	- 48 -
3.4.4 Korrelation der Lissamingrün-Färbung mit dem Schweregrad des Trockenen Auges.....	- 49 -
3.4.5 Korrelation des Schirmertests mit dem Schweregrad des Trockenen Auges .....	- 50 -
3.4.6 Korrelation des OSDI mit dem Schweregrad des Trockenen Auges .....	- 51 -
4 DISKUSSION.....	- 52 -

5	ZUSAMMENFASSUNG .....	- 56 -
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	- 58 -
7	ANHANG .....	- 59 -
8	DANKSAGUNG .....	- 62 -
9	LITERATURVERZEICHNIS .....	- 63 -



# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichtliches zur Diagnose des Trockenen Auges

Im Altertum wurden durch das bloße Betrachten des Auges und subjektive Äußerungen der Patienten Spätsymptome des Trockenen Auges erkannt. Die heute durch die Spaltlampe durchgeführten Untersuchungen fanden im 19. Jahrhundert mit einer schrägen Beleuchtung statt. 1871 wurde der Vitalfarbstoff Fluoreszein synthetisiert und seitens Pflüger [1] die Hornhaut von Kaninchen angefärbt, um Horn- und Bindehautschäden sichtbar zu machen. Nach 17 Jahren erfolgte diese Untersuchung durch Straub erstmals am menschlichen Auge [2]. Joyce zitierte in seiner Arbeit Fromm und Groenouw, die über den Nutzen der Fluoreszein-Färbung bei einem Hornhautschaden berichteten [3]. Es folgten weitere Vitalfärbungen unter anderem mittels Lissamingrün [4]. Trockene Stellen an der Augenoberfläche wurde durch Marx [5, 6] und Go Ing Hoen [6] auch schon ohne Färbung, lediglich mittels Spaltlampe beobachtet. Die quantitative Bestimmung der Tränensekretion begann zwischen dem 18. und 19. Jahrhundert durch direktes Sammeln von Tränenflüssigkeit. Im 19. Jahrhundert wurden feuchtigkeitsabsorbierende Papiere in Tierversuchen verwendet [7, 8]. Köster führte diese Methode erstmalig am Menschen durch [9]. 1791 wurde durch Fourcroy [10] die normale Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit beschrieben und die Kristallisierung der eingetrockneten Tränenflüssigkeit untersucht. Im 19. Jahrhundert erkannte Solé [11], dass diese Kristalle ein Muster bilden, welches später durch Tabbara [12] als Farnkrautmuster bezeichnet wurde. Mastmann et al. [13] fanden heraus, dass bei Augengesunden die Osmolarität der Tränenflüssigkeit physiologischer Kochsalzlösung entspricht, wohingegen beim Trockenem Auge eine Hyperosmolarität vorliegt.

## 1.2 Das Trockene Auge

Das Trockene Auge gehört zu den häufigsten Augenerkrankungen weltweit und der Berufsverband der Augenärzte geht von 10 -12 Millionen Betroffenen in Deutschland aus. 25% aller Besuche in Augenarztpraxen sind auf ein Trockenes Auge zurückzuführen [14, 15].

Auf Grund des hohen Vorkommens lässt sich erahnen, dass es sich um eine multifaktoriell bedingte Krankheit [16] handeln muss. Dies bedeutet, dass eine Vielzahl von Funktionsstörungen des Auges mit unterschiedlicher Pathogenese der Erkrankung zu Grunde liegen kann. Gemeinsam ist ihnen, dass es zu einer Veränderung der Augenoberfläche unterschiedlichen Schweregrades kommt. Die Betroffenen klagen meist über Trockenheit, Fremdkörpergefühl, Brennen, Lichtempfindlichkeit und Visusminderung.

Zur Diagnosestellung können neben den subjektiven Beschwerden der Schirmer-Test und die Tränenfilmaufrisszeit herangezogen werden. Diese Verfahren und weitere Methoden können jedoch nur in Kombination ein Trockenes Auge von einem Normalbefund unterscheiden.

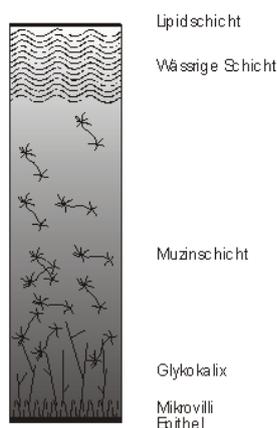
### **1.3 Tränenfilm und seine Störfaktoren**

Der Tränenfilm, dient zum Schutz der Horn- und Bindehaut und wird durch den periodischen Lidschluss gleichmäßig verteilt. Beim Trockenen Auge ist diese Schutzfunktion nicht mehr gegeben. Verschiedene Ursachen können dieser Störung zu Grunde liegen, wobei es zu einer fehlerhaften Zusammensetzung einer der drei Phasen des präkornealen Tränenfilms kommt oder eine Anomalie seitens der Lider vorliegt. Auch Erkrankungen des Epithels können zu Symptomen des Trockenen Auges führen. Die häufigsten Ursachen des Trockenen Auges sind das Alter und ein damit verbundener Hormonmangel.

Im Folgendem möchte ich kurz auf die Zusammensetzung des Tränenfilms eingehen: Die äußere Schicht besteht aus dem Lipid, welches von den Meibom'schen Lidranddrüsen abgesondert wird. Die etwa 0,1 µm messende Lipidschicht, bestehend aus polaren und nicht-polaren Anteilen, wird in flüssiger Form ausgeschieden und breitet sich über dem darunter liegenden wässrigen präkornealen Tränenfilm aus. Ihre Aufgabe ist es, die Verdunstung der wässrigen Tränenflüssigkeit herabzusetzen, deren Überlaufen am Lidrand zu verhindern und die Stabilität des Tränenfilms zu gewährleisten. Zu einer Störung der Lipidphase kann es beispielsweise im Rahmen einer chronischen Blepharitis, durch eine Isoretinin-Behandlung und sehr selten auch durch eine angeborene Anhidrosis hypotrichotica kommen.

Die wässrige, mittlere Schicht stellt mit etwa 7  $\mu\text{m}$  den Hauptanteil des Tränenfilms dar und wird auf verschiedene Reize hin sezerniert. Es handelt sich um ein isotonisches Sekret, welches zu etwa 95% durch die Tränendrüse und darüber hinaus durch die akzessorischen Tränendrüsen gebildet wird. Dieses besteht aus diversen Stoffen wie anorganischen Salzen, Glukose, Harnstoff, Immunglobulinen, dem antibakteriell wirkenden Lysozym sowie weiteren Proteinen. Die Funktion der wässrigen Phase besteht im Spülen und Benetzen der Augenoberfläche. Zudem ist sie am Stoffwechsel der Hornhaut beteiligt. Zu einem Mangel an wässriger Sekretion kann es unter anderem im Zuge folgender Pathologien kommen: Tränendrüsenaplasie, Sjögren-Syndrom, Parese des Nervus facialis, Z.n. Dacryoadenitis, Z.n. Verletzung, Z.n. Bestrahlung und Z.n. Verätzung. Bei einer Reduktion des wässrigen Tränenfilms verschlechtern sich die Beschwerden typischerweise im Tagesverlauf [17].

Die innere Phase stellt schließlich die Muzinschicht dar. Diese überzieht die Oberfläche des Horn- und Bindehautepithels und ist bis zu 1  $\mu\text{m}$  breit. Lösliche Muzine finden sich auch in der wässrigen Schicht. Ihre Bildung erfolgt durch die Becherzellen der Bindehaut, im Hornhautepithel und in der Tränendrüse. Die Muzinschicht gibt dem hydrophoben Hornhaut- und Bindehautepithel eine glatte, hydrophile Oberfläche, so dass sich die wässrige Phase gleichmäßig über der Augenoberfläche ausbreiten kann und gewährleistet somit gute optische Eigenschaften der Hornhaut [18].



**Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Tränenfilms [19]**

Ursächlich für einen Mangel an Muzin können Vitamin-A-Mangelzustände sowie vernarbende Konjunktivitiden wie das Stevens-Johnson-Syndrom, okuläres Pemphigoid, chronische Konjunktivitis und Verätzung sein.

Lidanomalien, wie Symblepharon, unvollständiger Lidschluss und Erkrankungen des Epithels durch Trigemini-Läsion oder Narben können ebenfalls zu Tränenfilmstörungen führen.

Des Weiteren kann das Trockene Auge auch als Nebenwirkung verschiedener Medikamente, wie zum Beispiel Betablocker, Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika, topische konservierte Kortikosteroide, östrogenhaltige Präparate und auch Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, die häufig in Augentropfen vorhanden sind, auftreten. Mit zunehmendem Alter und unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, was primär auf die hormonelle Umstellung in den Wechseljahren zurückzuführen ist, kommt es ebenfalls gehäuft zum Trockenen Auge.

Auch das Tragen von Kontaktlinsen [20] oder lange, konzentrierte Arbeiten am Computer führen zu Trockenheitssymptomen. Zu den äußeren Faktoren zählen auch längere Aufenthalte in Räumen mit Klimaanlage, Gebläse im Auto, geringe Luftfeuchtigkeit (bedingt durch Zugluft oder überheizte Räumlichkeiten). Zigarettenrauch und Ozon können ebenfalls zum Trockenen Auge führen.

### **1.4 Diagnose des Trockenen Auges**

Zur Diagnose des Trockenen Auges sind zahlreiche Symptome wegweisend. Die Betroffenen klagen über empfindliche Augen bei Wind und Rauch. Des Weiteren werden gerötete Augen, vermehrte Mukussekrektion, Fremdkörpergefühl, Druckgefühl hinter und im Auge, Photophobie, paradoxerweise eine Epiphora sowie Lidödeme beklagt [17]. Im Falle eines ausgeprägten Trockenen Auges kann es bis zu einem Blepharospasmus und Visusreduktion kommen.

Bei der Inspektion wird auf der Gesichts- und Lidhaut auf Zeichen einer dermatologischen Grundkrankheit wie Acne rosacea, seborrhoische Dermatitis oder atopische Dermatitis hin untersucht. Man achtet darauf, ob ein erhöhter Blinkreflex vorliegt, was beispielsweise beim primären Sjögren-Syndrom der Fall ist. In der Regel korreliert ein erhöhter Blinkreflex mit der Tränenfilmaufreißzeit [21]. Eine Schwellung im lateralen Oberlid kann auf ein Problem der Tränendrüse deuten. Ein Ektropium, Entropium, inkompletter Lidschluss oder eine Blepharitis der Lider führen ebenfalls zum Trockenen Auge [17].

An der Spaltlampe werden die Lidkante, Meibomdrüsen, Tränenmeniskus, Tränenfilm, Bindehaut und Hornhaut inspiziert. Die sogenannten LIPCOFs, (Lidkantenparallele konjunktivaler Falten) sind ein sicheres diagnostisches Zeichen für ein Trockenes Auge. Laut Höh et al. liegt die Relevanz bei 93% [22].

Zusatzuntersuchungen wie die Tränenfilmaufreißzeit sind beim Trockenen Auge erniedrigt. Anfärbungen der Binde- oder Hornhaut können ebenfalls klinische Zeichen für ein Trockenes Auge sein. Anhand des Schirmertests lässt sich feststellen, ob die Tränenproduktion ausreichend ist.

Im Labor kann die Lysozymkonzentration mit dem Agardiffusionstest bestimmt werden, indem man die Eigenschaft des Enzyms ausnutzt, die Zellwand bestimmter Bakterien anzugreifen. Dadurch kann die Inhibitionszone nach einer bestimmten Kultivierungszeit des Bakteriums abgelesen werden. Je nach Alter des Probanden gibt es unterschiedliche Normwerte [23]. Die Konzentrationsbestimmung vom Lactoferrin erfolgt mit dem antikörperbasiertem ELISA-Test, bei welchem auf einem Gel der Präzipitationsring abgelesen wird. Sowohl Lysozym als auch Lactoferrin und alle weiteren Proteinkomponenten lassen sich mittels Elektrophorese darstellen. Dieser Test hat in der klinischen Praxis keinen Stellenwert. Mit der Impressionszytologie werden die konjunktivalen Zellen mit Hilfe von Färbemethoden auf pathologische Veränderungen wie snake-like Chromatin im Zellkern hin untersucht und so beurteilt, ob ein Trockenes Auge vorliegt [24]. Der Farnkrauttest entspricht der Auskristallisation von Farnkrautmustern, die von der Proteinzusammensetzung des Tränenfilms abhängt. Je mehr Lücken im Farnkrautmuster vorliegen, umso wahrscheinlicher ist eine Störung der Kristallisation und somit ist ein Trockenes Auge vorhanden. Die Klassifikation erfolgt nach Rolando von Grad 1-5 [25]. Die Osmolarität des Tränenfilms kann mit einem aufwendigen Laborverfahren ebenfalls bestimmt werden.

Wichtig ist, dass erst die Zusammenschau verschiedener Tests zur Diagnose des Trockenen Auges führt. In der Praxis kommen meist einfache Tests wie die Tränenfilmaufreißzeit, Fluoreszeinfärbung der Hornhaut und der Schirmertest zur Anwendung.

### **1.5 Bedeutung der Osmolarität für das Trockene Auge**

Die Osmolarität gibt die Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen pro Liter Lösung bzw.

Untersuchungsmaterial an und ist von der Permeabilität der Zellmembran gegenüber gelösten Stoffen abhängig. Sie ist Ausdruck der Produktion, Retention und Elimination des Tränenfilms und somit das Ergebnis von Änderungen in der Tränendynamik.

1941 postulierte von Bahr, dass „der Flüssigkeitsabgang durch die Cornea von physiologischer Bedeutung“ sei. Er erkannte, dass die Osmolarität eine Funktion von Tränensekretion und –evaporation ist, und dass eine verminderte Sekretion zur Erhöhung der Osmolarität führt [26]. Erstmals vermutete Balik 1952, dass die histologischen Veränderungen der Augenoberfläche bei trockenem Auge mit einer erhöhten Konzentration von Natriumchlorid im Tränenfilm einhergehen könnten [27]. Die Tränenfilmosmolarität bei Patienten mit trockenem Auge ist höher als bei normalen Patienten [28, 29].

2007 wurde das Trockene Auge in dem Bericht des International Dry Eye Work Shops (DEWS-Report) wie folgt definiert: „Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung des Tränenfilms und der Augenoberfläche, die mit okulären Symptomen, Visusminderung und Tränenfilminstabilität sowie mit möglicher Schädigung der Augenoberfläche einhergeht. Das Trockene Auge ist assoziiert mit einer **erhöhten Osmolarität** des Tränenfilms und einer Entzündung der Augenoberfläche.“[16]. Der Osmolarität wurde somit auch in der Definition des Trockenen Auges als wichtiger pathogenetischer Faktor Rechnung getragen.

Die Hyperosmolarität des Tränenfilms stimuliert eine Kaskade entzündlicher Ereignisse in den Oberflächenzellen von Horn- und Bindehaut. Über MAPKs und die Aktivierung nukleärer Transkriptionsfaktoren wie NFκB, AP-1 und ATF werden proinflammatorische Zytokine wie IL-1alpha, IL-1beta, TNF-alpha, IL-8 sowie Metalloproteinasen wie MMP-1, 3, 9 und -13 gebildet [16, 30-34]. Diese oft subklinische Entzündung beim Trockenen Auge führt zu Apoptose von Bindehaut-, Hornhaut- und Tränendrüsenepithelien sowie zu einer neurogenen Entzündung und Störung der Tränendrüsensekretion [30, 32, 35-38].

Die Osmolarität des Tränenfilms korreliert eindeutig mit der Bengalrosaanfärbung der Augenoberfläche und dem Gebrauch von Tränenersatzmitteln [28, 39]. Sie ist umgekehrt proportional zum Schirmertest mit Anästhesie [28]. Tomlinson et al. konnten zeigen, dass bei einem Referenzwert von 316mOsmol/L die Messung der Osmolarität anderen Tests zur Diagnose des Trockenen Auges (Schirmertest, Bengalrosatest, Laktatbestimmung) überlegen ist und die effektivste singuläre

Messung darstellt [16, 40-42]. Sensitivität und Spezifität der Methoden lagen bei 90 bzw. 95% [42].

## 1.6 Schweregrade des Trockenen Auges

Das Trockene Auge kann mit Hilfe von verschiedenen Untersuchungskriterien in Schweregrade aufgeteilt werden. Diese ist nach DEWS-Bericht in der folgenden Tabelle [16].

Schweregrad von Trockenem Auge	1	2	3	4*
Beschwerden, Schwere und Häufigkeit	Leicht und/oder episodisch; tritt unter Umweltbelastung auf	Mäßig episodisch oder chronisch, Belastung oder keine Belastung	Schwer häufig oder ständig ohne Belastung	Schwer und/oder behindernd und ständig
Visuelle Symptome	Keine oder episodische leichte Ermüdung	Lästig und/oder episodisch mit Aktivitätseinschränkung	Lästig, chronisch und/oder ständig, Aktivitätseinschränkung	Ständig und/oder möglicherweise behindernd
Bindehautinjektion	Keine bis leicht	Keine bis leicht	+/-	+ / ++
Bindehautfärbung	Keine bis leicht	Variabel	Mäßig bis ausgeprägt	Ausgeprägt
Hornhautfärbung (Schwere/Ort)	Keine bis leicht	Variabel	Ausgeprägt zentral	Schwere punktförmige Erosionen
Hornhaut-/Tränenanzeichen	Keine bis leicht	Leichte Partikel, ↓ Meniskus	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel, Ulzeration
Lid/Meibom-Drüsen	MGD variabel präsent	MGD variabel präsent	Häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblepharon
BUT (Sek.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	Sofort
Schirmer-Score (mm/5 Min.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\*Muss Anzeichen UND Symptome haben. BUT: Fluorescein-Tränenfilmaufreißzeit. MGD: Dysfunktion der Meibomschen Drüsen

Nachdruck mit Erlaubnis von Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006;25:90-7

## 1.7 Therapiemöglichkeiten

Laut DEWS-Bericht werden für die Behandlung von Patienten mit Trockenem Auge zwei Hauptziele verfolgt: die Verbesserung des Augenkomforts und der Lebensqualität des Patienten, sowie die Wiederherstellung des normalen homöostatischen Gleichgewichts der Augenoberfläche und des Tränenfilms [43].

Die Behandlung des Trockenen Auges gestaltet sich schwierig, da verschiedene Ursachen, wie Augen- und Allgemeinleiden, Benetzungsstörungen zu Grunde liegen können und diese chronische Erkrankung bis heute nicht heilbar, sondern lediglich symptomatisch behandelbar ist.

Primär gilt es, zu exogenen Faktoren wie Rauch, Kontaktlinsen und Klimaanlage Abstand zu halten. Bei Anwendung von Salben und Kosmetika am Auge sollten diese morgens und abends mit fettfreien, wasserlöslichen und hypoallergenen Spezialreinigern entfernt werden [17]. Ist das Trockene Auge auf eine Grunderkrankung zurückzuführen, erfolgt natürlich zunächst eine Therapie derselben.

Sogenannte Tränenersatzmittel dienen zur Behebung von Tränenmangel bzw. zur Normalisierung des gestörten physiologischen Tränenfilms auf der Hornhautoberfläche. Die Substitution des Tränenfilms sollte dem normalen Tränenfilm ähneln. Im 19. Jahrhundert kam physiologische Kochsalzlösung, die mit Gelatine eingedickt wurde, zur Anwendung. Die Anforderungen an Tränenersatzmittel sind vielfältig, so dass mittlerweile eine breite Angebotspalette existiert wobei sich die einzelnen Präparate hinsichtlich pH-Wert, Osmolarität, Viskosität, Haftfähigkeit (Verweildauer), Verträglichkeit (Konservierungsstoffe) und Dosen unterscheiden.

Im Folgenden ist ein kurzer Überblick über mögliche Maßnahmen zur Wiederherstellung des Tränenfilms aufgeführt:

Direkte Substitution der wässrigen Schicht durch synthetische Polymere (wie Polyvinylalkohol, Polyvidon, Polyacrylsäure (= Carbomer)), Cellulosederivate, Hyaluronsäure, und Pantothenensäure. Mit HP-Guar (Geliermittel) und Tamarindensamen kann die Muzinschicht stabilisiert werden. Der Ersatz der Lipidkomponente erfolgt mittels Lipidzusätzen (z.B. Phospholipide, Rizinusöl und Triglyzeride).

Neben Augentropfen und Augengels gibt es Augensalben. Die verfügbaren Augensalben enthalten Wirkstoffe wie Dexpanthenol und Retinolpalmitat. Letztere

sind hochvisköse Mittel, welche die Verweildauer im Auge verlängern und hauptsächlich als Nachtmedikation verwendet werden.

Im Falle einer Blepharitis müssen Lidrandhygiene, lokale und systemische Antibiotika sowie eine antientzündliche Therapie angeordnet werden.

Eine antientzündliche Therapie erfolgt mit lokalen unkonservierten Kortikosteroiden als Kurztherapie, topischem Ciclosporin A und oralen Omega-3-Fettsäuren.

Patienten, die an Acne rosacea leiden, profitieren von topisch oder systemisch verabreichten Antibiotika wie Tetracyclin oder Erythromycin, welche die Entzündung bekämpfen und die Lipidproduktion verbessern [44].

Vor allem bei Immunkrankheiten, die mit einem Trockenen Auge einhergehen, wie es beim Sjögren-Syndrom der Fall ist, kann autologes Serum 20-100% mit Erfolg angewendet werden. Hier kann auch die orale Gabe von Pilocarpin zur Stimulation von Tränenflüssigkeit und Saliva sinnvoll sein.

Der Einsatz von Punctum Plugs wirkt dem Trockenen Auge entgegen indem sie zu einer Tränenretention führen.

Zusätzlich können bei schwerwiegenden Fällen eine Schutzbrille, Verbandskontaktlinse oder Uhrglasverbände hilfreich sein.

## 1.8 Ziel und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die Schwierigkeit in der Diagnosestellung des Trockenen Auges beruht darauf, dass subjektive Beschwerden und objektive klinische Zeichen oft nicht korrelieren. Des Weiteren besteht eine nur mäßige Korrelation der klinischen Tests untereinander [45-47]. Die Tränenfilmosmolarität wird seit längerem als ein sehr wichtiges Diagnosekriterium für das Trockene Auge diskutiert und von manchen Autoren als Goldstandard bezeichnet. Bisher konnte die Tränenfilmosmolarität nur mittels nicht-standardisierter und komplizierter Labortestverfahren, wie dem Gefrierpunkt-Osmometer oder der Dampfdruck-Technik ermittelt werden [41]. Somit eignete sich diese Methodik nicht für eine schnelle Diagnosestellung, wie sie zum Beispiel in der augenärztlichen Praxis wichtig ist.

Ende 2008 wurde das Osmometer OcuSenseTearlab zunächst für rein wissenschaftliche Zwecke in Deutschland eingeführt. Dabei handelt es sich um ein schnelles und einfaches Messverfahren zur Bestimmung der Osmolarität des Tränenfilms in der Praxis, welche auf elektrischer Impedanzmessung beruht. Die

Tränenfilmosmolaritätsmessung ist ein nicht invasiver, schmerzloser Test, welcher standardisiert erfolgen kann.

In dieser Arbeit soll an 200 Probanden gezeigt werden, ob die gemessenen Osmolaritätswerte tatsächlich mit der klinischen Diagnose „Trockenes Auge“ korrelieren. Hierzu wird die Osmolarität mit sechs weiteren Indikatoren (OSDI, BUT, Fluoreszein-Färbung, Lissamingrün-Färbung, Schirmertest, Blepharitis) die für eine Keratoconjunctivitis sicca sprechen, in Korrelation gesetzt.

Neben dieser Hauptaufgabe soll ein Augenmerk auf besonders schwere Sicca-Formen wie sie beim Sjögren-Syndrom und Stevens- Johnson- Syndrom auftreten, gerichtet werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Probanden

Insgesamt wurden 200 Personen untersucht. Diese stammten vorwiegend aus dem Patientengut der allgemeinen Ambulanz der Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität und der Sprechstunde für Trockenes Auge. Zusätzlich wurden Probanden aus der Normalbevölkerung rekrutiert. Dabei wurde darauf geachtet Patienten aus möglichst allen Altersgruppen einzubeziehen.

### 2.2 Methoden

Die Untersuchung erfolgte nach einem festen Schema. Im Rahmen der Einverständniserklärung wurden neben den persönliche Daten auch eine allgemeine (Sjögren-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, Diabetes mellitus, Hypertonus, Gicht, Operationen, Medikamente) sowie eine ophthalmologische Anamnese durchgeführt. Im Zuge letzterer wurde nach Refraktionsfehlern gefragt und ob diese mittels Brille, Kontaktlinse oder refraktiver Chirurgie korrigiert wurden. Augenerkrankungen wie Glaukom, abgelaufene Keratitis und Pterygium wurden ebenfalls eruiert. Ophthalmologische Therapien, vor allem das Trockene Auge betreffende Medikamente, und das Vorhandensein von Punctum Plugs wurden notiert. Danach erfolgte eine Visusbestimmung beider Augen mittels Snellen-Chart. Im Anschluss wurde die für die Diagnose des Trockenen Auges relevanten Untersuchungen durchgeführt [48]. Diese sind in entsprechender Reihenfolge im Folgendem dokumentiert.

#### 2.2.1 Ocular Surface Disease Index<sup>®</sup>

Die subjektiven Beschwerden des Trockenen Auges wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, dem so genannten OSDI<sup>®</sup> (Ocular Surface Disease Index<sup>®</sup>) Fragebogen (siehe Anhang 1) erfasst. Dieser bewertet anhand von 12 Fragen den Schweregrad des Trockenen Auges. Symptome, Funktionsprobleme und Umweltauslöser werden für die vergangene Woche erfragt [49-51]. Bei fehlenden

Beschwerden wurde die Antwort mit 0, bei starken Beschwerden mit maximal 4 Punkten bewertet.

Mit der folgenden Formel wurde der Schweregrad des Trockenen Auges berechnet:

$$\text{OSDI} = \frac{\text{Summe aller Scores für alle beantworteten Fragen} \times 25}{\text{Gesamtheit aller beantworteten Fragen}}$$

Als Ergebnis lieferte der OSDI<sup>®</sup> Fragebogen Werte zwischen 0 und 100. Je höher der Wert war, umso schwerwiegender waren die subjektiven Beschwerden des Trockenen Auges. Anhand dieser Werte könnten die Probanden und Patienten in vier Gruppen (normal, mild, moderat, schwer) eingeteilt werden [50]. Ab einem Wert von 15 Punkten wurde das Ergebnis als klinisch signifikantes Trockenes Auge definiert.

### 2.2.2 Tearlab™ Osmometer

Dieser schnelle und einfache Test bestimmte mittels Impedanzmessung die Osmolarität des Tränenfilms. Mit dem Anschalten des tragbaren Tischgeräts, OcuSense Tearlab begann automatisch eine 25 minütige Aufwärmperiode. Vor der ersten Untersuchung am Probanden erfolgte - nach dem Einschalten des Geräts - eine einmalige Qualitätskontrolle, um die Funktionstüchtigkeit des TearLab-Lese-Tools und der Stifte zu bestätigen. Dazu wurde die blaue, wiederverwertbare elektronische Prüfkarte in den Stift gesetzt. Der Stift gab einen Signalton von sich und ein grünes Licht leuchtete auf. Erst als dieses erlosch und erneut ein Signal ertönte wurde die Prüfkarte in das Lese-Tool eingelegt und auf dem Lese-Tool mit OK bestätigt. Wenn die Messwerte innerhalb des erwarteten Bereichs lag, konnte mit den Untersuchungen am Probanden oder Patienten begonnen werden. Die Osmolaritätskontrolllösungen wurden vor jeder neuen Testkartenchargennummer zur Kalibrierung benutzt.

Beim Patienten wurde das Auge, welches subjektiv mehr an Trockenheit litt, zur Osmolaritätsmessung herangezogen. Falls beide Augen gesund oder ähnlich stark betroffen waren, wurde die Messung am linken Auge durchgeführt.

Die weiße Einweg-Testkarte wurde mit den Flügeln auf den Stift geschoben. Innerhalb von zwei Minuten musste der Tränenfilm entnommen werden. Hierzu wurde unmittelbar vor der Probenentnahme die Hülle von der Testkarte nach oben hin abgezogen.

Der sitzende Proband/ Patient wurde aufgefordert das Kinn anzuheben und in Richtung Decke zu blicken - möglichst ohne dabei zu zwinkern.

Die Spitze des Stifts wurde knapp oberhalb des unteren, lateralen Augenlids positioniert. Durch eine leichte Berührung wurden 50 nl Tränenfilm aus dem Tränenmeniskus in die Testkarte durch Kapillarkräfte aufgesogen. Nach der Entnahme der Tränenflüssigkeit ertönte ein Signal und das Licht erlosch.

Innerhalb von 40 Sekunden wurde der Stift auf das Lese-Tool gelegt und mit „OK“ bestätigt. Die Tränen flossen durch die Kanäle des Chips zu den Messelektroden. Dabei wurden Verdunstungseffekte durch das Kanalsystem minimiert. Die Tearlab Anzeige konvertierte die Messung in eine quantitative Anzeige im LCD Display. Der Stift wurde entnommen und die Testkarte entsorgt.



**Abbildung 2: Handhabung des Tearlabs [52]**

**1a) Einsatz der Einweg- Testkarte auf den Stift**

**1b) Aufrechtsitzende Proband schaute ruhig zur Decke**

**1c) Positionierung des Stifts knapp oberhalb des unteren Augenlids**

**1d) Das Tearlab Lese-Tool mit 2 Stiften**

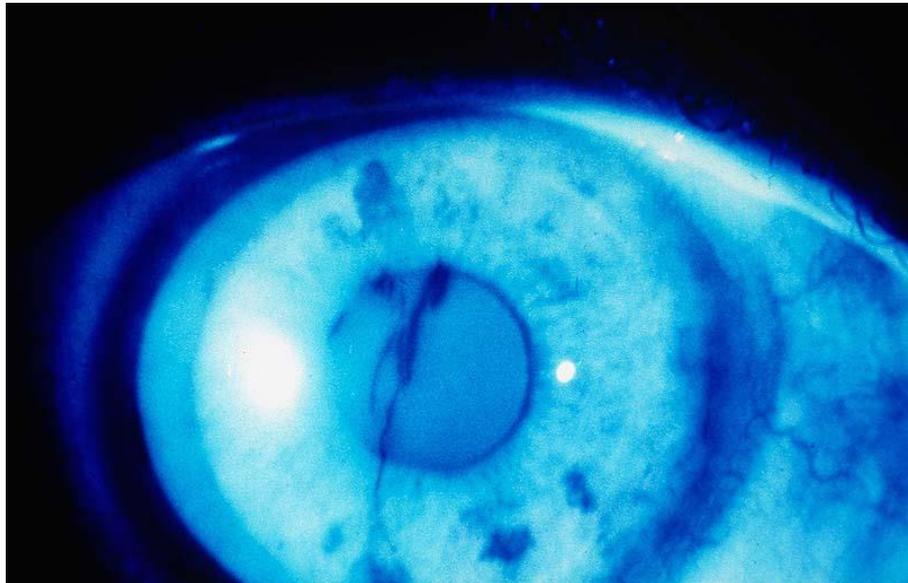
Der Vorgang der Tränenflüssigkeitsentnahme über die Analyse bis hin zur Anzeige des ermittelten Wertes dauerte insgesamt weniger als zwei Minuten.

Zur Zeit der Durchführung dieser Studie war der Test Trennwert vom Hersteller auf 316 mOsmol/L festgelegt.

### 2.2.3 Tränenfilmaufreißzeit

Mit der Bestimmung der Tränenfilmaufreißzeit (BUT= Break up time) wurde die Stabilität des Tränenfilms beurteilt [53-55].

Der gelblich-orange Farbstoff Fluoreszein wurde in den Bindehautsack beider Augen gegeben. Nach einer Minute wurde mit Hilfe der Spaltlampe und mit vorgeschaltetem blauem Kobaltfilter die Tränenaufreißzeit bestimmt. Hierzu wurde der Patient aufgefordert die Augen kurz zu schließen, sodass der mit Fluoreszein gefärbte Tränenfilm gleichmäßig über dem Auge verteilt wurde. Der Tränenfilm stellte sich dadurch hellgrün dar. Unmittelbar nach dem Öffnen der Augen wurde die Zeit gemessen, bis spontan erste dunkle Flecken im Fluoreszeinfilm entstanden. Dieser Vorgang wurde dreimal durchgeführt und ein Mittelwert errechnet.



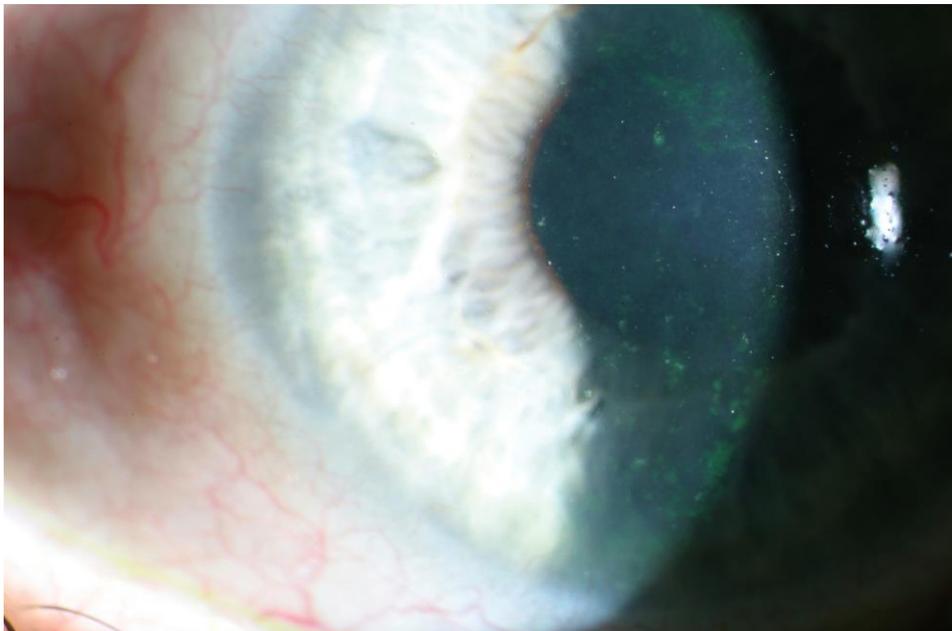
**Abbildung 3: BUT des Tränenfilms mit Fluoreszein an der Spaltlampe mit Cobaltfilter**

Eine Tränenfilmaufreißzeit von < sieben Sekunden wurde als pathologisch gewertet. Die Tränenfilmaufreißzeit war verkürzt, wenn eine Störung der Lipidphase und/oder der Muzinschicht des Tränenfilms vorlag.

## 2.2.4 Vitalfärbungen der Augenoberfläche

### 2.2.4.1 Fluoreszein-Färbung der Hornhaut

Die Anfärbung der Kornea wurde als klinisches Verfahren zur Beurteilung der Unversehrtheit und Vitalität der Epithelzellen der Hornhautoberfläche eingesetzt [56]. Der Farbstoff Fluoreszein färbte den Tränenfilm gelb bis orange, wobei das intakte Korneaepithel ungefärbt blieb [57]. Defektes Epithel ermöglichte eine rasche Penetration, so dass es zur Anfärbung der Hornhaut-Oberfläche kam, der sogenannten Keratitis superficialis punctata. Im fortgeschrittenen Stadium könnten sich fädchenförmige Epithelläsionen als Ausdruck einer Keratitis filiformis ausbilden.



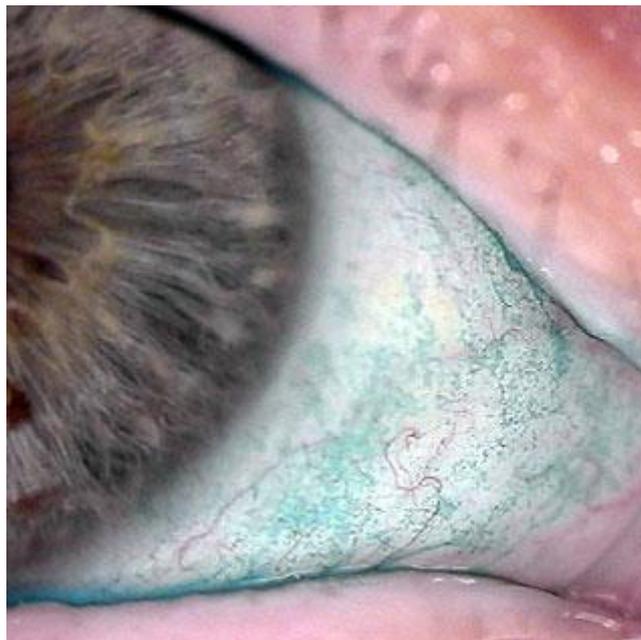
**Abbildung 4: Fluoreszein-Färbung der Kornea beim Trockenem Auge unter Spaltlampenbeobachtung**

Die Anfärbung der Hornhaut mit Fluoreszein wurde parallel zur Tränenfilmaufreißzeit an beiden Augen durchgeführt. Da die Bewertung der Fluoreszein-Färbung schnell erfolgen musste, wurden die Augen nacheinander angefärbt und nach dem Oxford Schema beurteilt (siehe Anhang 2). Dieses Schema wurde entwickelt, um den epithelialen Oberflächenschaden beim Trockenem Auge zu quantifizieren [58], welches die Epithelläsionen in Grad 0-5 einteilt.

Jede Fluoreszeinanfärbung der Hornhaut ( $\geq 1$ ) wurde als pathologisch im Sinne eines Trockenem Auges gewertet.

### 2.2.4.2 Lissamingrün-Färbung der Bindehaut

Bei Lissamingrün handelt es sich um einen sauren, synthetisch hergestellten organischen Farbstoff, der zwei Aminophenylgruppen besitzt [4]. Der Farbstoff dient zur Beurteilung der Oberflächenanfärbung der Konjunktiven. Zur Durchführung wurde der Farbstoffstreifen mit sterilem Wasser angefeuchtet und lateral durch leichte Berührung der Bindehaut angefärbt. Eine Minute später wurde mit der Spaltlampe bei normaler Beleuchtung die Anfärbbarkeit der Bindehaut sowohl temporal als auch nasal beurteilt. Das Lissamingrün färbte - anders als der Fluoreszeinfarbstoff - nicht Epitheldefekte, sondern vermutlich Zellen ohne Muzin an und wird bei keiner Anfärbung mit Grad 0 und bei maximaler Färbung mit Grad 5 nach dem Oxford Schema siehe Anhang 2 bewertet. Jede Lissamingrün-Färbung der Konjunktiva ( $\geq 1$ ) wurde als pathologisch im Sinne eines Trockenen Auges gewertet.



**Abbildung 5: Lissamingrün-Färbung der Konjunktiven beim Trockenem Auge[59].**

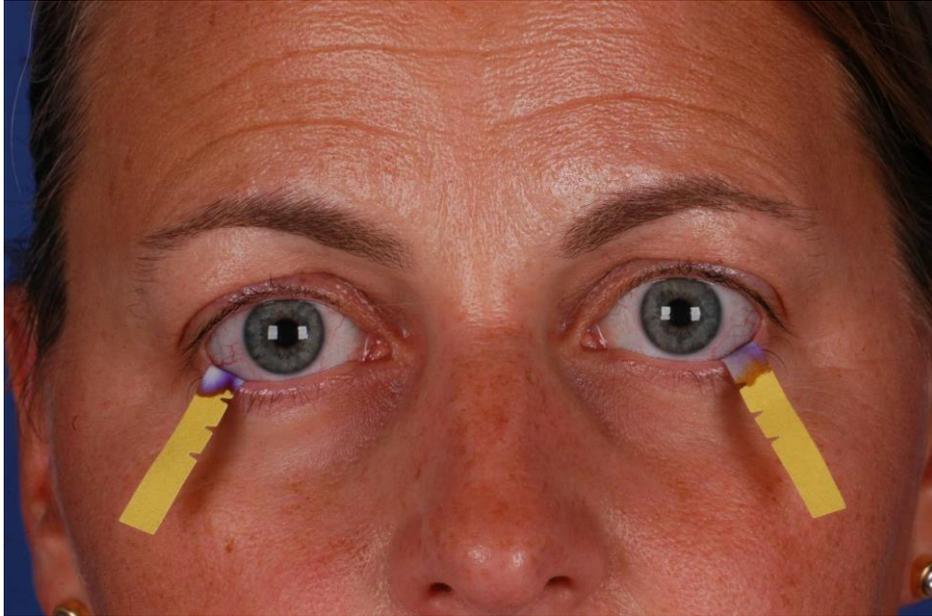
**Nach Oxford Schema Grad 4**

### 2.2.5 Schirmertest

Der Schirmertest, benannt nach Otto Wilhelm August Schirmer, dient zur objektiven und quantitativen Messung der Tränenproduktion.

Am nicht anästhesierten Auge wurde ein standardisierter Lackmuspapierstreifen (35 mm x 5 mm) in den Bindehautsack beider Augen eingehängt um die Reizsekretion zu beurteilen [60, 61]. Dabei war es wichtig, das Filterpapier in das laterale Drittel des Unterlides einzuhängen [62]. Außerdem konnte dadurch der Kontakt zur empfindlicheren Hornhaut vermieden werden, was die Tränensekretion erhöhte [63]. Anschließend wurde der Patient gebeten die Augen locker zu schließen. Nach 5 Minuten wurde die Strecke abgelesen, die die Tränenflüssigkeit auf dem Papierstreifen zurückgelegt hatte. Das Ergebnis setzte sich aus dem basalen und reflektionsbedingten Tränenfluss zusammen, welches die Reizsekretion darstellte. Beim völlig durchnässten Filterstreifen wurde die dafür benötigte Zeit notiert. Wenn das Ergebnis bereits eindeutig für ein Trockenes Auge sprach, wurde der Schirmertest mit Anästhesie nicht mehr durchgeführt.

Beim zweiten Teil des Schirmertests I handelte es sich um einen Basalsekretionstest (Jones-Test). Dabei wurde vor dem Einhängen des Filterpapiers das Auge zunächst anästhesiert um eine überschießende reflektorische Tränenproduktion zu verhindern und somit eine separate Messung der basalen, physiologischen Tränensekretion zu ermöglichen. Die verbliebene Tränenflüssigkeit wurde vor der Messung aus der Fornix mit einem Q-Tip vorsichtig abgetupft [64]. Danach erfolgte das Ablesen des Tests wie für den ersten Teil des Schirmertests beschrieben. Eine paradoxe Tränenproduktion wurde dadurch weitgehend ausgeschlossen.



**Abbildung 6: Der Schirmer-Test dient zur Überprüfung der Tränenproduktion mit einem Lackmus-Papierstreifen**

Normal war ein Ergebnis von mehr als 10 mm Befeuchtung des Teststreifens in fünf Minuten. Es wurde der kleinste Wert des Schirmertests mit oder ohne Anästhesie zur Auswertung herangezogen. Ein Wert von  $< 7$  mm / 5 min wurde als pathologisch gewertet.

## 2.2.6 Blepharitiszeichen

Die Blepharitis kann man in eine vordere und hintere Form unterteilen. Die vordere Blepharitis ist meist durch Staphylococcus bedingt und tritt vorwiegend bei jungen Menschen auf. Eine hintere Blepharitis, welche für das Trockene Auge bedeutend ist, beruht auf einer Dysfunktion der Meibomdrüsen und tritt vor allem im höheren Lebensalter auf. Die holokrinen Meibomdrüsen münden mit ihren Ausführungsgängen nahe der inneren Lidkante am Lidrand. Sie sind verantwortlich für die Lipidproduktion und somit die Lipidkomponente des Tränenfilms. Diese Lipidschicht verhindert die Verdunstung des Tränenfilms. Durch eine Obstruktion der Talgdrüse – meist bedingt durch eine verstärkte Verhornung des Ausführungsganges oder ein verdicktes Sekret - kommt es zu einer Entzündung [65]. Diese so genannte Meibomdrüsendysfunktion und/oder Meibomitis führt durch den Lipidmangel zu einer Benetzungsstörung und somit zu einem Trockenen Auge.



Abbildung 7: Kappenartiger Verschluss der Meibomschen Drüse [66]

In den meisten Fällen ist die Blepharitis, auf Grund des Inspektionsbefundes eine einfache Blickdiagnose: Die Lidkanten stellen sich gerötet, ödematös, verkrustet und/oder ulzeriert dar [17]. An der Spaltlampe wurden Augenlider und Lidränder auf Zeichen einer Blepharitis/ Meibomitis/ Meibomdrüsendysfunktion untersucht. Ein Sekretstau in den Drüsen manifestierte sich nach Auspressen derselbigen durch Absonderung von verdicktem, trübem Meibum. Alternativ ließ sich eine Ansammlung von wachsartigem Sekret, das kappenartig die Meibomschen Drüsen verschließt beobachten. Im Tränenmeniskus stellte sich häufig ein schaumiges Sekret, der

sogenannte Meibom-Schaum dar, welcher durch eine Mizellenbildung der freien Fettsäuren entstand.

Das Vorhandensein von Blepharitiszeichen wurde als ein Hinweis auf ein hyperevaporatives Trockenes Auge gewertet.

### 2.2.7 Kriterien für die Diagnose: Trockenes Auge

Die Einteilung der 200 Versuchspersonen erfolgte nach folgenden Kriterien, wobei mindestens 3 von 6 Parametern pathologisch sein mussten, um die Diagnose „Trockenes Auge“ stellen zu können.

Test	Pathologischer Befund
OSDI-Score	>15
BUT	<7 sec
Korneale Fluoreszein Anfärbbarkeit	≥1
Konjunktivale Lissamingrün Anfärbbarkeit	≥1
Blepharitis	vorhanden
Schirmer	<7 mm / 5 min

Tabelle 1: Die einzelnen Kriterien für das Trockene Auge

Die Anzahl der pathologischen, klinischen Zeichen und Symptome ergab den Schweregrad der Erkrankung am Trockenen Auge, der Werte von 0-6 annehmen kann.

## 2.3 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden die gesammelten Testergebnisse mit Hilfe des Programms Microsoft Excel erfasst. Die Datenerfassung beinhaltete Probandennummer, Alter, Geschlecht und weitere formale Daten. Das Formular ist im Abschnitt Anhang Nummer 3 zu finden. Anschließend erfolgte die statische Auswertung sowohl in Excel, als auch mit der Software PASW Statistic 17.0.2. zur Erstellung von Tabellen, Säulendiagrammen, Streudiagrammen und Boxplot-Darstellungen. Mit deren Hilfe konnten Pearson- und Spearman-Korrelationen sowie Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests ausgeführt werden.

Ein signifikantes Ergebnis lag vor, wenn der p-Wert kleiner 0,05 war; lag er zwischen 0,05 und 0,1 wurde von einer Tendenz gesprochen. Von hochsignifikant sprach man erst, wenn der p-Wert kleiner als 0,001 ist. Der Korrelationskoeffizient R war erst relevant, wenn der Wert größer 0,5 war.

### **2.4 Severity-Index**

Zusätzlich wurde zur Auswertung der Severity-Index berechnet. Die jeweiligen Formeln sind unter Punkt 3.4 aufgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeines

#### 3.1.1 Einteilung in die Studiengruppen

Pathologische Symptome und klinische Zeichen (n)	Anzahl der Probanden	Prozentual [%]	Gruppe
0	16	8	Kontrolle n=71
1	29	14,5	
2	26	13,0	
3	44	22,0	Trockenes Auge n=129
4	46	23,0	
5	31	15,5	
6	8	4,0	

**Tabelle 2: Entsprechend der Anzahl der positiven Einzelkriterien für das Trockene Auge wurden die Studienteilnehmer in die Kontrollgruppe oder als Trockenes Auge eingeteilt**

Nur 16 von 200 Versuchsteilnehmern zeigten keinen einzigen pathologischen Befund. Bei 35,5% (71 Patienten) fanden sich  $\leq 2$  pathologische Parameter. Diese Probanden stellten die Kontrollgruppe dar. Der Altersmittelwert der Kontrollgruppe lag bei 39 Jahren (16-83 Jahre).

An  $\geq 3$  pathologischen Symptomen und klinischen Zeichen litten insgesamt 129 Versuchsteilnehmer. Diese Gruppe litt definitionsgemäß an einem Trockenen Auge. Hier lag der Altersdurchschnitt bei 55 Jahren (19-86 Jahre). Nur 8 Patienten erfüllten alle 6 Einzelkriterien des Trockenen Auges.

#### 3.1.2 Geschlechterverteilung der untersuchten Probanden

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Trockenes Auge	n=48	n=81	n=129
Kontrollgruppe	n=27	n=44	n=71
Gesamtheit	n=75	n=125	n=200

**Tabelle 3: Geschlechterverteilung nach gesund und pathologisch im Sinne eines Trockenen Auges**

Insgesamt wurden 125 Frauen (62,5%) in die Studie einbezogen. Davon wurden 81 (40,5%) in die Gruppe „Trockenes Auge“ und 44 (22%) in die Kontrollgruppe eingeteilt.

### 3.1.3 Altersgruppen der Versuchsteilnehmer

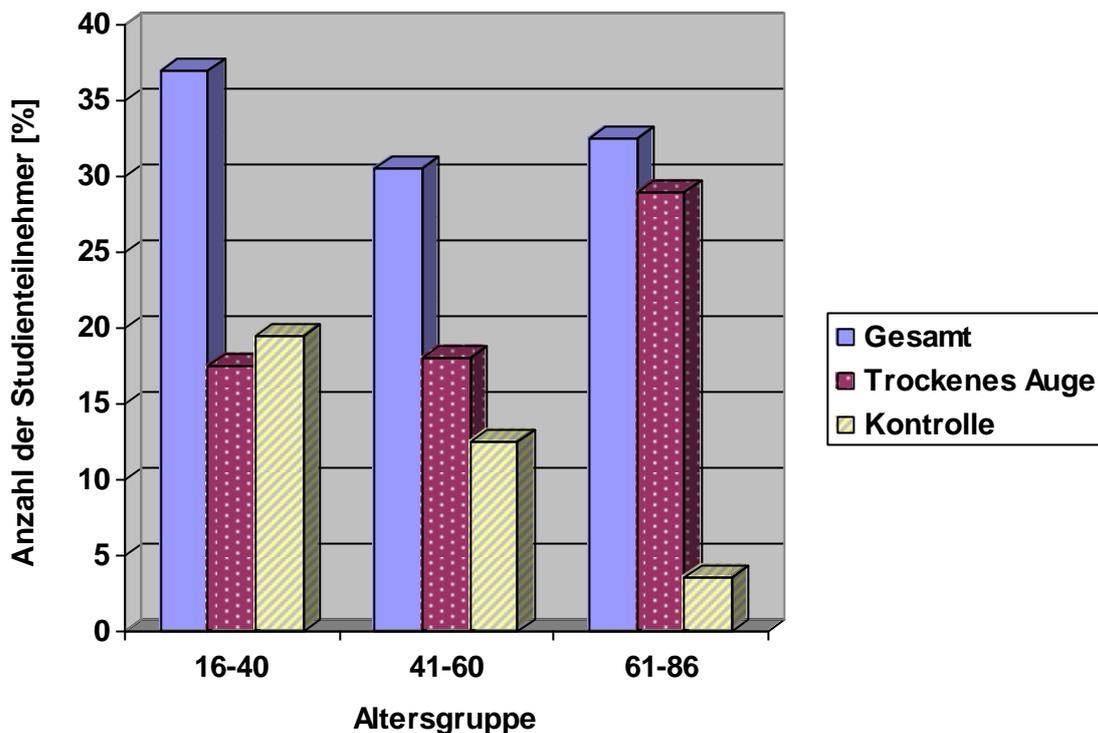


Abbildung 8: Alter der Studienteilnehmer (%)

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Anzahl der Versuchsteilnehmer in den jeweiligen Altersgruppen bzw. die Altersverteilung. Bei der Rekrutierung wurde darauf geachtet, in jeder Gruppe etwa gleich viele Probanden aufzunehmen. Dennoch bildete die jüngste Altersgruppe von 16-40 Jahren mit 74 Teilnehmern (37%) die größte Gruppe. In dieser Gruppe fanden sich mit 19,5% die meisten gesunden Probanden bezüglich des Trockenen Auges. In der Altersgruppe von 41-60 Jahren nahmen 61 Menschen (30,5%) teil, wobei sich der Anteil ohne Trockenes Auge auf 12,5% belief. Die Gruppe mit den ältesten Teilnehmern (61-86 Jahren) beinhaltete 65 Teilnehmer, was einem Anteil von 32,5% entsprach. In dieser letzten Gruppe litten 29% an einem Trockenen Auge und lediglich 3,5% hatten kein Trockenes Auge.

### 3.1.4 Gebrauch von Tränenersatzmitteln

Von den 200 Studienteilnehmern gebrauchten insgesamt 77 Versuchsteilnehmer regelmäßig Augentropfen, während die restlichen 123 keine oder nur sporadisch Augentropfen verwendeten.

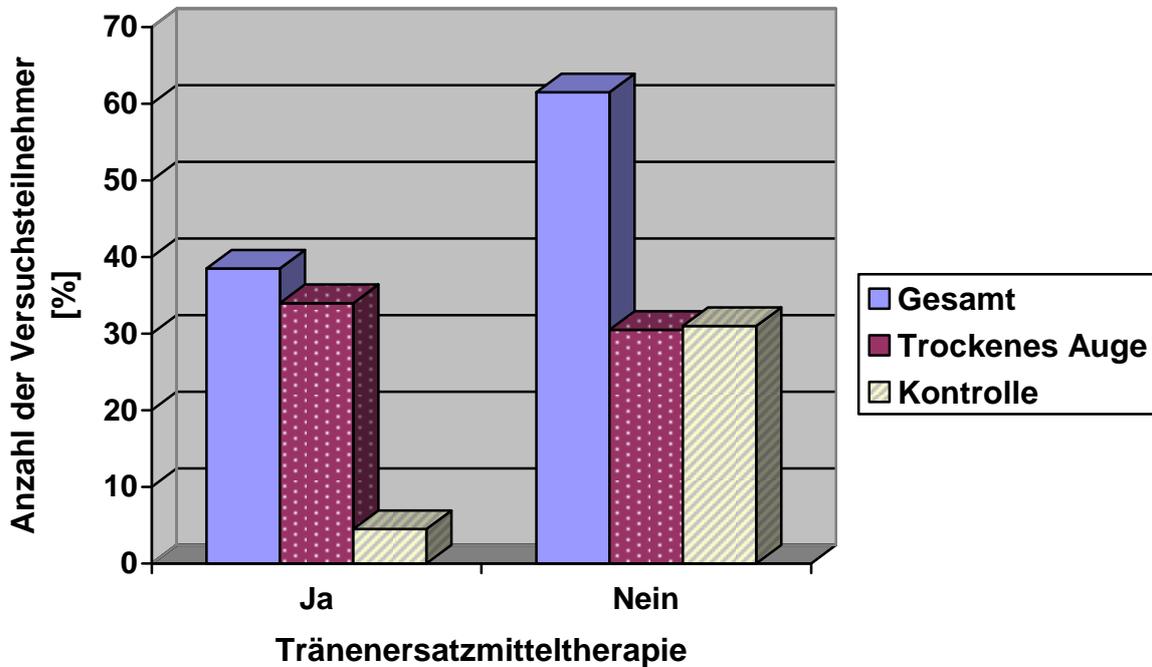


Abbildung 9: Prozentual am Trockenem Auge erkrankte Versuchsteilnehmer in Bezug auf eine Tränenmittleersatztherapie

Abbildung 9 ist zu entnehmen, dass 38,5% der Probanden Tränenersatzprodukte nutzten. 34% der Patienten, die mit Tränenersatzmittel therapiert wurden litten nach den entsprechenden Kriterien unter einem Trockenem Auge. 30,5% der Patienten mit Trockenem Auge wurden jedoch nicht mit Tränenersatzmittel therapiert.

## 3.2 Tests

### 3.2.1 Klinische Tests

Die Mittelwerte, Minimal- und Maximalwerte sowie die prozentuale Häufigkeit eines pathologischen Tests in der Gruppe der Patienten mit Trockenem Auge sind in der unten stehenden Tabelle für die einzelnen klinischen Tests aufgelistet.

	Trockenes Auge			
	Mittelwert	Min	Max	Pathologische Werte [%]
OSDI	29,5	0	95	78,3
BUT (Sekunden)	4,1	0	>10	84,5
Fluoreszein	1,0	0	4	63,6
Lissamingrün	1,2	0	3	79,1
Schirmertest (mm / 5 Minuten)	5,3	0	30	72,9
Blepharitis	vorhanden			24,0
Osmolarität (mOsm/L)	308,9	277	371	24,8

### 3.2.2 Tränenfilmosmolarität

Bei 200 Probanden konnten 191 Osmolaritätsdaten ermittelt werden. 9 Messwerte lagen bei der Bestimmung der Osmolarität unter dem messbaren Bereich und wurden daher von der Auswertung ausgeschlossen.

Der Mittelwert für die Osmolarität betrug für die Kontrollgruppe 307,1 mOsm/L mit einem Min-Wert von 278 mOsm/L und einem Max-Wert von 333 mOsm/L. Für die Patientengruppe mit Trockenem Auge betrug der Mittelwert für die Osmolarität 308,9 mOsm/L mit einem Min-Wert von 278 mOsm/L und einem Max-Wert von 371 mOsm/L.

### 3.3 Korrelation

#### 3.3.1 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Lebensalter

In den folgenden zwei Abbildungen wird der Zusammenhang aller messbaren Osmolaritätswerte des Tränenfilms mit dem Lebensalter dargestellt.

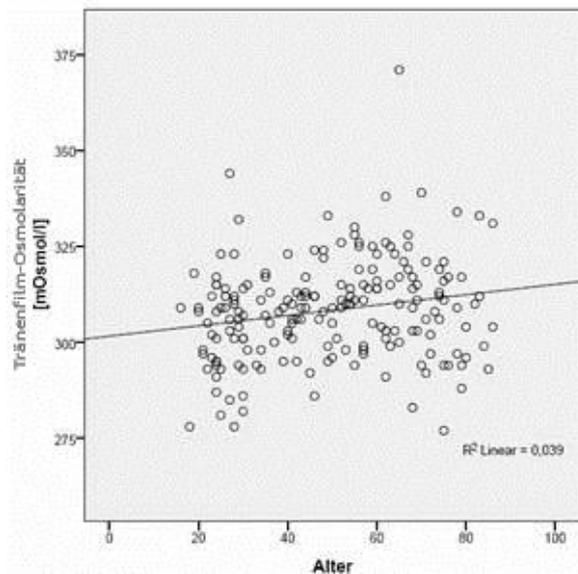


Abbildung 10: Im Streudiagramm ist die Korrelation der Tränenfilm-Osmolarität mit dem Alter dargestellt

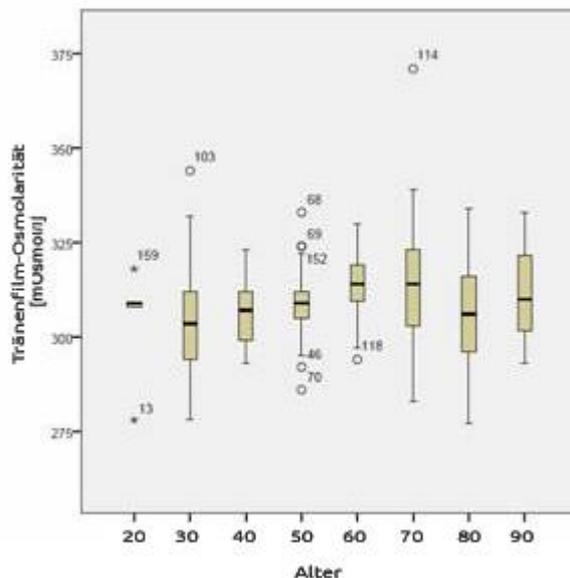


Abbildung 11: In der Box-Plot Darstellung sind die Osmolaritätswerte gegen die Altersgruppen (in 10 Jahresintervallen) aufgetragen

Es zeigte sich eine statistische signifikante Korrelation der Tränenfilm Osmolarität mit dem Alter ( $p = 0,007$ ).

### 3.3.2 Korrelation der Tränenfilm-Osmolarität mit dem Ocular Surface Disease Index

Im Folgenden wird der Zusammenhang der gemessenen Osmolaritäts-Werte mittels Tearlab mit dem OSDI-Score ermittelten subjektiven Symptomen des Trockenen Auges untersucht.

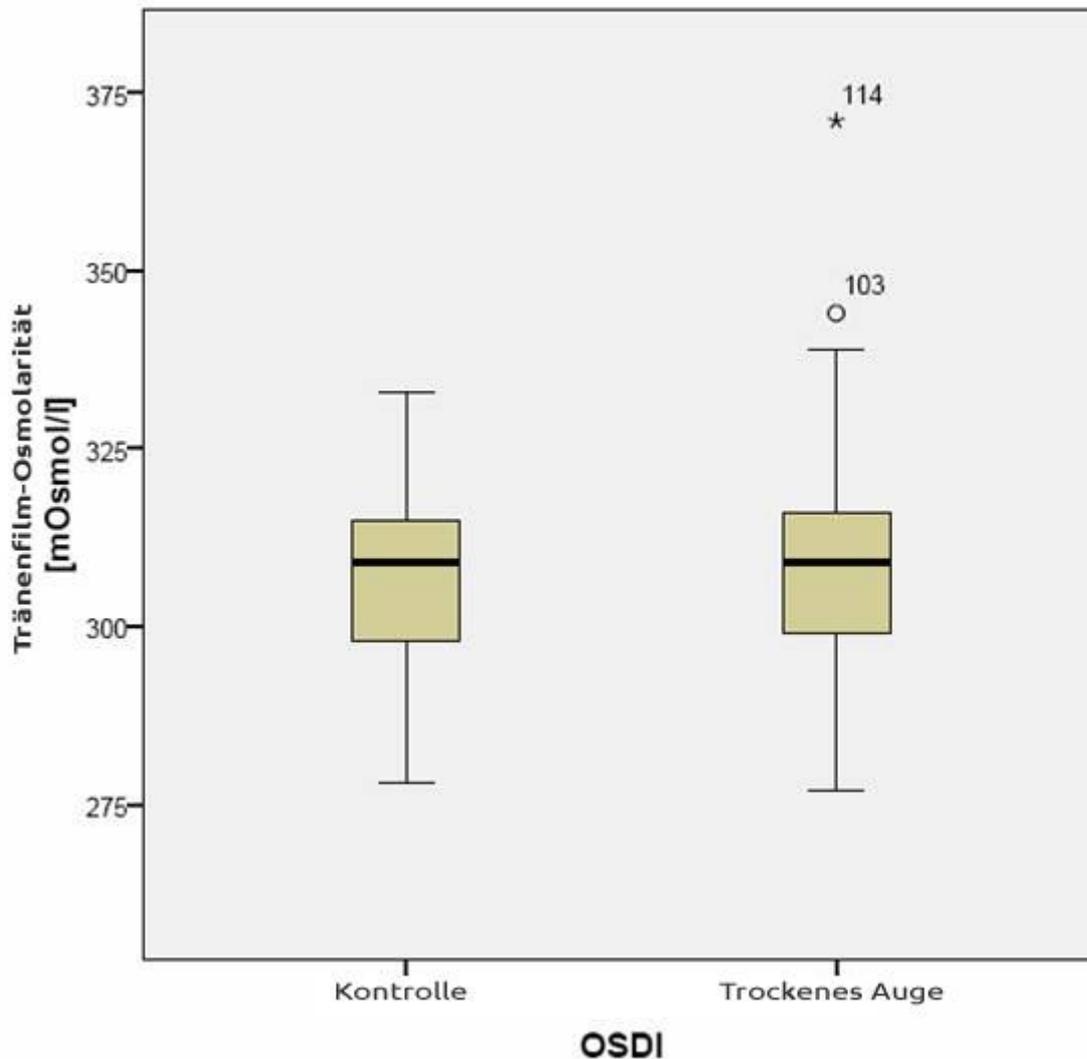


Abbildung 12: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit den OSDI-Score für die Patienten mit trockenem Auge und die Kontrollgruppe

Der p-Wert betrug 0,960.

Damit zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen subjektiven Symptomen und der Tränenfilmosmolarität im Vergleich der beiden Gruppen.

### 3.3.3 Korrelation der Tränenfilm-Osmolarität mit der Tränenfilmaufreißzeit

Im Folgenden wird der Zusammenhang der gemessenen Osmolaritäts-Werte mittels Tearlab mit der Tränenfilmaufreißzeit untersucht.

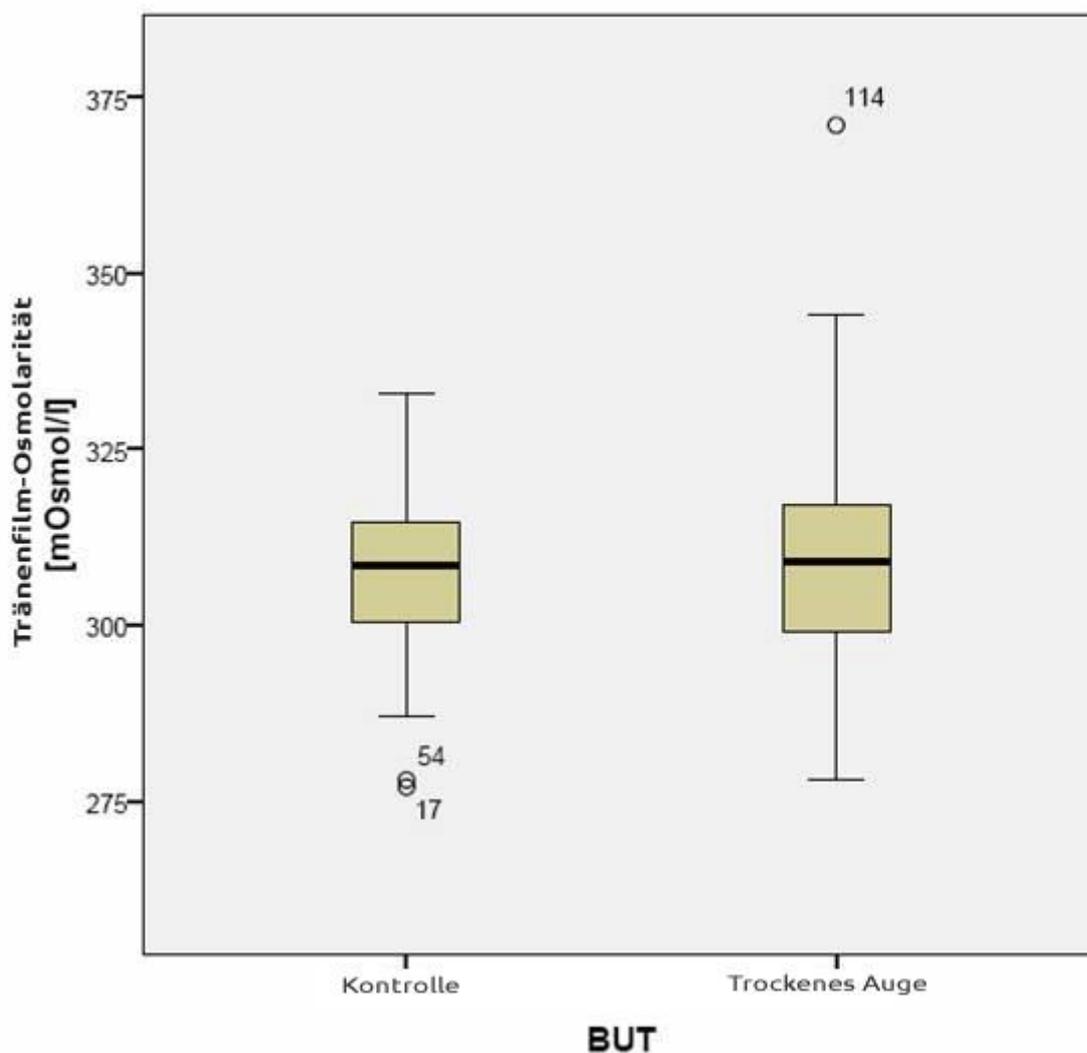


Abbildung 13: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit Tränenfilmaufreißzeit für die Patienten mit Trockenem Auge und die Kontrollgruppe

Der p- Wert betrug 0,628.

Damit zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tränenfilmaufreißzeit und der Tränenfilmosmolarität im Vergleich der beiden Gruppen.

### 3.3.4 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit den Vitalfärbungen der Augenoberfläche

#### 3.3.4.1 Fluoreszein-Färbung der Hornhaut

In den folgenden zwei Abbildungen wird der Zusammenhang der Osmolaritäts-Werte mittels Tearlab mit den Ergebnissen der Fluoreszein-Färbung untersucht.

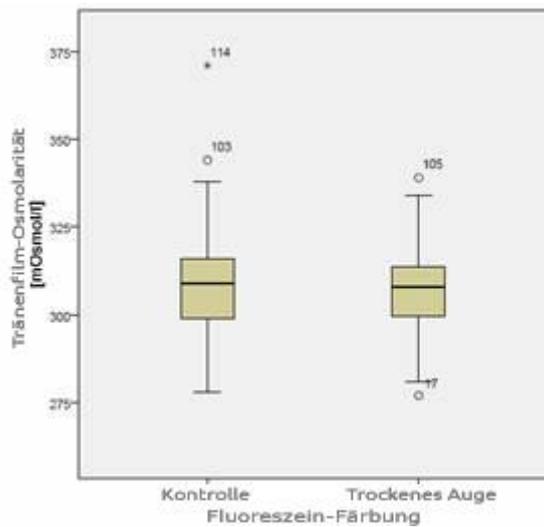


Abbildung 14: Darstellung der Osmolaritätswerte mit Fluoreszein-Färbung für die Patienten mit Trockenem Auge und die Kontrollprobanden

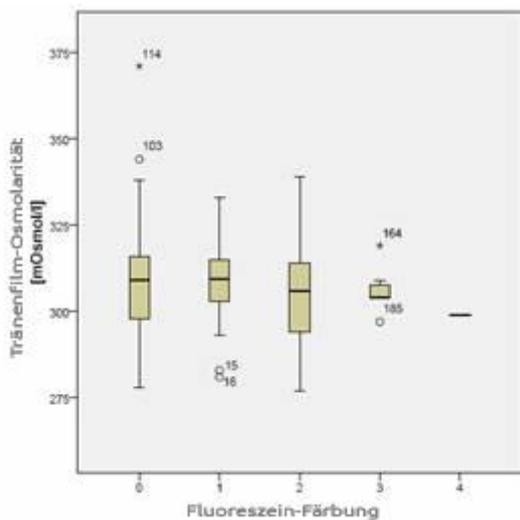


Abbildung 15: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit den Fluoreszein Schweregraden 0-4

Sowohl in Abbildung 14 als auch in Abbildung 15 konnte kein Unterschied in den Mittelwerten der einzelnen Gruppen gezeigt werden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,058 und der Signifikanzwert 0,431.

### 3.3.4.2 Lissamingrün-Färbung der Bindehaut

In den folgen zwei Abbildungen wird der Zusammenhang der Osmolaritäts-Werte mittels Tearlabmessung mit den Ergebnissen der Lissamingrün-Färbung untersucht.

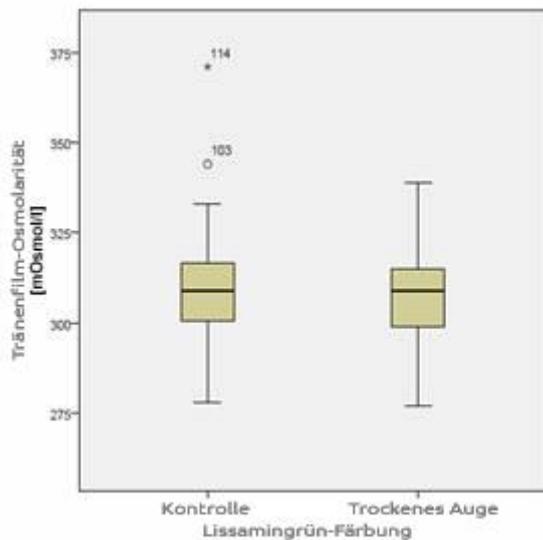


Abbildung 16: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit der Lissamingrün- Wertung für die Patienten mit Trockenem Auge und die Kontrollprobanden

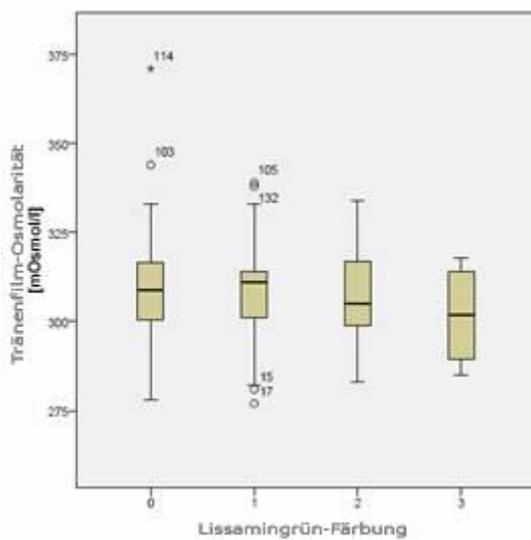


Abbildung 17: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit den Lissamingrün Schweregraden 0-3

Wie bei der Fluoreszeinfärbung zeigte sich auch bei der Lissamingrün-Färbung keine Korrelation mit den Osmolaritätswerten. Es lag ein Korrelationskoeffizient von 0,044 und ein P-Wert von 0,815 vor.

### 3.3.5 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Schirmertest

In den folgenden zwei Abbildungen wird der Zusammenhang der Osmolaritäts-Werte des Tränenfilms mittels Tearlab mit den Ergebnissen des Schirmertests untersucht.

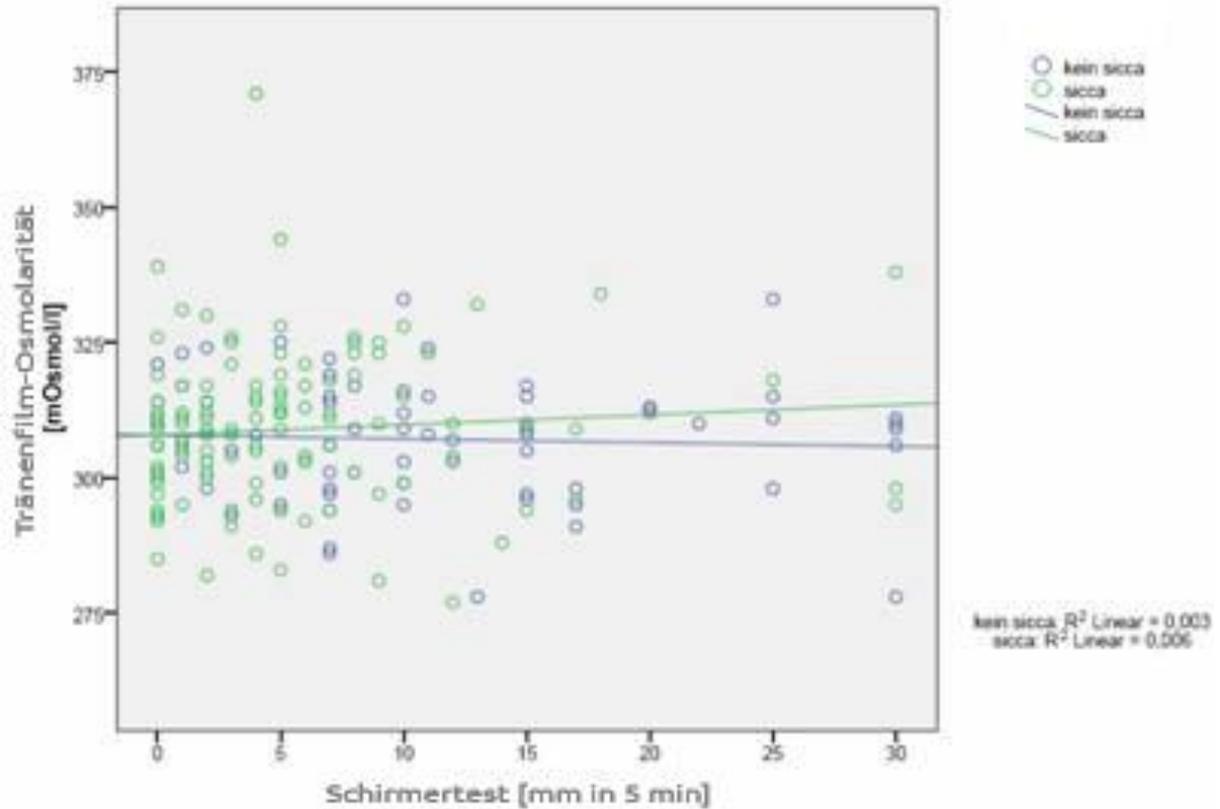
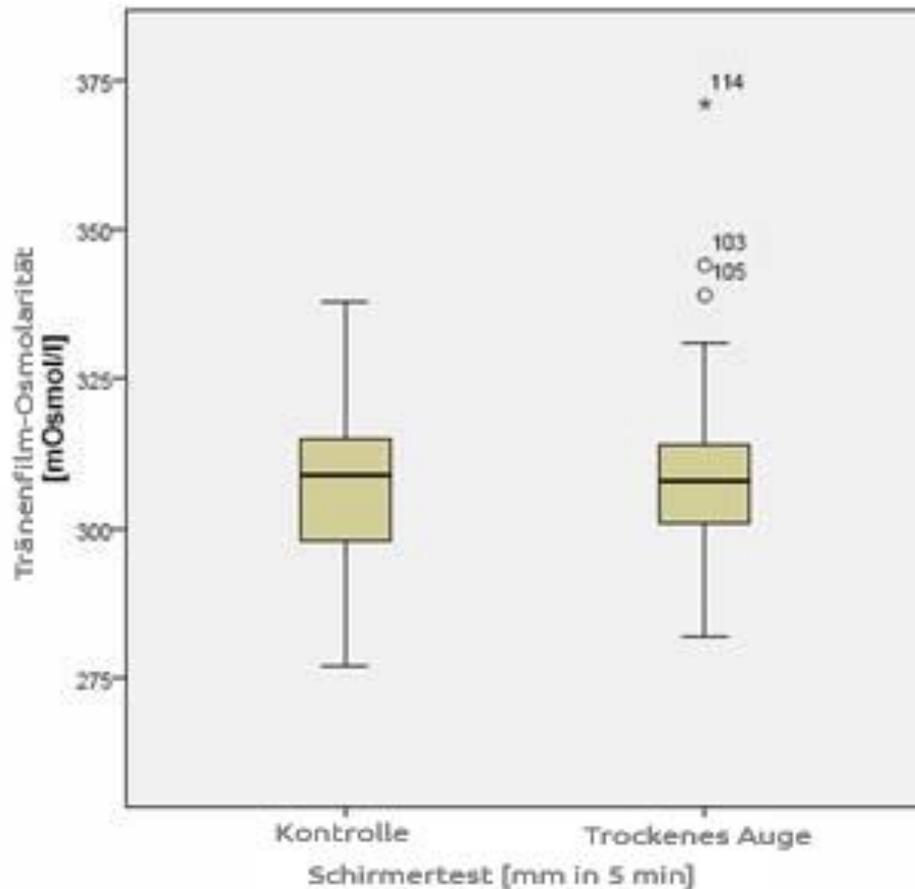


Abbildung 18: Das Streudiagramm der Osmolaritätswerte in Abhängigkeit vom Schirmertest



**Abbildung 19: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte mit dem Schirmertest für die Patienten mit Trockenem Auge und die Kontrollprobanden**

Die Abbildung 18 zeigte den Schirmertest von 0 bis 30 mm / 5 Minuten an. Je niedriger der Schirmertest war, desto höher war die Tränenfilmosmolarität zu erwarten (grün). Man erkennt jedoch sogar das Gegenteil.

Abbildung 19 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Tränenfilmosmolarität zwischen der Gruppe mit und ohne Trockenem Auge bezüglich des Schirmertests. Der p-Wert betrug  $p=0,868$ .

### 3.3.6 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Vorhandensein einer Blepharitis

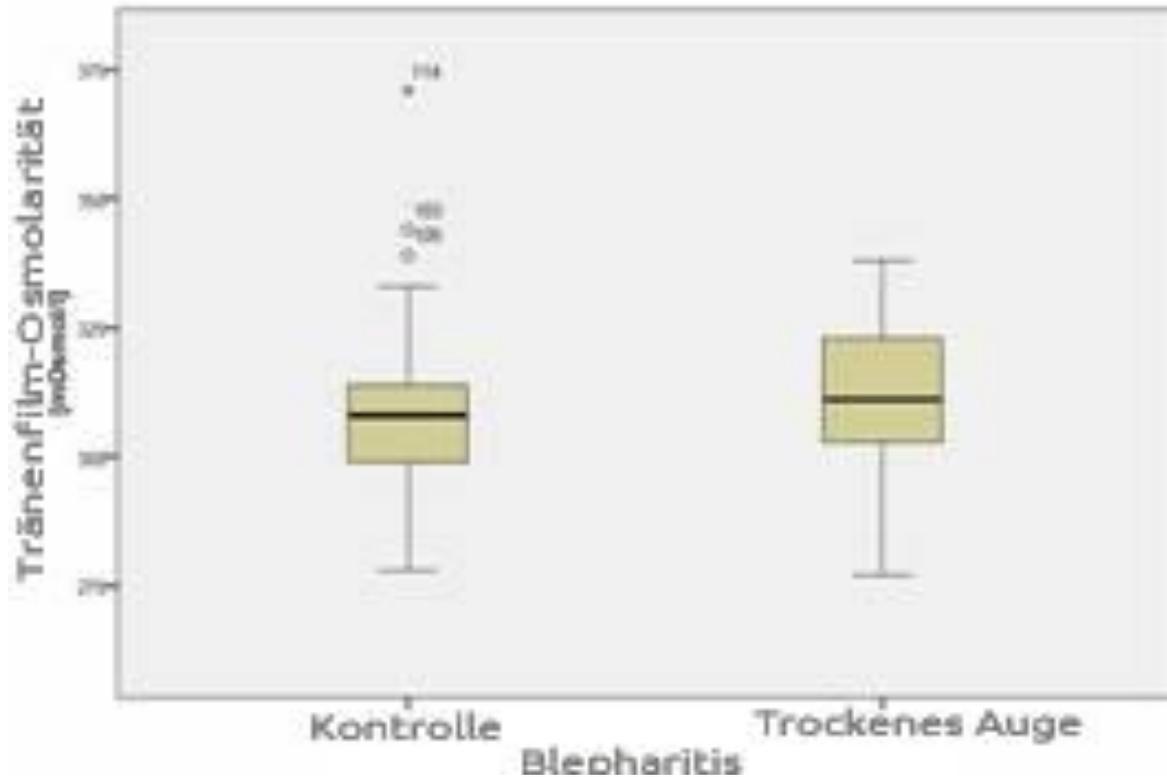


Abbildung 20: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte in mOsmol/l in Korrelation zum Vorhandensein einer Blepharitis für die Patienten mit Trockenem Auge und die Kontrollprobanden.

Der p-Wert betrug  $p=0,128$  und somit bestand keine signifikante Korrelation.

### 3.3.7 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem Gebrauch von Tränenersatzmitteln

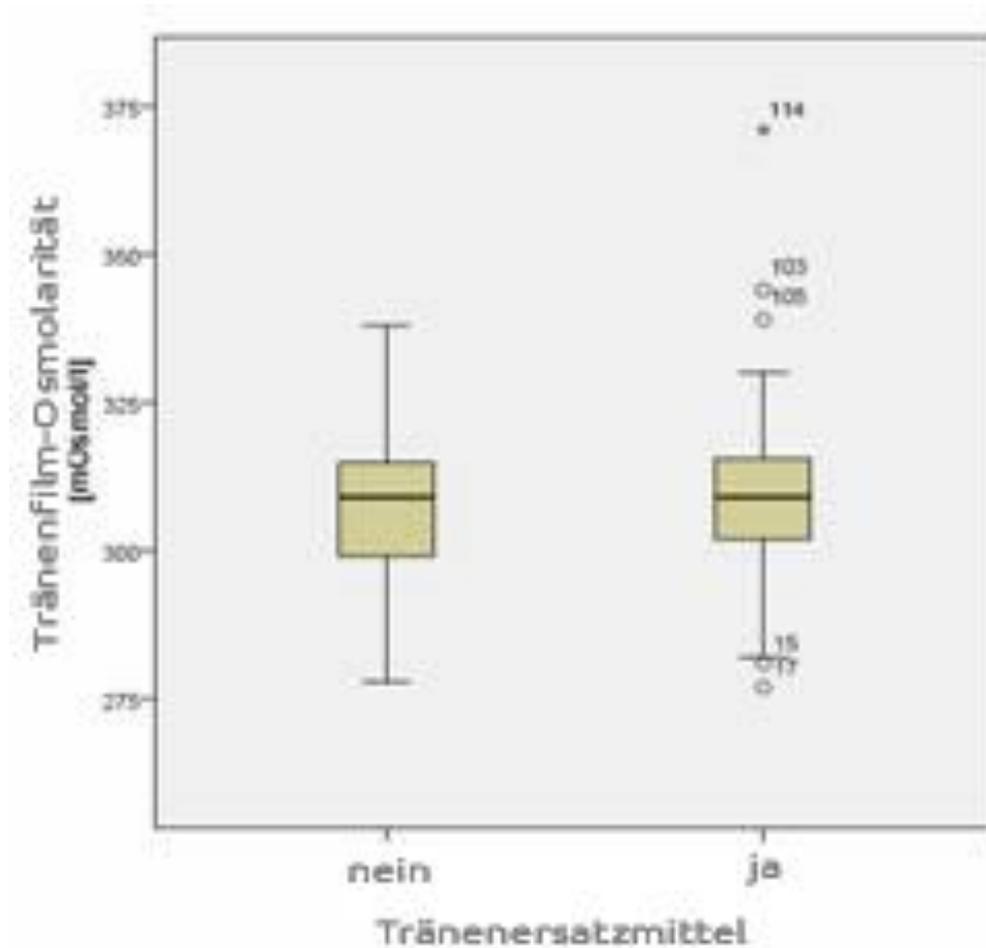


Abbildung 21: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte in Korrelation zum Gebrauch von Tränenersatzmitteln für Patienten mit Trockenem Auge und die Probanden ohne Trockenes Auge

Der p-Wert betrug 0,971 und somit bestand keine signifikante Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und dem Gebrauch von Tränenersatzmittel.

### 3.3.8 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit klinisch gesichertem Trockenem Auge

Der Mittelwert der Osmolarität beträgt beim Augengesunden 307,1 mOsm/L mit einer Standardabweichung von 11,3 mOsm/L. Der Mittelwert der Osmolarität beim Trockenem Auge lag bei 308,9 mOsm/L mit einer Standardabweichung von 14 mOsmol/l.

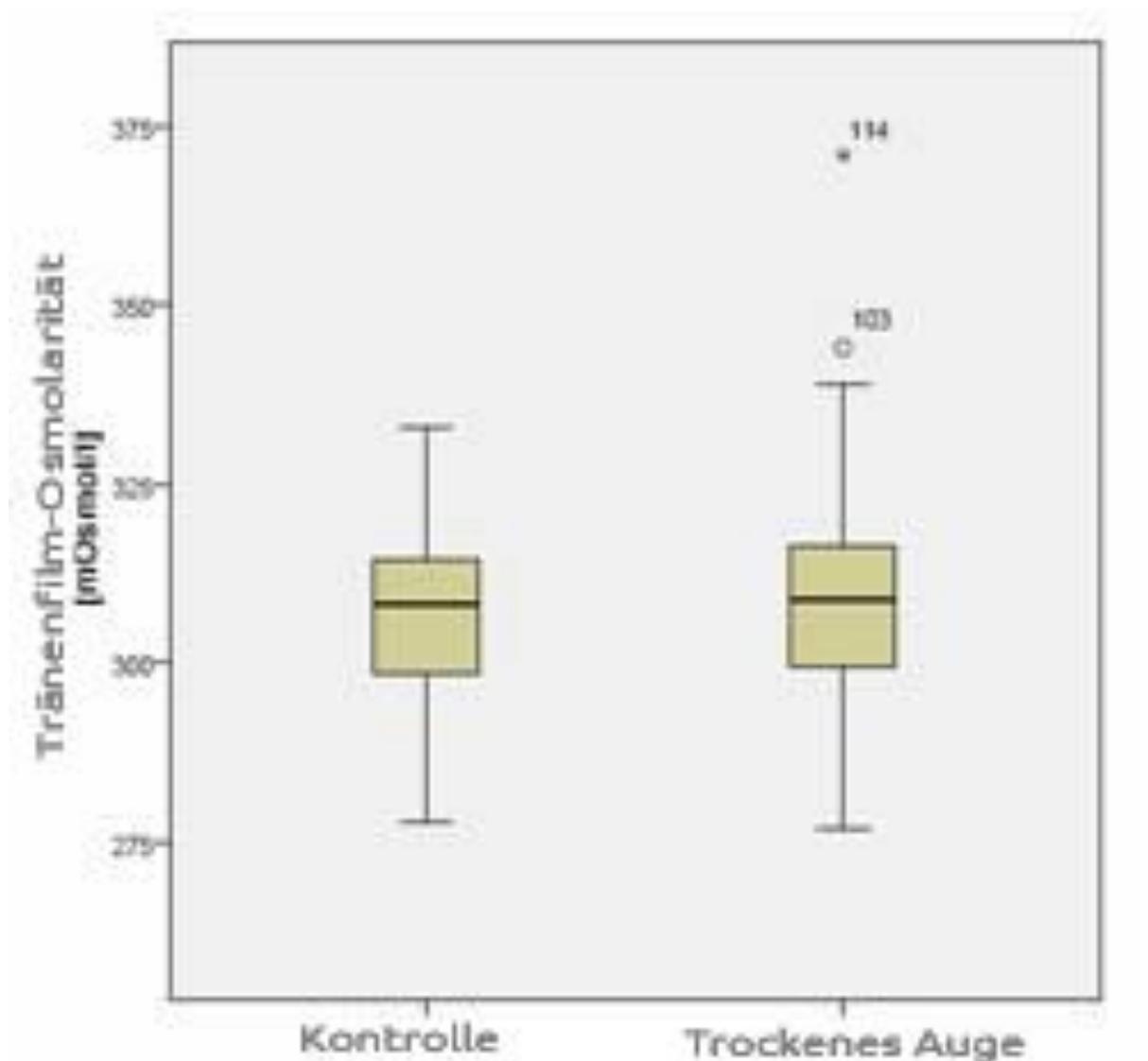


Abbildung 22: Die Osmolaritätswerte der Kontrollgruppe und der Patienten mit trockenem Auge.

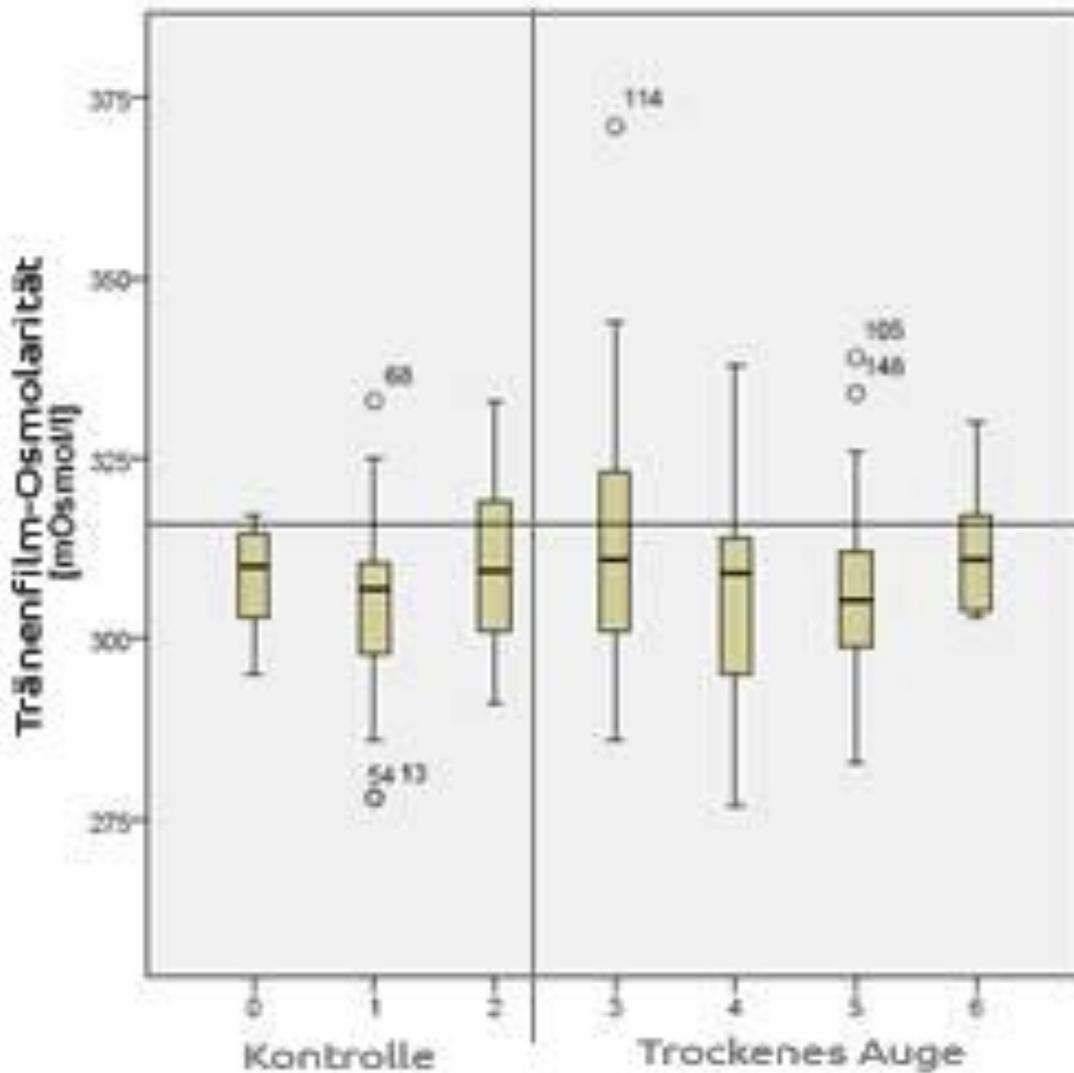


Abbildung 23: Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte in Korrelation zu den Schweregraden des Trockenen Auges.

X-Achse: Schweregrad des Trockenen Auges von 0-6; Y-Achse: gemessene Tearlab-Daten in mOsmol/l

Die Osmolarität des Tränenfilms zeigte keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,431$ ). Auch wenn die Tränenfilmosmolarität der 16 Patienten ohne jegliches Sicca-Symptom bzw. Zeichen mit der Tränenfilmosmolarität der übrigen Gruppe verglichen wurde, bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,823$ ).

In Abbildung 23 ist die Tränenfilmosmolarität in Bezug zum Schweregrad des Trockenen Auges aufgetragen. Es ist interessant, dass die Mittelwerte der Tränenfilmosmolarität sowohl in der Kontroll- als auch der Patientengruppe immer unter dem angegebenen Grenzwert von 316 mOsm/L lagen.

### 3.3.9 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit den Erkrankungen Sjögren- und Stevens-Johnson-Syndrom

Unter den 200 Versuchsteilnehmern gab es vier Patienten mit besonderer Grunderkrankung, die nach klinischer Erfahrung zu einer besonders schweren Ausprägung des Trockenen Auges führt. Drei dieser Patienten litten am Sjögren-Syndrom, einer am Stevens-Johnson-Syndrom. Bei der Untersuchung der Patienten zeigten nahezu alle Diagnosekriterien für das Trockene Auge pathologische Werte, bis auf Blepharitis (4 Patienten) und Lissamingrün-Färbung (1 Patient).

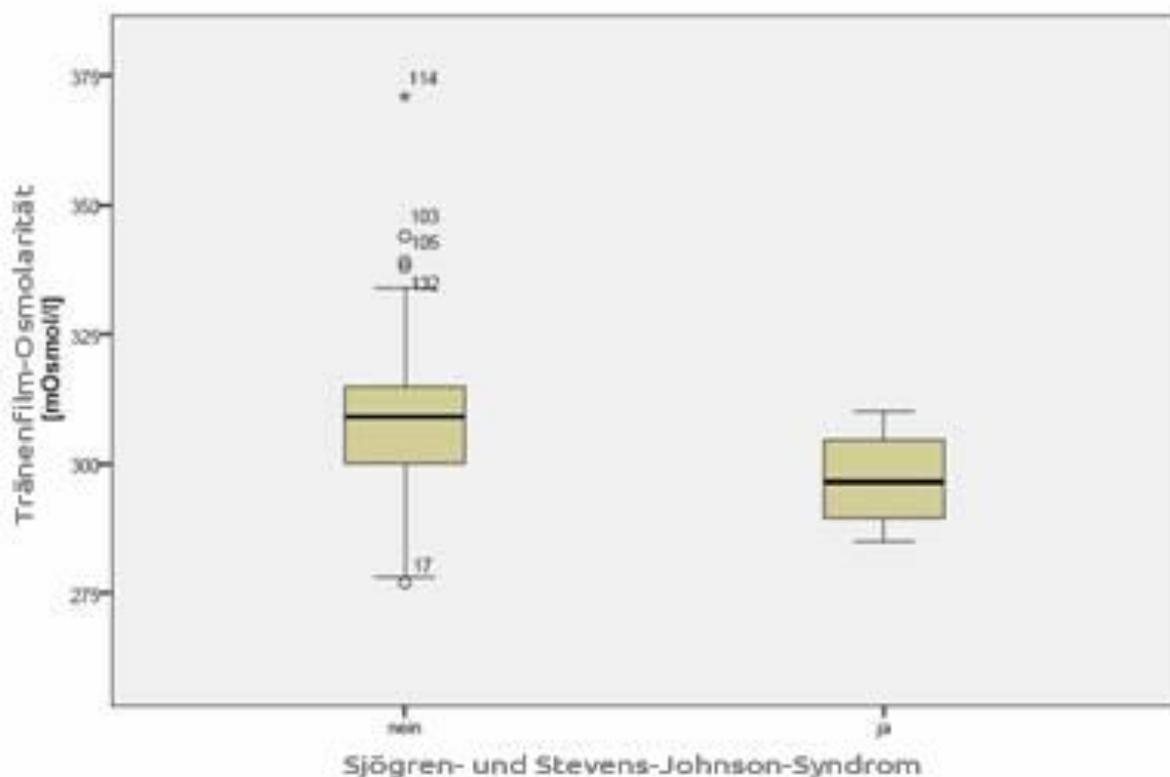


Abbildung 24: Die Box-Plot Darstellung der Osmolaritätswerte beim Vorhandensein eines Sjögren-Syndroms oder Stevens-Johnson-Syndroms.

Abbildung 24 zeigt die Patienten mit Sjögren-Syndrom bzw. Stevens-Johnson-Syndrom. Auffällig ist, dass die Tränenfilmosmolarität der Sjögren-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom-Gruppe niedriger war als im Vergleichskollektiv.

### 3.4 Korrelation der Osmolaritätswerte und der einzelnen Diagnoseparametern für das Trockene Auge mit dem Krankheitsgrad

Benjamin Sullivan et al. publizierten 2010 einen „Severity-Index“ für das Trockene Auge [41]. Dieser Index wurde auch aus unseren Rohdaten nach einer komplexen Formel errechnet.

#### 3.4.1 Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms mit dem errechneten Severity-Index des Trockenen Auges

Die Osmolaritätswerte wurden mittels folgender Formel in den Severity-Index umgewandelt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan).

$$\text{Severity-Index} = ((\text{Osmolaritätswert}-275)/125)/\text{'ICA \& Excluded Data'}$$

$$\text{'ICA \& Excluded Data'} = 0,09$$

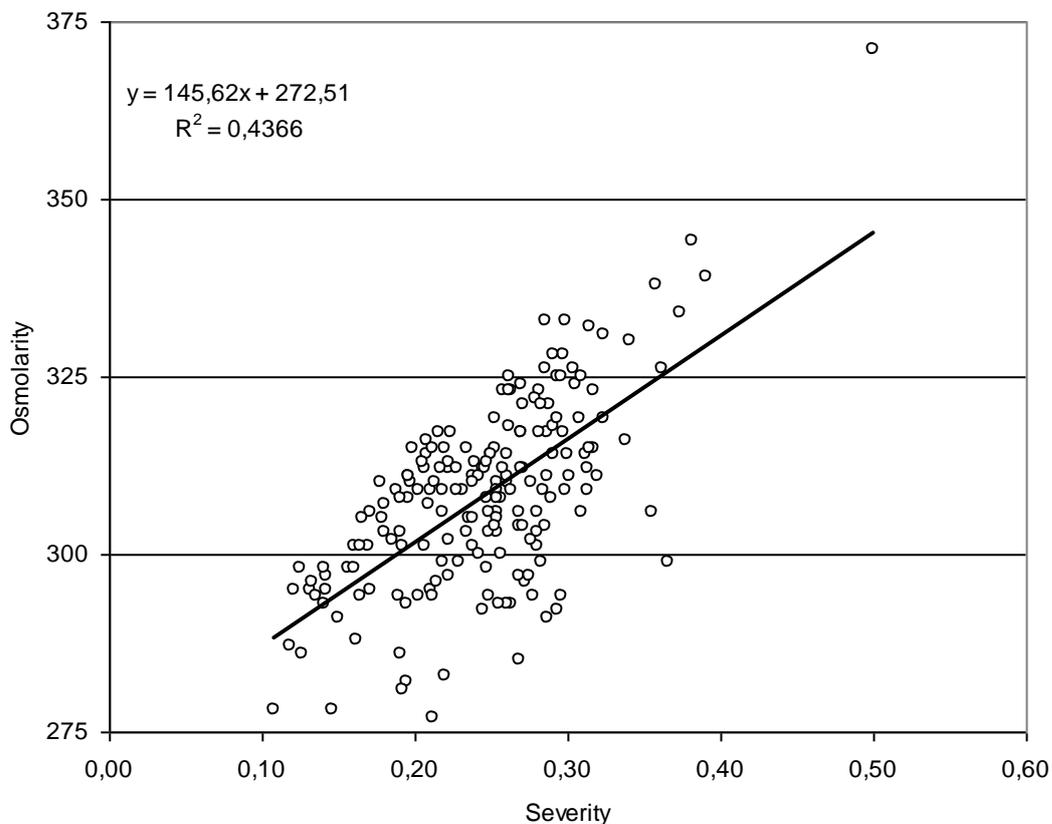


Abbildung 25: Osmolaritätswerte in Korrelation zum Severity-Index

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,4366$ .

### 3.4.2 Korrelation der Tränenfilmaufreißzeit mit dem Schweregrad des Trockenen Auges

Mit dem Mittelwert der Tränenfilmaufreißzeit wurde der Severity-Index errechnet.

Diese Formel ist wie folgt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan):

$$\text{Severity-Index} = (1,3135 \cdot \text{LOG}((\text{Mittelwert von der Tränenfilmaufreißzeit} + 1) / 45) / (-5)) / \text{'ICA \& Excluded Data'}$$

'ICA & Excluded Data' = 0,13

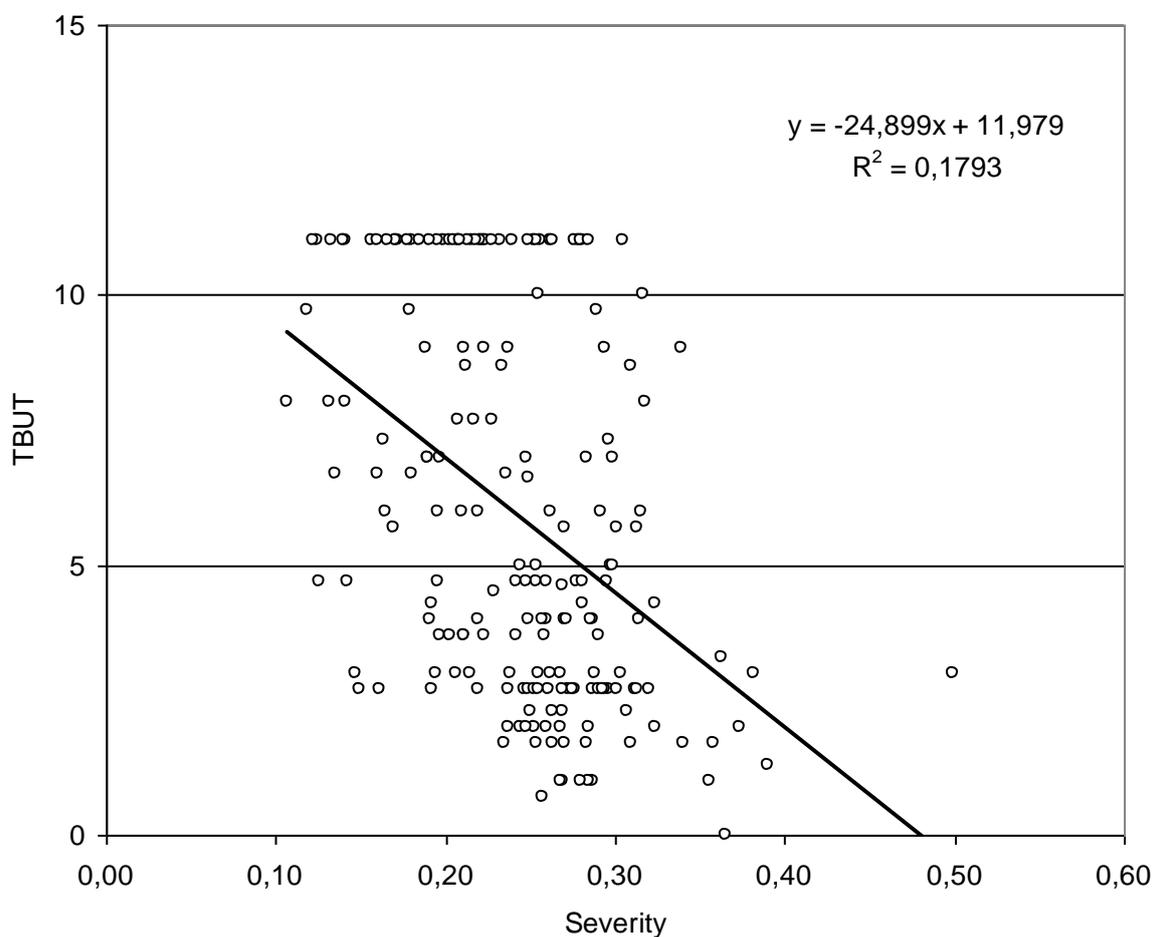


Abbildung 26: Ergebnisse der Tränenfilmaufreißzeit sind gegen den Schweregrad der Erkrankung aufgetragen

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,1793$ .

### 3.4.3 Korrelation der Fluoreszein-Färbung mit dem Schweregrad des Trockenen Auges

Die Werte der Fluoreszein-Färbung wurden mittels folgender Formel in den Severity-Index umgewandelt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan).

Severity-Index = (Fluoreszein-Wert) / 'ICA & Excluded Data'

'ICA & Excluded Data' = 0,13

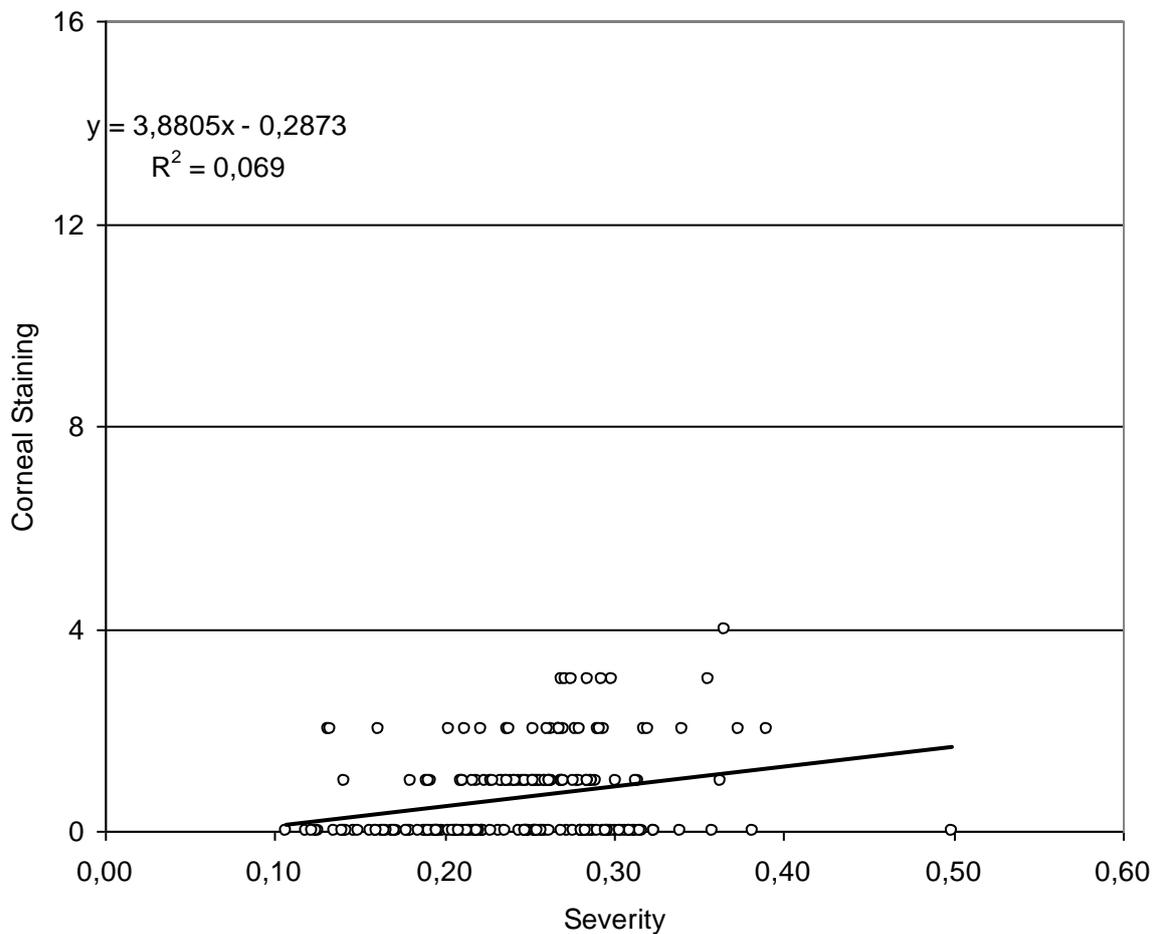


Abbildung 27: Ergebnisse der Fluoreszein-Färbung sind gegen den Schweregrad der Erkrankung aufgetragen

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,069$ .

### 3.4.4 Korrelation der Lissamingrün-Färbung mit dem Schweregrad des Trockenen Auges

Die Werte für die Lissamingrün-Färbung wurden mittels folgender Formel in den Severity-Index umgewandelt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan).

Severity-Index = (Lissamingrün-Wert/16) / 'ICA & Excluded Data'

'ICA & Excluded Data' = 0,14

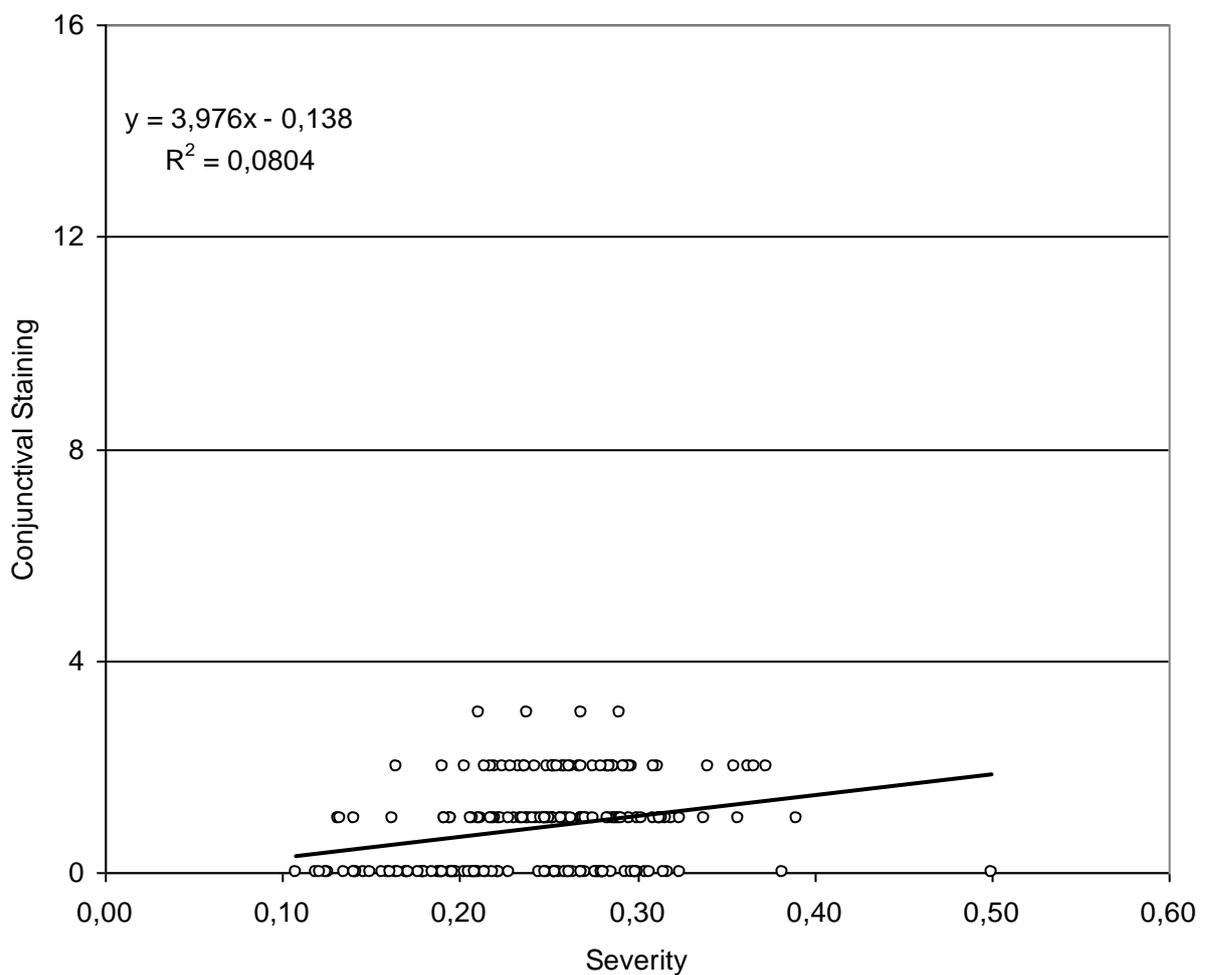


Abbildung 28: Ergebnisse der Lissamingrün-Färbung sind gegen den Schweregrad der Erkrankung aufgetragen

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,0804$ .

### 3.4.5 Korrelation des Schirmertests mit dem Schweregrad des Trockenen Auges

Die Werte des Schirmertests wurden mittels folgender Formel in den Severity-Index umgewandelt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan).

Severity-Index =  $(1,4063 \cdot \text{LOG}((\text{Wert vom Schirmertest} + 1) / 35) / (-5)) / \text{'ICA \& Excluded Data'}$

'ICA & Excluded Data' = 0,16

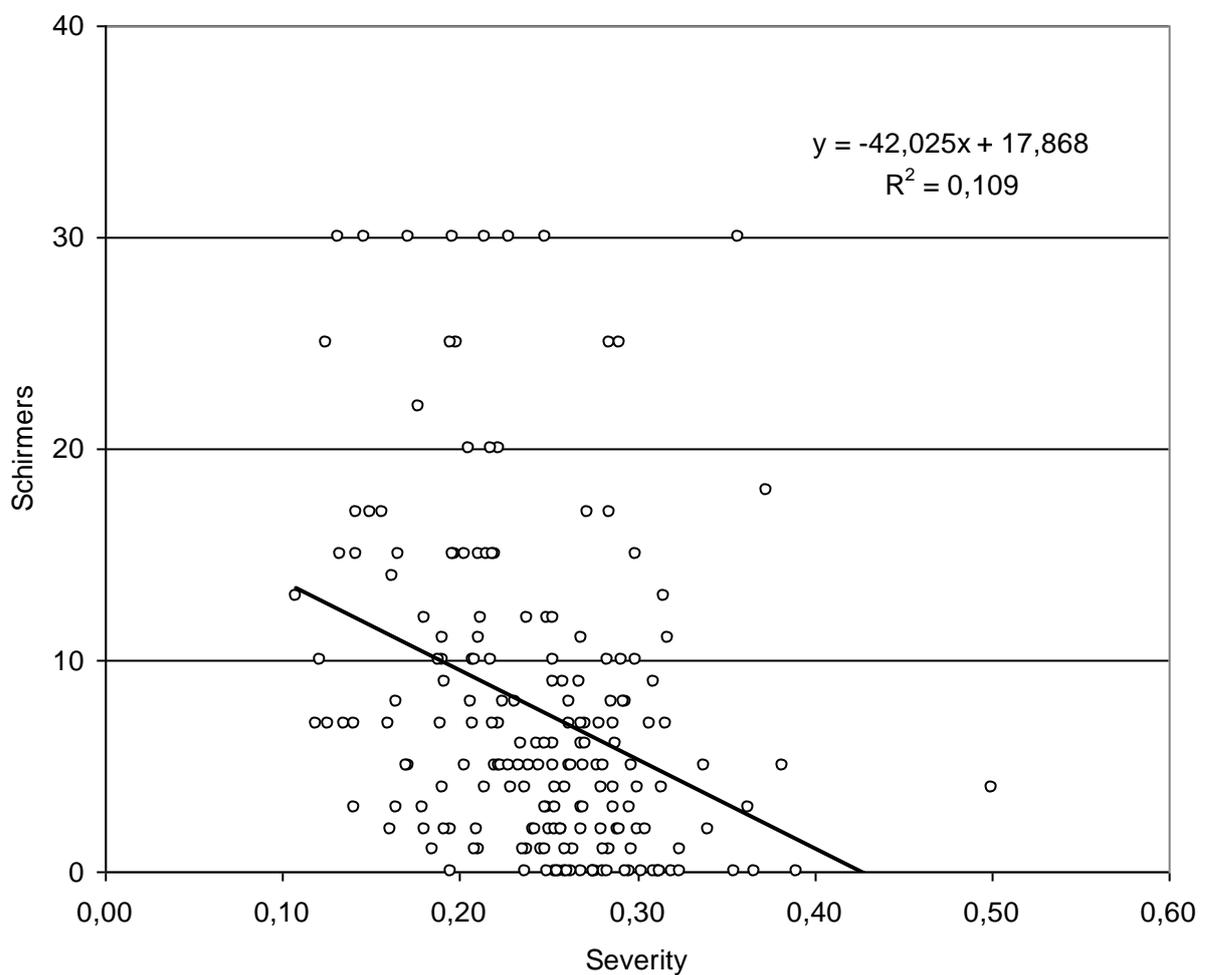


Abbildung 29: Ergebnisse der Schirmerwerte sind gegen den Schweregrad der Erkrankung aufgetragen.

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,109$ .

### 3.4.6 Korrelation des OSDI mit dem Schweregrad des Trockenen Auges

Die OSDI-Werte wurden mittels folgender Formel in den Severity-Index umgewandelt (Formel erstellt durch Benjamin Sullivan).

$$\text{Severity-Index} = (\text{LN}((\text{G2}+10)/10)/2,38) / \text{'ICA \& Excluded Data'}$$

$$\text{'ICA \& Excluded Data'} = 0,21$$

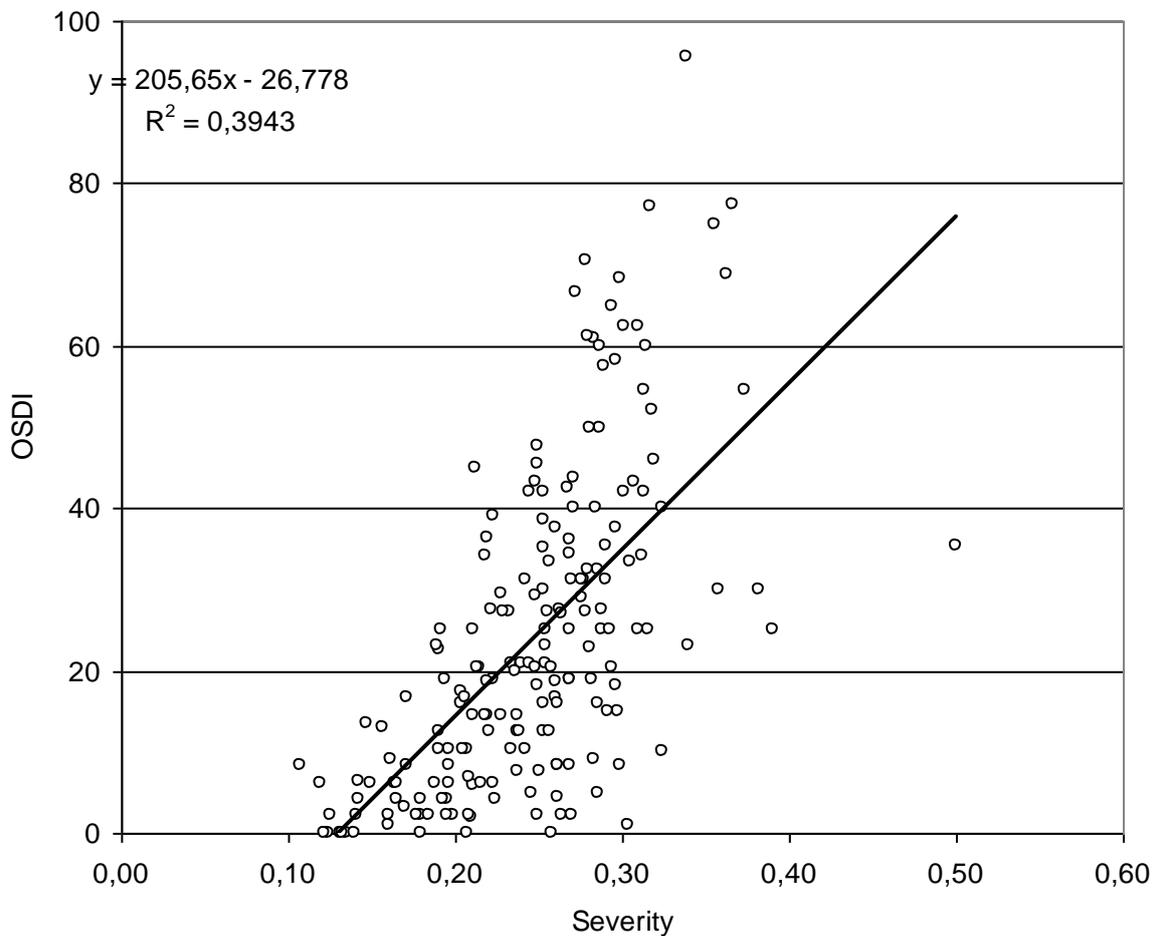


Abbildung 30: OSDI ist gegen den Schweregrad der Erkrankung aufgetragen.

Der Korrelationskoeffizient betrug  $R^2 = 0,3943$ .

## 4 Diskussion

Ein hyperosmolarer Tränenfilm gilt als wichtiger pathogenetischer Faktor in der Entstehung und Verschlechterung eines Trockenen Auges. Tränenfilmhyperosmolarität führt zu Veränderungen der zellulären Anatomie, stimuliert entzündliche Ereignisse mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, aktiviert Matrix-Metalloproteinasen und führt zu Apoptose von Epithel- und Becherzellen [37]. Daher gilt die Osmolaritätsmessung des Tränenfilms als wichtiger Test in der Diagnose des Trockenen Auges. Von einigen Autoren wird die Messung der Tränenfilmosmolarität als diagnostischer Goldstandard bezeichnet [42]. Erst seit kurzer Zeit steht ein tragbares, in der täglichen Praxis anwendbares Tränenfilmosmometer zur Verfügung (Ocusense Tearlab™ Osmometer). Dieses Gerät zeigte in vorklinischen Studien eine gute Korrelation zur Gefrierpunktsosmometrie [67]. Wir hatten die Gelegenheit, mit einem der ersten auf dem Markt befindlichen Geräte die vorliegende Studie durchzuführen. In einer Kohorte von Patienten mit Trockenem Auge verschiedener Schweregrade können wir jedoch anhand der Osmolaritätsdaten nicht zwischen Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca und Normalprobanden unterscheiden. Weiterhin können keine Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und den einzelnen etablierten klinischen Tests für das Trockene Auge gezeigt werden. Allerdings zeigte Sullivan et al. sehr aktuell, dass auch die übrigen Sicca-Teste schlecht miteinander korrelieren [68]. Interessant ist, dass sowohl „Gesunde“ als auch „Kranke“ trotz regelrechter Kalibrierung des Geräts nie den zum Zeitpunkt der Studie vom Hersteller empfohlenen Trennwert von 316 mOsm/L erreichen.

Zwischenzeitlich sind einige Studien erschienen, die ebenfalls die Tearlab™-Osmometrie in der Diagnostik des Trockenen Auges evaluierten. Sie zeigen, dass die Bestimmung der Tränenfilmosmolarität mit Hilfe des Tearlab™ der beste Einzeltest in der Diagnostik der moderaten bis schweren Keratoconjunctivitis sicca mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität sowie geringer Variabilität über die Zeit darstellt [69, 70]. Zudem wird mit der Tearlab™-Osmometrie verglichen mit anderen Testverfahren der höchste Korrelationskoeffizient zum Schweregrad der Erkrankung erzielt [69, 71]. Auch unsere Daten demonstrieren, dass der Osmolaritätstest die höchste Korrelation aller Teste mit dem Schweregrad der Sicca-Erkrankung aufweist.

Allerdings findet sich in der mittlerweile verfügbaren Literatur eine gute Korrelation eines hyperosmolaren Tränenfilms zum Trockenen Auge vorwiegend bei Patienten mit (moderatem bis) schwerem Trockenen Auge [69, 72, 73].

Szalai konnte - wie wir - bei Patienten mit Trockenem Auge keinen Unterschied zu einer Normalpopulation zeigen [74]. Dies gilt auch für Sjögrenpatienten mit ausgeprägtem Befund. Wie in unserer Studie liegen bei Szalai, aber auch bei anderen Autoren, die Osmolaritätswerte sowohl der Normalprobanden als auch der Siccapatienten um die 300 mOsm/L und erreichten nicht den vom Hersteller mittlerweile auf 312mOsm/L gesenkten Testtrennwert [72, 74]. Es erscheint sinnvoll, wie von Versura et al. vorgeschlagen, die Osmolaritätsdaten zu staffeln in (1) mildes Trockenes Auge (305-308mOsm/L), (2) moderates Trockenes Auge (309-317 mOsm/L), und (3) schweres Trockenes Auge (> 318mOsm/L) [75] und nicht einen einzelnen Testtrennwert zu benutzen.

Der Einfluss vielfältiger Faktoren wie Tageszeit der Messung, äußere klimatische Bedingungen und die Applikation von Augentropfen vor der Untersuchung sind möglicherweise Störfaktoren, die eine zuverlässige Messung der Tränenfilmosmolarität verhindern [76]. Wir versuchten in unserer Studie all diese Störgrößen auszuschalten. Die Messungen erfolgten vormittags nach einer gewissen Wartezeit und nach 2-stündiger Augentropfenkarenz.

Ein großes Problem in der Messung der Tränenfilmosmolarität stellt die große Überlappung von normalen und pathologischen Werten dar, wie bereits von Tomlinson et al. diskutiert. Seit der Beendigung unserer Studie publizierte Tearlab™-Werte von Normalprobanden bewegen sich zwischen 295 mOsm/L und 328mOsm/L [72, 77]. Konsekutive Messungen bei gesunden Probanden zeigen interindividuelle Schwankungen bis zu 35 mOsm/L, sodass nach Khanal et al. 3 Messungen pro Auge notwendig sind, um zuverlässige Werte zu erhalten [78]. In Unkenntnis dieser neuen Ergebnisse evaluierten wir die Tränenfilmosmolarität nur an einem Auge. Mittlerweile wird vom Hersteller die Messung beider Augen empfohlen und die Wertung des höchsten Messwertes in der Diagnostik angeraten. Die publizierten mittleren Osmolaritätsdaten für Siccapatienten variieren ebenfalls weit zwischen 295 und 320 mOsm/L [41, 72-74].

Studien zur Wiederholbarkeit und Zuverlässigkeit der Tearlab™-Untersuchung, die seit der Fertigstellung unserer Studie erschienen sind, sehen einen klinisch relevanten Unterschied erst ab 33 mOsm/L um das Messrauschen der Methode

auszuschalten [77]. Allerdings waren Unterschiede in dieser Größenordnung in keiner bisher publizierten Studie zwischen den Untersuchungsgruppen offensichtlich. Auch bei Patienten mit schwerem Trockenem Auge +/- Sjögren Syndrom oder Stevens-Johnson-Syndrom können wir in unserer Studie keine signifikant erhöhten Osmolaritätswerte des Tränenfilms messen. Ganz im Gegenteil, die Werte liegen sogar unter den Werten der übrigen Siccapatienten. Teilweise ergibt die Analyse nichtverwertbare Messwerte „unter dem messbaren Bereich“. Hier stellt sich die Frage, inwieweit durch den geringfügigen Messreiz bei nicht vorhandenem Tränenmeniskus Reflextränen gewonnen und ausgewertet wurden. Überhaupt ist der Ort der Tränenentnahme aus dem temporalen Tränenmeniskus offensichtlich nicht der ideale Ort zur Tränengewinnung. Liu und Mitarbeiter postulierten, dass Osmolaritätsspitzen von 800 bis 900 mOsm/L im bulbären Anteil der Augenoberfläche, und hier vor allem in Bezirken von Tränenfilmaufrissen vorhanden sind [79]. Leider ist die Messung im dünnen präkornealen Tränenfilm derzeit technisch noch nicht möglich.

Unsere Studie hat Einschränkungen, die zu diskutieren sind. Für die Diagnose „Trockenes Auge“ wird – wie in vielen Siccastudien üblich - mindestens 3 von 6 Symptomen bzw. klinische Zeichen notwendig. Nur 16 Probanden in der Normalgruppe zeigen weder Zeichen noch Symptome einer Keratoconjunctivitis sicca. Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Teil der Normalprobanden an einem sehr milden oder subklinischen Trockenem Auge leiden und dadurch die Grenze zwischen „gesund“ und „krank“ unscharf ist. Aber auch die Osmolaritätsdaten der 16 augengesunden Probanden (ohne pathologischen klinischen Zeichen) zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Rest-Studiengruppe.

Zusammenfassend ist die Tearlab™-Osmometrie signifikant mit dem Schweregrad des Trockenem Auges assoziiert und erzielt gute und sinnvolle Ergebnisse vor allem bei Patienten mit moderatem bis schweren Trockenem Auge. Anhand der Tränenfilmosmolarität können wir unsere inhomogene Sicca-Kohorte nicht von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Die Hoffnung, dass hier ein Einzeltest zur Verfügung steht, mit dem auch milde Trockene Augen diagnostiziert und so von anderen Differenzialdiagnosen abgegrenzt werden können, hat sich nicht bewahrheitet. Zudem scheinen nur mehrere Messungen an beiden Augen verwertbare Daten zu liefern. Die Diagnose der Keratoconjunctivitis sicca bleibt damit

komplex und ist nur in der Zusammenschau einer gezielten Anamnese und mehrerer klinischer Untersuchungen möglich.

## 5 Zusammenfassung

Das Trockene Auge ist typischerweise mit einem hyperosmolaren Tränenfilm assoziiert. Dementsprechend stellt die Messung der Tränenfilmosmolarität ein wichtiges Kriterium in der Diagnostik des Trockenen Auges dar. Von manchen Autoren wird sie sogar als Goldstandard diskutiert. Bis vor kurzem konnte die Osmolarität des Tränenfilms nur durch komplexe Laborverfahren wie Gefrierpunktserniedrigung oder Dampfdrucktechnik gemessen werden. Wir hatten die Möglichkeit ein tragbares, einfach zu bedienendes Osmometer (Tearlabtm, Fa. Ocusense) kurz nach der Markteinführung zu testen.

Wir untersuchten 200 augengesunde Probanden und Patienten mit trockenem Auge. Anhand der subjektiven Beschwerden (Ocular Surface Disease Index-Fragebogen), der Tränenfilmstabilität (Tränenfilmaufreißzeit), der Oberflächenanfärbung, der Tränenproduktion (Schirmertest) und dem Vorhandensein einer Blepharitis wurden die Studienteilnehmer in eine Siccagruppe (n=129) und eine Kontrollgruppe (n=71) eingeteilt. Die Messung der Tränenfilmosmolarität erfolgte mit dem TearlabTM-Osmometer am schlechteren oder – bei seitengleichem Befund - am linken Auge.

Die Tränenfilmosmolarität betrug bei Patienten mit Trockenem Auge  $308,9 \pm 14,0$  mOsm/L, in der Kontrollgruppe  $307,1 \pm 11,3$  mOsm/L. Somit konnten wir anhand der Osmolaritätsdaten nicht zwischen Siccapatienten und augengesunden Probanden unterscheiden. Zudem korrelierte die Osmolaritätsmessung nicht mit den subjektiven Beschwerden der Patienten und den objektiven Zeichen des Trockenen Auges, evaluiert mit etablierten klinischen Tests. Die erhobenen Tränenfilmosmolaritäten korrelierten allerdings eindeutig mit dem Schweregrad des Trockenen Auges. Seit der Beendigung unserer Messungen sind einige Studien zur Tearlab-Osmometrie publiziert worden. Sie demonstrieren die Relevanz der Tränenfilmosmolarität als Einzeltest, zeigen jedoch meist nur beim moderaten bis schweren Trockenen Auge sinnvolle Ergebnisse. Einige Autoren konnten- wie wir - in einem inhomogenen, aber klinisch typischen Patientengut die Tränenfilmosmolarität nicht zur Diskriminierung der Gruppen nutzen. Viele Faktoren scheinen die Zuverlässigkeit der Messungen zu beeinflussen wie Umweltfaktoren, Reflextränen, und eine Augentropfentherapie vor der Messung. Die Testtrennwerte werden nach wie vor diskutiert und wurden vom Hersteller zwischenzeitlich von 316mOsm/L auf

312 mOsm/L gesenkt. Auch ist mittlerweile klar, dass aufgrund der interindividuellen Variabilität und des Messrauschens mehrere Messungen an beiden Augen für ein zuverlässiges Ergebnis notwendig sind.

Leider haben sich somit die Hoffnungen auf einen einfachen, spezifischen und sensiblen Einzeltest in der Diagnostik des Trockenen Auges nicht erfüllt. Die Diagnosestellung bei Trockenem Auge bleibt daher komplex und ist nur nach spezifischer Anamnese in Kombination mit mehreren klinischen Testen zu stellen. Es bleibt zu eruieren, ob Patienten mit stark erhöhter Tränenfilmosmolarität eine Subgruppe im Krankheitsspektrum des Trockenen Auges, z.B. mit erhöhter entzündlicher Aktivität darstellen.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AP	Activator Protein
ATF	Activating Transcription Factor
BUT	Break Up Time
DES	Dry Eye Symptom
DEWS	Dry Eye Work Shops
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	et alii / alia
HP-Guar	hydroxypropyl
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IL	Interleukin
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mm	millimeter
MMP	Matrix Metalloproteinase
mOsm/L	Milli-Osmol/Liter
nm	Nanomillimeter
nl	Nanoliter
NFκB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OP	Operation
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PASW	Predictive Analytics Software
SPSS	Superior Performing Software System
Tab	Tabelle
TM	Trade Mark
TNF	Tumornekrosefaktor

## 7 Anhang

### Fragebogen zu Beschwerden an der Augenoberfläche (German version of the OSDI)

Bitte kreuzen Sie zur Beantwortung der folgenden Fragen das Kästchen an, das Ihrer Antwort am besten entspricht.

Ist in der letzten Woche Folgendes bei Ihnen aufgetreten:

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie
1 Lichtempfindliche Augen?					
2 Das Gefühl von Sand in den Augen?					
3 Schmerzende oder brennende Augen?					
4 Verschwommenes Sehen?					
5 Schlechtes Sehen?					

Haben Probleme mit Ihren Augen Sie in der letzten Woche bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt:

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie	Nicht zutreffend
6 Lesen?						
7 Nachts Auto fahren?						
8 An einem Computer arbeiten oder einen Geldautomaten bedienen?						
9 Fernsehen?						

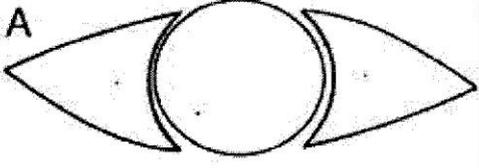
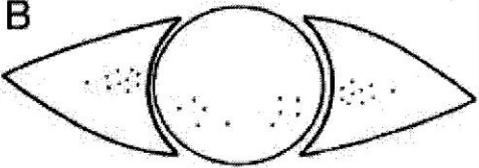
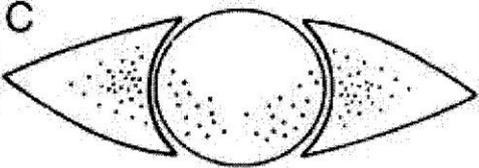
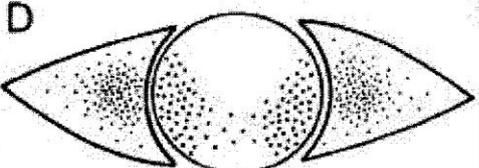
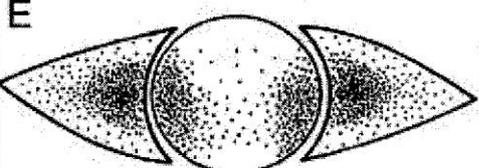
Haben Sie in der letzten Woche in folgenden Situationen ein unangenehmes Gefühl in den Augen gehabt:

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie	Nicht zutreffend
10 Bei Wind?						
11 An Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit (sehr trocken)?						
12 Wenn eine Klimaanlage in Betrieb war?						

Copyright © 1995 Allergan, Inc.

Anhang 1: OSDI Fragebogen

**GRADING OF CORNEAL AND CONJUNCTIVAL STAINING  
OXFORD SCHEME**

PANEL	GRADE	VERBAL DESCRIPTOR
A 	0	Absent
B 	I	Minimal
C 	II	Mild
D 	III	Moderate
E 	IV	Marked
>E	V	Severe

Anhang 2: Oxford-Schema

## Allgemeiner Fragebogen

### Studienprotokoll Tearlab

Geschlecht männlich  weiblich   
 Normalproband  Siccapatient

Siccabeschwerden ja  nein   
 Fragebogen (OSDI) ausgefüllt ja  nein

#### Siccatherapie

Welche Augentropfen/Gele/Salben

Wie oft/Tag

Seit wann?

#### Andere Augentherapie

Punctum Plugs ja  nein   
 Glaukom ja  nein   
 Sjögren-Syndrom ja  nein   
 Diabetes mellitus ja  nein   
 Z.n. HSV-Keratitis ja  nein   
 Z.n. refraktiver Chirurgie ja  nein

#### Visus cc (Snellen)

Rechtes Auge Linkes Auge

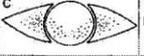
**TEARLAB** rechtes Auge  linkes Auge

#### Break-Up-Time (BUT) in Sekunden

Rechtes Auge Linkes Auge

#### Lissamingrünfärbung/Fluoresceinfärbung (Oxford Grading Scheme)

GRADING OF CORNEAL AND CONJUNCTIVAL STAINING  
OXFORD SCHEME

PANEL	GRADE	VERBAL DESCRIPTOR
	0	Absent
	I	Minimal
	II	Mild
	III	Moderate
	IV	Marked
>E	V	Severe

Schirmertest ohne Anästhesie rechtes Auge linkes Auge  
 Schirmertest mit Anästhesie rechtes Auge linkes Auge

## Anhang 3: Allgemeiner Fragebogen

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt besonders meinen Eltern, die in jungen Jahren nach Deutschland gekommen sind, Tag und Nacht hart gearbeitet haben, um uns Kindern eine bessere Zukunft zu ermöglichen. Ebenfalls bedanke ich mich bei meinem Mann, der immer zu mir steht und mir Kraft gibt!

In Zusammenhang mit dieser Arbeit gilt der Dank besonders an Herrn Prof. Dr. med Anselm Kampik, dem Direktor der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Vor allem möchte ich mich aber bei Frau PD Dr. med. Elisabeth Messmer ganz herzlichst bedanken für die Überlassung des Themas, die ständige Anleitung, Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gebührt dem Physiker Herr Dr. Schaumberger für die Hilfe bei der Statistik und allen Probanden, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt haben.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Pflüger, E., *Zur Ernährung der Cornea*. Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde, 1882. **20**: p. 69-81.
2. Straub, M., *Fluoreszeinlösung als ein diagnostisches Hilfsmittel für Hornhauterkrankungen*. Centralblatt Augenheilkunde, 1888. **12**: p. 75-77.
3. P, J., *Corneal vital staining*. Ir J Med Sci., 1967. **6**(500): p. 359-367.
4. Norn, M., *Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva*. Acta Ophthalmol, 1973. **51**: p. 483-491.
5. Marx, E., *De la sensibilité et du dessèchement de la cornée*. Ann Ocul 1921. **158**: p. 774- 789.
6. Go Ing Hoen, E.M., *Sur le dessèchement de la cornée*. Ann Ocul, 1926. **163**: p. 334-358.
7. Demtschenko, S., *Zur Innervation der Tränendrüse*. Pflüger's Arch Gesamtes Ophthalmol, 1872. **6**: p. 191.
8. Tepljachine, *Recherches sur les nerfs sécrétoires de la glande lacrymale*. Arch Ophthalmol, 1894. **14**: p. 401-413.
9. Köster, W., *Klinischer und experimenteller Beitrag zur Lehre von der Lähmung des Nervus facialis*. Deutsche Klinische Medizin, 1900. **68**: p. 344.
10. AF de Fourcroy, L.V., *Examen chimique des larmes et de l'humeur des narines*. Ann Chim, 1791. **9**: p. 113-130.
11. Solé A., *Die Stagoskopie der Tränen*. Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde, 1955. **126**: p. 446-451.
12. KF Tabbara, M.O., *Ocular ferning test. A qualitative test for mucus deficiency*. Ophthalmol, 1982. **89**: p. 712-714.
13. Mastman GJ, B.E., Henderson JW, *The total osmotic pressure of tears in normal and various pathological conditions*. Arch Ophthalmol, 1961. **65**: p. 509-513.
14. Hikichi T, Y.A., Fukui Y, et al, *Prevalence of dry eye in Japanese eye centers*. Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol, 1995. **233**: p. 555-558.
15. Doughty MJ, F.D., Richter D, et al., *A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patient presenting to optometric practices across Canada*. Optom Vis Sci, 1997. **74**: p. 624- 631.
16. WorkShop, S.o.t.I.D.E., *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)*. Ocul Surf, 2007. **5**(2): p. 67- 204.
17. Messmer, P.-D.D.E.M., ed. *Diagnose und Therapie des Trockenen Auges*. 2007, UNI-MED Verlag AG.
18. Sachsenweger, M., *Duale Reihe (Augenheilkunde)*.
19. Sharma, A., *Breakup and dewetting of the corneal mucus layer*. Adv. Exp. Med. Biol., 1998. **438**: p. 273-280.
20. Glasson MJ, S.F., Keay L, Sweeney D, Willcox M., *Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(12): p. 5116-5124.
21. JU Prause, M.N., *Relation between blink frequency and break up time?* Acta Ophthalmol, 1987. **65**: p. 19-22.
22. H Häh, S.F., Kienecker C, Ruprecht KW *Lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPCOF) sind ein sicheres diagnostisches Zeichen des Trockenen Auges*. Ophthalmologie, 1995. **92**: p. 802-808.
23. E Aine, P.M., *Lysozyme concentration in tear assessment for reference values in normal subjects*. Acta Ophthalmol, 1984. **62**: p. 932-938.

24. R Singh, J.A., Umapathy t, Tint, Dua, *Impression cytology of the ocular surface*. *br J Ophthalmol*, 2005. **89**: p. 1655-1659.
25. Rolando, M., *Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes*. *Chibret Int Ophthalmol*, 1984. **2**: p. 32-41.
26. von Bahr, G., *Könnte der Flüssigkeitsabgang durch die Cornea von physiologischer Bedeutung sein?* *Acta Ophthalmol*, 1941. **19**: p. 125-134.
27. Balik, J., *The lacrimal gland fluid in keretoconjunktivitis sicca; a quantitative and qualitative investigation*. *Am J Ophthalmol*, 1952. **35**: p. 1773- 1782.
28. Gilbard JP, *Tear film osmolarity and keratokonjunktivitis sicca*. *CLAO J* 1985. **11**: p. 243-250.
29. JP, G., *Tear film osmolarity and keratoconjunctivits sicca*. 1986.
30. Li DQ, C.Z., Song XJ et al. , *Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. **45**: p. 4302-4311.
31. Li DQ, L.L., Chen Z et al., *JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1ba, TNF-alpha, and IL-( following hyperosmolar stress in juman limbal epithelial cell*. *EXP EYE Res*, 2006. **82**: p. 588-596.
32. Lou L, L.D., Corrales RM, Pflugfelder SC, *Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface*. *Eye & Contact Lens*, 2005. **31**: p. 186-193.
33. Jacobi C, D.T., Cursiefen C, Kruse FE., *The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis*. *Ophthalmologe*, 2006. **103**: p. 9-17.
34. Pflugfelder SC, S.A., Stern ME, *The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review*. *Cornea*, 2000. **19**: p. 644-649.
35. Chen z, T.L.L.Z., Yoon KC, Qi H, Farley W, Li DQ, Pflugfelder SC, *Hyperosmolarity-induced cornification of human corneal epithelial cells is regulated by JNK MAPK*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**: p. 539-549.
36. Luo L. Li DQ, D.A., Farley w, Corrales RM, Pflugfelder SC, *Experimantal dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathway on the ocular surface*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. **45**: p. 4293-4301.
37. Pflugfelder SC, d.P.C., Tong L, Lou L, Stern ME, Li DQ, *Stress-activated protein kinase signaling pathway in dry eye and ocular surface disease*. *Ocul Surf*, 2005. **3**: p. 154-157.
38. Stern ME, P.S., *Inflammation in dry eye*. *Ocul Surf* 2004. **2**: p. 124-130.
39. Gilbard JP, F.R., *Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca*. *Arch Ophthalmol*, 1979. **97**: p. 1642-1646.
40. Bron AJ, T.J., Yokoi N, Gouveia SM, *Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions*. *Adv. Exo Med Biol*, 2002. **506**: p. 1087-95.
41. Sullivan BD, W.D., Nichols KK, et al., *An objective approach to dry eye disease severity*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. **51**(12): p. 6125-6130.
42. Tomlinson A, K.S., Ramaesh K et al., *Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diganosis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. **47**: p. 4309-4315.
43. WorkShop, S.o.t.I.D.E., *DEWS Management and Therapy*. *The Ocular Surface*, 2007. **5**(2).
44. Perry HD, D.E., *Medication for dry eye syndrome: A drug- therapy review*. *P&T Digest* 2003, 2003: p. 26-32.
45. Barber, L., *Dry Eye: Closing the Treatment Gap*. *Review of Ophthalmology Online*, 2006.

46. M Schargus, F.W., B Sullivan, M Feuchtenberger, G Geerling, *Tear Film Osmolarity and Dry Eye Severity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis or Sjögren Syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**.
47. OD Shine, J.T., B Munoz, K Bandeen-Roche, S West, *Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective*. Ophthalmology, 1997. **104**(9): p. 1395-1401.
48. Korb, D., *Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye*. Cornea, 2000. **19**: p. 483-486.
49. RM Schiffmann, M.C., G Jacobsen, JD Hirsch, BL Reis, *Reliability and validity of Ocular Surface Disease Index*. Arch Ophthalmol., 2000. **118**: p. 615-621.
50. Kimberley L. Miller, *Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**: p. 94-101.
51. Watt, J., *Ocular Surface Disease Index (OSDI) Administration and Scoring Manual*. 2004.
52. Optik, B. *TearLab zur schnellen Ermittlung der Osmolarität*. [cited 2012; Available from: <http://www.bon.de/tearlab-schnellen-ermittlung-osmolarit%C3%A4t-p-427.html>].
53. Mengher L, B.A., Tonge S, et al., *a non-invasive instrument for clinical assesment of the pre-corneal tear-film stability*. Curr Eye Res., 1985. **4**: p. 1-7.
54. Norn, M., *Outflow of tears and its influence on tear secretion and break up time (B.U.T.)*. Acta Ophthalmol, 1977. **55**: p. 674-682.
55. Lemp Ma, G.M., Roddy M., *The effect of tear substitutes on tear film break-up time*. Invest Ophthalmol., 1975. **14**: p. 255-258.
56. Snyder, C., *Solution Interaction with the Ocular Surface: The Significance in Making the Grade*. . Clinical & Refractive Optometry, 2005. **16**(5): p. 134-140.
57. Maurice D, *The use of fluorescein in ophthalmological research*. Invest Ophthalmol 1967. **6**: p. 464-477.
58. Bron AJ, *Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests*. Cornea, 2003. **22**(7): p. 640-649.
59. Optik Bauer GmbH. *Praktische Tränenfilmanalyse bei Trockenen Augen* [cited 2012; Available from: <http://www.optik-bauer.de/trockenen-augen.shtml>].
60. Schirmer, O., *Studien zur Physiology und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr*. Arch Ophthalmol, 1903. **56**: p. 197-291.
61. Bijsterveld, O.v., *Diagnostic tests in the sicca syndrome*. Arch Ophthalmol, 1969. **82**: p. 10-14.
62. Holly FJ, W.B., Esquivel ED, *Lacrimation kinetics in humans as determined by a novel technique*. 1984: p. 76-88.
63. Norn, M., *Conjunctival sensitivity in pathological cases*. Acta Ophthalmol, 1975. **53**: p. 450-451.
64. Clinch T, B.D., Felberg N, et al., *Schirmer test. A closer look*. Arch Ophthalmol, 1983. **101**: p. 1383-1386.
65. Knop E, N.K., Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, Schirra F *Meibom-Drüsen Teil III: Dysfunktion (MGD) – Plädoyer für ein eigenständiges Krankheitsbild und wichtige Ursache für das trockene Auge*. Der Ophthalmologe, 2009. **106**(11): p. 966-979.
66. Berke A, C. [cited 2012; Available from: [http://www.contopharma.ch/fileadmin/media/pdf/seb\\_blep.pdf](http://www.contopharma.ch/fileadmin/media/pdf/seb_blep.pdf)].
67. A. Tomlinson, L.C.M., Pearce, *Comparison of Human Tear Film Osmolarity Measured by Electrical Impedance and Freezingpoint Depression Techniques*. Cornea, 2010. **29**(1036-1041).

68. Sullivan, B. et al., *Correlation between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications*. Acta Ophthalmologica, 2013.
69. Lemp, M. et al., *Tear Osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease*. American Journal of ophthalmology, 2011. **151**(5): p. 792-798.
70. Sullivan, B. et al., *Clinical Utility of Objective Tests for Dry Eye Disease: Variability Over Time and Implications for Clinical Trials and Disease Management*. Cornea, 2012. **31**(9): p. 1000-1008.
71. Suzuki, M. et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**: p. 4557-4561.
72. Utine, C. et al., *Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjögrens Syndrome*. Current Eye Research, 2011. **36**(8): p. 683-690.
73. Jacobi, C. et al., *Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance*. Cornea, 2011. **30**(12): p. 1289-1292.
74. Szalai, E. et al., *Evaluation of Tear Osmolarity in Non-Sjögren and Sjögren Syndrome Dry Eye Patients With the TearLab System*. Cornea, 2012. **31**(8): p. 867-871.
75. Versura, P. et al., *Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye disease*. Current Eye Research, 2010. **35**(7): p. 553-564.
76. Li, M. et al., *Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume*. Eye Contact Lens, 2012. **38**(5): p. 282-287.
77. Eperjesi, F. et al., *Reproducibility and repeatability of the OcuSense Tearlab TM Osmometer*. Cornea, 2012. **250**: p. 1201-1205.
78. Khanal, S. et al., *Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements*. Br J Ophthalmol, 2011.
79. Liu H, B.C., Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, Nelson JD, Siimpson T, *A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(8): p. 3671-3679.