

Diplomarbeit

Die Bedeutung ungesättigter Fettsäuren für das Trockene Auge

eingereicht von

Katharina Anna Königshofer

Matrikelnummer: 0356981

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

Universitäts-Augenklinik

Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz

Betreuer und Begutachter:

Univ.-Prof. Mag. Dr. phil. Otto Schmut

Universitäts-Augenklinik

Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter

Universitäts-Augenklinik

Graz, Dezember 2009

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benützten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Dezember 2009

EIN HERZLICHES DANKESCHÖN!

Besonders Bedanken möchte ich mich bei Frau Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter und Herrn Univ.-Prof. Mag. Dr. phil. Otto Schmut, die mir diese Diplomarbeit ermöglicht und mich immer unterstützt haben und sich Zeit nahmen um meine Fragen zu beantworten.

Für die praktische Durchführung der Patientenbefragungen durfte ich dem Spezialbereich für Benetzungstörungen der Ambulanz der Universitäts-Augenklinik beiwohnen. Ich möchte mich bei Frau Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter und Frau Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Ingrid Boldin bedanken, welche die augenärztlichen Untersuchungen der Patienten durchgeführt und mich in die praktische Durchführung der Diagnostik und Therapie des Sicca-Syndroms eingeführt haben.

Auch den Patienten möchte ich „Danke“ sagen, dass sie sich Zeit für das Beantworten der Fragebögen genommen und ihre Daten für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt haben.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt auch meinen Eltern, Susanne und Rudolf Königshofer, die mir ermöglicht haben Medizin zu studieren. Sie haben immer ein offenes Ohr für mich und schenken mir durch ihre Unterstützung immer wieder neue Energie.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund, Andreas Bernat, der mir nicht nur moralisch zur Seite stand und mich motivierte, er half mir auch bei computerbezogenen Fragen weiter.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGEN	VIII
ZUSAMMENFASSUNG.....	X
ABSTRACT.....	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 KERNFRAGE	2
2 TRÄNEN	4
2.1 AUFGABEN DES TRÄNENFILMS	4
2.2 ZUSAMMENSETZUNG DER TRÄNENFLÜSSIGKEIT	4
2.2.1 Muzinschicht.....	5
2.2.2 Wässrige Schicht.....	5
2.2.3 Lipidschicht.....	6
2.3 TRÄNENWEG	6
2.4 INNERVATION DER TRÄNENPRODUKTIONSSTÄTTE	7
2.5 TRÄNENSEKRETION	7
3 DAS TROCKENE AUGE	9
3.1 DEFINITION DES TROCKENEN AUGES	9
3.2 EPIDEMIOLOGIE	10
3.3 KLASSIFIKATION	10
3.3.1 Tränenflüssigkeitsmangel.....	11
3.3.1.1 Das Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms	11
3.3.1.2 Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge	13
3.3.1.2.1 Primäre Tränendrüsendefizite	13
3.3.1.2.1.1 Altersbezogenes Trockenes Auge	13
3.3.1.2.1.2 Kongenitale Alakrimie.....	13
3.3.1.2.1.3 Familiäre Dysautonomie.....	14
3.3.1.2.2 Sekundäre Tränendrüsendefizite	14
3.3.1.2.2.1 Sarkoidose.....	14

3.3.1.2.2.2 Lymphom.....	14
3.3.1.2.2.3 AIDS	14
3.3.1.2.2.4 Graft-versus-Host-Krankheit (Disease) (GVHD)	15
3.3.1.2.2.5 Tränendrüsenablation.....	15
3.3.1.2.2.6 Denervierung der Tränendrüse	15
3.3.1.2.3 Verschluss der Tränendrüsenengänge	15
3.3.1.2.3.1 Trachom	16
3.3.1.2.3.2 Pemphigoid.....	16
3.3.1.2.3.3 Erythema multiforme	16
3.3.1.2.3.4 Verätzungen und Verbrennungen	16
3.3.1.2.4 Reflex-Hyposekretion	17
3.3.1.2.4.1 Reflex-sensorischer Block.....	17
a) Tragen von Kontaktlinsen.....	17
b) Diabetes mellitus	18
c) Neurotrophe Keratitis.....	18
d) Refraktive Eingriffe	18
e) Topische Anästhetika	19
3.3.1.2.4.2 Reflexmotorischer Block.....	19
a) Beschädigung des Nervus facialis	19
b) Medikamente	19
3.3.2 Hyperevaporativ bedingtes Trockenes Auge	19
3.3.2.1 Intrinsische Ursachen	20
3.3.2.1.1 Meibom-Drüsen-Dysfunktion.....	20
3.3.2.1.2 Blepharitis.....	20
3.3.2.1.3 Störungen der Lidöffnung und der Lid-/Augapfelkongruität oder –dynamik.....	21
3.3.2.1.4 Geringe Lidschlagrate	22
3.3.2.2 Extrinsische Ursachen.....	22
3.3.2.2.1 Störungen und Erkrankungen der Augenoberfläche.....	22
3.3.2.2.1.1 Vitamin A-Mangel	23
3.3.2.2.1.2 Medikamente	23

3.3.2.2.2 Tragen von Kontaktlinsen.....	23
3.3.2.2.3 Allergische Konjunktivitis.....	23
3.3.2.2.4 Oxidativer Stress	24
3.3.3 Weitere Risikofaktoren zur Entstehung des Trockenen Auges.....	24
3.3.3.1 Hygiene.....	24
3.3.3.2 Ernährung.....	25
3.3.3.3 Gestörter Tränenabfluss.....	25
3.3.3.4 Psychische Belastung und Stress	25
3.3.3.5 Verletzungen	25
3.3.4 Schweregrade beim Trockenen Auge	26
3.4 DIAGNOSTIK	27
3.4.1 Anamnese	27
3.4.2 Fragebögen	27
3.4.2.1 Ocular Surface Disease Index [®]	28
3.4.2.2 Symptom Assessment in Dry Eye [®]	28
3.4.3 Spaltlampe.....	29
3.4.3.1 Augenlider	29
3.4.3.2 Tränenmeniskus.....	29
3.4.3.3 Lidkantenparallele Bindehautfalten	30
3.4.3.4 Tränenfilmaufreißzeit.....	31
3.4.3.5 Lipidinterferenz	31
3.4.3.6 Tearscope Plus [®]	32
3.4.3.7 Vitalfärbungen	32
3.4.3.7.1 Fluoreszein	33
3.4.3.7.2 Bengalrosa	33
3.4.3.7.3 Lissamingrün	33
3.4.4 Schirmertest	34
3.4.4.1 Schirmertest 1	34
3.4.4.2 Schirmertest 2 und 3	35
3.4.5 Hornhautsensibilität.....	35

3.4.6 Überprüfung des Tränenabflusses	35
3.4.7 Fluoreszein Clearance.....	36
3.4.8 Untersuchungen im Labor	36
3.4.8.1 Lid-Bindehautabstrich.....	36
3.4.8.2 Impressionszytologie.....	37
3.4.8.3 Immunologische und molekularbiologische Techniken.....	38
3.4.8.4 Osmolarität der Tränen.....	38
3.4.8.5 Farnkrautphänomen	39
3.4.9 Testverfahren, die standardmäßig zur Sicca-Diagnostik verwendet werden.....	40
3.5 THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN.....	40
3.5.1 Allgemeine Informationen über Tränenersatzmittel	40
3.5.1.1 Darreichungsformen	40
3.5.1.2 Konservierung von Tränenersatzmitteln.....	41
3.5.1.3 Mono- oder Kombinationstherapie	42
3.5.2 Tränenersatzmittel.....	42
3.5.2.1 Hyaluronsäure	43
3.5.2.2 Zellulose	43
3.5.2.3 Polyvinylpyrrolidon.....	43
3.5.2.4 Polyvinylalkohol	44
3.5.2.5 Carbomer.....	44
3.5.2.6 Tamarindus Indica.....	44
3.5.2.7 Osmotisch wirksame Substanzen	45
3.5.2.8 Lipidhaltige Tränenersatzmittel	45
3.5.2.9 Iodid	45
3.5.2.10 Vitamin A	45
3.5.2.11 Dexpanthenol	45
3.5.3 Weitere Therapieformen.....	46
3.5.3.1 Erwärmung der Lidränder.....	46
3.5.3.2 Lidrandmassage	46
3.5.3.3 Feuchtigkeitserhaltende Brillen	46

3.5.3.4 Antiinflammatorische Therapie	47
3.5.3.4.1 Cyclosporin A	47
3.5.3.4.2 Cortison	47
3.5.3.4.3 Tetracycline	48
3.5.3.4.4 Nicht-steroidale Antiphlogistika	48
3.5.3.4.5 Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren.....	48
3.5.3.5 Tränenersatz durch Serum.....	48
3.5.3.6 Tränenstimulation	49
3.5.3.7 Schleimlösung	50
3.5.3.8 Verbands- und Sklerallinsen	50
3.5.3.9 Verschluss der Tränenabflusswege	50
3.5.3.10 Augenlider	51
3.5.3.11 Bindehaut	51
3.5.3.12 Tränenersatz durch Speicheldrüsen-Autotransplantation	51
3.5.3.13 Hornhaut.....	52
3.5.3.14 Botulinumtoxin	53
3.5.3.15 Hormontherapie.....	53
3.5.3.16 Besprühen mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion	53
3.5.3.17 Iodid-Iontophorese.....	54
3.5.3.18 Umweltstrategien.....	54
3.5.3.19 Ungesättigte Fettsäuren	54
4 ESSENTIELLE FETTSÄUREN	55
4.1 EINTEILUNG DER FETTSÄUREN	55
4.2 OMEGA-3- UND OMEGA-6-FETTSÄUREN	56
4.2.1 Nomenklatur	56
4.2.2 Kurzbezeichnung der Fettsäuren	56
4.2.3 Allgemeine Informationen über Ω -3- und Ω -6-Fettsäuren.....	57
4.2.4 Omega-3-Fettsäuren	58
4.2.5 Omega-6-Fettsäuren	58
4.2.6 Vernetzung der Zyklen	59

4.2.7 Entwicklungsaspekte	60
4.2.8 Vorkommen der Omega-Fettsäuren.....	60
4.2.9 Zufuhrempfehlung	61
4.2.10 Verhältnis der Omega-Fettsäuren	62
4.2.11 Wirkung der Omega-Fettsäuren.....	63
4.2.11.1 Die biologische Wirkung von Eikosanoiden	63
4.2.11.2 Effekte der Fettsäuren und deren Derivate auf die Zytokinproduktion und Zellfunktion	65
4.2.12 Omega-Fettsäuren speziell beim Trockenen Auge.....	67
4.2.12.1 Ω -3- und Ω -6-Fettsäuren bei der Photorefraktiven Keratektomie	69
4.2.13 Medikamenteninteraktionen	69
4.2.13.1 Cyclosporin A	69
4.2.13.2 NSAID (Non steroidal antiinflammatory drugs)	70
4.2.13.3 Corticoide	70
4.2.13.4 Statine.....	70
4.2.13.5 Warfarin, Acetylsalicylsäure (ASS).....	70
4.2.13.6 Phenothiazine.....	71
4.2.13.7 Tamoxifen.....	71
4.2.13.8 Methotrexat (MTX).....	71
4.2.14 Nebenwirkungen.....	71
4.2.15 Anwendungsempfehlung	71
5 NUTRYMER-EYEDRATE: ANWENDUNGSBEOBACHTUNG	73
5.1 NUTRYMER-EYEDRATE.....	74
5.1.1 Inhaltsstoffe von Nutrymer-Eyedrate.....	75
5.1.1.1 Omega-3-Fettsäuren	75
5.1.1.2 Chondroitinsulfat.....	75
5.1.1.3 Glukosamin.....	76
5.1.1.4 Taurin.....	76
5.1.1.5 Vitamin B6	76
5.1.1.6 Vitamin A	77
5.1.1.7 Zink.....	77

5.1.1.8 Selen.....	78
5.2 VERWENDETE DIAGNOSTISCHE METHODEN.....	78
5.3 STATISTIK.....	82
5.4 ERGEBNISSE	82
5.4.1 Verbesserung der subjektiven Empfindungen und Einschränkungen	83
5.5 DISKUSSION	84
LITERATURVERZEICHNIS	86
TABELLENVERZEICHNIS.....	90
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	92
ANHANG	93
OSDI®	93
SANDE®	95

ABKÜRZUNGEN

AA	Arachidonic acid
ALA	α -linolenic acid
BA	Beide Augen
BUT	Break Up Time
C	Kohlenstoff
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of differentiation
CH ₃	Methylende
CoA	Coenzym A
COOH	Carboxylgruppe
COX	Cyclooxygenase
CsA	Cyclosporin A
CSF	Colony stimulating factor
DAG	Diacylglycerin
DGLA	Dihomo- γ -linolenic acid
DHA	Docosahexaenoic acid
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EGF	Epidermal growth factor
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EPA	Eicosapentaenoic acid
F-BUT	Fluoreszein-Break Up Time
FGF	Fibroblast growth factor
GVHD	Graft-versus-Host-Disease
H	Wasserstoff
HGF	Hepatocyte growth factor
HLA	Human leucocyte antigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
IC	Impressionscytologie
ICAM	interzelluläres Adhäsionsmolekül
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LA	Linoleic acid
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
LIPCOF	Lid parallel conjunctival folds
LOX	Lipoxygenase
LT	Leukotrien

MALT	Mucosa associated lymphoide tissue
MAP-Kinase	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MHC	Major histocompatibility complex
MMP	Matrix Metalloproteinase
MTX	Methotrexat
NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NGF	Nerve growth factor
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NSAID	Non steroidal antiinflammatory drugs
O ²	Sauerstoff
OSDI [®]	Ocular Surface Disease Index [®]
PALP	Pyridoxalphosphat
PAS	p-Aminosalicylsäure
PCR	Polymerase chain reaction
PDGF	Platlet-derived growth factor
PG	Prostaglandin
PKC	Proteinkinase C
PRK	Photorefraktive Keratektomie
SANDE [®]	Symptom Assessment in Dry Eye [®]
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TX	Thromboxan
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analoge Skala
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
Δ	Delta
Ω, ω, n	Omega

ZUSAMMENFASSUNG

HINTERGRUND: Die Keratokonjunktivitis sicca ist eine der häufigsten Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts. Im Jahr 2007 wurde im Rahmen des Internationalen Dry Eye Workshops das Trockene Auge als eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und der Augenoberfläche definiert, welche zu Beschwerden, Visusstörungen, Tränenfilminstabilität und einem Anstieg der Tränenfilmosmolarität führt, Entzündungszeichen aufweist und möglicherweise Augenoberflächenschäden hervorrufen kann [12]. Die Patienten leiden außerdem unter subjektiven Empfindungen wie Augenbrennen, Trockenheit, Juckreiz, Rötung und Fremdkörpergefühl sowie Einschränkungen im Alltag. Die Krankheit kann eine Vielzahl von Ursachen haben. Genauso mannigfaltig wie die Ursachen der Erkrankung sind, genauso viele Therapieansätze werden versucht. Studien wiesen auf eine entzündliche Wirkung von ungesättigten Fettsäuren hin.

METHODE: Im Rahmen des Spezialbereichs für Benetzungsstörungen der Ambulanz der Universitäts-Augenklinik, Medizinische Universität Graz, erhielten Patienten mit Trockenem Auge durch Meibom-Drüsen-Dysfunktion oder primärem Sjögren-Syndrom eine Nahrungsergänzung durch ungesättigte Fettsäuren. Retrospektiv wurden subjektive und objektive Parameter, die vor und nach der Einnahme untersucht wurden, ausgewertet. Ziel war die Feststellung eines Unterschiedes. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von November 2008 bis Juni 2009. 14 Patienten mit Meibom-Drüsen-Dysfunktion und zwei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom im Alter von $60,6 \pm 15,1$ Jahren erhielten zusätzlich zur bestehenden lokalen Sicca-Therapie das Nahrungsergänzungsmittel Nutrymer-Eyedrate für ein bis vier Monate.

Nutrymer-Eyedrate stellt eine Zusammensetzung von Spurenelementen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren und Vitaminen dar. Diese Inhaltsstoffe sollen zusätzlich zur Entzündungshemmung die Erhaltung der drei Schichten des Tränenfilms ermöglichen [1].

Vor der Kapseleinnahme wurde im Rahmen einer Routinekontrolle eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Außerdem wurde für die Anwendungsbeobachtung

besonders auf die Tränenfilmaufreißzeit (BUT), den Schirmertest 1, die Färbung mit Lissamingrün, die Beurteilung der Hornhaut und der Lidkanten Wert gelegt. Beim darauffolgenden Kontrolltermin, der wiederum im Rahmen einer Routinekontrolle stattfand und durchwegs drei bis vier Monate nach dem letzten Termin angesetzt war, wurden die Patienten mit Hilfe des SANDE[®]-Fragebogens und des OSDI[®]-Fragebogens über ihr subjektives Empfinden sowie über Einschränkungen im Alltag vor und nach der Kapseleinnahme befragt. Außerdem wurde wieder auf die Tränenfilmaufreißzeit, den Schirmertest 1, die Lissamingrünfärbung, die Beurteilung der Hornhaut und der Lidkanten geachtet. Der statistische Vergleich vor und nach der Nutrymer-Eyedrate-Kapseleinnahme wurde mit dem Wilcoxon Signed Ranks Test durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde als nicht signifikant angesehen, wenn $p > 0,05$ wurde. $P \leq 0,05$ wurde als signifikant und $p \leq 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

ERGEBNISSE: Der Wert des OSDI[®]-Fragebogens verbesserte sich beim Vergleich von vor und nach der Nutrymer-Eyedrate-Kapseleinnahme hochsignifikant von $54,3 \pm 16,4$ auf $39,4 \pm 19,4$ Punkte ($p = 0,002$). Ebenso veränderten sich die Werte des SANDE[®]-Fragebogens hochsignifikant ($p = 0,001$). Die SANDE[®]-Follow-up Häufigkeit besserte sich um $43,3 \pm 31,2$ %, der SANDE[®]-Follow-up Schweregrad um $31,4 \pm 31,2$ %. Auch bei der Lissamingrünfärbung zeigt sich eine signifikante Verbesserung von $2,3 \pm 1,1$ Punkten auf $1,6 \pm 1,3$ Punkte ($p = 0,03$). Nicht signifikant verändert waren die BUT ($p = 0,8$), der Schirmertest ($p = 0,6$), die Hornhaut ($p = 0,3$) sowie die Lidkanten ($p = 0,7$).

Die retrospektive Auswertung zeigte positive Veränderungen bei subjektiven Empfindungen und Einschränkungen. Die Lichtempfindlichkeit der Augen verbesserte sich bei 27,2 % der daran Betroffenen. 60 % verspürten eine positive Veränderung des sandigen Gefühls. Eine Besserung von schmerzenden, wunden Augen zeigte sich bei 54,5 % der daran Leidenden. Bei 40 % ergab sich eine Verbesserung des verschwommenen Sehens. Eine Besserung der durch das Trockene Auge geschwächten Sehleistung verspürten 60 %. 61,5 % bemerkten eine positive Veränderung beim Lesen. Bei 20 % beim Fahren bei Nacht beeinträchtigten Patienten zeigte sich eine Verbesserung durch die Kapseleinnahme. 33,3 % der Betroffenen berichteten von einer Erleichterung bei der Benutzung eines Computers

oder eines Bankomats. Eine Besserung beim Fernsehen erwies sich bei 46,15 % der dabei eingeschränkten Personen. Ein unangenehmes Gefühl bei windiger Umgebung verbesserte sich bei 30,8 %. 44,4 % berichteten von einer Verbesserung des unangenehmen Gefühls an sehr trockenen Orten mit niedriger Luftfeuchtigkeit. Bei 33,3 % zeigte sich eine Besserung des unangenehmen Gefühls in klimatisierter Umgebung.

DISKUSSION: Die retrospektive Auswertung der Nahrungsergänzung von Omega-3-Fettsäuren durch Nutrymer-Eyedrate zeigte eine Verbesserung der Symptomatik und der Augenoberfläche des Trockenen Auges bei Patienten mit Meibom-Drüsen-Dysfunktion und primärem Sjögren-Syndrom. Daher stellt die Einnahme eine ergänzende Therapieoption zur regulären Sicca-Therapie dar.

ABSTRACT

PURPOSE: The Dry Eye Syndrome is a frequent disease of the outer part of the eyes. In 2007 the International Dry Eye Workshop defined the Dry Eye Syndrome as a multifactorial disease of the tears and the ocular surface which may result in symptoms of discomfort, visual disturbance, tear film instability, increasing osmolarity of the tear film, inflammation and potential damage of the ocular surface [12]. The patients suffer from subjective perceptions like burning eyes, dryness, itching, redness and foreign body sensation with reservations and diminished quality of the everyday life. The causes of this disease as well as the therapies are varied. Studies show an antiinflammatory effect from unsaturated fatty acids.

METHODS: Within the special domain for Keratoconjunctivitis sicca of the Department of Ophthalmology, Medical University of Graz, patients suffering from Dry Eye Syndrome due to meibomian gland dysfunction or primary Sjogren syndrome got unsaturated fatty acids as a dietary supplement. Subjective and objective parameters were analyzed before and after the intake. Afterwards they were evaluated retrospectively to establish a difference. The investigation period ranged from November 2008 until June 2009. Fourteen persons with Meibomian gland dysfunction and two persons with primary Sjogren syndrome aged from $60,6 \pm 15,1$ years obtained Nutrymer-Eyedrate as dietary supplement during a period of one to four months, in addition to their existing dry eye-therapy.

Nutrymer-Eyedrate is a composition of micronutrients, polyunsaturated fatty acids and vitamins. These ingredients have an antiinflammatory effect and stabilize the three layers of the tearfilm [1]. Before the intake of the capsules during a routine visit, a detailed anamnesis as well as tearfilm-break up time (BUT) was performed, a Schirmertest without local anesthesia, Lissamine green staining and an estimation of the cornea and the eyelids were made. On the following routine visit, three to four months later, the patients were interviewed about their subjective sensations by using the SANDE[®]-questionnaire and the OSDI[®]-questionnaire before and after the capsule intake. Tearfilm-break up time, Schirmertest, Lissamine green staining and estimation of the cornea and the eyelids were re-tested as well. The statistical comparison before and after the Nutrymer-Eyedrate capsule intake was measured

with the Wilcoxon signed Ranks-Test. The probability value was estimated to be not significant when $p > 0,05$. $P \leq 0,05$ was estimated as significant and $p \leq 0,01$ as highly significant.

RESULTS: The value of the OSDI[®]-questionnaire after the dietary supplement intake was highly significant better compared to the time before (from $54 \pm 15,4$ to $39,4 \pm 19,4$ points, $p = 0,002$). Also the resulting of the SANDE[®]-questionnaire changed to become highly significant ($p = 0,001$). The SANDE[®]-Follow-up frequency improved to $43,3 \pm 31,2$ %, the SANDE[®]-Follow-up severity to $31,4 \pm 31,2$ %. Lissamine green staining showed a significant decrease from $2,3 \pm 1,1$ points to $1,6 \pm 1,3$ points ($p = 0,003$). BUT ($p = 0,8$), Schirmer test ($p = 0,6$) as well as the cornea ($p = 0,3$) and the eyelid ($p = 0,7$) did not significantly change. The retrospective analysis showed positive changes with subjective perceptions and limitations. The sensitivity to light ameliorated about 27,2 % in the effected persons. 60 % felt a positive change of the gritty sensations. An improvement with aching eyes was found in 54,5 %. Blurry vision was 40 % better than before. 60 % felt an amelioration of the visual performance. 61,5 % noticed a positive change while reading. 20 % of the persons that had difficulties with driving a car in the darkness showed an improvement after the intake. 33,3 % of the concerned persons reported improvement using a computer or an atm. An improvement with watching TV was shown in 46,15 % of the visually impaired patients. There was a decrease of discomfort caused by wind in 30,8 % of participants. 44,4 % showed an amelioration of symptoms in dry environments with low air humidity. 33,3 % reported an improvement of the unpleasant sensations in air-conditioned areas.

DISCUSSION: The retrospective analysis of the dietary supplement of omega-3-fatty acids with Nutrymer-Eyedrate showed an improvement of the symptoms and the ocular surface in patients suffering from the Dry Eye Syndrome because of meibomian gland dysfunction and primary Sjogren syndrome. Therefore the additional intake exhibits positive effects when combined with the regular dry eye-therapy.

1 EINLEITUNG

Das Sicca-Syndrom ist eine der häufigsten Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts. Dabei kommt es zu Beschwerden wie Brennen, Trockenheit, Juckreiz, Rötung und Fremdkörpergefühl. Die Krankheit kann eine Vielzahl von Ursachen haben, wie zum Beispiel die falsche Zusammensetzung des Tränenfilms. Die steigende Inzidenz der letzten Jahre lässt sich auf eine vermehrte Bildschirmarbeit, Umweltfaktoren, Klimaanlage, die Einnahme verschiedenster Medikamente aber auch die Überalterung der Bevölkerung zurückführen. Genauso mannigfaltig wie die Ursache der Erkrankung ist, genauso viele verschiedene Therapieansätze werden versucht. Man verwendet künstliche Tränenersatzstoffe, systemische Medikamente, chirurgische Sanierungen und Lebensstiländerungen. Die Erfolge sind jedoch oftmals unbefriedigend [2, 3].

Bei der Entstehung des Trockenen Auges stellen immunologische und entzündliche Vorgänge an der Augenoberfläche bedeutende Faktoren dar. Im Vergleich zu Gesunden zeigt sich ein merkbar erhöhter Spiegel von Entzündungsparametern. Daher stellt die Hemmung der Entzündung einen Ansatz zur Therapie des Trockenen Auges dar.

Hierbei sind Tränenersatzmittel als Monotherapie oft nicht ausreichend. Heute misst man einer Ernährungsänderung und dem Einsatz spezieller Nahrungsergänzungen bei der Entzündungsbekämpfung Bedeutung zu [4].

Bereits bei Patienten mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Depressionen, Herz- und Gefäßerkrankungen sowie Lupus erythematodes, Psoriasis, Rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom konnte ein positiver Effekt mit Omega-Fettsäuren erzielt werden [4].

Omega-Fettsäuren sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren [5]. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Cis-Konfiguration, die eine Doppelbindung an einer bestimmten Position enthalten, können vom Organismus selbst nicht aufgebaut werden und zählen daher zu den essentiellen Nährstoffen. Der menschliche Organismus benötigt

Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren zur Bildung von wichtigen Strukturlipiden und zur Bildung von regulatorisch wirksamen Eicosanoiden [6].

Die Bedeutung der Omega-Fettsäuren ist unter anderem die Hemmung der Entzündung. Aus der α -Linolensäure wird über mehrere enzymatisch gesteuerte Schritte Docosahexaensäure. Diese benötigt für ihre Umwandlung in Eicosapentaensäure unter anderem Δ -5-Desaturase. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren konkurrieren um dieses Enzym. Δ -5-Desaturase wird auch für die Umwandlung der aus der Omega-6-Fettsäure Linolsäure entstandenen Dihomo- γ -Linolensäure in Arachidonsäure gebraucht. Aus Arachidonsäure würde durch Cyclooxygenase (COX) das pro-inflammatorische PG E2 und durch 5-Lipoxygenase das pro-inflammatorische LT 4 entstehen. Steht der Dihomo- γ -Linolensäure keine Δ -5-Desaturase zur Verfügung wird durch COX das antiinflammatorische PG E1 gebildet. Sind für den Organismus genügend Omega-3-Fettsäuren vorhanden kann die Entzündungskaskade der Omega-6-Fettsäuren blockiert werden [5, 7].

Nutrymer-Eyedrate enthält Spurenelemente, Omega-3-Fettsäuren und Vitamine. Diese Zusammensetzung soll zusätzlich zur Entzündungshemmung die Erhaltung der drei Schichten des Tränenfilms ermöglichen. Fischknorpelextrakt und Meereseextrakt, welche reich an Spurenelementen und Polysacchariden sind, werden zu Bestandteilen der Tränenflüssigkeit und ermöglichen eine bessere Versorgung des Auges. Die Vitamine A und B6 spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung der Schleimschicht und sind auch bei der Entzündungsbehandlung von großer Bedeutung. Taurin dient zur Entgiftung des Auges und stabilisiert weiters die Tränenflüssigkeit. Die Mineralstoffe Zink und Selen haben eine wichtige Aufgabe bei der Enzymaktivität und fördern die Funktionsfähigkeit des Auges [1].

1.1 KERNFRAGE

Die Feststellung eines Unterschiedes von subjektiven und objektiven Parametern vor und nach der Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels Nutrymer-Eyedrate bei Patienten mit Sicca-Syndrom.

Ich möchte darauf hinweisen, dass personenbezogene Bezeichnungen nur in der männlichen Form angeführt sind, sich aber auf Frauen und Männer in gleicher Weise beziehen.

2 TRÄNEN

2.1 AUFGABEN DES TRÄNENFILMS

Der Tränenfilm, der die Augenoberfläche benetzt, dient als optische Oberfläche des Auges, er gleicht Unregelmäßigkeiten an Horn- und Bindehaut aus und hat eine schützende und regenerierende Wirkung auf das Epithel. Er ist wichtig für die Hydratation und die Sauerstoffversorgung der Hornhaut und dient der Hornhautreinigung. Der Tränenfilm besitzt eine immunologische und antibakterielle Wirkung zur Abwehr von Krankheitserregern sowie eine Bedeutung beim effektiven Abtransport von Erregern und Fremdstoffen [2, 4]. Ist die Tränenflüssigkeit in seiner Zusammensetzung gestört oder kommt es zu einer Sekretionsverminderung derselben, können trophische, entzündliche und infektiöse Komplikationen entstehen. Der pH-Wert des Tränenfilms liegt zwischen 7,2 und 7,4 und wird als dynamischer Parameter angesehen. Er bedient sich dem Kohlensäure-Hydrogencarbonat, den amphoteren Proteinen und dem Phosphat als Puffersysteme. Der pH-Wert und die geringe Temperatur des Tränenfilms wirken auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften antimikrobiell. Weiters sind Muzin, Laktoferrin, Lysozym und Faktoren des Komplementsystems Bestandteile des unspezifischen Abwehrsystems des Tränenfilms. Immunglobuline und das Mukosa-assoziierte-lymphoide-Gewebe (MALT) bilden die spezifische Abwehr [2].

2.2 ZUSAMMENSETZUNG DER TRÄNENFLÜSSIGKEIT

In der Tränenflüssigkeit konnten bisher nicht nur Salz, sondern auch Zucker, Harnsäure, Vitamine und Spurenelemente, diverse Fette und Schleimsubstanzen sowie fast 500 verschiedene Eiweißstoffe nachgewiesen werden. Daher ist es bis heute nicht gelungen, menschliche Tränen im Labor exakt nachzubauen [4]. Die Tränensekretion hängt von psychogenen und sensorischen Reizen sowie vom Alter ab [2]. Der Aufbau des Tränenfilms wird in drei Schichten eingeteilt. Die Gesamtdicke beträgt 6 bis 10 μm [4]. Die Epitheloberfläche der Hornhaut wird von einer dünnen Muzinschicht überzogen. Dieser folgt eine dickere wässrige Schicht. Den äußeren Teil bildet eine wiederum dünne Lipidschicht, die sich gut von der vorhergehenden

wässrigen Schicht abgrenzt. Die Grenze zwischen der Muzinschicht und der wässrigen Schicht ist fließend [2].

2.2.1 Muzinschicht

Die Muzinschicht liegt an der Oberfläche des Hornhaut- und Bindehautepithels. Sie besteht aus wasserhaltigen Glykoproteinen die eine Glykokalyx bilden. Die Muzinbildung findet in den Becherzellen der Bindehaut statt und auch im Epithel der Horn- und Bindehaut. Im Oberflächenepithel werden außerdem die Enzyme Laktatdehydrogenase, Malatdehydrogenase und Serinproteasen sowie Zytokine und Antiproteasen hergestellt. Die Glykoproteine besitzen eine Verbindung zu den Proteinen oberflächlicher Epithelzellen und ermöglichen so das Anhaften des Tränenfilms an der Augenoberfläche. Sie reduzieren die Oberflächenspannung am Epithel und stabilisieren den Tränenfilm in der Lipidschicht [2, 4]. Muzin ist Teil der unspezifischen Abwehr des Tränenfilms. Die Glykoproteine können Mikroorganismen binden und durch ihr Anhaften neutralisieren. Spezifische Abwehrstoffe werden als Folge angereichert. Durch spezifische Antigene, Entzündungsmediatoren und Immunkomplexe kann die Produktion von Muzin gesteigert werden. Ein Mangel der Muzinkomponente kann zu, zum Teil schweren, Schäden der äußeren Augenoberfläche führen [2].

2.2.2 Wässrige Schicht

Die Tränendrüse, Glandula lacrimalis, die sich in eine kleinere Pars palpebralis und eine größere Pars orbitalis teilt, produziert die wässrige Schicht, welche die wasserlöslichen Inhaltsstoffe der Tränen beinhaltet [4, 8]. In der wässrigen Schicht gelöste Proteine dienen unter anderem zur Ernährung der Augengewebe und zur spezifischen und unspezifischen Erregerabwehr [2, 4]. Zu den Proteinen, deren Konzentration in der Tränenflüssigkeit verhältnismäßig konstant ist, zählen Präalbumin, Laktoferrin und Lysozym. Präalbumin, welches mit 50 bis 60 Prozent dominiert, ist ein tränenspezifisches Albumin, dessen Funktion noch nicht zur Gänze erforscht ist. Es wird vermutet, dass dieses Protein als Transportprotein für das Vitamin A, Retinolsäure, wirkt, das für die Oberflächenepitheldifferenzierung, somit für die Epithelregeneration, von Bedeutung ist. Weiters soll Präalbumin den

präkornealen Tränenfilm stabilisieren. Lysozym ist bakteriostatisch und bakterizid aktiv und dient außerdem zur Pufferung des Tränenfilms. Laktoferrin wirkt bakteriostatisch, kann mit Zytokinen gemeinsam wirken und die Lymphozytenproliferation sowie die Aktivität natürlicher Killerzellen verstärken. Die Komplementfaktoren C3a und C5a können von diesem Protein inhibiert werden. Proteine, deren Sekretionsmenge durch die spezifische Produktionsleistung der Tränendrüse begrenzt ist, sind Immunglobuline. Diese sowie Lysozym und Laktoferrin, werden auch von der Krause'schen Drüse und der Wolfring'schen Drüse abgegeben. Die Tränenfilmosmolarität, die eng mit der Elektrolytkonzentration des Tränenfilms zusammenhängt, befindet sich bei 300 mosm/l. Im Vergleich zur Serumkonzentration sind die Elektrolyte Kalium, Magnesium, Zink und Mangan in höheren Werten im Tränenfilm enthalten. Chlorid und Calcium machen einen geringeren Wert im Vergleich zum Serum aus. Die Konzentration von Natrium und Bikarbonat entspricht in etwa jener der Serumkonzentration. Laktat, Glukose, Harnstoff, Katecholamine und Histamin sind Stoffwechselmetabolite, die über den Tränenfilm abtransportiert werden [2].

2.2.3 Lipidschicht

Die Meibom-Drüsen, deren Öffnungen an der hinteren Lidkante liegen, bilden die wasserunlösliche Lipidschicht. Dieser, der Umwelt am nächsten liegende, Teil des Tränenfilms weist einen komplizierten Aufbau aus Wachsestern, Sterolestern, Hydrocarbonen, Diestern, Triglyzeriden, freien Fettsäuren und polaren Lipiden auf, die in ihrer Wirkung eng miteinander verbunden sind. Diese heterogene Zusammensetzung von Lipidklassen bildet eine durchgehende, die gesamte Augenoberfläche überziehende, Schicht, die oberflächlich schwimmt und das rasche Verdunsten der Tränenflüssigkeit verhindert. Das Produkt der Meibom-Drüsen schmilzt bei zirka 35°C. Die Dicke der Lipidschicht ist abhängig von der Lidspaltenweite [2, 4].

2.3 TRÄNENWEG

Die Ausführungsgänge der Tränendrüse, die am lateralen Lidwinkel liegen, befinden sich im Fornix conjunctivae. Nach Benetzung der Augenoberfläche sammelt sich die

Tränenflüssigkeit im Lacus lacrimalis, der im medialen Augenwinkel liegt. Sie läuft über die Tränenpünktchen, kleinen Öffnungen an den Lidinnenflächen, in die Tränenkanälchen. Diese biegen sich annähernd im rechten Winkel, vereinigen sich und münden dann in den Tränensack. Über den Tränennasengang führen sie zum Meatus nasi inferior der Nase [4, 9].

2.4 INNERVATION DER TRÄNENPRODUKTIONSSTÄTTE

Der fünfte Hirnnerv, Nervus trigeminus, der sich in die drei Hauptäste Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris und Nervus mandibularis aufteilt, führt sensible und motorische Nervenfasern. Der Nervus ophthalmicus, ein sensibler Nerv, teilt sich weiter in den Nervus lacrimalis, den Nervus frontalis und den Nervus nasociliaris. Die Tränendrüse wird vom Nervus lacrimalis innerviert. Er erhält über einen Ramus communicans postganglionäre parasymphatisch-sekretorische Fasern des Nervus zygomaticus, einem Endast des sensiblen Nervus maxillaris. Auch die Haut des lateralen Augenwinkels wird vom Nervus lacrimalis innerviert. Der Nervus supratrochlearis, ein Teil des Nervus frontalis, ist für die Versorgung des medialen Augenwinkels zuständig. Der zweite Teil des Nervus frontalis, der Nervus supraorbitalis, innerviert die Konjunktiva, das obere Augenlid, die Nasenwurzel und die Stirnhaut. Der Nervus nasociliaris versorgt mit seinem Endast, dem Nervus infratrochlearis, das Oberlid, den medialen Augenwinkel und den Tränensack [9, 10].

2.5 TRÄNENSEKRETION

Kommt ein Fremdkörper an die Augenoberfläche, wird über Rezeptoren des Nervus trigeminus die reflektorische Tränensekretion angeregt. Die zentralen Neurone dieses Reflexes befinden sich im pontinen Bereich des Hirnstammes. Hier ist auch die Tränenauslösung durch Emotionen über Verbindungen des limbischen Systems möglich [11]. Der Ramus communicans des Nervus zygomaticus, der aus postganglionären parasymphatisch-sekretorischen Fasern vom Ganglion pterygopalatinum besteht, löst die Tränensekretion an den Tränendrüsen aus [9, 11]. Tränen sind das Resultat aus der Sekretion der Tränendrüsen, der akzessorischen Drüsen, der Meibom-Drüsen und der Augenoberflächenepithelien. Idealerweise wird aus den Komponenten eine widerstandsfähige Schicht gebildet, um die

Augenoberfläche vor Umwelteinflüssen zu schützen. Es wird angenommen, dass dieser Sekretionsmechanismus neuroendokrin gesteuert wird [2].

3 DAS TROCKENE AUGE

3.1 DEFINITION DES TROCKENEN AUGES

Dem Trockenen Auge, welches auch Sicca-Syndrom oder Keratokonjunktivitis sicca genannt wird, liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde [4, 12]. Dementsprechend gibt es verschiedene Definitionen, die zweckmäßig formuliert werden [12]. Kennzeichen des Sicca-Syndroms ist eine unzureichende Benetzung der Augenoberfläche mit Tränen. Die Lebensqualität ist durch die hervorgerufenen, unangenehmen Beschwerden deutlich verringert [4]. Es ist auch bekannt, dass einzelne Patienten objektive Kriterien des Trockenen Auges aufweisen, jedoch asymptomatisch sein können [12]. Die Definition des Trockenen Auges hat sich im Wandel der Zeit immer wieder verändert mit dem Ziel, eine zeitgemäße Form zu erhalten [4, 12]. Um 1960 wurde die Erkrankung fast nur bei Patienten mit Sjögren-Syndrom beschrieben. Die Anzahl der Patienten mit Trockenem Auge erhöhte sich aber beträchtlich [4]. 1995 wurde das Sicca-Syndrom als eine Störung des Tränenfilms aufgrund eines Tränenmangels oder übermäßiger Verdunstung, mit der Folge eines Schadens der interpalpebralen Augenoberfläche und Augenbeschwerden auf dem National Eye Institute/Industry Dry Eye Workshop präsentiert. Dieser Beschreibung liegt keine spezielle Ursache des Trockenen Auges zugrunde. Sie sollte sich für eine Vielzahl an Ursachen eignen und muss an die spezielle Situation angepasst werden [12, 13]. Diese Definition wurde 2007 im Rahmen des Internationalen Dry Eye Workshops überarbeitet und durch neue Erkenntnisse ergänzt, sodass das Trockene Auge nun eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und der Augenoberfläche darstellt, welche zu Beschwerden, Visusstörungen und Tränenfilminstabilität führt und möglicherweise Augenoberflächenschäden hervorruft. Die Tränenfilmosmolarität steigt an und es zeigen sich Entzündungszeichen [5, 12].

Meine Erfahrung mit den von mir befragten Patienten zeigt ein vielfältiges Bild an Symptomen. Die Zusammensetzung der subjektiven Beschwerden und auch die Hauptprobleme variieren von Patient zu Patient, außerdem spielen die Umgebung, die Tätigkeit, Stress und die Tageszeit eine wesentliche Rolle. So klagen meine Patienten über Jucken, Kratzen, Brennen, gerötete Augen und Lidränder, vor allem

morgens verklebte Augenlider, Fremdkörpergefühl, Trockenheit, aber auch Augen- und Nasenrinnen, Lichtempfindlichkeit, Druckgefühl, Schleier vor den Augen, häufiges Blinzeln und das Gefühl als ob die Augenlider zugezogen würden. Zu einer Verschlechterung führen häufig kalte oder trockene Luft sowie ein Luftzug oder Wind. Bei Computertätigkeit, Lesen, Fernsehen oder auch Autofahren bei Nacht können die Patienten beeinträchtigt sein. Diese Tätigkeiten können das Trockene Auge auch verstärken. Die Symptome können im Laufe des Tages zunehmen, abnehmen oder auch unverändert bleiben. Die Intensität, die von den Patienten als störend und beeinträchtigend empfunden wird, reicht von leicht bis sehr stark.

3.2 EPIDEMIOLOGIE

Daten, die anhand diverser Studien gesammelt wurden, sind aufgrund einer Vielzahl an Definitionen und unterschiedlichen Untersuchungsparametern nicht direkt zu vergleichen [2, 12]. Große epidemiologische Studien zeigen eine Dominanz des weiblichen Geschlechts und eine Erhöhung des Risikos des Sicca-Syndroms im fortgeschrittenen Alter [4, 12]. Bei Frauen wird ein Altersgipfel zwischen der 4ten und 7ten Lebensdekade bemerkt, bei Männern zeigt sich dies jedoch nicht [4]. Eine Prävalenz des Trockenen Auges im Bereich von 5 bis 35 Prozent lässt sich durch einen Gesamtüberblick über die Daten erahnen [12].

3.3 KLASSIFIKATION

Weltweit gibt es noch keine einheitliche Klassifikation des Trockenen Auges. Bei meinen Recherchen zeigte sich eine häufige Einteilung in zwei Hauptgruppen.

Die Gliederung in die zwei Hauptkategorien, das Trockene Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel und das Trockene Auge durch Verdunstung, werden in zahlreiche Untergruppen unterteilt. Weitere Risikofaktoren für das Sicca-Syndrom ergänzen diese Einteilung [12].

Jede Störung kann unabhängig eine Ursache für die Keratokonjunktivitis sicca darstellen. Diese schließen sich nicht gegenseitig aus, denn auch durch ein Zusammenwirken können sie ein Trockenes Auge zur Folge haben [12, 13]. Die

Tränenhyperosmolarität und die Instabilität des Tränenfilms stellen Kernmechanismen dar, die das Sicca-Syndrom auslösen, verstärken oder seinen Charakter ändern können [12].

3.3.1 Tränenflüssigkeitsmangel

Hypovolämische Bedingungen resultieren aus einer zu geringen Produktion der Tränenflüssigkeit. Auch natürliche Schwankungen der Tränenflüssigkeit sind zu beachten. Nicht nur die Blickrichtung spielt eine Rolle bei der Benetzung der Augenoberfläche, auch im Laufe des Tages kommt es zu Schwankungen der Tränenproduktion. Bei einem Blick nach oben vergrößert sich die Fläche, die mit der gleichbleibenden Menge an Tränenflüssigkeit feucht gehalten werden muss. Bei Müdigkeit oder während des Schlafens reduziert sich die Tränenproduktion. Beim Gähnen fließen jedoch kurzfristig vermehrt Tränen [4]. Durch die Verringerung der Tränendrüsensekretion und des Tränenvolumens, aufgrund der Zerstörung oder Dysfunktion der Tränendrüse, entsteht ein Trockenes Auge. Es ergibt sich eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit und folglich der Augenoberflächenepithelzellen. Dies führt zu einer Abfolge von Entzündungsereignissen. Ist die Tränendysfunktion durch eine Infiltration und Entzündung der Tränendrüse verursacht, wird ein Übergang der Entzündungsmediatoren in die Tränen vermutet [12].

Die Einteilung des Tränenflüssigkeitsmangels erfolgt in das Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms und ein Non-Sjögren-Syndrom bezogenes Tränenfizienzdefizit [2, 12].

3.3.1.1 Das Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms

Mit besonderer Häufigkeit tritt die Keratokonjunktivitis sicca beim Sjögren-Syndrom auf [4]. Bei dieser Exokrinopathie werden Tränen- und Speicheldrüsen durch aktivierte T-Zellen infiltriert, wodurch der azinäre und duktaile Zelltod sowie Tränen- oder SpeichelhyPOSEKRETION verursacht werden. Von diesem Autoimmunprozess können auch andere Organe betroffen sein [12]. Eine Entzündungsreaktion der Drüsen führt zur Expression von Autoantigenen und zur Retention von

gewebsspezifischen CD4 und CD8 Zellen, wodurch die körpereigenen Zellen angegriffen und zerstört werden. Die in Folge verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit und Speichel wird durch einen neurosekretorischen Block, der reversibel ist, verstärkt [4, 12]. Dies passiert aufgrund lokal freigesetzter Entzündungszytokinen oder der Präsenz von zirkulierenden Antikörpern, die gegen muskarinerge Rezeptoren innerhalb der Drüsen gerichtet sind [12]. Ein primäres Sjögren-Syndrom, das durch ein Sicca-Syndrom und Xerostomie bei Vorliegen von Antikörpern, nachweislich verringerter Speichelsekretion und einem positiven Biopsieergebnis der kleinen Speicheldrüsen charakterisiert ist, wird von einem sekundären Sjögren-Syndrom unterschieden, bei dem zusätzlich Merkmale einer offenkundigen autoimmunen Bindegewebskrankheit vorliegen [2, 12]. Eine Benetzungsstörung kann ein erster Hinweis auf das Vorliegen einer Systemerkrankung sein. Die häufigste okuläre Beteiligung der rheumatoiden Arthritis stellt das Sicca-Syndrom dar, das mit dem Vorhandensein von Rheumafaktoren, zur Höhe der Serumtiter und zur Dauer der Arthritis korreliert. Auch bei der progressiv systemischen Sklerodermie ist das Trockene Auge die häufigste okuläre Manifestation. Die Erkrankung kann außerdem zu einer Lidverdickung und Lidspaltenverkürzung führen. Eine verringerte Sekretion der Tränenflüssigkeit ist Ursache einer Fibrose der Glandula lacrimalis, seltener von entzündlichen Infiltrationen. Die okuläre Beteiligung des Systemischen Lupus erythematodes kann sehr variabel sein. Zu etwa 10 Prozent tritt eine Keratokonjunktivitis sicca auf. Bei der Dermatomyositis vermutet man, dass die im Krankheitsverlauf vorkommenden konjunktivalen Chemosen eine Folge von verminderter Tränensekretion sind [2]. Zu den Risikofaktoren, die zu autoimmunen azinären Schäden führen, zählen ein genetisches Profil, ein geringer Androgenspiegel, Umweltursachen wie Virusinfektionen, Umweltverschmutzung sowie ein durch Fehlernährung verursachter Mangel an Omega-3- und anderen ungesättigten Fettsäuren. Zusammenfassend bewirken die TränenhyPOSEKRETION und die entzündlichen Veränderungen der Tränendrüse in Verbindung mit den in den Tränen und der Bindehaut enthaltenen Entzündungsmediatoren die Keratokonjunktivitis sicca beim Sjögren-Syndrom. Auch die Häufigkeit von Meibom-Drüsen-Dysfunktion ist bei diesen Patienten erhöht [12].

3.3.1.2 Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge

Besteht ein Mangel an Tränenflüssigkeit ohne die charakteristischen Merkmale des Sjögren-Syndroms, spricht man von einem Nicht-Sjögren-assoziierten trockenen Auge [4, 12]. Unterteilt wird diese Gruppe in primäre und sekundäre Tränendrüsendefizite, den Verschluss der Tränendrüsendgänge und die Reflex-Hyposekretion [12].

3.3.1.2.1 Primäre Tränendrüsendefizite

3.3.1.2.1.1 Altersbezogenes Trockenes Auge

Mit steigendem Alter beobachtet man ein Nachlassen der Tränenproduktion, erhöhte Osmolarität, eine reduzierte Tränenfilmstabilität sowie Veränderungen der Meibom-Lipidzusammensetzung [4, 12]. Es werden vermehrt periduktale Fibrosen, interazinäre Fibrosen, ein paraduktaler Blutgefäßverlust und azinäre Zellatrophien beobachtet, die durch eine Verschlusswirkung eine Tränendysfunktion fördern können. Für eine Stenose der exkretorischen Ausführungsgänge könnte eine subklinische Konjunktivitis ausschlaggebend sein. Systemische Infektionen im Alter sowie Konjunktividen könnten ursächlich für eine Dakryoadenitis geringen Schweregrades sein [12]. Das altersbezogene Trockene Auge betrifft allerdings nicht alle Menschen gleichermaßen. Da Frauen bevorzugt betroffen sind, vermutet man, dass Geschlechtshormone eine wesentliche Rolle spielen [4]. Geringe Androgenkonzentrationen und hohe Östrogenkonzentrationen sind Risikofaktoren für die Entstehung einer Keratokonjunktivitis sicca. Im Zuge des Alterungsprozesses nehmen sowohl beim Mann als auch bei der Frau die Androgenkonzentrationen ab. Durch den entstehenden Hormonmangel wurden Meibom-Drüsen- und Becherzellen-Störungen registriert. Außerdem ist die postmenopausale Östrogentherapie mit einem gesteigerten Auftreten des Trockenen Auges verbunden [12].

3.3.1.2.1.2 Kongenitale Alakrimie

Die kongenitale Alakrimie beschreibt eine seltene Ursache des Sicca-Syndroms bei Jugendlichen. Sie stellt auch einen Bestandteil verschiedener Syndrome dar. Ein Beispiel dafür ist das Allgrove-Syndrom, das durch die kongenitale Alakrimie mit Achalasie der Kardia, der Addison-Krankheit, einer zentralen Neurodegeneration und autonomer Dysfunktion charakterisiert ist [12].

3.3.1.2.1.3 Familiäre Dysautonomie

Diese autosomal-rezessive Störung besitzt als wichtiges Merkmal die Tränendysfunktion. Die generalisierte Unempfindlichkeit gegenüber Schmerzen wird durch einen Mangel einer emotions- und reflexbedingten Tränenproduktion innerhalb einer Mehrsystemstörung begleitet. Es zeigt sich eine entwicklungsbezogene und progressive neuronale Abnormalität der zervikalen sympathischen und parasympathischen Innervation der Tränendrüse sowie eine defekte sensorische Innervation der Augenoberfläche [12]. Derzeit ist keine direkt erblich übertragbare Form der Keratokonjunktivitis sicca bekannt. Das seltene Trockene Auge im Rahmen von Erbkrankheiten tritt meist mit schweren Schäden an anderen Körpersystemen (siehe Kapitel 3.3.1.2.1.2) auf [4].

3.3.1.2.2 Sekundäre Tränendrüsendefizite

Entzündungsinfiltrate der Tränendrüse können ein Versagen der Tränensekretion zur Folge haben [12].

3.3.1.2.2.1 Sarkoidose

Sarkoide Granulome können durch Infiltration der Tränendrüse ein Trockenes Auge entstehen lassen [12]. Entzündungen können langfristig zu einer Mindersekretion der Tränen- und Speicheldrüsen führen [2, 4].

3.3.1.2.2.2 Lymphom

Wird die Tränendrüse durch lymphomatöse Zellen infiltriert, besteht aufgrund der Entzündung der Tränendrüse langfristig auch hier eine stark reduzierte Tränensekretion und als Folge ein Sicca-Syndrom [4, 12].

3.3.1.2.2.3 AIDS

Bei AIDS-Patienten kann ein Trockenes Auge durch die Tränendrüseninfiltration mit T-Zellen ausgelöst werden. Im Unterschied zum Sjögren-Syndrom bezogenen Sicca-Syndrom liegt hier eine Dominanz von CD8-Suppressorzellen anstelle von CD4-Helferzellen vor [12].

3.3.1.2.2.4 Graft-versus-Host-Krankheit (Disease) (GVHD)

Die Graft-versus-Host-Krankheit ist eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation nach einer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen [2, 12]. Dabei greifen T-Zellen des Spenders Empfänger-Alloantigene an, wodurch Gewebeschäden in einzelnen oder mehreren Organen des Empfängers durch zytotoxische T- und NK-Zellen entstehen. Okuläre Beschwerden sind nicht selten erste Anzeichen für eine Reaktion [2]. Das Sicca-Syndrom stellt eine häufige Komplikation dar [12]. Eine akute GVHD führt zur sekundären konjunktivalen Fibrosierung nach Konjunktivitis mit Pseudomembran- und Membranbildung der Bindehaut. Bei chronischer GVHD werden die Tränendrüsen durch mononukleäre Zellen infiltriert. Das Tränendrüsen Gewebe kann fibrosieren und es kann auch zur weiteren konjunktivalen Narbenbildung kommen. Eine Bindehautbeteiligung, die für eine generalisierte Ausbreitung der Immunreaktion spricht, ist ein wichtiges Indiz für eine verkürzte Lebenserwartung [2].

3.3.1.2.2.5 Tränendrüsenablation

In jedem Alter kann eine partielle oder vollständige Ablation der Tränendrüse ein Trockenes Auge verursachen. Wird der palpebrale Teil der Tränendrüse entfernt, hat dies den gleichen Effekt wie die Exzision der Hauptdrüse, da dessen Ausführungsgänge den palpebralen Teil durchlaufen [12].

3.3.1.2.2.6 Denervierung der Tränendrüse

Wird die Tränendrüse, durch eine Schädigung des Nervus lacrimalis, der einen parasymphatisch-sekretorischen Ramus communicans vom Nervus zygomaticus erhält, denerviert, kann eine Keratokonjunktivitis sicca entstehen [9, 10, 12]. Es wird angenommen, dass die Nebendrüsen, die ähnlich wie die Haupttränendrüsen und die palpebralen Tränendrüsen innerviert sind, eine ähnliche Reflexkontrolle besitzen [12].

3.3.1.2.3 Verschluss der Tränendrüsen

Jede Form der vernarbenden Konjunktivitis kann zu einem Verschluss der Gänge der Haupttränendrüse und der akzessorischen Tränendrüsen führen und in Folge einer verringerten Tränenflüssigkeitssekretion ein Trockenes Auge verursachen [12, 13]. Ist die Lidapposition und -dynamik aufgrund einer Liddeformität beeinträchtigt, so

wird zusätzlich die Verteilung des Tränenfilms gestört. Die Bindehautvernarbung kann auch eine vernarbende destruktive Meibom-Drüsen-Dysfunktion entstehen lassen [12].

3.3.1.2.3.1 Trachom

Das Trachom wird durch ein Zusammenspiel von Augenlidplatten- und Bindehautvernarbung, Trichiasis und einem vernarbenden Meibom-Drüsenverschluss verursacht und ist durch Hornhautopazität, die zur Erblindung führen kann, gekennzeichnet. Das Sicca-Syndrom als Teil des gesamten Krankheitsbildes resultiert aus dem Verschluss der Tränenausführungsgänge, der Lidmalapposition und einer fehlerhaften Tränenlipidschicht [12].

3.3.1.2.3.2 Pemphigoid

Kennzeichen des Narben- und Schleimhautpemphigoids sind mukokutane Störungen durch Bläschenbildung auf Haut- und Schleimhäuten, was schwere und progressive Bindehautvernarbungen zur Folge hat [12]. Das Frühstadium zeigt eine konjunktivale Hyperämie, Ödeme und Tränendysfunktion. Auch Bindehautulzerationen und Vesikel können vorliegen. Später folgen ein Becherzellverlust der Konjunktiva und eine subepitheliale Fibrose, die zu Symblephara und Verkürzungen des Fornix, besonders in den medialen unteren Umschlagfalten, führt. Wiederholte Entzündungsschübe führen zu weiteren Schädigungen der Becherzellen und zu einem Verschluss der Tränenausführungsgänge. Aufgrund der fehlenden Schutzfunktion des Tränenfilms resultieren häufig bakterielle Blepharokonjunktivitiden mit mukopurulentem Sekret [2].

3.3.1.2.3.3 Erythema multiforme

Das Erythema multiforme ist eine mukokutane Erkrankung, die akut auftritt und selbstlimitierend verläuft. Ausgelöst wird es durch Medikamente, Infektionen sowie paraneoplastisch und kann in Folge zu Bindehautvernarbungen führen [12].

3.3.1.2.3.4 Verätzungen und Verbrennungen

Verätzungen und Verbrennungen können zu schweren Veränderungen der Augengewebe führen und ein Trockenes Auge zur Folge haben [4, 12].

3.3.1.2.4 Reflex-Hyposekretion

3.3.1.2.4.1 Reflex-sensorischer Block

Im Wachzustand ist die Tränensekretion zum großen Teil durch einen sensorischen Trigeminput bedingt, der vor allem in den Tränennasenwegen und dem Auge seinen Ursprung findet. Ist das Auge geöffnet, so verursacht die freiliegende Augenoberfläche einen reflex-sensorischen Antrieb. Es wird vermutet, dass ein verminderter sensorischer Antrieb das Trockene Auge durch eine Verringerung der reflexinduzierten Tränensekretion und durch eine Reduktion der Lidschlagrate und der daraus resultierenden Verdunstung der Tränen, entstehen lässt [12].

a) Tragen von Kontaktlinsen

Ein vermehrtes Zukneifen oder Starren bei nicht korrigierter Fehlsichtigkeit kann einen merklichen Einfluss auf die Augenoberfläche und den Tränenfilm aufweisen. Eine richtig angepasste Brille zeigt im Gegensatz zu Kontaktlinsen keinen negativen Einfluss auf das Trockene Auge. Kontaktlinsen, die idealerweise im Tränenfilm schwimmen, teilen diesen in einen hinteren Anteil, der vorwiegend aus der Schleimschicht und der wässrigen Phase besteht und den vorderen Anteil, der eine dünne wässrige Schicht und eine hauchdünne Fettschicht enthält [4]. Treten sogenannte Kontaktlinsenunverträglichkeiten auf, ist diese häufig mit Beschwerden der Trockenheit assoziiert [4, 12]. Für das Sicca-Syndrom sind rote Augen und ein „Festkleben“ der Kontaktlinse erste Hinweise [4]. Bei Trägern von harten Kontaktlinsen und Kontaktlinsen mit verlängerter Tragezeit tritt eine Reduktion der Hornhautempfindlichkeit auf [12]. Außerdem wird das physiologische Milieu des vorderen Augenabschnittes verändert. Es kommt zur mechanischen Reizung der Horn- oder Bindehaut und zu einer Lidschlagveränderung [2, 4]. Die Stabilität der Tränenflüssigkeit wird herabgesetzt und die Verdunstung derselben wird erhöht [4]. Eine unzureichende Linsenbenetzung und eine geringe Lipidschichtdicke bereits vor dem Tragen der Kontaktlinsen aufgrund von Veränderungen der Zusammensetzung der Tränenfilm-Lipide könnten eine Grundlage für einen höheren Verdunstungsverlust während der Kontaktlinsentragezeit sein [12]. Bei Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca ist auf eine sehr genaue Anpassung der Basiskurve zu achten. Formstabile Kontaktlinsen sollten einen möglichst kleinen Durchmesser haben und aus einem gut sauerstoffdurchlässigen Material sein, um die Versorgung der Hornhaut zu gewährleisten. Weiche Kontaktlinsen aus Silikon Hydrogel sollen der

Entstehung und Verschlechterung eines Trockenen Auges entgegenwirken. Auf eine genaue Pflege ist zu achten, da sich Keime auf Kontaktlinsen vor allem bei Patienten mit Sicca-Syndrom sehr leicht ausbreiten können [4]. Das Tragen von Kontaktlinsen zählt auch zu den extrinsischen Ursachen im Rahmen des hyperevaporativ bedingten Trockenen Auges [12].

b) Diabetes mellitus

Durch eine diabetische sensorische oder autonome Neuropathie kommt es langfristig auch zur Schädigung der feinen Nervenfasern der Hornhaut. Reizungen der Augenoberfläche werden oft zu spät weitergeleitet, was zu einer Reduktion der Reflextränen führt und in Folge Entzündungen hervorrufen kann [4, 12]. Weiters kann es durch Diabetes mellitus zu mikrovaskulären Veränderungen der Tränendrüse kommen [12].

c) Neurotrophe Keratitis

Bei Herpes zoster ophthalmicus oder induziert durch Sektion des Nervus trigeminus, Injektion, Kompression oder Toxizität kann es zu einer umfangreichen sensorischen Denervierung der Hornhaut und der bulbären und palpebralen Konjunktiva kommen. Dies kann eine neurotrophe Keratitis zur Folge haben, die durch diverse Merkmale des Trockenen Auges gekennzeichnet ist und durch das Auftreten einer indolenten oder ulzerativen Keratitis zu Perforationen führen kann. Die Reduktion der Tränendrüsensekretion und der Blinkrate ist ebenfalls auf einen sensorischen Verlust zurückzuführen [12].

d) Refraktive Eingriffe

Bei der refraktiven Chirurgie wird durch eine Änderung der Brechkraft die Fehlsichtigkeit korrigiert. Die Eingriffe können durch Veränderung der Brechkraft der Hornhaut oder durch das Einsetzen künstlicher Linsen zum Ziel führen. Anfangs kommt es bei allen Operationen zu einer Augenoberflächenschädigung [4]. Es wird vermutet, dass eine Schädigung feinsten Hornhautnerven zu einer herabgesetzten Hornhautempfindlichkeit führt, wodurch eine Verminderung des Lidschlages und eine reduzierte Tränensekretion resultiert [4, 12]. Bei der Laser in situ Keratomileusis wird der vordere Hornhautanteil eingeschnitten, wodurch zahlreiche Hornhautnerven durchtrennt werden. Bei der Photorefraktiven Keratektomie, der Laser

Epitheliokeratomileusis und der Epithelialen-Laser in situ Keratomileusis wird das Hornhautepithel zur Seite geschoben bevor die Oberfläche laserbehandelt wird [4].

e) Topische Anästhetika

Durch topische Anästhetika werden Berührungs- und Schmerzempfindungen ausgeschaltet, wodurch Reizungen falsch eingeschätzt werden können [4, 12]. Sie senken die Blinkrate und vermindern, durch Reduktion des sensorischen Reflexes zur Tränendrüse, die Sekretion dieser [12].

3.3.1.2.4.2 Reflexmotorischer Block

a) Beschädigung des Nervus facialis

Aufgrund des Verlustes der sekretomotorischen Funktion der Tränendrüse, bei einer zentralen Beschädigung des Nervus facialis mit Beteiligung des Nervus intermedius, entsteht ein Trockenes Auge [9, 12]. Es resultieren eine Hyposekretion der Tränenflüssigkeit und ein unvollständiger Lidschluss, der zu schweren Austrocknungserscheinungen der Augenoberfläche führen kann [4, 12].

b) Medikamente

Eine verringerte Tränendrüsensekretion wurde bei der Verwendung systemischer Medikamente festgestellt [12]. Folgende Wirkstoffe und Medikamentengruppen beeinflussen die Befeuchtung der Augenoberfläche: Antihistaminika, Anticholinergika, Beta-Rezeptorblocker, Reserpin, Thiazid-Diuretika, Ergotamin, Neuroleptika, Östrogene, Trihexyphenidyl, Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva [4]. Andere Medikamente zählen auch zu den extrinsischen Ursachen im Rahmen des evaporativ bedingten Trockenen Auges [12].

3.3.2 Hyperevaporativ bedingtes Trockenes Auge

Beim hyperevaporativ bedingten Trockenen Auge liegt eine normale Funktion der Tränendrüsensekretion vor [4, 12]. Die rasche Verdunstung der Tränenflüssigkeit ist auf eine Veränderung der Augenoberfläche oder der Zusammensetzung der Tränen zurückzuführen. Eine gestörte Tränenfilmverteilung kann das Resultat einer veränderten Blinzelfrequenz und von Liderkrankungen darstellen [4]. Auch eine niedrige Luftfeuchtigkeit und hohe Windgeschwindigkeiten können zu einem

erhöhten Wasserverlust durch Verdunsten führen. Die Ursachen werden in intrinsische und extrinsische Erkrankungen eingeteilt, die Grenze der zwei Gruppen verläuft fließend [12].

3.3.2.1 Intrinsische Ursachen

3.3.2.1.1 Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Meibom-Drüsen sind holokrine, exokrine Talgdrüsen, deren Ausführungsgänge am Lidrand münden [2]. Die häufigste Ursache der evaporativen Form des Trockenen Auges ist die Meibom-Drüsen-Dysfunktion, die durch eine Obstruktion der Meibom-Drüsen gekennzeichnet ist. Nicht selten sind Dermatosen mit dieser Drüsendysfunktion assoziiert. Auch eine Behandlung der Acne vulgaris mit Isoretinoin und die Verwendung von mit polychloriertem Biphenyl kontaminiertem Speiseöl können Störungen verursachen. Neben primärer und sekundärer Meibom-Drüsen-Dysfunktion kann auch zwischen einer einfachen und einer vernarbenden Form unterschieden werden. Die Drüsenöffnungen bleiben bei der einfachen Form anterior zum mukokutanen Übergang in der Haut auf dem Augenlid lokalisiert. Bei der vernarbenden Form verlagern sich die Gangöffnungen nach hinten auf das Lid und werden auf die tarsale Mukosa gezogen. Sie können kein Öl mehr an die Augenoberfläche abgeben. Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion ist mit einer mangelhaften Tränenfilm-Lipidschicht und einer erhöhten Verdunstung verbunden [12]. Beschwerden treten erst im Laufe des Tages auf [2].

3.3.2.1.2 Blepharitis

Die Blepharitis stellt eine chronisch entzündliche Erkrankung der Augenlider dar, die sich in typischen Symptomen der Augenirritation äußert. Die Symptome erweisen sich morgens am stärksten, da sich toxische Produkte einer Entzündung oder von Bakterien, aufgrund der eingeschränkten Tränenproduktion während der Nacht, auf der Augenoberfläche anreichern. Man teilt die Blepharitiden in infektiöse und allergische Formen ein oder klassifiziert sie nach ihrer Lokalisation. Zu den Auslösern der Lidinfektionen zählen Pilze, Viren, Parasiten und Bakterien. Bei der allergischen Blepharitis unterscheidet man die Atopische Dermatitis und die Kontaktdermatitis als Auslösefaktoren. Klassifiziert man die Blepharitis nach ihrer Lokalisation, so unterscheidet man sieben Typen, die man grundsätzlich in die Gruppe der anterioren

Lidrandblepharitiden, welche die Wimpern und die Zeis-Drüsen betreffen und in die Gruppe der posterioren Lidrandblepharitiden, welche die Meibom-Drüsen beinhalten, einteilen kann. Typ I stellt die Staphylokokken-Blepharitis dar, die mit einer akuten Entzündung und Verkrustung der Lider und einer trockenen Schuppung einhergeht. Die Patienten beschreiben ein Brennen und Kratzen sowie Photophobie. In 50 Prozent weisen die Patienten eine Keratokonjunktivitis sicca auf. Die seborrhoische Blepharitis, dem Typ II, weist verkrustete Lider und eine ölige Schuppung auf und ist fast immer mit einer hyperseborrhoischen oder seborrhoischen Dermatitis assoziiert. Typ III stellt eine Mischung der ersten beiden Typen dar. Der IV. Typ ist eine seborrhoische Blepharitis in Verbindung mit einer Meibom-Seborrhoe, die durch eine exzessive Meibom-Drüsensekretion ohne Entzündung charakterisiert ist. Eine anteriore Lidrandblepharitis kann auf den posterioren Teil übertreten, wodurch eine sekundäre Meibomitis entstehen kann. Typ V wird als seborrhoische Blepharitis mit Meibomitis bezeichnet. Dies führt zu einem Eindicken des Meibomsekrets sowie zu einer Verstopfung der Drüsenausführungsgänge. Beim Typ VI, der Meibomitis, sind viele der Meibom-Drüsen verstopft. Sie ist mit einem instabilen Tränenfilm und schweren Symptomen assoziiert. Andere Formen der Blepharitis, unter anderem ausgelöst durch chronisches Tragen von Kontaktlinsen, Atopie, Pilzinfektionen oder auch iatrogen bedingt, werden unter dem Typ VII zusammengefasst [14].

3.3.2.1.3 Störungen der Lidöffnung und der Lid-/Augapfelkongruität oder –dynamik

Bei einer Kraniostenose, diversen Arten des Exophthalmus und bei hoher Myopie vergrößert sich durch ein „Hervortreten“ der Augen aus den Augenhöhlen die Oberfläche, die der vermehrten Tränenfilmverdunstung ausgesetzt ist [4, 12]. Die erhöhte Augenoberflächenexposition kann zur Austrocknung der Augen und zur Tränenhyperosmolarität führen. Eine gesteigerte Tränenfilmverdunstung steht in Korrelation mit einer erhöhten palpebralen Spaltenbreite. Auch nach oben gerichtete Blickpositionen haben eine Vergrößerung der Verdunstungsfläche zur Folge. Zwischen Einzelpersonen und ethnischen Gruppen schwankt die natürliche Höhe der Augenlidöffnungen in der Primärposition. Weiters führen eine mangelhafte Lidapposition sowie Liddeformitäten zu einer beeinträchtigten Wiederaufbringung des Tränenfilms auf die Augenoberfläche [12].

3.3.2.1.4 Geringe Lidschlagrate

Eine verminderte Blinzelfrequenz kann physiologischer Weise bei der Ausführung bestimmter Konzentrationsaufgaben sowie bei extrapyramidalen Störungen auftreten. Bei langem, eintönigem und angestregtem Schauen wird durch die reduzierte Blinzelfrequenz der verbrauchte Tränenfilm nur langsam abtransportiert und frische Tränen nur unzureichend verteilt, wodurch manche Stellen mangelhaft befeuchtet werden [4, 12]. Das sogenannte „Office-Eye-Syndrom“ entsteht vorwiegend durch Bildschirmarbeit und wird durch die Bedingungen in trockenen und klimatisierten Büros noch verstärkt. Folge ist eine zu schnelle Verdunstung der Tränen [4]. Bei der Parkinson-Krankheit, einer extrapyramidalen Störung, wird die verminderte Blinkrate durch eine Reduktion des dopaminergen Neuronen-Pools verursacht. Das Symptom korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung [12]. Auch eine Reduktion der Tränensekretion ist für die Beschwerden des Trockenen Auges bei der Parkinson-Erkrankung verantwortlich [4]. Es gibt Hinweise, dass eine eingeschränkte Abgabe von Meibom-Drüsenlipiden an den Tränenfilm den Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung steigern. Versuche zeigen eine Bedeutung von Androgenen für die normale Funktion der Tränendrüse und der Meibom-Drüsen. Da die zirkulierende Androgenkonzentration bei einem Großteil der Parkinsonpatienten vermindert ist, besteht die Möglichkeit, dass dies zu einer Dysfunktion der Tränen- und Meibom-Drüsen führen kann [12].

3.3.2.2 Extrinsische Ursachen

3.3.2.2.1 Störungen und Erkrankungen der Augenoberfläche

Ist die Augenoberfläche durch einen Vitamin-A-Mangel oder durch die Folgen von langfristig angewandten topischen Anästhetika und konservierungsmittelhaltigen Augentropfen gestört, kommt es zu einer unvollständigen Oberflächenanfeuchtung, frühem Tränenfilmaufriss, Tränenhyperosmolarität und letztlich zu einem Sicca-Syndrom. Chronische Augenoberflächenerkrankungen verschiedenster Art können zu einer Tränenfilmdestabilisierung führen und die Komponente einer Keratokonjunktivitis sicca hinzufügen [12].

3.3.2.2.1.1 Vitamin A-Mangel

Vitamin A ist für die Becherzellentwicklung in Schleimhäuten und die Expression des Glykokalix-Muzins von Bedeutung [12]. Sind diese Faktoren beeinträchtigt, bildet sich ein instabiler Tränenfilm aus, der frühzeitig aufreißt [4, 12]. Außerdem kann der Mangel des Vitamins eine azinäre Tränendrüsenschädigung zur Folge haben, wodurch ein Tränenflüssigkeitsmangel resultiert [12]. Besteht der Vitamin A-Mangel über längere Zeit, kann es zu einer ausgeprägten Austrocknung mit folgender Xerophthalmie, einer Schädigung der Augenoberfläche, führen [4].

3.3.2.2.1.2 Medikamente

Auch durch die Langzeitanwendung von konservierungsmittelhaltigen Augentropfen kann es zur Augenoberflächenschädigung kommen [4]. Dieser häufigste Ursachenfaktor für toxische Reaktionen an der Augenoberfläche sollte möglichst vermieden werden [12]. Weißmacher bewirken ein Zusammenziehen der Blutgefäße an der Augenoberfläche und so eine Abnahme der Rötung. Die Zellen werden jedoch nicht mehr richtig mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, was zu einer Verschlechterung des Trockenen Auges führt [4].

3.3.2.2.2 Tragen von Kontaktlinsen

An dieser Stelle möchte ich auf das Kapitel "3.3.1.2.4.1.a Tragen von Kontaktlinsen" hinweisen.

3.3.2.2.3 Allergische Konjunktivitis

Die allergische Rhinokonjunktivitis, die atopische Keratokonjunktivitis, die Keratokonjunktivitis vernalis, die gigantopapilläre Konjunktivitis, die insektenstichinduzierte allergische Reaktion und die Blepharokonjunktivitis bei Kontaktallergien stellen verschiedene Formen der allergischen Konjunktivitis dar [2, 12]. Allgemein führt die Exposition gegenüber ein Antigen zur Degranulation von IgE-präaktivierten Mastzellen. Dabei werden Zytokine freigesetzt. In weiterer Folge wird eine Th 2-Response auf der Augenoberfläche aktiviert, worauf es zu submukosalen Veränderungen kommt [12]. Im akuten Stadium kommt es durch den extremen Reiz zur maximalen Tränenproduktion, wodurch das Trockene Auge weniger auffällt [2]. Im chronischen Stadium ist die Tränenfilmproduktion reduziert und es kann eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion auftreten, welche die Trockenheit der Augenoberfläche

durch Beeinträchtigung der Tränenfilmlipidschicht verschlimmern kann [2, 4]. Die entstehenden Defekte in der Immunabwehr führen zur gehäuften Infektion [2]. Treten Lidschwellungen auf, kann die Lidapposition und die Tränenfilmausbreitung beeinträchtigt sein [12].

3.3.2.2.4 Oxidativer Stress

Umweltfaktoren wie unter anderem UV-Licht, Ozon, Zigarettenrauch, Autoabgase, Smog und Feinstaub verursachen einen oxidativen Stress und haben somit eine schädigende Wirkung auf die Tränen und den vorderen Augenabschnitt. Beim oxidativen Stress ist das Gleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien aus dem Lot, wobei erstere überwiegen. Oxidantien, energiereiche Substanzen, die bei vielen Stoffwechselprozessen entstehen, sind zur Energieproduktion, zur Entgiftung, zur Zerstörung bösartiger Zellen und zum Schutz vor Krankheitserregern im menschlichen Körper von Bedeutung. Ein Überschuss dieser Substanzen kann zur Entstehung verschiedener Krankheiten führen und beispielsweise die Stabilität der Tränenflüssigkeit verringern, seine Inhaltsstoffe zerstören sowie Binde- und Hornhautzellen schädigen. Zu den Oxidantien zählen folgende Moleküle und freie Radikale: Wasserstoffperoxid, Ozon, Hypochlorit, Hydroxylradikal, Superoxidanion, Stickstoffmonoxid und Peroxynitrit. Zu den Antioxidantien zählen unter anderem die Vitamine C und E, die Enzyme Katalase und Superoxiddismutase, Glutathion und Harnsäure. Diese enzymatischen und nichtenzymatischen Abwehrmechanismen sind im Körper quantitativ begrenzt und müssen ihm zugeführt werden [4].

3.3.3 Weitere Risikofaktoren zur Entstehung des Trockenen Auges

3.3.3.1 Hygiene

Hygiene und Sauberkeit sind auch beim Auge zur Krankheitsvorbeugung von Bedeutung. Besonders beim Schminken ist darauf zu achten, dass keine zu großen Mengen an Kosmetika an das Auge gelangen und unter anderem zur Belastung der Augenoberfläche und zur Verstopfung von „Poren“ führen. Reizungen der Augenoberfläche sowie Fremdkörperreaktionen können eine Destabilisierung der Tränen zur Folge haben. Kajal, ein arabischer Begriff, der frei übersetzt Kohlenstoff bedeutet, bindet Staub, Pollen, Bakterien und andere Substanzen [4].

3.3.3.2 Ernährung

Die Entwicklung eines Sicca-Syndroms kann durch eine einseitige Ernährung beeinflusst und gefördert werden [4, 15].

3.3.3.3 Gestörter Tränenabfluss

Kommt es in den ableitenden Tränenwegen zu einem Rückstau von Tränenflüssigkeit, kann aufgrund einer Bakterienansammlung eine Entzündung und folglich ein Trockenes Auge entstehen [4].

3.3.3.4 Psychische Belastung und Stress

Es ist nachgewiesen, dass sich übermäßige Anspannung, Stress, Angst, Depressionen und andere seelische Probleme begünstigend auf ein Trockenes Auge auswirken. Psychische Momente greifen in das System, das die Reizung und Hemmung zur Tränenbildung im Gehirn steuert, ein. Die Empfindlichkeit kann durch seelisches Leid erhöht oder abgeschwächt werden [4].

3.3.3.5 Verletzungen

Der Tränenfluss kann nach Schädel-Hirn-Traumen, Vernarbungen im Bereich der Tränendrüsen sowie durch Veränderungen am Augengewebe beeinträchtigt sein. Auch Augenlidfehlstellungen nach Riss- oder Quetschwunden und chirurgische Eingriffe am Auge können ein Trockenes Auge verursachen [4].

3.3.4 Schweregrade beim Trockenen Auge

Stadium I (mild)
<p>Reduzierter Tränenmeniskus Vereinzelte Epithelaufbrüche LIPCOF Grad I, diskret BUT > 15 s Schirmertest: > 10 mm/5 min</p>
Stadium IIa (leicht)
<p>Reduzierter Tränenmeniskus Mehrere Epithelaufbrüche LIPCOF Grad I mit Einzelfalte Rötung im Lidspaltenbereich BUT 10 – 15 s Schirmertest: < 10 mm/5 min</p>
Stadium IIb (mittelschwer)
<p>Unregelmäßiger Tränenmeniskus Ausgeprägte Epithelschädigung Rötung im Lidspaltenbereich und unterem Fornix LIPCOF Grad II, mehrfältig, deutlich BUT 5 - 10 s Schirmertest: > 5 mm/5 min</p>
Stadium III (schwer)
<p>Unregelmäßiger, reduzierter Tränenmeniskus Ausgeprägte Epithelerosionen Ausgeprägte Bindehautrötung, verstärkt interpalpebral LIPCOF Grad III-IV, mehrfältig, höher als Tränenmeniskus BUT < 5 s Schirmertest: < 5 mm/5 min</p>

Tabelle 1: Stufenschema des Trockenen Auges

3.4 DIAGNOSTIK

3.4.1 Anamnese

Die Anamnese zu Beginn eines jeden Arztbesuchs ist ein wichtiges Instrument, um Informationen über die Beschwerden des Patienten zu erfahren. In einem ausführlichen Gespräch soll der Arzt in Erfahrung bringen, welche Beschwerden aktuell bestehen [4]. Nach einer offenen Anamnese ist die zielgerichtete Befragung über das Trockene Auge erforderlich. Zeit und Ort des Auftretens sowie subjektive Symptome müssen eruiert werden. Zu den subjektiven Beschwerden zählen unter anderem Trockenheit, Fremdkörpergefühl, Brennen, Bindehautrötung, Schmerzen, Druckgefühl, Tränenfluss, schnelle Ermüdbarkeit, Lidschwellung, Lidrötung und Jucken der Lidränder [2]. Von großer Bedeutung sind auch Grundkrankheiten, Medikamenteneinnahmen und psychosoziale Gesichtspunkte. Aus den erhaltenen Informationen sollen jene Details herausgefiltert werden, die für eine effektive Diagnostik und Therapie wichtig sind [4].

3.4.2 Fragebögen

Standardisierte Fragebögen sind wichtige Hilfsmittel bei der Erkennung des Trockenen Auges. Zu Beginn durchgeführte Fragebögen dienen zur objektiven Abschätzung der Krankheitsbeschwerden, weiters werden Fragebögen zur Überprüfung des Behandlungseffekts eingesetzt [4, 12]. Symptom-Fragebögen, die den Ärzten zur Verfügung stehen, dienen sowohl zur Diagnose als auch zur Identifizierung der auslösenden Faktoren und der Beeinflussung der Lebensqualität. Der Schwerpunkt wird je nach Inhalt und Länge bestimmt. Strukturierte Fragebögen bieten eine gute Screeningmöglichkeit bei Patienten mit Verdacht auf Trockenes Auge und sollten mit einer objektiven klinischen Untersuchung kombiniert werden [12].

Der Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®]) und der Fragebogen zum Symptom Assessment in Dry Eye[®] (SANDE[®]) werden an der Universitäts-Augenklinik der Medizinischen Universität Graz mit Erfolg eingesetzt [4].

3.4.2.1 Ocular Surface Disease Index[®]

Der OSDI[®] - Fragebogen ist ein krankheitsspezifisches Instrument und wurde speziell für die Forschung der Auswirkung des Trockenen Auges entwickelt und geprüft [16]. Er besteht aus 12 Fragen über Beschwerden und Lebensstileinschränkungen des Patienten und zeichnet sich durch seine Zuverlässigkeit bei der Beurteilung des Schweregrades des Trockenen Auges und des Einflusses auf die Sehleistung aus. Um die Fragen zu beantworten gibt es eine Skala von 0 bis 4, wobei 0 für „nie Beschwerden“ und 4 für „immer Beschwerden“ steht. Nach dem Addieren der 12 Werte ergibt sich der totale OSDI[®]-Score aus folgender Formel: $OSDI^{\circ} = [(Punkte\ aller\ Fragen) \times 25] / (Anzahl\ der\ beantworteten\ Fragen)$ [4, 16]. Das Ergebnis ist eine Zahl zwischen 0 und 100. Je höher der OSDI[®]-Score ist, desto stärker ist die Beeinträchtigung [16].

3.4.2.2 Symptom Assessment in Dry Eye[®]

Der SANDE[®]-Fragebogen erfragt die Häufigkeit und den Schweregrad der Beschwerden des Trockenen Auges und dient der Quantifizierung dieser. Zwei Visuelle Analog Skalen (VAS) dienen als Hilfsmittel. Der Patient wird gebeten, eine Markierung auf jener Stelle der 100 mm langen Linie zu machen, die, je nach Fragestellung, seinem aktuellen Empfinden entspricht. Auf der linken Seite der Linie, welche die Beschwerdehäufigkeit erfragt, steht „selten“, auf der rechten Seite „immer“. Ebenso steht links der Linie, auf welcher der Schweregrad markiert wird „sehr schwach“ und rechts der Linie „sehr stark“. Dies soll dem Patienten das Einschätzen seiner Beschwerden erleichtern. Das Ergebnis wird in Millimeter abgemessen. Der SANDE[®]-Test wird beim darauf folgenden Arztbesuch wiederholt. Beim so genannten SANDE[®]-Follow up sind bereits Markierungen in der Mitte der Linien gesetzt, diese sollen die Situation beim letzten Termin darstellen. Der Patient soll nun Veränderungen der Beschwerden im Vergleich zum voran gegangenen Arztbesuch vermerken. Liegt das Kreuz des Patienten links der vorgegebenen Markierung, so sind die Beschwerden weniger häufig beziehungsweise weniger stark. Liegt das Kreuz rechts, dann sind die Beschwerden häufiger beziehungsweise stärker. Der Arzt kann nun objektivieren, ob die Therapie erfolgreich war [4, 17].

3.4.3 Spaltlampe

Die Spaltlampe, eines der wichtigsten Untersuchungsinstrumente des Augenarztes, bestehend aus einer Lupe und einer Lichtquelle, ermöglicht es, mit verschiedenen starken Vergrößerungen das Auge und seine umgebenden Strukturen zu untersuchen. Durch einen hauchdünnen Lichtspalt gelingt es, optische Schnittbilder von den transparenten Augengeweben zu erhalten und so die Dicke der Gewebe oder den Ort von pathologischen Veränderungen des Organs zu bestimmen [4].

3.4.3.1 Augenlider

Die Hautbeschaffenheit der Augenlider, auch ihre Umgebung, kann Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der Augenoberfläche geben, da es bei Hautkrankheiten zum Sicca-Syndrom kommen kann. Für einen intakten Tränenfilm sind die Lidmotorik und eine korrekte Lidstellung wesentlich [2]. Verkrustungen oder Entzündungen der Wimpernbasis sowie Fehlstellung und Verlust der Wimpern, auch Rötung, Verdickung und Unregelmäßigkeiten der vorderen Lidkanten können Hinweise auf den Ursprung des Trockenen Auges geben. Die Konsistenz und Exprimierbarkeit des Meibomsekrets können auf eine Störung des Lipidfilmes hinweisen. Dieses Sekret wird in den Meibom-Drüsen, deren Öffnungen an der hinteren Lidkante liegen, gebildet. Die sogenannte Meibom-Drüsen-Dysfunktion geht mit einer herabgesetzten Tränenfilmstabilität und einer vermehrten Tränenverdunstung einher [2, 4]. Da sich eine Keratokonjunktivitis sicca wider erwarten normal und ohne Rötung zeigen kann, ist es von Bedeutung, die übliche Spaltlampenuntersuchung mit ergänzenden Hilfsmitteln durchzuführen [3].

3.4.3.2 Tränenmeniskus

Der Tränenmeniskus ist ein kleiner bogenförmiger Tränensee, der sich über der hinteren, unteren Lidkante befindet und dem Lidschlag die Flüssigkeit für die präkorneale Benetzung zur Verfügung stellt. Seine Höhe kann mit der Spaltlampe an der Unterlidkante gemessen werden. Unregelmäßigkeiten des Tränenmeniskus durch eine veränderte Zusammensetzung aufgrund von Debris der Augenoberfläche, Schleimfäden oder Schaumbildung sowie eine Höhe unter 0,2 mm oder

Unterbrechungen sind pathologisch und weisen auf ein Sicca-Syndrom hin. Durch die Färbung der Augenoberfläche mit Fluoreszein kann die wässrige präkorneale Tränenphase und somit auch der Tränenmeniskus besser dargestellt werden [2, 3, 4].

3.4.3.3 Lidkantenparallele Bindehautfalten

Lidkantenparallele Bindehautfalten, sogenannte Lid Parallel Conjunctival Folds (LIPCOFs), entstehen als Folge erhöhter Reibung zwischen den Augenlidern und der Bindehaut und können in allen vier Quadranten, daher temporal oben, nasal oben, nasal unten und temporal unten, nachgewiesen werden. LIPCOFs sind ein sehr sensibler Indikator für das Vorliegen eines Trockenen Auges. So gilt ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Sicca-Syndroms und dem Vorhandensein beziehungsweise dem Ausprägungsgrad der lidkantenparallelen Bindehautfalten als gesichert [2, 4]. Der Schweregrad, den man mit der Spaltlampe beim geradeaus sehenden Patienten an der äußeren, unteren Lidkante, am Übergang vom medialen zum lateralen Liddrittel klassifiziert, wird in 4 Grade eingeteilt [2, 4, 18].

Ausprägungsgrad	Spaltlampenbefund in Primärposition
LIPCOF Grad 0	keine permanent vorhandene lidkantenparallele Bindehautfalte
LIPCOF Grad 1	kleine, einfaltige lidkantenparallele Bindehautfalte, die niedriger ist als ein normaler Tränenmeniskus
LIPCOF Grad 2	deutliche lidkantenparallele Bindehautfalte bis zur Höhe des normalen Tränenmeniskus, eventuell mehrfältig
LIPCOF Grad 3	große lidkantenparallele Bindehautfalte, welche die Höhe eines normalen Tränenmeniskus weit übersteigt, in der Regel mehrfältig

Tabelle 2: Gradeinteilung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten

Die Beurteilung der lidkantenparallelen Bindehautfalten ist ein reproduzierbares Untersuchungsverfahren. Die LIPCOFs verschwinden beim Abziehen des Unterlides

vom Bulbus und bilden sich nach dem Wiederanlegen des Unterlides nach einigen Lidschlägen wieder in gleicher Konfiguration [2].

3.4.3.4 Tränenfilmaufreißzeit

Jener Teil der Hornhaut und der Bindehaut, der durch den Lidspalt freigegeben wird, ist von der Lipidschicht des Tränenfilms bedeckt, die das zu rasche Austrocknen des Tränenfilms verhindert [3]. Die Tränenfilmaufreißzeit, auch Fluoreszein-Break Up Time (F-BUT) genannt, bestimmt die Zeit vom Öffnen der Lider bis zum Aufreißen des Tränenfilms. Dieser wird mit dem Farbstoff Fluoreszein angefärbt und an der Spaltlampe mit einem Cobalt-Blau Filter beurteilt. Der Patient wird gebeten, einmal zu Blinzeln und anschließend mit offenem Auge gerade auszusehen. Nun wird die Zeit bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms an jedem Auge drei Mal gestoppt, um daraus den Mittelwert zu errechnen. Blinzelt der Patient bevor der Tränenfilm Risse aufweist, wertet man dies als Ende der Messung. Ein Mittelwert von mehr als zehn Sekunden gilt als normal. Diese Untersuchungsmethode weist mögliche Fehlerquellen auf, die bei der Beurteilung des Untersuchungsergebnisses beachtet werden müssen. So kann durch das Einführen des Papierstreifens zum Anfärben des Tränenfilms eine Reflex-Tränenproduktion ausgelöst werden. Durch den Farbstoff kann sich die Tränenflüssigkeit verdünnen und auch die Beurteilung der F-BUT kann von Arzt zu Arzt verschieden sein [4].

3.4.3.5 Lipidinterferenz

Um die Verdunstung der Tränenflüssigkeit zwischen dem Blinzeln zu vermindern, ist der präkorneale Tränenfilm von einer dünnen Lipidschicht bedeckt. Mit der Spaltlampe ist es möglich, die Dicke der Fettschicht anhand ihres Interferenzmusters zu beurteilen [3]. Die Einstellungen der Spaltlampe werden so gewählt, dass der Einfallswinkel eines diffusen, hellen Lichtstrahls dem Ausfallswinkel entspricht. Bei 16- bis 20-facher Vergrößerung wird das Spiegelreflexbild der Lipidschicht der Hornhautmitte vor der Pupille beurteilt. Werden Lichtstrahlen der Vorderseite und der Rückseite dünner Schichten reflektiert, so entstehen Interferenzen [4]. Die normale Dicke der Fettschicht beträgt 68 nm. Erst bei Verdoppelung der normalen Fettschichtdicke auf über 132 nm treten Interferenzmuster auf. Physiologisch

entsteht dies bei der Lidspaltenverengung [2]. Von einer Dicke von mindestens 134 nm kann man ausgehen, wenn rötliche Strahlungslinien und Regenbogenfarben auftreten. Zu dick oder zu dünn ist die Lipidschicht, wenn sich bei fast geschlossener Lidspalte keine rötlichen Farben zeigen [4]. Tritt beim Erweitern das Interferenzmuster des Lipidfilms auf, kann man von einer Verdickung dieser ausgehen. Gehäuft ist dies bei Keratokonjunktivitis sicca, aber auch bei chronischer Blepharokonjunktivitis, infektiöser Konjunktivitis, bei Kontaktlinsenträgern oder erhöhter Expressibilität der Meibom-Drüsen [2]. Die Lipidschicht ist hierbei dicker als 134 nm [4]. Die Wahrscheinlichkeit eines stark verdünnten Fettfilms besteht, wenn nach Verengung der Lidspalte auf 20 % kein Interferenzmuster auftritt. Dies kann auf eine Sekretionsstörung der Meibom-Drüsen oder auf toxische Einflüsse hindeuten [2].

3.4.3.6 Tearscope Plus®

Das Tearscope ist eine Kaltlichtquelle, die während der Untersuchung zwischen der Spaltlampe und dem Auge des Patienten eingebracht wird. Es ermöglicht die Beurteilung der Tränenfilmfettschicht, der Hornhautoberfläche und der nichtinvasiven Tränenfilmaufreißzeit. Die Augenoberfläche wird mit dem Tearscope beleuchtet, mit der Spaltlampe wird das untersuchte Gebiet 16-fach vergrößert. Beurteilt wird das Farbschillern und das Muster des Fettfilms [4, 19]. Eine zu dünne Fettschichtdicke zeigt einen reduzierten Kontrast des Interferenzmusters, ist die Tränenzusammensetzung gestört, zeigt sich ein stark farbiger Fettfilm [20]. Die nichtinvasive Tränenfilmaufreißzeit lässt sich mit einem zusätzlich aufsteckbaren Raster ermitteln und beträgt beim gesunden Auge zwischen 20 und 25 Sekunden. Auch unscheinbare Veränderungen der Hornhautoberfläche lassen sich mit Hilfe des Rasters sichtbar machen. Bei der Beurteilung der Kontaktlinsenbenetzung mit Tränenflüssigkeit direkt am Auge und bei der Beurteilung von Kontaktlinsenverunreinigungen ist das Tearscope ebenfalls von Bedeutung [4, 19].

3.4.3.7 Vitalfärbungen

Ein bedeutendes Diagnosemittel beim Trockenen Auge ist die Färbung der Augenoberfläche. Krankhafte und unter normalen Bedingungen oft nicht sichtbare

Veränderungen können zum Vorschein gebracht werden [3, 4]. Vorwiegend werden die drei Farbstoffe Fluoreszein, Bengalrosa und Lissamingrün verwendet, die mit einem farbstoffgetränkten Papierstreifen auf die Augenoberfläche aufgebracht werden. Nach kurzer Einwirkzeit und mehrmaligem Blinzeln des Patienten wird die Augenoberfläche mit der Spaltlampe untersucht. Die Augenoberfläche wird zur Beurteilung in festgelegte Bereiche unterteilt. Je nach Farbstoff werden andere Strukturen und Zellen angefärbt [4].

3.4.3.7.1 Fluoreszein

Die mit Fluoreszein angefärbte Augenoberfläche wird an der Spaltlampe mittels eines Kobaltfilters beurteilt. Weist das Epithel Brüche in seiner Kontinuität auf, färbt der Farbstoff die Intrazellularräume an [3]. Die Fluoreszeinfärbung zeigt daher Störungen der epithelialen Barrierefunktion und wird zur Diagnosesicherung einer Hornhautoberflächenerkrankung angewendet [2]. Durch die unterschiedliche Anfärbbarkeit, kann man Fluoreszein gut mit der Bengalrosa-Färbung ergänzen [3].

3.4.3.7.2 Bengalrosa

Mit Bengalrosa werden abgestorbene, degenerierte und abgeschilferte Epithelzellen sowie Schleim angefärbt. Beim Trockenen Auge sind degenerierte Zellen häufig mit Schleim bedeckt, für die praktische Anwendung ist eine Differenzierung jedoch nicht unbedingt nötig. Vor der Färbung muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass der Farbstoff im Auge brennen kann. Je stärker die Anfärbbarkeit und somit die Ausprägung der Keratokonjunktivitis sicca ist, desto intensiver kann das Brennen sein. Es besteht die Möglichkeit vor der Vitalfärbung ein Lokalanästhetikum einzutropfen oder anstatt Bengalrosa Lissamingrün zur Anfärbung zu verwenden [3].

3.4.3.7.3 Lissamingrün

Lissamingrün hat das gleiche Anwendungsgebiet wie Bengalrosa, die Anfärbbarkeit ist jedoch weniger intensiv. Der Farbkontrast gegenüber Blutgefäßen und Blutungen ist wesentlich deutlicher, außerdem verursacht die Anwendung kein Brennen in den Augen [3].

3.4.4 Schirmertest

Beim Schirmertest wird die Änderung der Tränenproduktion gemessen. Ein standardisierter Filterpapierstreifen (5 x 35 mm, Clement Clarke International Ltd, London, UK) wird dabei am unteren Augenlid, am äußeren Augenwinkel, eingehängt [3, 4, 12]. Das Filterpapier saugt nun in einem Zeitraum von 5 Minuten Tränenflüssigkeit auf, wodurch Rückschlüsse auf die Sekretionsleistung der Tränendrüsen gezogen werden können [2, 4]. Wird der Schirmertest ohne Anästhesie und mit geschlossenen Augen durchgeführt, gilt er als gut standardisierter Test [12]. In der Praxis werden drei Varianten des Schirmertests eingesetzt [4].

3.4.4.1 Schirmertest 1

Das Filterpapier, das durch eine Einkerbung in einen 5 mm langen Teil und einen 35 mm langen Teil getrennt ist, wird mit dem gerundeten kurzen Ende in das laterale Unterliddrittel eingehängt. Der Test wird an beiden Augen gleichzeitig durchgeführt. Der Patient sollte die Augen geschlossen halten. Nach 5 Minuten werden die Papierstreifen entfernt. Beide Streifen werden auf eine Millimeterskala gelegt, um den Abstand von der Einkerbung bis zum Ende des befeuchteten Anteils zu messen [3]. Als Normwert gelten mehr als 10 mm nach Ablauf der 5 Minuten. Wird der Schirmertest unter Lokalanästhesie der Augenoberfläche durchgeführt, liegen die Resultate um zirka 40 Prozent niedriger als ohne Betäubung [4]. Bei der Durchführung des Tests ist es wichtig, auf mögliche Fehlerquellen zu achten. Die Verwendung eines standardisierten Filterpapiers (5 x 35 mm, Clement Clarke International Ltd, London, UK) ist von großer Bedeutung. Weiters ist der Ort, an dem das Filterpapier ins Auge eingehängt wird zu beachten. Irritationen jeglicher Art sollen vermieden werden, da dadurch eine reflektive Steigerung der Tränensekretion ausgelöst werden kann und so das Ergebnis verfälscht wird. Die Saugkraft des Filterpapiers ist vermindert, wenn es mit Fett in Berührung kommt. Daher ist es empfehlenswert, dass der Untersucher den Papierstreifen nur am untersten Ende berührt [3].

3.4.4.2 Schirmertest 2 und 3

Zur Beurteilung der Reflex-Tränenproduktion werden Schirmertest 2 und 3 durchgeführt [4]. Bei Variante 2 wird die reflektorisch stimulierte Tränensekretion gemessen, während die Schleimhaut des gleichseitigen Nasenlochs mit einem Wattestäbchen, einem Stieltupfer oder einer kleinen Bürste gereizt wird [3, 4]. Die Tränensekretion der Variante 3 wird dadurch ausgelöst, indem man den Patienten ersucht ins Sonnenlicht zu blicken [4].

Die Reihenfolge, in der die diagnostischen Tests beim Trockenen Auge durchgeführt werden, sollte beachtet werden, da ein Test das Ergebnis eines anderen beeinflussen kann [3].

3.4.5 Hornhautsensibilität

Zur verminderten Hornhautsensibilität kann es bei schweren Formen des Trockenen Auges und im Rahmen gewisser Infektionen kommen [4]. Die Prüfung der Hornhautsensibilität kann für die Differentialdiagnose bedeutend sein [2]. Die Untersuchung wird mit einem Nylonfaden-Ästhesiometer nach Cochet-Bonnet durchgeführt. Das, wie ein normaler Stift aussehende, Ästhesiometer hat einen ausziehbaren Nylonfaden eingebaut, mit dem der Arzt die Hornhaut des jeweiligen Auges berührt. Am biegsamsten ist der Faden in ganz ausgezogenem Zustand, in vollständig eingezogenem Zustand ist er hingegen am steifsten. Der Patient sollte normalerweise die Berührung bereits bei voll ausgezogenem Nylonfaden wahrnehmen. Ist dies nicht der Fall, wird der Faden in 0,5 cm Schritten verkürzt, bis der Patient die Berührung bemerkt, wodurch der Schweregrad festgestellt werden kann [4]. Steht das Nylonfaden-Ästhesiometer nicht zur Verfügung, kann ein Wattestäbchen mit ausgezogener Wattespitze verwendet werden [2].

3.4.6 Überprüfung des Tränenabflusses

Die Tränenflüssigkeit läuft nach Benetzung der Augenoberfläche im Normalfall über den Tränennasengang in die Nase ab. Ist der Abfluss behindert, können sich Beschwerden des Trockenen Auges entwickeln, da sich Bakterien und/oder

Entzündungsprodukte aufstauen können. Mit einer Tränenwegsspülung kann der Arzt die Funktion des Tränennasengangs testen. Dabei wird eine Kanüle an einer Spritze über ein Tränenpünktchen in die Tränenwege eingeführt, um mittels Verschieben der Kanüle die mechanische Durchgängigkeit zu testen und um den Tränenweg mit physiologischer Kochsalzlösung oder einer Farbstofflösung zu durchspülen. Läuft dem Patienten Spülflüssigkeit aus der Nase oder muss er diese schlucken, ist der Hinweis auf Durchgängigkeit gegeben. Ist der Tränenabtransport verlangsamt, obwohl der Weg für die Tränenwegsspülflüssigkeit frei ist, kann dies ein Problem der für den Lidschluss verantwortlichen Muskulatur (schlaffes Lid) sein. Auch überschüssige Bindehautfalten können für die Beeinträchtigung verantwortlich sein [4].

3.4.7 Fluoreszein Clearance

Mit der Fluoreszein Clearance wird der Abfluss der Tränenflüssigkeit untersucht. Auf die Augenoberfläche des Patienten werden zuerst 5 µl Fluoreszein getropft, wobei dieser ersucht wird, normal zu blinzeln. Der auf der Augenoberfläche verbliebene Farbstoff wird nach 1, 10, 20 und 30 Minuten mit einem Schirmertestfilterpapier ermittelt und mit Blaulicht oder Fluorophotometrie sichtbar gemacht. Nach 20 Minuten sollte bei einem normalen Auge fast kein Farbstoff mehr vorhanden sein [4].

3.4.8 Untersuchungen im Labor

Zur labortechnischen Untersuchung der Tränenflüssigkeit steht nur wenig Material zur Verfügung, das sich durch innere und äußere Einflüsse rasch verändern kann. Aus diesem Grund stehen nur eine geringe Anzahl von Methoden zur Verfügung, die eine zufriedenstellende Untersuchung auf das Vorliegen eines Sicca-Syndroms möglich machen [4].

3.4.8.1 Lid-Bindehautabstrich

Allergien und Infektionen können gemeinsam oder getrennt vom Trockenen Auge auftreten. Da sich die Beschwerdebilder ähnlich sind, ist es für eine gezielte

Behandlung sehr wichtig die aktuelle Ursache der Bindehautentzündung mittels Lid-Bindehautabstrich herauszufinden [4].

3.4.8.2 Impressionszytologie

Die Impressionszytologie dient zur Untersuchung des Augenoberflächenepithels. Bei diesem Verfahren, das vorwiegend an der Konjunktiva, seltener an der Kornea durchgeführt wird, werden Zellen mittels Auflegen eines Filterpapierstreifens auf die Epitheloberfläche entnommen. Dabei wird der Streifen leicht angedrückt und mit der adhärensten obersten Epithelzellschicht und Becherzellen abgezogen. Die Menge der abgenommenen Zellen kann von verschiedenen Faktoren abhängen, womit die Standardisierung der Methode erschwert wird. Bei feuchter Augenoberfläche werden nur wenige oder auch keine Zellen gewonnen, auf einer trockenen Augenoberfläche haftet das Filterpapier hingegen sehr gut, wodurch die Zellausbeute meist groß ist. Auch die Porengröße des Filterpapiers ist ein entscheidender Faktor. Große Poren liefern viele Zellen in mehreren Schichten. Für eine normale Auswertung ist dies jedoch von Nachteil. Um einen homogenen Monolayer beim normal feuchten Auge zu erlangen sind drei bis fünf Abnahmen an derselben Stelle mit jeweils einem neuen Filterpapierstreifen nötig. Diese Streifen werden zur lichtmikroskopischen Untersuchung mit doppelseitigem Klebeband auf einen Objektträger geklebt. Für die Lichtmikroskopie ist eine Fixierung des Präparates durch Lufttrocknung ausreichend. Um die Impressionszytologie bewerten zu können, werden histologische Färbungen durchgeführt [2]. Der Zustand der Zellverbände, Veränderungen der Zellform und –größe, Veränderungen des Zellkerns sowie die Anwesenheit spezieller Zellen wie Leukozyten oder Bakterien sind mit einer Färbung, zum Beispiel mit Giemsa-Farbstoff, erkennbar [2, 4]. Um Becherzellen und Schleim besser darstellen zu können, ist eine PAS-Reaktion in Kombination mit einer Kerndarstellung durch Hämatoxilin empfehlenswert. Durch eine Gegenfärbung des Zytoplasmas mit in der Papanicolaou-Färbung verwendeten Farbstoffen, ist eine Darstellung einer Bindehautverhornung bei fortgeschrittenem Sicca-Syndrom möglich [2]. Das Untersuchungsergebnis kann im IC-Score erfasst werden [2, 4]. Die Impressionszytologie ist eine exfoliativzytologische Methode zur Untersuchung des Augenoberflächenepithels und ist einfach durchzuführen. Die diagnostische Zuverlässigkeit kommt einer Biopsie nahe, trägt aber nicht die Nachteile dieser in

sich [2]. Da aber die Zellen der Bindehaut auf verschiedene Auslöser mit vergleichbaren Veränderungen reagieren, sind Rückschlüsse auf die eigentliche Ursache der Erkrankung nur bedingt möglich [4]. Aufgrund der verschiedenen Systeme und der mangelnden Standardisierung sind die Auswertungen nur schwer vergleichbar [2, 4]. Von manchen Patienten kann die Zellabnahme als unangenehm empfunden werden. Durch die Anwendung einer Oberflächenanästhesie wird das Ergebnis der Impressionszytologie nicht verändert [2].

3.4.8.3 Immunologische und molekularbiologische Techniken

Mit den immunhistologischen Nachweismethoden, die mit dem Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) zu den immunologischen Techniken zählt, können spezifische Aussagen über die physiologische Zusammensetzung, aber auch pathologische Veränderungen der Augenoberfläche gemacht werden. Beispielsweise trifft dies für das Vorkommen spezifischer Mukustypen sowie für das Muster der Zytokeratine, welche als Epitheldifferenzierungsmarker verwendet werden können, zu. Auch Krankheitserreger können anhand des spezifischen Nachweises mit der Immunhistologie schneller als mit einer Kultur oder molekularbiologischen Methoden wie PCR herausgefunden werden. In der oberen Epithelschicht lassen sich weiters vorhandene Immunzellen oder Markermoleküle und funktionelle Störungen des Immunsystems nachweisen [2]. Durch ELISA oder PCR, zwei hochsensitive immunologische Methoden, lassen sich auch kleinste Mengen verschiedener Stoffe wie zum Beispiel Viren beziehungsweise Vireng Genome in Zellen oder im Blut nachweisen [2, 21].

3.4.8.4 Osmolarität der Tränen

Die Osmolarität des Tränenfilms ist eng mit der Elektrolytkonzentration verknüpft und wird auch als kristalloide Osmolarität bezeichnet [2, 12]. Beim Sicca-Syndrom wird häufig eine Erhöhung der Tränenosmolarität über 312 mosm/l beobachtet. Hier liegt entweder zu wenig Flüssigkeit für die Menge an Stoffen oder eine zu große Menge an Stoffen für die vorhandene Flüssigkeit vor. Sind die Werte der Tränenfilmosmolarität deutlich erhöht, scheint dies eine epitheltoxische Wirkung zu haben [2, 4]. Das kann zu biochemischen und morphologischen Veränderungen des

Hornhaut- und Bindehautepithels führen und Entzündungen, an denen MAP-Kinasen, NFκB Signalwege und Entzündungszytokine, wie Interleukine 1α und 1β sowie Tumornekrosefaktor α und Matrix-Metalloproteinasen, beteiligt sind, fördern [12]. Ein so genannter TearLab® ermöglicht seit kurzer Zeit die Bestimmung der Tränen-Osmolarität im Rahmen einer einfachen Untersuchung direkt am Auge [4].

3.4.8.5 Farnkrautphänomen

Das Farnkrautphänomen ist eine einfache und preiswerte Methode um isolierte Informationen über die Tränenqualität zu erhalten [2]. Dabei werden etwa zwei Mikroliter Tränenflüssigkeit mit dem kugelförmigen Ende eines Glasspatels oder einem Kapillarglasröhrchen entnommen und auf einen sauberen Objektträger getropft [2, 4, 12]. Ist die Tränenflüssigkeit eingetrocknet, kann man bereits unter der Spaltlampe erkennen, wie gut das Glas benetzt ist. Eine normale Tränenflüssigkeit zeigt eine homogen bedeckte Fläche und ein eisblumenartiges Farnkrautmuster. Beim Trockenen Auge ist dieses unregelmäßig oder nicht vorhanden [2]. Weiters wird das Muster am Objektträger mit einem Durchlicht-Mikroskop bei 80-facher Vergrößerung beurteilt und im Rolando-System eingeordnet [2, 4].

Normal	Typ I	feine, spitzwinklig gefiederte großflächige Farne
	Typ II	rechtwinklig gröbere Farne
Trockenes Auge	Typ III	inhomogenes Muster mit größeren freien Arealen und nur vereinzelte grobe Farne
	Typ IV	fehlende Farnkrautkristalle

Tabelle 3: Rolando-System

Bei Patienten mit Trockenen Augen wurden Typ III und IV gehäuft beobachtet. Der Test ist abhängig von exogenen Einflüssen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Die Temperatur und die relative Luftfeuchtigkeit können in Räumen ohne Klimaanlage stark variieren und so den Trocknungsprozess beeinflussen. In weiterer Folge kann dies eine Änderung des Farnkrautmusters bedeuten [22]. Vermindert ist das Farnkrautphänomen bei der Anwendung von Make-up, durch Expression der Meibom-Drüsen und bei der Gabe von ölhaltigen Augentropfen oder Augensalben [3].

3.4.9 Testverfahren, die standardmäßig zur Sicca-Diagnostik verwendet werden

Eine reduzierte Tränenfilmaufreißzeit, ermittelt mit Fluoreszein oder nicht-invasiv mit dem Tearscope Plus[®], sowie ein pathologischer Fettfilm sind beweisend für die Diagnose einer hyperevaporativen Keratokonjunktivitis sicca. Eine hypovolämische Keratokonjunktivitis sicca wird durch den Tränenmeniskus und den Schirmer-I-Test diagnostiziert. Um das Ausmaß der Benetzungstörung aufzuzeigen werden eine Lissamingrünfärbung und eine Färbung mit Fluoreszein durchgeführt [5].

3.5 THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Das Trockene Auge stellt eine Erkrankung der Augenoberfläche dar, der ein mannigfaltiger Prozess als Ursache zugrunde liegt. Die Vielfalt der Ätiologie fordert eine breite Palette an Therapiemöglichkeiten. Ist ein eventuell ursächliches Grundleiden nicht zu beseitigen, so ist eine symptomatische Substitutionstherapie mit Tränenersatzmitteln, mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit, legitim. In Folge können auch andere Therapieformen, beispielsweise operative Eingriffe, erforderlich sein [2]. Einen Auszug der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Trockenen Auges möchte ich nun vorstellen.

3.5.1 Allgemeine Informationen über Tränenersatzmittel

3.5.1.1 Darreichungsformen

Für die Anwendung von Tränenersatzmitteln gibt es verschiedene Darreichungsformen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Ein-Dosis-Systemen und Mehr-Dosis-Systemen. Bei der Produktauswahl sollte unter anderem darauf geachtet werden, dass ein für den Patienten einfach bedienbares System ausgesucht wird. Tropffläschchen, die zum Mehrfachgebrauch gedacht sind, sind konservierungsmittelhaltig. Konservierungsmittelfreie Mehr-Dosis-Systeme sind Tropffläschchen, die durch spezielle Systeme das Eindringen von Krankheitserregern verhindern. Einmal-Ophtiolen enthalten jene Flüssigkeitsmenge, die für eine Anwendung ausreicht. Um die natürliche Verteilung des Meibom-Drüsensekrets

nachzuahmen werden Sprühfläschchen verwendet, welche die fettigen Substanzen auf das geschlossene Augenlid applizieren. Salben und Gele verlängern die Verweildauer von Wirkstoffen auf der Augenoberfläche. Da sie längeres Schleier- und Verschwommensehen verursachen können, sollten sie bevorzugt abends oder bei belastenden Situationen angewendet werden [4].

3.5.1.2 Konservierung von Tränenersatzmitteln

Werden Tränenersatzmittel in Behältnissen abgefüllt, die für eine Mehrfachanwendung vorgesehen sind, ist es gesetzlich vorgegeben, dass dem Präparat Konservierungsmittel zugesetzt werden müssen. Grund dafür ist die Vorbeugung einer Kontamination mit diversen Keimen [2, 4, 12]. Neben der Keimabtötung schädigen Konservierungsmittel aber durch ihre zelltoxische Wirkung auch das Augenoberflächenepithel [2, 4, 12]. Mit der Fluorophotometrie konnte eine vermehrte Zellpermeabilität bei Patienten mit Trockenem Auge sichtbar gemacht werden. Bei einem Versuch wurden Patientengruppen mit konservierten oder unkonservierten Augentropfen behandelt. Die mit konservierten Tränenersatzmitteln behandelten Patienten zeigten eine höhere Fluoreszenzmenge in der vorderen Augenkammer als vor der Therapie. Die Behandlung mit unkonservierten Augentropfen bewirkte eine Reduktion der Gewebsdurchlässigkeit und in Folge eine Abheilung der Augenoberfläche [2]. Bei Patienten mit mäßig bis schwerem Trockenem Auge ist der Verzicht auf konservierte Präparate besonders wichtig, da diese die Entzündung, die das Trockene Auge begleitet, verschlimmern. Auch bei stark verminderter Tränensekretion und Punctum-Verschluss ist das Risiko einer Toxizität erhöht. Benzalkoniumchlorid ist ein häufig angewandtes Konservierungsmittel, dessen schädigende Wirkung auf das Hornhaut- und Bindehautepithel bekannt ist [12]. Die Stärke des toxischen Effektes ist abhängig von der Konzentration, der Dosierungshäufigkeit, der Stärke und Menge der Tränensekretion und dem Ausmaß der Augenoberflächenschädigung. Aus diesem Grund ist die erforderliche Tropffrequenz und die Therapiedauer für die Präparateauswahl entscheidend [2, 12]. Der Zusatzstoff Dinatrium-EDTA unterstützt den Konservierungseffekt von Konservierungsmitteln. Alleine kann es die mikrobielle Kontamination in Einzeldosisfläschchen einschränken. Auch EDTA kann einen toxischen Effekt auf die Augenoberfläche aufweisen. Polyquad, Natriumchlorit und

Natriumperborat sind weniger schädigende Substanzen, die anstatt Benzalkoniumchlorid für die Konservierung von Mehrdosissystemen eingeführt wurden. Natriumchlorit und Natriumperborat, Konservierungsmittel, die durch UV-Licht in Chloridionen und Wasser beziehungsweise durch Tränenfilmkontakt in Wasser und Sauerstoff zerfallen, können ebenfalls bei schwerem Trockenen Auge zu Reizungen führen und werden zunehmend seltener eingesetzt [12]. Eine gute Alternative sind konservierungsmittelfreie Mehr-Dosis-Systeme [4]. Augensalben erfordern keine Konservierung, da sie das Bakterienwachstum nicht fördern. Eine spezifische Mischung aus Mineralöl und Vaseline wird zur Herstellung verwendet. Augensalben, die Lanolin enthalten können das Auge reizen und die korneale Wundheilung verzögern. Manchen Präparaten wird Paraben als Konservierungsstoff zugesetzt, was bei Patienten mit schwerem Trockenen Auge zu Problemen führen kann [12].

3.5.1.3 Mono- oder Kombinationstherapie

Unterschieden wird zwischen niedrig viskösen Präparaten, sogenannten Filmbildnern, und hochviskösen Präparaten, zu denen unter anderem Gele aus Polyacrylsäure oder Carbomer zählen [2]. Niedrigvisköse Präparate können mit hochviskösen Präparaten kombiniert werden oder abwechselnd verwendet werden, um die Bandbreite und Wirksamkeit der Tränenersatzmittel zu erhöhen und um ihre Eigenschaften an die natürliche Tränenflüssigkeit anzupassen [2, 4]. Solche Kombinationspräparate sind auch im Handel erhältlich [2]. Auch aktive Arzneistoffe können mit Viskosemittel kombiniert werden, wodurch der Augenoberflächenkontakt verlängert wird und folglich die Wirkungsdauer und die Penetration der Substanz erhöht wird [12].

3.5.2 Tränenersatzmittel

Es steht eine große Auswahl an Tränenersatzmitteln zur Verfügung, die das Augenoberflächenepithel schützen sollen und sowohl zur subjektiven Symptomverbesserung als auch zur objektiven Verbesserung des Befundes führen [12]. Je nach betroffener Tränenfilmschicht muss die Tränensubstitutionstherapie abgestimmt werden [2]. Variable Komponenten in der Zusammensetzung sind

Elektrolyte, die Osmolarität, die Viskosität und die Anwesenheit oder die Abwesenheit von Konservierungsmittel [12].

3.5.2.1 Hyaluronsäure

Hyaluronsäure, die im physiologischen Milieu des menschlichen Körpers als Salz, Hyaluronat, vorkommt, gehört zu den Glykosaminoglykanen, einer Polysacchariduntergruppe [4]. Dieses Viskositätsmittel hat mit bis zu sechs Liter pro Gramm eine hohe Wasserbindungskapazität. Seine gute Schmierwirkung, seine längere Verweildauer auf der Augenoberfläche, welche die Eintropffrequenz reduziert, und seine wundheilungsfördernde Eigenschaft sind bei der Therapie des Trockenen Auges von Bedeutung [4, 12]. Hyaluronsäurehaltige Präparate sind mit verschieden hohen Hyaluronsäurekonzentrationen, daher mit unterschiedlicher Viskosität, erhältlich [4].

3.5.2.2 Zellulose

Die aus pflanzlichen Rohstoffen gewonnene Zellulose ist ein Polysaccharid, bestehend aus einer langen, unverzweigten Glucose-Molekülkette. Da Zellulose in Wasser unlöslich ist, wird diese für die Therapie des Trockenen Auges chemisch modifiziert [4]. Zu den Zellulosederivaten zählen: Methylzellulose, Hydroxycellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Ethylmethylzellulose und Karboxymethylzellulose [2, 4]. Gelöst in Wasser, weisen diese bereits in niedriger Konzentration eine merkbare Viskosität auf. Sie sind verhältnismäßig untoxisch. Bei zu hoher Viskosität ist die Durchmischung der Tränenersatzmittel mit der Tränenflüssigkeit behindert, wodurch es zu Abflussstörungen und Verklebungen kommt [2].

3.5.2.3 Polyvinylpyrrolidon

Polyvinylpyrrolidon, ein Polymer der chemischen Substanz Vinylpyrrolidon, ist sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln gut löslich [4]. Im Vergleich zu Wasser erhöht Polyvinylpyrrolidon die Viskosität nur gering, wodurch die Verweildauer auf der Augenoberfläche kürzer ist als bei hyaluronathaltigen Tränenersatzmitteln. Das Präparat verleiht dem Augenoberflächenepithel hydrophile

Eigenschaften und weist eine gute Gleitwirkung auf. Die Oberflächenspannung ist jener der Tränenflüssigkeit ähnlich [2, 4]. Polyvinylpyrrolidon wirkt beim Trockenen Auge protektiv [2].

3.5.2.4 Polyvinylalkohol

Der wasserlösliche Polyvinylalkohol, ein Polymer, das durch die Hydrolyse von Polyvinylestern hergestellt wird, ist ein künstlicher, thermoplastischer Kunststoff, der durch Wasseraufnahme weich und geschmeidig wird [4]. Die niedrig visköse Lösung, welche die Augenoberfläche nicht irritiert, bildet einen gut benetzenden Film und verringert die Oberflächenspannung [2].

3.5.2.5 Carbomer

Carbomer wird durch Polymerisation von Acrylsäure synthetisch hergestellt [4]. Das Produkt, welches stabilisierend auf die Oberflächenepithelien wirkt, quillt in Wasser auf und bildet eine saure Dispersion, in der es in langen, verknäuelten Fäden vorliegt. Carbomer hat eine niedrige Viskosität. Neutralisiert man das Polymer mit einer Base, so stoßen sich die negativ geladenen Carboxylgruppen ab, wodurch sich die Ketten parallel ausrichten. Der pH-Wert steigt in den physiologischen Bereich an. Durch die Viskositätserhöhung bildet sich ein Gel, welches gelöste Stoffe hält und ihr Ausschwemmen verhindert. Aufgrund seiner viskoelastischen Eigenschaft dient es auch als Gleitmittel für die Lider. Durch Adsorption und Interdiffusion haftet das Carbomer an der Augenoberfläche [2].

3.5.2.6 Tamarindus Indica

Tamarindus Indica ist ein Polymer aus den Samen des Tamarindenbaumes und weist ähnliche Eigenschaften wie die Schleimkomponente der Tränenflüssigkeit auf [4].

3.5.2.7 Osmotisch wirksame Substanzen

Osmotisch wirksame Substanzen sollen durch das Eindringen von L-Carnithin und Erythriol in die Epithelzellen der Augenoberfläche das osmotische Gleichgewicht wieder herstellen [4].

3.5.2.8 Lipidhaltige Tränenersatzmittel

Wird eine Störung der Lipidschicht vermutet, verwendet man ein lipidhaltiges Tränenersatzmittel, das die Lipidschicht des Tränenfilms ersetzen oder stabilisieren soll [2, 4].

3.5.2.9 Iodid

Iodid macht energiereiche freie Radikale, welche die Augenoberfläche angreifen und schädigen, unschädlich oder zerstört diese. In Kombination mit den Vitaminen A, C, E und B erhält Iodid ein hohes antioxidatives Potential [4].

3.5.2.10 Vitamin A

Vitamin A ist für eine normale Entwicklung und Funktion der Haut und Schleimhäute von Bedeutung. Bei Vitamin A-Mangelzuständen kommt es, ähnlich wie beim Sicca-Syndrom, zu Hornhauterosionen und Bindehautdefekten, mit Verminderung der schleimproduzierenden Becherzellen [4]. Durch eine lokale Anwendung des fettlöslichen Vitamin A, welches in Form von öligen Tropfen oder Salben eingesetzt wird, kommt es zu einer Verbesserung dieser Wunden und zu einer Becherzellzunahme, wodurch die Schleimproduktion gesteigert wird [2, 4]. Die Schleimphase dient zum Schutz der Augenoberfläche und zur Stabilisierung des Tränenfilms [4].

3.5.2.11 Dexpanthenol

Dexpanthenol wird in das Vitamin B5, Pantothenensäure, umgewandelt und ist ein Bestandteil des Coenzym A, welches im Stoffwechsel der Haut bedeutsam ist [4].

Pantothensäure fördert die epitheliale Wundheilung und führt zur Regeneration des Hornhautepithels [2, 4]. Der Wirkstoff wirkt juckreizstillend und entzündungshemmend [4].

3.5.3 Weitere Therapieformen

3.5.3.1 Erwärmung der Lidränder

Eine Möglichkeit der Lidränderwärmung ist das Auflegen eines Stofftuches, das mit 37 bis 38°C erwärmten Wasser befeuchtet wurde, täglich für fünf Minuten. Eine Alternative ist die Bestrahlung mit einer Rotlichtlampe aus 50 cm Entfernung. Dies wird zwei Mal am Tag für jeweils fünf Minuten bei geschlossenem Auge durchgeführt. Durch die Erwärmung wird die Durchblutung gesteigert und das Meibom-Drüsensekret verflüssigt [4].

3.5.3.2 Lidrandmassage

Bei der Lidrandmassage wird die äußere obere und untere Lidkante mit dem Zeigefinger, der mit einem feuchten Tuch bedeckt ist, massiert. Durch die Massage, die zwei Mal täglich für jeweils eine Minute pro Auge durchgeführt werden soll, wird der Tränenfilm stabilisiert, indem die Fettschicht desselben verdickt wird und die Verdunstung der wässrigen Komponente verringert wird. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Keimbesiedlung des Lidrandes. Die Lidrandmassage sollte dauerhaft durchgeführt werden. Eine Linderung der Symptome tritt manchmal erst nach einigen Wochen der Therapie ein. Besteht eine allergisch bedingte Lid- und Bindehautentzündung sollte auf die Massage verzichtet werden [4].

3.5.3.3 Feuchtigkeitserhaltende Brillen

Feuchtigkeitskonservierende Brillen sollen einen Anstieg der periokulären Feuchtigkeit bewirken. Die Evidenzstufe dieser Therapiemethode ist jedoch relativ niedrig [12].

3.5.3.4 Antiinflammatorische Therapie

Bestehen chronische Formen des Trockenen Auges kommt es zu einer Erhöhung der löslichen Entzündungsfaktoren in der Tränenflüssigkeit und zur Bildung von entzündungsspezifischen Molekülen an der Bindehaut [4]. Durch die Entzündung können Funktionsstörungen von Zellen zur Destabilisierung des Tränenfilms führen, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht [4, 12]. Auch durch chronische Reizbelastungen und systemische inflammatorische sowie autoimmune Erkrankungen können Entzündungen hervorgerufen werden [12]. Um diesen negativen Kreislauf zu durchbrechen, rückt die Behandlung der Entzündungskomponente beim Trockenen Auge immer mehr ins Zentrum [4].

3.5.3.4.1 Cyclosporin A

Cyclosporin A ist ein Wirkstoff, der in der Natur in den Pilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* vorkommt [4]. Die Substanz verhindert die T-Zellaktivierung, unterbricht Entzündungsprozesse der Tränendrüse und unterdrückt die Produktion von Entzündungsmediatoren [2, 4]. Bei mäßiger bis schwerer Keratokonjunktivitis sicca bewirkt die lokale Cyclosporin A-Gabe eine Verminderung der Hornhautstippung, der okulären Reizsymptomatik und der Bengalrosafärbung der Bindehaut [12]. Durch die Applikation des Wirkstoffes wurde ein Anstieg der Becherzellichte um bis zu 200 % beobachtet [4, 12]. Es kommt zu einer Steigerung der Tränensekretion und zu einer messbaren Verminderung der Entzündungsaktivitäten an der Augenoberfläche [4]. Immunaktivierungsmarker, Apoptosemarker und das inflammatorische Zytokin Interleukin (IL) 6, die durch die Epithelzellen der Bindehaut exprimiert werden, verringern sich. Es kommt auch zur Abnahme der CD8 positiven T-Lymphozyten [12]. Cyclosporin A ist eine fettlösliche Substanz, die nach lokaler Applikation zu kurzzeitigem Schleiersehen und zu eventuellen Augenreizungen führen kann [4].

3.5.3.4.2 Cortison

Die lokale Anwendung von Cortison, das rasch wirksame, entzündungshemmende Eigenschaften besitzt, wirkt sich positiv auf das Trockene Auge aus. Aufgrund von Wundheilungsstörungen, Augendrucksteigerung, Linsentrübung und erhöhtem

Infektionsrisiko bei längerer Anwendung, sollte Cortison nur unter ärztlicher Aufsicht und nur über kurze Zeit erfolgen [4].

3.5.3.4.3 Tetracycline

Tetracycline besitzen antibakterielle, antiinflammatorische sowie antiangiogene Eigenschaften, die bei schweren Fällen von Lidrandentzündungen und Trockenem Auge gute Effekte erzielen können [4, 12]. Die Reduktion bakterieller Keime und die Inhibierung der bakteriellen Lipase führt zu einer Verbesserung der Parameter [2, 4, 12]. Tetracycline reduzieren die Aktivität der Kollagenase, Phospholipase A2 und einigen Matrix-Metalloproteinasen wie die Produktion des Interleukins 1 und des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) [12]. Durch die Modulation des Meibom-Drüsensekrets kommt es zur Verringerung des Schmelzpunktes der Fette, wodurch das Sekret dünnflüssiger wird und leichter abfließen kann [2, 4]. Im Rahmen der systemischen Therapie kann es zu gastrointestinalen Störungen und erhöhter Lichtempfindlichkeit kommen [4].

3.5.3.4.4 Nicht-steroidale Antiphlogistika

Die lokale Anwendung antientzündlicher nicht-steroidaler Antiphlogistika reduzieren die Symptome des Trockenen Auges und die Augenoberflächenschädigung. Die Wirkstoffgruppe darf jedoch nur unter fachärztlicher Kontrolle angewendet werden, da die Gefahr von Wundheilungsstörungen bis hin zur Hornhauteinschmelzung besteht [4].

3.5.3.4.5 Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren

Die lokal und systemisch wirkenden Antihistaminika und die nur lokal wirkenden Mastzellstabilisatoren werden beim Trockenen Auge mit allergischer Komponente eingesetzt. Eine systemische Anwendung von Antihistaminika kann zu einer Verstärkung der Augentrockenheit führen [4].

3.5.3.5 Tränenersatz durch Serum

Serum, die flüssige Komponente des Vollblutes, die nach der Gerinnung bleibt, ist eine weitere Möglichkeit des biologischen Tränenersatzes [12]. Die epitheliotrophen Faktoren, die im Serum enthalten sind, sind der Epidermal growth factor (EGF), der

Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), der Platelet-derived growth factor-AB (PDGF-AB), Fibronectin, der Fibroblast growth factor (FGF), der Hepatocyte growth factor (HGF) sowie die Vitamine A und E [23]. Es liegen Berichte vor, die eine erfolgreiche Behandlung mit eindeutiger Heilung von persistierenden Defekten beschreiben und einen Tränenersatz durch autologes Serum als eine wertvolle Therapieoption zur Behandlung von Augenerkrankungen wie eine schwere Form des Trockenen Auges, eine neurotrophe Keratitis, persistierende Epithelschäden und rezidivierende Erosionen, würdigen [12, 23]. Die Studienergebnisse über die Wirksamkeit von Serumaugentropfen weisen aufgrund von Variationen in den Patientenpopulationen, des Herstellungs- und Lagerungsregimes und der Behandlungsprotokolle bedeutende Unterschiede auf [12].

3.5.3.6 Tränenstimulation

Um den Tränenfluß anzuregen, steht eine orale Therapie mit cholinergen Agonisten zur Verfügung [12]. Durch die Einnahme des cholinergen Parasympathomimetikums Pilocarpin verstärkt sich die wässrige Sekretion der Speichel-, Tränen- und Schweißdrüsen sowie die Stimulation der schleimproduzierenden Zellen [4]. Weiters wird von einem Anstieg der Becherzellichte auf der Bindehaut berichtet [12]. Cevimeline ist ein Acetylcholinanalogon, das die Trockenheitssymptome und die Erkrankungen der Augenerfläche merkbar verbessert und die Tränenproduktion steigert [4, 12]. Nebenwirkungen wie vermehrtes Schwitzen, häufiger Harndrang, Kopfschmerzen und Verdauungsprobleme treten bei Cevimeline weniger stark auf als bei der Einnahme von Pilocarpin [4]. Die Wirksamkeit der topischen Anwendung von tränenstimulierenden Substanzen wird zurzeit in diversen Studien überprüft und zeigt durchwegs positive Ergebnisse. Wirkstoffe wie Diquafosol, Rebamipid, Gefarnat, Ecabet und 15(S)-HETE sollen die Sekretion von Tränenflüssigkeit und Mucin fördern [12].

3.5.3.7 Schleimlösung

Bei Patienten mit verstärkter Schleimbildung am Auge können zur Beseitigung von Schleim-Epithelfäden für kurze Zeit Acetylcystein 5 % Augentropfen verwendet werden. Diese Therapie wirkt auch oberflächenglättend [4].

3.5.3.8 Verbands- und Sklerallinsen

Durch spezielle Kontaktlinsen, die bei schwerem Sicca-Syndrom zum Schutz und zur Hydrierung der Hornhautoberfläche verwendet werden können, werden persistierende Hornhautläsionen zum Abheilen gebracht, die Sehschärfe verbessert und Schmerzen sowie die Lichtempfindlichkeit vermindert [4, 12]. Bei dieser Therapieform besteht jedoch ein geringes Risiko der Hornhaut-Vaskularisation und einer Hornhautinfektion [12].

3.5.3.9 Verschluss der Tränenabflusswege

Ist das Trockene Auge durch einen ausgeprägten Tränenmangel verursacht, besteht die Möglichkeit die Tränenpünktchen oder die Kanalikuli zu verschließen und damit das Abrinnen der Tränenflüssigkeit zu verhindern [2, 4]. Eine Maßnahme ist der Verschluss mit Punctum-Plugs, das sind Stöpsel, die das Tränenpünktchen verschließen [4, 12]. Die unteren Tränenpünktchen werden bevorzugt verschlossen, da diese den Großteil der Tränenflüssigkeit abtransportieren [4]. Indiziert ist diese Therapiemethode, wenn der Schirmertest, mit Anästhetikum durchgeführt, ein Ergebnis unter 5 mm nach 5 Minuten zeigt und die Augenoberfläche anfärbbar ist. Kontraindiziert ist das Einsetzen eines Tränenweg-Stöpsels bei einer Allergie auf das verwendete Material, bei einem Ektropium, vorbestehenden Tränenwegsobstruktionen und Infektionen der Augenoberfläche [12]. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten der Punctum-Plugs. Absorbierbare Tränenweg-Stöpsel bestehen aus Kollagen oder Copolymeren und halten, materialabhängig, einige Tage bis sechs Monate. Nicht-absorbierbare Punctum-Plugs bestehen aus Silikon oder Acryl [4, 12]. Auflösbare Plugs werden versuchsweise oder bei schwankendem Verlauf des Sicca-Syndroms verwendet. Da durch diese Methode die Tränenflüssigkeit sowie Tränenersatzmittel länger an der Augenoberfläche bleiben,

verringert sich die Eintropffrequenz und subjektive Beschwerden der Patienten verbessern sich. Eine Stabilisierung des Tränenfilms, eine Erhöhung des Tränenmeniskus, eine Verbesserung der Werte des Schirmertests und eine Verringerung der Augenoberflächenschädigung wurden nachgewiesen [4]. Alternativ können die Tränenwege auch durch Laser- oder Diathermieverödung, Übernähen der Tränenpunktöffnungen mit Bindehaut sowie durch Vernähen permanent verschlossen werden [2, 4].

3.5.3.10 Augenlider

Aufgrund von Nekrosen und Narben, Ektropium, Entropium sowie Kantendefekten und Ankyloblephara kann die sogenannte „Scheibenwischerfunktion“ der Augenlider beeinträchtigt sein, die zur Verteilung des Tränenfilms auf der Augenoberfläche von Bedeutung ist. Die ursächlichen Auslöser sollten mit rekonstruktivem Ansatz behoben werden [2, 4]. Ist die Verdunstung der wässrigen Komponente aufgrund einer zu weiten Lidspalte zu hoch, kann durch die Tarsorrhaphie, das Vernähen der Lider, die Augenspalte verkleinert werden [4].

3.5.3.11 Bindehaut

Lockere Bindehautfalten, die Zeichen des Trockenen Auges sind und durch vermehrte Reibung zur Verstärkung von Beschwerden führen, können operativ entfernt werden. Gleichfalls kann die Entfernung eines Pterygiums zur Symptomverbesserung führen. Bei bestehenden Vernarbungen ist es möglich, Mundschleimhaut oder Amnion zu transplantieren [4].

3.5.3.12 Tränenersatz durch Speicheldrüsen-Autotransplantation

Bei absolutem Tränenmangel besteht die Möglichkeit des biologischen Tränenersatzes mit Speichel der körpereigenen Speicheldrüsen, soweit diese nicht im Rahmen einer entzündlichen Erkrankung mit betroffen und funktionsunfähig sind [4, 12]. Eine Variante ist die Verlagerung des Ausführungsganges der Glandula parotis. Da die Innervation erhalten bleibt, kommt es bei Nahrungsaufnahme zu Epiphora [2, 4]. Nachteilig ist außerdem die rein wässrige Sekretion der Drüse [4]. Da

die Nervenverbindung der Glandula submandibularis aufgrund der chirurgisch aufwendigen Verlagerung in die Schläfengrube nicht erhalten bleibt, ist das Sekretionsvolumen merkbar geringer [2, 4]. Die Unterkieferspeicheldrüse ersetzt neben der wässrigen Phase auch die Mucinkomponente des Tränenfilms [12]. Ihre Sekretion führt zu einer spürbaren Beschwerdeminderung und zu einem Rückgang der Augenoberflächendefekte. Von der Tränenflüssigkeit unterscheidet sich das Sekret der Drüse durch andere Eiweißstoffe und einem zu geringen Salzgehalt, der zu einem Hornhautödem und in Folge zu Epitheldefekten führen kann [4]. Aufgrund dessen ist der Tränenersatz durch ein vitales Speicheldrüsentransplantat nur im Endstadium des Trockenen Auges indiziert [12]. Auch die Glandulae labiales können zur Vermehrung der wässrigen Phase an der Augenoberfläche transplantiert werden, indem sie unter die Bindehaut am Ober- und Unterlid verlegt werden [2, 4, 9]. Aufgrund von Denervierung kann es nach der Einheilung zur Stenosierung der Ausführungsgänge und zur Funktionsminderung beziehungsweise zum Funktionsverlust kommen [2]. Alternativ kann unter das Bauchfett ein Pumpenreservoir implantiert werden, das kontinuierlich Tränenersatzmittel über einen Silikonschlauch in den Bindehautsack abgibt [4].

3.5.3.13 Hornhaut

Um die Wundheilung von tiefen kornealen Defekten und Schäden der Bindehaut zu beschleunigen, besteht die Option einer Transplantation der Amnionmembran [2, 4]. Amnion bietet zu dem eine antientzündliche und antibakterielle Wirkung, es reduziert Vernarbungen und verhindert die Gefäßneubildung. Sind Schleimhautleiden ursächlich für das Trockene Auge, leiden die Patienten außerdem an einem Stammzellverlust. Stammzellen, die sich im Normalfall stetig erneuern, können vom gesunden Auge entnommen oder von einem Spender oder aus einer Gewebekultur transplantiert werden [4]. Ist das Sehvermögen durch eine Hornhauttrübung eingeschränkt, kann eine Keratoplastik oder, wenn diese nicht mehr möglich ist, eine Keratoprothese durchgeführt werden [2, 4].

3.5.3.14 Botulinumtoxin

Botulinumtoxin, das vom Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird, blockiert die Erregungsübertragung von Acetylcholin in der neuromuskulären Endplatte und an peripheren cholinergen Synapsen. Beim Blepharospasmus verkrampfen sich die Musculi orbiculares oculi, die für den Augenschluss zuständig sind, unwillkürlich. Dies kann zu Benetzungsstörungen und einer erhöhten mechanischen Belastung an der Augenoberfläche führen und ein Sicca-Syndrom begünstigen. Durch eine Injektion von Botulinumtoxin können die entsprechenden Muskeln nicht mehr wie gewohnt angespannt werden, was zur Krampflösung führt. Weiters kann Botulinumtoxin nahe des Tränenpünktchens injiziert werden, um den Abtransport der Tränenflüssigkeit zu verlangsamen. Bestehen Augenoberflächenschädigungen, ist es möglich, durch die Injektion in das Oberlid eine künstliche Ptosis auszulösen und hiermit das Abheilen zu fördern. Dies kann auch bei zu hoher Verdunstung der wässrigen Phase bei zu weiter Lidspalte zur temporären Verkleinerung dieser durchgeführt werden. In Folge der therapeutischen Anwendung kann es jedoch auch durch unvollständigen Lidschluss und einer Tränensekretionshemmung zu einer Symptomatik des Trockenen Auges kommen [4].

3.5.3.15 Hormontherapie

Ein Missverhältnis verschiedener Hormone löst ein Benetzungsdefizit aus [2]. Sowohl die Tränendrüsen als auch die Meibom-Drüsen werden durch Geschlechtshormone beeinflusst [4]. Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass ein lokaler Androgenmangel, beim weiblichen wie beim männlichen Geschlecht, Prozesse auslöst, die mit dem Trockenen Auge in Verbindung stehen. An einer topisch applizierbaren Androgentherapie wird noch gearbeitet [2, 4].

3.5.3.16 Besprühen mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion

Hierbei wird mit einem PARI-Master-Inhalationsgerät eine Öl-in-Wasser-Emulsion, mit Hilfe eines speziellen Augenaufsatzes, der die Fettemulsion in viele kleine Tröpfchen zerstäubt, auf die geöffneten Augen gesprüht. Dadurch wird ein feiner Fettfilm auf der Augenoberfläche verteilt. Dieses Verfahren sollte über mehrere

Wochen für täglich 15 Minuten angewendet werden. Es führt zur Beschwerdelinderung des Trockenen Auges und zur Tränenfilmstabilisierung [4].

3.5.3.17 Iodid-lontophorese

Da Tränenersatzmittel nach gewisser Zeit über die ableitenden Tränenwege abrinnen und im geringen Maße verdunsten, kann man sich der Iontophorese bedienen. Diese bringt geladene Moleküle, die als Therapeutika wirken sollen, durch geringe Stromstärken in ausreichender Konzentration in das Augeninnere. Dabei wird das geöffnete Auge in ein Augenbad getaucht, welches eine Lösung mit Iodid und eine Platinelektrode als Pol enthält. Der Patient hält einen weiteren Pol in seiner Hand. Iodid gelangt mit diesem Verfahren in die Gewebe des vorderen Augenabschnittes und in die Tränenflüssigkeit. Es hemmt freie Radikale und wirkt so entzündungshemmend. Auch die subjektiven Beschwerden des Trockenen Auges verbessern sich mit der Iodid-lontophorese [4].

3.5.3.18 Umweltstrategien

Es wird empfohlen, Umweltfaktoren und Medikamente, welche die Tränenproduktion reduzieren und die Verdunstung der Tränenflüssigkeit erhöhen, möglichst zu meiden oder zu eliminieren [12].

3.5.3.19 Ungesättigte Fettsäuren

Da das Thema meiner Diplomarbeit „Die Bedeutung ungesättigter Fettsäuren für das Trockene Auge“ lautet, werde ich im folgenden Kapitel näher auf die Therapie mit ungesättigten Fettsäuren eingehen.

4 ESSENTIELLE FETTSÄUREN

4.1 EINTEILUNG DER FETTSÄUREN

Fettsäuren sind unverzweigte Monocarbonsäuren und kommen im menschlichen Organismus sowohl als isolierte Formen als auch als Bausteine der Lipide vor [7, 21, 24]. Der allgemeine Aufbau beinhaltet unterschiedlich lange Kohlenwasserstoffketten und eine Carboxylgruppe (-COOH) [21, 24]. Besitzen die Fettsäuren nur Einfachbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen (C-Atomen), bezeichnet man sie als gesättigt. Dabei werden die vier Bindungspartner der C-Atome mit Wasserstoffatomen (H-Atomen) abgesättigt [21]. Zum Teil treten aber auch eine oder mehrere Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen auf [24]. Diese sogenannten ungesättigten Fettsäuren binden pro Doppelbindung zwei H-Atome weniger, wodurch jedes beteiligte C-Atom nur drei Bindungspartner besitzt. Die Kohlenstoffketten der gesättigten Fettsäuren liegen in einer Zickzackform vor, welche der stabilsten Form entspricht [21]. Fast alle ungesättigten Fettsäuren, die in der Natur vorkommen bilden eine trapezartige Form, die sogenannte Cis-Doppelbindung [21, 24]. Liegt dennoch eine Zickzacklinie vor, spricht man von einer Trans-Form. Liegen zwischen den Doppelbindungen zwei Einfachbindungen, bezeichnet man die Doppelbindung als isoliert. Wechseln sich Einfach- und Doppelbindungen ab, so bezeichnet man sie als konjugiert. Die Konsistenz der Lipide, somit auch die Konsistenz der Membranen, wird von der Anzahl der Doppelbindungen und der Anzahl der C-Atome beeinflusst. Flüssige Lipide weisen kürzere Fettsäuren und mehr Doppelbindungen auf. Festere Lipide besitzen längere und gesättigte Fettsäuren [21]. Gesättigte Fettsäuren und die meisten einfach-ungesättigten Fettsäuren können in Säugetiergeweben aus Glukose oder Aminosäuren gebildet werden [25].

4.2 OMEGA-3- UND OMEGA-6-FETTSÄUREN

4.2.1 Nomenklatur

Die Namensgebung der Fettsäuren erfolgt durch die Zahl der Kohlenstoffatome und die Anzahl und Stellung der Doppelbindungen, zum Beispiel cis- $\Delta^{9,12}$ -Linolsäure [21]. Der griechische Buchstabe Delta (Δ) markiert die Stellung der Doppelbindungen. Die Nummern hinter dem Δ bezeichnen die Kohlenstoffatome von denen die Doppelbindungen ausgehen [21, 24]. Das C-Atom der COOH-Gruppe erhält beim Zählen die Nummer Eins, da es am höchsten oxidiert ist [21]. Bezeichnet man die C-Atome mit griechischen Buchstaben, beginnt man mit der Nummerierung beim C-Atom, das der Carboxylgruppe benachbart ist [21, 24]. Das C²-Atom entspricht somit dem α -C-Atom der griechischen Schreibweise [21]. Der Kohlenstoff der endständigen Methylgruppe wird in dieser Nomenklatur mit ω gekennzeichnet [24].

4.2.2 Kurzbezeichnung der Fettsäuren

Neben dem systematischen Namen werden Fettsäuren auch durch eine Kurzbezeichnung beschrieben. Die Linolsäure 18:2n-6 als Beispiel enthält 18 Kohlenstoffatome und zwei Doppelbindungen. Die Position n-6 bezeichnet die Stellung der ersten Doppelbindung von distal beziehungsweise von der Methylgruppe [25, 26]. Das „n“ kann auch durch „ Ω “ oder „omega“ (ω) ersetzt werden [25]. Die Familie der ungesättigten Fettsäuren sind ω -3-, ω -6- und ω -9-Fettsäuren, abhängig von ihrer ersten Doppelbindung [26].

Omega-3-Fettsäuren	
α-Linolensäure	18:3n-3
Eicosapentaensäure	20:5n-3
Docosahexaensäure	22:6n-3
Omega-6-Fettsäuren	
Linolsäure	18:2n-6
γ-Linolensäure	18:3n-6
Dihomo-γ-Linolensäure	20:3n-6
Arachidonsäure	20:4n-6
Omega-9-Fettsäure	
Ölsäure	18:1n-9

Tabelle 4: Einige wichtige langkettige Fettsäuren

4.2.3 Allgemeine Informationen über Ω-3- und Ω-6-Fettsäuren

Die in den Lipiden häufig vorkommenden einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren reduzieren den Schmelzpunkt dieser, erhöhen die Fluidität von Membranen, bilden das Substrat für die Synthese biologisch aktiver Signalmoleküle und erfüllen so bedeutende Funktionen [24]. Die Omega-3-Fettsäure α-Linolensäure (18:3n-3, α-linolenic acid, ALA) bildet das Substrat für die Eicosapentaensäure (20:5n-3, eicosapentaenoic acid, EPA) und für die Docosahexaensäure (22:6n-3, docosahexaenoic acid, DHA). Die Omega-6-Fettsäure Linolsäure (18:2n-6, linoleic acid, LA) stellt das Ausgangsmaterial für die Arachidonsäure (20:4n-6, arachidonic acid, AA) dar [5]. Desaturasen synthetisieren Doppelbindungen in Fettsäuren. Diese, im endoplasmatischen Retikulum vorkommenden, Enzyme benötigen molekularen Sauerstoff sowie ein Reduktionsmittel und für den Elektronentransport das Cytochrom b₅ [24]. Säugetieren ist es nicht möglich, Doppelbindungen zwischen dem neunten Kohlenstoffatom und dem Methylende (-CH₃) in Fettsäuren einzubauen [21, 25]. Ihre Desaturasen können Doppelbindungen nur zwischen der Carboxylgruppe und dem C⁹-Atom einbauen. Fettsäuren, die weiter entfernt liegende Doppelbindungen enthalten, müssen mit der Nahrung aufgenommen werden und gelten als essentiell [24]. Auch die Umwandlung der n-6-Fettsäuren in n-3-Fettsäuren ist in Säugetierzellen nicht möglich, da sie das Enzym n-3-Desaturase nicht besitzen [27]. Elongasen sind Enzyme zur Kettenverlängerung und sind ebenfalls im

Endoplasmatischen Retikulum lokalisiert [5, 24]. Als Substrat benutzen sie Malonyl-CoA [24]. Desaturasen und Elongasen in Kombination können aus einfach ungesättigten Fettsäuren mehrfach ungesättigte Fettsäuren bilden [5, 24].

4.2.4 Omega-3-Fettsäuren

Die EPA und DHA sind langkettige mehrfach ungesättigte n-3-Fettsäuren [28]. Die Abbildung 1 stellt die Entwicklung dieser aus α -Linolensäure dar.

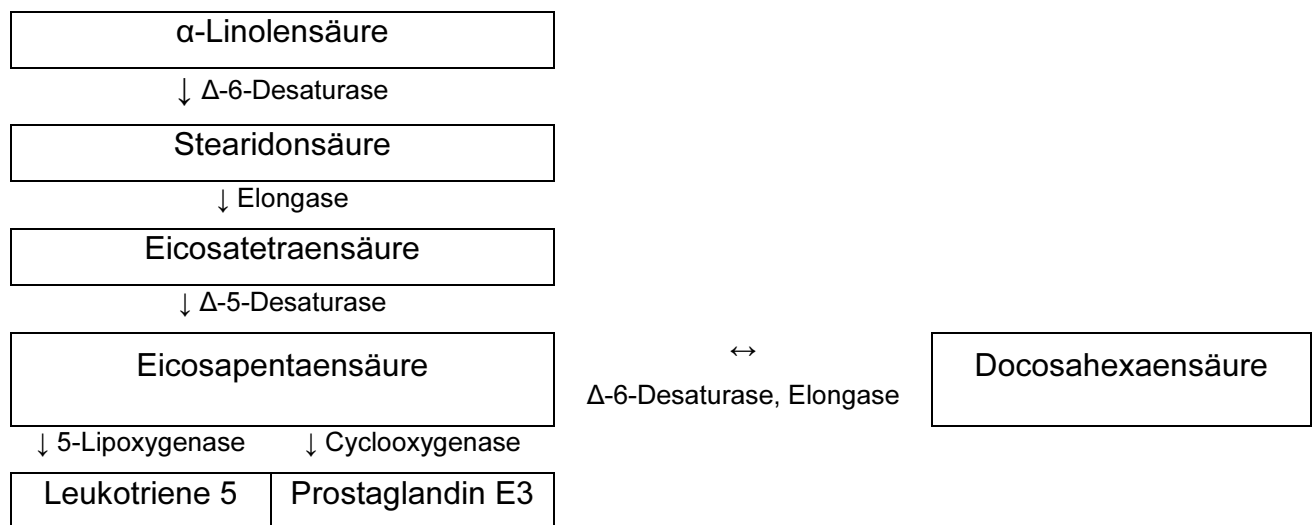


Abbildung 1: Omega-3-Fettsäuresynthese

Das Enzym Δ -6-Desaturase katalysiert die Umwandlung von α -Linolensäure in Stearidonsäure, die über die Eicosatetraensäure durch die Δ -5-Desaturase in Eicosapentaensäure umgewandelt wird, aus der sich dann durch weitere enzymatische Vorgänge antiinflammatorische Prostaglandine und Leukotriene bilden [5].

4.2.5 Omega-6-Fettsäuren

Dihomo- γ -Linolensäure (20:3n-6, dihomog-linolenic acid, DGLA) und Arachidonsäure sind Derivate der Omega-6-Fettsäure Linolsäure [5, 24]. Abbildung 2 zeigt die Entwicklung dieser.

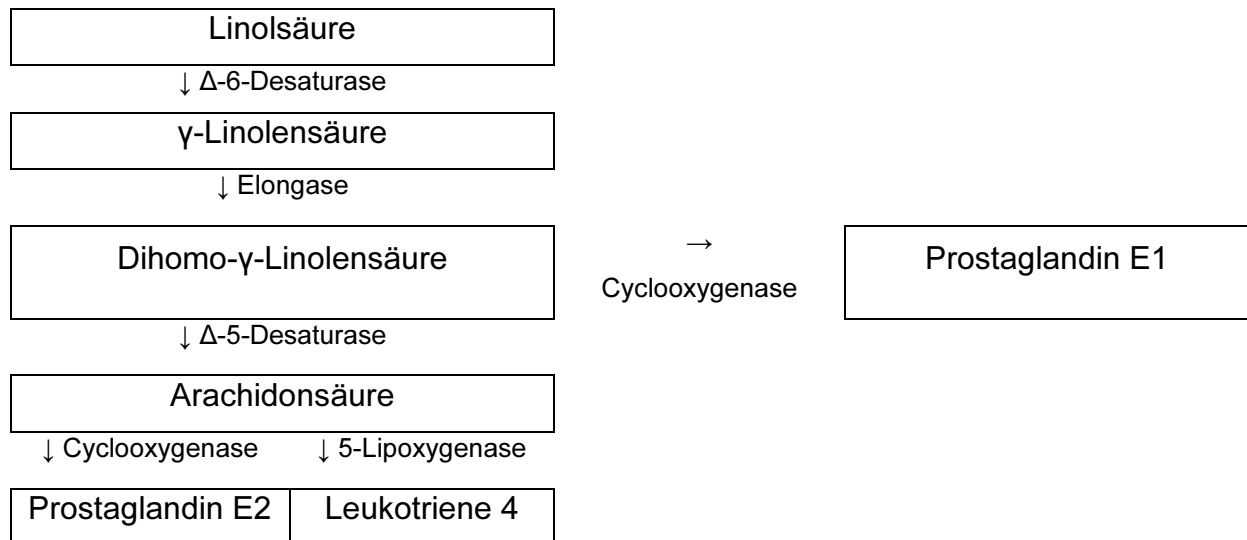


Abbildung 2: Omega-6-Fettsäuresynthese

Hier katalysiert das Enzym Δ -6-Desaturase die Linolsäure zu γ -Linolensäure, welche wiederum durch eine Elongase zu Dihomo- γ -Linolensäure umgewandelt wird. DGLA wird durch das Enzym Δ -5-Desaturase zu Arachidonsäure katalysiert, welche proinflammatorische Prostaglandine und Leukotriene bildet [5, 24]. Durch das Enzym Cyclooxygenase (COX) wird DGLA in antiinflammatorische Prostaglandine E1 umgewandelt [5].

4.2.6 Vernetzung der Zyklen

Sowohl die n-3-Fettsäuren als auch die n-6-Fettsäuren sind Substrate für die Produktion humaner Eikosanoide. Für die Synthese der Prostaglandine und Leukotriene teilen sie dieselben Enzyme [29]. Die Affinität der Fettsäuren, die bei der Biosynthese der physiologisch wichtigen langkettigen ungesättigten Fettsäuren um dasselbe Enzymsystem konkurrieren, nimmt in der Reihenfolge n-3, n-6, n-9 ab [6]. In vitro und in vivo Studien zeigen, dass γ -Linolensäure (18:3n-6, γ -linolenic acid, GLA) als Nahrungsergänzung zu einer Anhäufung von DGLA in neutrophilen Glycerolipiden führt, jedoch nicht zu einer Vermehrung der AA. Es wurde demonstriert, dass Entzündungszellen wie Neutrophile die Elongase in den Ablauf einbinden, nicht jedoch die Δ -5-Desaturase. GLA als Nahrungsergänzungsmittel kann aber im Kreislauf sowohl zu Dihomo- γ -Linolensäure als auch zu Arachidonsäure metabolisiert werden und kann somit einen Anstieg des AA-Spiegels im Serum bewirken, was im Langzeiteffekt zu bedenken ist. Eine Kombination von

GLA mit EPA lässt AA im Serum nicht ansteigen, was darauf hinweist, dass EPA die Δ -5-Desaturase blockt. In Neutrophilen kommt es durch die Nahrungsergänzung mit γ -Linolensäure und Eicosapentaensäure zu einem Anstieg der DGLA- und EPA-Spiegel. Der Arachidonsäurespiegel ändert sich nicht [30]. Die Omega-3-Fettsäuren blockieren so die Entzündungskaskade der Omega-6-Fettsäuren, indem sie um das Enzym Δ -5-Desaturase konkurrieren [5].

4.2.7 Entwicklungsaspekte

In den letzten 100 Jahren ist der Omega-6-Fettsäure Konsum angestiegen. Die Ursache ist die Entwicklung der Technik und somit der modernen Pflanzenölindustrie und der modernen Landwirtschaft, die ihren Schwerpunkt auf Omega-6-Fettsäure reiches Getreide legt. In der industrialisierten Gesellschaft kommt es zu einem Anstieg der Energieaufnahme jedoch zu einer Abnahme des Energieverbrauchs. Die Aufnahme gesättigter Fettsäuren, der Ω -6-Fettsäuren und der Transfettsäuren wird der Aufnahme von Ω -3-Fettsäuren vorgezogen. Transfettsäuren greifen in die Desaturation und Elongation der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren ein [27].

4.2.8 Vorkommen der Omega-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren kommen vor allem als ALA in pflanzlichen Ölen wie Leinöl, Walnussöl, Rapsöl und Sojaöl vor. Fette Meeresfische wie beispielsweise Heringe, Makrelen und Lachs sowie Fischöl enthalten eine höhere n-3-Fettsäurekonzentration, welche vor allem in Form von EPA und DHA vorkommen [6, 26, 31]. Pflanzenöle wie Sonnenblumenöl, Maiskeimöl, Sojaöl, Erdnussöl und Baumwollsaamenöl haben einen hohen Gehalt an Linolsäure [6, 31]. Die folgende Tabelle zeigt die Menge verschiedener Lebensmittel, die 1 g EPA/DHA enthalten.

Menge	Lebensmittel	Menge	Lebensmittel
28 g	Thunfisch	30 g	Lachs
50 g	Makrele	150 g	Forelle
10 Stück	Eier	5 Stück	Omega-3 Eier
850 g	Huhn	8,5 kg	Schweinefleisch
21,5 kg	Rindfleisch	5,5 kg	Schweinefleisch (Leinsamenzufütterung)
7,7 kg	Rindfleisch (Weidehaltung)	1,5 kg	Bergkäse (Weidehaltung)
6,2 kg	Käse		

Tabelle 5: 1 g EPA/DHA sind enthalten in ...!

4.2.9 Zufuhrempfehlung

Der Referenzwert für den Bedarf an Linolsäure wurde für einen gesunden jungen Erwachsenen bei 6,5 g pro Tag beziehungsweise zirka 2 % der Nahrungsenergie ermittelt. Die Zufuhr von 2,5 % der Gesamtenergie wird Erwachsenen empfohlen. Der Linolsäurebedarf bei Säuglingen zwischen 0 und 4 Monaten liegt bei 4 %, im Alter zwischen 4 und 12 Monaten bei 3,5 %. Für Kinder zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr wurden 3 % festgelegt. Der Referenzwert für den Bedarf an n-3-Fettsäuren liegt allgemein bei einem Schätzwert von 0,5 % der Gesamtenergiezufuhr [6]. Es wird eine EPA/DHA-Zufuhr von 0,5 bis 1,0 g pro Tag empfohlen. Bei Augenerkrankungen wird die orale Einnahme von 1 bis 3 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag empfohlen. Der normale Dosierungsbereich von Omega-6-Fettsäuren als Nahrungsergänzung liegt bei 10 bis 20 mg GLA/kg Körpergewicht pro Tag [28]. Studien zeigen, dass 2,7 g oder mehr Ω -3-Fettsäuren täglich erforderlich sind, um eine antiinflammatorische Dosis zu erzielen [31]. Es zeigt sich ein Absinken der Chemotaxis und O^2 -Radikalproduktion durch Neutrophile und Monozyten, eine Reduktion der Produktion von TNF, IL-1, IL-2, IL-6 und IFN- γ durch mononukleäre Zellen und ein Absinken der Lymphozytenproliferation [27]. Die folgende Tabelle zeigt die Normbereiche der Fettsäuren im Serum.

Fettsäure	Normbereiche	Fettsäure	Normbereiche
ALA	15-30 mg/l	LA	810-1320 mg/l
EPA	20-55 mg/l	GLA	10-30 mg/l
DHA	50-110 mg/l	DGLA	32-75 mg/l
		AA	185-335 mg/l

Tabelle 6: Normbereiche der Fettsäuren im Serum

4.2.10 Verhältnis der Omega-Fettsäuren

Die Referenzwerte für die Aufnahme der n-6-Fettsäure Linolsäure und der n-3-Fettsäure α -Linolensäure stehen im Verhältnis 5:1 und bilden so ein Gleichgewicht bei der Konkurrenz um das gemeinsame Enzymsystem [6]. In der amerikanischen und nordeuropäischen Ernährung besteht ein Verhältnis von 15-18:1. Im Vergleich dazu weist die mediterrane Ernährung ein Verhältnis von zirka 4:1 auf [32]. Nahrungsergänzungen durch LA und GLA sollten bei Patienten mit einem hohen Ω -6-Fettsäurekonsum vermieden werden, da das Gleichgewicht von Ω -6- und Ω -3-Fettsäuren in Zellmembranen sowie die Fettsäureverteilung im Serum von der Aufnahme durch die Nahrung abhängig ist [28, 32, 33]. Eine steigende Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren ergibt einen Ersatz der meist reichlich vorhandenen Arachidonsäure durch Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure. Ist das Verhältnis zwischen n-6- und n-3-Fettsäuren ungefähr 4:1 oder geringer, so kommt es zu einer konkurrierenden Unterdrückung der Umwandlung von DGLA zu AA [33]. Die Tabelle 7 zeigt das Verhältnis von Ω -6: Ω -3 Fettsäuren in verschiedenen Ölen.

Öl/Fett	Verhältnis Ω -6: Ω -3	Öl/Fett	Verhältnis Ω -6: Ω -3
Butter	3:1	Distelöl	150:1
Erdnussöl	21:1	Haselnussöl	40:1
Kokosfett	17:1	Kürbiskernöl	98:1
Leinöl	1:3	Maiskeimöl	61:1
Olivenöl	9:1	Palmöl	20:1
Rapsöl	2:1	Sesamöl	142:1
Sojaöl	7:1	Sonnenblumenöl	126:1
Weizenkeimöl	7:1	Walnussöl	4:1

Tabelle 7: Das Verhältnis von Ω -6: Ω -3 Fettsäuren

4.2.11 Wirkung der Omega-Fettsäuren

Die essentiellen Omega-3-Fettsäuren haben im menschlichen Organismus eine Bedeutung für die Entwicklung und Funktion des Gehirns und der Augen, für die Blutrheologie, für das Gefäßendothel, für die Hämodynamik, für die Herzfunktion, im Lipidstoffwechsel sowie im Eikosanoidstoffwechsel. Omega-6-Fettsäuren sind in der Nervenzellfunktion und der Neuroprotektion wichtig, bilden Strukturlipide in Zellmembranen und Geweben und wirken ebenso im Eikosanoidstoffwechsel [28]. Eine n-6-Fettsäure reiche Ernährung wirkt prothrombotisch und proaggregatorisch, wodurch die Blutviskosität steigt. Es kommt zu Vasospasmen, Vasokonstriktionen und einem Absinken der Blutungszeit [27]. Der Zustand der Plasmamembran ist für die Immunzellen wichtig. Phospholipide in den Zellmembranen generieren Signalmoleküle, die eine bedeutende Funktion in der Regulation der Aktivität von Proteinen aufweisen, welche im Zellsignalmechanismus der Immunzellen involviert sind. Ändert sich die Phospholipidzusammensetzung, so ändert sich die Affinität von Signalmolekülen verschiedener Enzyme, wodurch sich die Immunzellantwort verändert [25]. Durch verschiedene Stimuli werden Fettsäuren von den Phospholipiden freigelassen und durchleben eine enzymatische Degradierung zu Eikosanoiden, die kurzlebige Lipidderivatmediatoren darstellen. Arachidonsäure ist die wichtigste Eikosanoidvorstufe. Aber auch EPA und DHA dienen als Substrat [26].

4.2.11.1 Die biologische Wirkung von Eikosanoiden

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren stellen Vorstufen biologisch aktiver Moleküle dar und sind deshalb viel versprechende Mediatoren im inflammatorischen Geschehen [34]. Eikosanoide spielen eine physiologisch wichtige Rolle und werden in die Substanzklassen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene eingeteilt [21]. Die Arachidonsäure und die Eikosapentaensäure werden durch die Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxygenase (LOX) in Eikosanoide umgewandelt. Der Cyclooxygenaseweg bringt Prostaglandine (PG) und Thromboxane (TX) hervor. Der Lipoxygenaseweg bildet Leukotriene (LT) [21, 28]. Die Cyclooxygenase kommt in zwei Isoformen vor, die unterschiedlichen Aufgaben nachgehen. COX-I ist ständig aktiv und wird von fast allen Zellen konstitutiv exprimiert. COX-II ist vor allem in Leukozyten und Makrophagen vorhanden und ist dort unter anderem durch

Endotoxine, Zytokine und Wachstumsfaktoren induzierbar. Sie erzeugt Fieber, Entzündung und Schmerz. Die Eikosanoide, deren Vorstufe Arachidonsäure ist, erhalten in der Nomenklatur den Index 2 bei Prostaglandinen und Thromboxanen sowie den Index 4 bei Leukotrienen [21]. Ist die Eikosapentaensäure die Vorstufe für die Biosynthese, so ist der Index der Prostaglandine und Thromboxane 3 und jener der Leukotriene 5 [21, 28]. DGLA stellt die Vorstufe für das antientzündlich wirksame Prostaglandin E1 dar [34]. Eikosanoide haben einen grundlegenden Effekt bei biologischen Antworten und bei akuten Entzündungen. Jene Abkömmlinge der n-3-Fettsäuren haben oft 10 bis 100 fach weniger biologisches Potential als Derivate der AA [26]. Eikosanoide der Arachidonsäure sind biologisch in sehr kleinen Mengen aktiv [27]. Eine gesteigerte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren verwandelt die Zusammensetzung der Eikosanoide in eine weniger inflammatorische Mixtur [35]. Die folgende Tabelle zeigt einen Auszug der Eikosanoide und ihrer Wirkungen.

PG E1	Antiinflammatorisch Bedeutung für die wässrige Phase der Tränensekretion
PG E2	Nozizeptiver Faktor Proinflammatorisch Immunsuppressiv Vasodilatation Ist für die meisten Effekte der Prostaglandine verantwortlich
PG E3	Proinflammatorisch
PG I2	Antiaggregatorisch Vasodilatatorisch Wird vor allem in Endothelzellen gebildet
PG I3	Antiaggregatorisch Vasodilatatorisch
TX A2	Stark proaggregatorisch Stark vasokonstriktorisch Führt zum Anstieg des intrazellulären Kalziums Wird vor allem in Thrombozyten hergestellt
TX A3	Nicht proaggregatorisch Nicht vasokonstriktorisch
LT B4	Stark entzündungsfördernd Starke Leukozytenchemotaxis und Adhärenz Aktiviert Neutrophile Steigert vaskuläre Permeabilität Führt zum Anstieg des intrazellulären Kalziums Steigert die Bildung von O ² -Radikalen
LT B5	Schwach inflammatorisch Wenig chemotaktisch

Tabelle 8: Eikosanoide und ihre Wirkungen

4.2.11.2 Effekte der Fettsäuren und deren Derivate auf die Zytokinproduktion und Zellfunktion

Studien zeigen, dass Fettsäuren eine Rolle in der Zytokinantwort, bei Entzündungsreaktionen und der spezifischen und unspezifischen Immunantwort spielen. Allgemein schwächen Ω -3-Fettsäuren Entzündungs- und Gefäßantworten aufgrund ihrer Wirkung auf die Zytokin- und Eikosanoidproduktion [26]. Es wurde

eine inverse Relation zwischen der Omega-3-Fettsäureaufnahme durch die Nahrung und der Produktion von Zytokinen beobachtet [35]. Eikosanoide der n-3- und n-6-Fettsäuren sind in der Lage, die Zytokinproduktion sowie die intrazellulären Signale zu verändern [26]. Beispielsweise besitzt PG E2 proinflammatorische Eigenschaften. Es führt zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP Spiegels und beugt einem Anstieg des intrazellulären Kalziums vor, was eine frühe Aktion einer T-Zellaktivierung darstellt. PG E2 unterdrückt die Lymphozytenproliferation sowie die Aktivität der natürlichen Killerzellen und inhibiert die Produktion von TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 und IFN γ , wodurch dieses Prostaglandin auch immunsuppressiv und antiinflammatorisch wirkt. Außerdem bewirkt PG E2 die IgE Produktion durch B-Lymphozyten [25]. Auch PG E1 inhibiert IL-2 wie die IL-2 Rezeptorproduktion und passt die Proteinkinase C (PKC) Aktivität an [26]. LT B4 reguliert die Produktion proinflammatorischer Cytokine und steigert die Bildung von IFN γ und IL-2 sowie die NK-Zellaktivität [25, 26]. Langkettige Fettsäuren arbeiten als Second-Messenger im Zytoplasma. Sie beeinflussen die PKC und Diacylglycerin (DAG), den Kalziumfluss und Wege, welche Einfluss auf die Bildung von Zytokinen und anderen zellulären Proteinen, die in Entzündungsprozessen, in der Zellentwicklung, im Zellwachstum und in der Differenzierung mitwirken, nehmen. Studien weisen darauf hin, dass ein Anstieg der Ω -3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, inflammatorischer Prozesse, in Autoimmunkrankheiten, Infektionen, Transplantabstoßung und renalen Erkrankungen hat [26]. Eine epidemiologische Studie bei Inuits, Japanern und Holländern zeigte eine niedrigere Inzidenz von kardiovaskulären und entzündlichen Erkrankungen aufgrund einer hohen Aufnahme von n-3-Fettsäuren durch die Nahrung [36]. In Laboratorien wurde eine Reduktion der O²-Radikale und von TNF- α , IL-1 β und IL-6 bei Makrophagen beobachtet [25]. Durch eine Kombination von GLA (10,5 % der zugeführten Fettsäuren), EPA (9,6 % der zugeführten Fettsäuren) und DHA (5,2 % der zugeführten Fettsäuren) wurde ein Absinken der MHC II Expression im Rattenmodell beschrieben. In einem Kilogramm Nahrung waren 50 Gramm Fettsäuren enthalten. Der Benefit der mehrfach ungesättigten Fettsäuren wurde zuerst in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis dokumentiert [34].

4.2.12 Omega-Fettsäuren speziell beim Trockenen Auge

Eine immunbasierte Entzündung ist Bestandteil vieler Augenoberflächensyndrome, darunter das Trockene Auge. Histopathologische Veränderungen der Tränendrüse aufgrund von Lymphozyteninfiltrationen führen zur Atrophie und Destruktion der Drüsenfunktion und sind mit chronischen, progressiv-inflammatorischen Prozessen assoziiert [37]. Patienten, die im Rahmen eines Trockenen Auges Entzündungen der Tränendrüsen, der Meibom-Drüsen sowie der Augenoberfläche aufweisen, haben eine ansteigende Konzentration von inflammatorischen Zytokinen im Tränenfilm [33]. Das Ansteigen von immunaktivierenden Markern wie HLA-DR, interzellulärem Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) und CD-40 in Bindehautzellen sowie die Infiltration der Bindehaut mit Entzündungszellen im Rahmen eines Trockenen Auges stellen einen Beweis für die begleitende subklinische Augenoberflächenentzündung dar [38]. Eine hohe HLA-DR Expression findet man bei Patienten mit moderatem oder schwerem Trockenen Auge auf den oberflächlichen Bindehautepithelzellen. HLA-DR wird bei chronischen Entzündungen überexprimiert und stimuliert die Produktion von Interferon- γ oder TNF- α in den Lymphozyten der Augenoberfläche und Tränendrüse [37]. Im Vergleich zu normalen Patienten zeigte eine Studie die Erhöhung entzündlicher Zytokine, inklusive IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α , im Bindehautepithel von Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca im Rahmen des Sjögren-Syndroms. Weiters stellte sich eine ansteigende Konzentration der Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9) dar. Parallel dazu wurde ein Absinken der Tränen-Clearance beobachtet. IL-1 ist ein wichtiger Mediator von Entzündung und Immunität. Die Formen IL-1 α und IL-1 β sind proinflammatorische, multifunktionelle Zytokine mit gleichen biologischen Effekten, die verschiedene Zelltypen und Organsysteme betreffen. IL-1 induziert die inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8, TNF- α und den Granulozyten-Makrophagen stimulierenden Faktor (GM-CSF) und stimuliert die Produktion der MMP-Enzyme im Epithel und in den Entzündungszellen. Das Zytokin IL-1Ra inhibiert durch kompetitive Bindung an den Typ 1 IL-1-Rezeptor die Aktivität der proinflammatorischen Formen und stellt so die antiinflammatorische Form dar. IL-1 α , IL-1 β und IL-1Ra kommen im humanen Hornhautepithel vor. In der Tränenflüssigkeit wurden IL-1 α und IL-1 β entdeckt. In der normalen Tränenflüssigkeit stellt die Vorstufe des IL-1 β , die minimal biologisch aktiv ist, die dominante Zytokinform dar. Die Konzentration des reifen IL-1 β steigt merkbar in der Tränenflüssigkeit von Patienten

mit Meibom-Drüsen-Dysfunktion und Sjögren-Syndrom [38]. Die Expression von Major histocompatibility complex class II Molekülen ermöglicht eine Autoimmunantwort. Die Apoptosemodulatoren des CD 95- und CD 40-Systems, die zur Rezeptorfamilie des TNF und des Nerve growth Factor (NGF) gehören, medieren die Apoptose. Bei Patienten mit Sicca-Syndrom zeigt sich eine Überexpression dieser [37]. Ein niedriger Serumspiegel essentieller Fettsäuren führt zu Tränendrüsenatrophie oder Dysfunktion und darauf folgende Tränenfilmveränderungen. Dies kann eine Folge der verminderten Produktion des PG E1 sein [39]. Durch die Nahrungsergänzung mit LA und GLA kommt es zu einem signifikanten Anstieg der PG E1 Konzentration im Tränenfilm von Patienten mit Tränenmangel [39, 40]. Dabei muss das Verhältnis der n-6- zu n-3-Fettsäuren 4:1 oder niedriger sein, da sonst die Umwandlung von DGLA zu AA nicht inhibiert wird [41]. PG E1 stellt einen potenten antiinflammatorischen Wirkstoff dar, der Superoxide, TNF- α , IL-1 β und IL-6 inhibiert. Eine Studie zeigt, dass eine Substitution von LA und GLA zu einer Verbesserung der typischen Symptome führt. Weiters verbesserte sich der Zustand der konjunktivalen Epithelzellen, überprüft durch eine Lissamingrünfärbung. Auch die Augenoberflächenentzündung verminderte sich, was durch eine Reduktion der HLA-DR Marker in den Konjunktivalzellen sichtbar wurde. Der Entzündungsmarker HLA-DR korreliert mit dem Schweregrad des Trockenen Auges [40]. Eine Studie mit Mäusen zeigte einen positiven Effekt bei der topischen Applikation von ALA in der Symptombehandlung sowie eine Veränderung der Entzündung auf zellulärer und molekularer Ebene. Durch ALA kann es zu einer Reduktion der kornealen und konjunktivalen Expression von IL-1 α und TNF- α kommen. IL-10, ein Produkt von Makrophagen und Lymphozyten, erwies sich in der Konjunktiva als 100fach gesteigert. Es inhibiert IL-1 und die TNF-Produktion der Makrophagen und die T-Zell Aktivierung durch eine reduzierte Expression der MHC Class II [41]. Essentielle Fettsäuren sind natürliche Modulatoren der Entzündungsaktivität und zeigen eine Wirkung im menschlichen Körper durch die Einnahme der Ω -3- und Ω -6-Fettsäuren im richtigen Verhältnis. Berichte weisen auf eine protektive Rolle der Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzung im Rahmen der Therapie des Trockenen Auges. Studien zeigen, dass ein höherer Konsum an n-3-Fettsäuren eine niedrigere Prävalenz des Trockenen Auges zur Folge hat [33].

4.2.12.1 Ω -3- und Ω -6-Fettsäuren bei der Photorefraktiven Keratektomie

Der Excimer Laser wird in der Korrektur der Fehlsichtigkeit angewandt. Bei der Photorefraktiven Keratektomie (PRK) sowie bei der Laser in situ Keratomileusis (LASIK) wird die Hornhautinnervation beeinträchtigt, was eine neurotrophe Epitheliopathie und Symptome des Trockenen Auges zur Folge haben kann. Ist die corneale Sensitivität vermindert, führt dies zu einem verminderten afferenten Input und zu einem Verlust des lakrimalen Reflexes, mit einer Tränenflüssigkeitsabnahme [42]. Bei der Homöostase des Augenoberflächensystems spielt die Hornhautsensibilität eine bedeutende Rolle. In Folge der Tränenverminderung werden die Bindehautepithelzellen zur Bildung der Zytokine IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α stimuliert, wodurch eine Apoptose der Keratinozyten induziert wird. Dazu tragen außerdem O₂-Radikale bei. Studien zeigen einen Anstieg der PG E1 Konzentration in Tränen durch eine orale Substitution von LA und GLA sowie eine Verbesserung der Augensymptome, eine höhere Tränenfluoreszein Clearance und eine Steigerung der Tränenproduktion bei Patienten nach PRK [43]. Der NGF fördert die Nervenregeneration und hat immunmodulierende Eigenschaften. Dieser Faktor wird von Keratozyten, Epithel- und Endothelzellen synthetisiert. Die Epithelzellen exprimieren NGF-Rezeptoren. Zu einer Steigerung des kornealen NGF kommt es nach Verletzungen. Eine Studie zeigte eine verstärkte Wirkung der Hornhautnervenregeneratoren bei NGF in Kombination mit der topischen Anwendung von DHA nach PRK oder LASIK. DHA potenzierte den Effekt von NGF bei der Reinnervation der Cornea [42].

4.2.13 Medikamenteninteraktionen

4.2.13.1 Cyclosporin A

Cyclosporin A verhindert die T-Zellaktivierung, unterbricht Entzündungsprozesse und unterdrückt die Produktion von Entzündungsmediatoren [2, 4]. Die zusätzliche Einnahme von EPA/DHA zu Cyclosporin reduziert Cyclosporin-induzierte Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hypertonie und Hypertriglyceridämie [28]. Diese dosislimitierenden Faktoren scheinen unter anderem mit Thromboxanen in

Verbindung zu stehen. Eine Verhinderung der TX A2 Produktion durch n-3-Fettsäuren reduzieren die Hypertension und die verminderte Nierenfunktion [31].

4.2.13.2 NSAID (Non steroidal antiinflammatory drugs)

NSAIDs wirken über eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) entzündungshemmend, schmerzlindernd und fiebersenkend [44]. EPA stellt einen natürlichen COX Inhibitor dar, der sowohl COX-I als auch COX-II aktiv hemmt. Im Unterschied zu NSAID wirkt diese Omega-3-Fettsäure cardioprotektiv und blutdrucksenkend [31]. EPA und DHA sowie GLA senken den therapeutischen Bedarf der Medikamente und vermindern die Nebenwirkungen [28, 31].

4.2.13.3 Corticoide

Cortison besitzt rasch wirksame, entzündungshemmende Eigenschaften. Bei längerer Anwendung kann es jedoch zu unerwünschten Wirkungen wie Wundheilungsstörungen und Augendrucksteigerung kommen [4]. Der therapeutische Bedarf sowie die Nebenwirkungen der Corticoide werden mit der Substitution von EPA, DHA oder GLA gesenkt [28].

4.2.13.4 Statine

Statine senken das Cholesterin durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase [44]. Durch EPA/DHA wird das therapeutische Wirkprofil der Statine gestärkt [28].

4.2.13.5 Warfarin, Acetylsalicylsäure (ASS)

Warfarin ist ein Vitamin-K-Antagonist und wird zur oralen Antikoagulation eingesetzt. Acetylsalicylsäure hemmt die Plättchenaggregation durch eine Blockade der thrombozytären COX-I [44]. Durch die gemeinsame Einnahme von Warfarin oder ASS mit Omega-3-Fettsäuren kann es zu einer Verlängerung der Blutungszeit und einer Verminderung der Thrombozytenaggregation kommen [28].

4.2.13.6 Phenothiazine

Phenothiazine stellen eine Substanzklasse der Neuroleptika dar und werden bei Schizophrenie eingesetzt [44]. Ω -6-Fettsäuren in Kombination mit Phenothiazinen können zum Auftreten epileptischer Anfälle führen [28].

4.2.13.7 Tamoxifen

Tamoxifen wird bei metastasierendem Mammakarzinom eingesetzt. Es blockt den östrogenen Proliferationsstimulus [44]. Kombiniert man GLA mit Tamoxifen kann dies die Responderrate und die tumordestructive Wirkung des Medikaments steigern [28].

4.2.13.8 Methotrexat (MTX)

Methotrexat ist ein Zytostatikum. Als Folsäure-Analogon hemmt MTX die Tetrahydrofolsäure-Synthese aus Folsäure. [44]. Die gastrointestinale Toxizität führt häufig zur Dosislimitierung bei MTX. In Tierversuchen konnten positive Erfolge bei einer Kombination mit Fischöl beobachtet werden [31].

4.2.14 Nebenwirkungen

Bei der Nahrungsergänzung mit Fischöl kommt es in ungefähr 15 % zu unerwünschten Effekten wie Aufstoßen mit Fischgeruch, Sodbrennen, Durchfall, Abneigung gegen den Geruch und Kopfschmerzen. Ernste unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [31]. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren kann zu einer verlängerten Blutungszeit führen. Aus diesem Grund sollte man bei der Dosierung von > 3 g/d regelmäßig Blutgerinnungskontrollen durchführen. Bei der Substitution von Omega-6-Fettsäuren kann es zu Übelkeit und Störungen des Gastrointestinaltrakts kommen [28].

4.2.15 Anwendungsempfehlung

In Tabelle 9 ist ein Stufenschema zur Behandlung des Trockenen Auges mit der Berücksichtigung der Omega-Fettsäuren dargestellt.

Stadium I (mild)
<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigvisköse Augentropfen, konserviert bei einer Tropffrequenz < 4 x täglich • Hyaluronsäure
Stadium IIa (leicht)
<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigvisköse Augentropfen, unkonserviert bei einer Tropffrequenz > 4 x täglich • Niedrigvisköse Zellulosederivate • Unkonservierte Hyaluronsäure • Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren
Stadium IIb (mittelschwer)
<ul style="list-style-type: none"> • Höhervisköse Zellulosederivate, unkonserviert bei einer Tropffrequenz > 4 x täglich • Hydrogele, konserviert bei einer Tropffrequenz < 4 x täglich • Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren
Stadium III (schwer)
<ul style="list-style-type: none"> • Hydrogele, unkonserviert • Eventuell kombiniert mit unkonserviertem Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol • Hyaluronsäure

Tabelle 9: Behandlungsschema beim Trockenen Auge

5 NUTRYMER-EYEDRATE: ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

Im Rahmen des Spezialbereichs für Benetzungstörungen der Ambulanz der Universitäts-Augenklinik, Medizinische Universität Graz, wurde von März bis Juni 2009, nach Genehmigung der lokalen Ethikkommission Nr. 20-269 ex 08/09, eine retrospektive Auswertung von subjektiven und objektiven Parametern beim Trockenen Auge vor und nach der Einnahme von ungesättigten Fettsäuren bei acht Patientinnen und acht Patienten im Alter von $60,6 \pm 15,1$ Jahren (von 30 bis 85 Jahren) durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca bei Meibom-Drüsen-Dysfunktion sowie zwei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, die eine Therapie mit Cyclosporin A (CsA) ablehnten und denen wir mit der Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels einen Benefit zukommen lassen wollten. Patienten mit topischer CsA-Therapie wurden nicht in die Anwendungsbeobachtung inkludiert. Die Einnahme von weiteren Medikamenten wurde dokumentiert, stellte jedoch kein Ausschlusskriterium dar. Vor der Kapseleinnahme wurde im Rahmen einer Routinekontrolle eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Außerdem wurde für die Anwendungsbeobachtung besonders auf die Tränenfilmaufreißzeit (BUT), den Schirmertest 1, die Färbung mit Lissamingrün und die Beurteilung der Hornhaut und der Lidkanten Wert gelegt. Den Patienten wurden zusätzlich zur bestehenden Sicca-Therapie ein bis vier Monatspackungen des Nahrungsergänzungsmittels Nutrymer-Eyedrate mitgegeben. Davon sollten täglich eine gelbe und eine blaue Kapsel eingenommen werden. Beim darauffolgenden Kontrolltermin, der durchwegs drei bis vier Monate nach dem letzten Termin angesetzt war, wurden die Patienten mit Hilfe des SANDE[®]-Fragebogens und des OSDI[®]-Fragebogens über ihr subjektives Empfinden vor und nach der Kapseleinnahme befragt. Für die Anwendungsbeobachtung wurde bei der Folgeuntersuchung, die wiederum im Rahmen einer Routinekontrolle stattfand, wieder auf die Tränenfilmaufreißzeit, den Schirmertest 1, die Lissamingrünfärbung, die Beurteilung der Hornhaut und der Lidkanten geachtet. Die augenärztlichen Untersuchungen wurden von Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter und Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Ingrid Boldin vorgenommen. Die Patientenbefragung mit Hilfe der Fragebögen wurde von Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter und Katharina Anna Königshofer durchgeführt. Die Patienten wurden über die Anwendungsbeobachtung aufgeklärt und waren mit der Auswertung ihrer Daten einverstanden.

5.1 NUTRYMER-EYEDRATE

Nutrymer-Eyedrate ist ein Nahrungsergänzungsmittel zum Einnehmen im Rahmen einer abwechslungsreichen und ausgewogenen Ernährung. Eyedrate stellt eine Zusammensetzung von Spurenelementen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren und Vitaminen dar. Diese Inhaltsstoffe sind wertvolle Nährstoffe für die Aufrechterhaltung der drei Schichten des Tränenfilms. Eyedrate enthält Fischknorpelextrakt und ein Konzentrat von Meerwasser, das reich an Spurenelementen und Polysacchariden ist. Der Übertritt dieser Stoffe in die Tränenflüssigkeit soll zu einer besseren Ernährung des Auges mit natürlichen Substanzen führen [1]. Folgende Inhaltsstoffe sind Bestandteil des Nahrungsergänzungsmittels.

Blaue Kapsel	Gelbe Kapsel
<ul style="list-style-type: none"> • Fischöl • L-Taurin • Retinolpalmitat (Vitamin A) • Trägerstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glycerolmonostearat ○ Kolloidales Siliciumdioxid ○ Phosphatidylcholin ○ Tocopherol 	<ul style="list-style-type: none"> • Fischknorpelhydrolysat • Konzentriertes und zerstäubtes, teilweise entsalztes Meerwasser • Zinksulfat • Pyridoxin (Vitamin B6) • Natriumselenit

Tabelle 10: Kapselinhaltsstoffe

Es wird die Einnahme von je einer blauen und einer gelben Kapsel täglich empfohlen. Die Mengenangaben in Tabelle 11 entsprechen dem Inhalt einer Tagesdosis [1].

Eicosapentaensäure (EPA)	123 mg
Docosahexaensäure (DHA)	82 mg
Chondroitinsulfat	70 mg
Glukosamin	24 mg
Taurin	40 mg
Vitamin B6	2 mg
Vitamin A	0,8 mg
Zink	15 mg
Selen	50 µg

Tabelle 11: Inhalt einer Tagesdosis

5.1.1 Inhaltsstoffe von Nutrymer-Eyedrate

5.1.1.1 Omega-3-Fettsäuren

Fischöl, von Fischen mit natürlich hohem Omega-3-Fettsäuregehalt, die aus kaltem Meeressgewässern stammen, beispielsweise Sardinen, Sardellen, Makrelen und Heringe, dient als Quelle für die mehrfach ungesättigten Fettsäuren. EPA und DHA ermöglichen die Bekämpfung von Entzündungssymptomen im Rahmen des Trockenen Auges [1]. Im Kapitel „4.2 Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren“ sind der Stoffwechsel und die Wirkung der n-3-Fettsäuren näher beschrieben.

5.1.1.2 Chondroitinsulfat

Die Bestandteile des Chondroitinsulfats sind Glukuronsäure oder Iduronsäure und N-Acetyl-Galaktosamin. Verschiedene Untergruppen sind das Ergebnis variabler Reste am Molekül. Chondroitinsulfat stellt eine wichtige Komponente in Knochen, Knorpel und vielen anderen Bindegeweben dar [21].

5.1.1.3 Glukosamin

Aminozucker, zu denen das Glukosamin zählt, sind ein Baustein der Heteroglykane der Zellmembran beziehungsweise der Glykokalix, der extrazellulären Matrix sowie der Immunabwehr [21].

5.1.1.4 Taurin

Taurin ist ein biogenes Amin, das mit der Nahrung aufgenommen werden kann oder endogen aus Methionin über Homocystein und Cystein unter Mitwirkung der Vitamine B6 und B12 sowie Folsäure hergestellt werden kann [21, 45]. Vor allem in der Leber wird Cystein zu Cysteamin decarboxyliert und anschließend an der SH-Gruppe oxidiert, wodurch Taurin entsteht. Im Rahmen der Biotransformation dient Taurin dazu, schlecht wasserlösliche Stoffe besser löslich zu machen, wodurch diese leichter ausscheidbar werden [21]. Taurin ist in der Linse wie in der Retina hoch konzentriert und hat eine Bedeutung in der Retinaentwicklung, in der Erhaltung der Integrität der Retina und der Sehschärfe [45]. Außerdem wirkt Taurin in der Entgiftung des Auges und trägt zur Stabilisierung des Tränenfilms bei [1].

5.1.1.5 Vitamin B6

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin sind die drei wichtigsten Formen verschiedener Moleküle, die unter dem Sammelbegriff Vitamin B6 zusammengefasst werden und dieselbe Vitaminwirkung aufweisen. Das Vitamin B6 ist wasserlöslich und stellt das wichtigste Coenzym des Aminosäurestoffwechsels dar. Das Pyridoxalphosphat (PALP) stellt die biologisch aktive Form dar und ist der 5'-Phosphorsäureester des Pyridoxals. In der Leber werden alle drei Formen durch eine Pyridoxal-Kinase phosphoryliert. Durch eine Oxidase wird schließlich PALP gebildet. Die Vitamin B6 Aufnahme erfolgt passiv im gesamten Dünndarm [21]. Das in Fleisch, Geflügel, Früchten, Nüssen, Gemüse und Getreide enthaltene Vitamin wirkt bei neurologischen Störungen und Hautveränderungen [46]. In Eyedrate dient es mit dem Vitamin A zur Bildung der Schleimschicht und spielt bei der Entzündungsbehandlung eine Rolle [1].

5.1.1.6 Vitamin A

Retinol, Retinal und Retinylester sind die drei wichtigsten Substanzen, die in ihrer biologischen Aktivität dem Vitamin A zugeordnet werden. Der Metabolit Retinsäure wird den Retinoiden zugeordnet. β -Carotin, eine Vorstufe des Vitamin A, ist ein Vertreter aus der Gruppe der Carotinoide. Allgemein handelt es sich bei den Verbindungen um Isoprenoide. Grundsätzlich ist eine Umwandlung der einzelnen Metabolite untereinander in unseren Zellen möglich. Eine Ausnahme stellt die Retinsäure dar, da die Oxidation des Retinals irreversibel ist. Retinsäure und Retinal sind die aktiven Metaboliten des Vitamins. Die Retinsäure zeigt eine wichtige Wirkung auf das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zellen. Vor allem Epithelzellen profitieren von diesem Retinoid. Über einen intrazellulären Rezeptor kann Retinsäure als aktivierter Transkriptionsfaktor die Genexpression bestimmter Gene aktivieren oder reprimieren, darunter Protoonkogene, die in das Zellwachstum involviert sind. Auch Gene für die Expressionssteigerung von Zell-Zell-Interaktionen sowie Zytokine, die vor allem auf die Zellen des Immunsystems wachstumsfördernd wirken, werden induziert. Retinsäure spielt außerdem in der Embryonalentwicklung und in der Tumorbehandlung eine bedeutende Rolle. Retinal kann durch Oxidation aus Retinol entstehen und ist für den Sehvorgang entscheidend. Als Lichtsensor ist Retinal sowohl in Stäbchen als auch in Zapfen enthalten. Retinol stellt die Haupttransportform im Körper dar und ist ein Zwischenprodukt vieler Umwandlungen im Vitamin A-Stoffwechsel. Retinylester ist die wichtigste intrazelluläre Speicherform und wird durch tierische Nahrungsmittel aufgenommen. Das Provitamin β -Carotin kommt in Pflanzen vor und wird bei Bedarf im Darm und in der Leber durch das Enzym Dioxygenase in zwei Moleküle Retinal aufgespalten [21] Das Vitamin A ist vor allem in Leber, Eier, Milch und Butter enthalten. β -Carotin findet man vor allem in gelbem oder orangem Gemüse sowie in Spinat [46].

5.1.1.7 Zink

Zink ist ein Antioxidans und das häufigste Spurenelement im Auge. In sehr hohen Konzentrationen ist es im retinalen Pigmentepithel vorhanden [45]. Das Spurenelement ist ein Bestandteil des aktiven Zentrums vieler Enzyme [21, 24]. Es stellt das wichtigste zentrale Spurenelement in den antioxidativen Enzymen

Superoxiddismutase und Katalase dar, welche sich mit zunehmendem Alter und vor allem bei altersabhängiger Makuladegeneration reduzieren. Ein Mangel an Zink kann zu einer Verschlechterung der Dunkelanpassung und zu Nachtblindheit führen [45]. Zink ist außerdem essentiell für die Insulinspeicherung in den Granula der B-Zellen des Pankreas [21, 24]. Bei Diabetikern ist eine verstärkte renale Elimination von Zink auffällig. Daher könnte ein Zinkmangel bei der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen [45]. Außerdem hat Zink eine wichtige Bedeutung für die Wirkung der lipophilen Hormone an der DNA [21, 24].

5.1.1.8 Selen

Das Spurenelement Selen wirkt bei der Bildung der Aminosäure Selenocystein mit, die in den Enzymen Thyroxin-5'-Dejodase und Glutathionperoxidase vorkommt [24]. Die Glutathionperoxidase ist ein wichtiger Faktor im Peroxidabbau und hilft somit bei der Bewältigung des oxidativen Stresses mit, wodurch die Augengewebe, besonders die Linse und das Retinapigmentepithel, geschützt sind [24, 45].

5.2 VERWENDETE DIAGNOSTISCHE METHODEN

Die Allgemeinanamnese diente zum Informationsgewinn über andere Erkrankungen, mit speziellem Augenmerk auf das Risiko eines Sicca-Syndroms, Allergien und etwaige Medikamente. Weiters wurde Auskunft über akute und zurückliegende Augenerkrankungen eingeholt. Die Patienten wurden zur Erstmanifestation und Erstdiagnose des Trockenen Auges sowie zur bisherigen und aktuellen Sicca-Therapie befragt.

Der Ocular Surface Disease Index[®] wird in drei Unterkategorien eingeteilt, welche die Sehkraft, Augensymptome und Umweltfaktoren betreffen. Der OSDI[®], der insgesamt 12 Fragen enthält, ist eine Hilfestellung für die rasche Abschätzung über Augenirritationen im Rahmen des Trockenen Auges und deren Einfluss auf die Sehkraft. Eine Skala von 0 bis 4 wird zur Einstufung der 12 zu beurteilenden Begriffe verwendet. Null steht für „nie Beschwerden“ und Vier für „immer Beschwerden“. Nach dem Addieren der 12 Werte ergibt sich der totale OSDI[®]-Score aus folgender Formel: $OSDI^{\circledast} = [(Punkte\ aller\ Fragen) \times 25] / (Anzahl\ der\ beantworteten\ Fragen)$. Je höher

das Ergebnis, eine Zahl zwischen 0 und 100, ist, desto stärker ist die Beeinträchtigung [16]. Die Patienten wurden bei der Untersuchung nach der Kapsleinnahme mit Hilfe des OSDI[®]-Fragebogens zu ihren subjektiven Empfindungen und Einschränkungen vor und nach der Einnahme von Nutrymer-Eyedrate befragt.

Der SANDE[®]-Fragebogen bedient sich der Methode der Visuellen Analogischen Skala (VAS), die normalerweise zur Abschätzung von akuten und chronischen Schmerzen benutzt wird. Hier dient sie der Quantifizierung der Häufigkeit und des Schweregrades der Symptome von Patienten, die an einem Sicca-Syndrom leiden. Bei Version 1 wird der Patient gebeten, eine Markierung auf jener Stelle der 100 mm langen Linie zu machen, die der Fragestellung entsprechend sein aktuelles Empfinden darstellt. Um den Patienten die persönliche Einschätzung zu erleichtern, wurde die Linie am linken Ende mit „selten“ beziehungsweise „sehr schwach“ und am rechten Ende mit „immer“ beziehungsweise „sehr stark“ beschriftet. Bei jeder folgenden Kontrolluntersuchung wird zusätzlich eine zweite Version des Fragebogens verwendet, der den Unterschied der Symptome zum vorhergehenden Arztbesuch aufzeigen soll. In der Mitte jeder VAS wurde ein Kreuz eingefügt, welches die Häufigkeit und den Schweregrad der letzten Einschätzung darstellen soll. Der Patient vermerkt nun Veränderungen der Beschwerden im Vergleich zur vorangegangenen Kontrolluntersuchung. Für die Auswertung wird bei Version 1 von der linken Seite der Linie bis zur Markierung des Patienten gemessen. Das Ergebnis wird in Millimeter angegeben. Bei der zweiten Version wird die Distanz zwischen dem mittig gelegenen Kreuz und der Markierung des Patienten gemessen. Eine links gelegene Markierung führt zu einem negativen Wert, eine rechts gelegene Markierung zu einem positiven Wert. Durch Multiplikation der Häufigkeit und des Schweregrades mit anschließendem ziehen der Quadratwurzel aus dem Ergebnis wird ein globaler Score errechnet, dessen Wert der originalen Skala entspricht. Dieser Score wird bei jeder Follow-up-Visite berechnet [17].

Die Tränenfilmaufreißzeit, auch Fluoreszein-Break Up Time (F-BUT) genannt, bestimmt die Zeit vom Öffnen der Lider bis zum Aufreißen des Tränenfilms. Eine Anfärbung mit dem Farbstoff Fluoreszein ermöglicht, mit Hilfe eines Cobalt-Blau Filters, die Beurteilung an der Spaltlampe. Nach einmaligem Blinzeln wird der Patient

gebeten, mit offenem Auge geradeaus zu sehen. An jedem Auge wird die Zeit bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms drei Mal gestoppt. Aus den Werten wird der Mittelwert errechnet. Blinzelt der Patient vor dem Aufreißen des Tränenfilms, gilt dies als Ende der Messung. Ein Mittelwert von mehr als zehn Sekunden gilt als normal [4].

Die Fluoreszeinfärbung zeigt Störungen der epithelialen Barrierefunktion und wird zur Diagnosesicherung einer Hornhautoberflächenerkrankung angewendet [2]. Die mit Fluoreszein angefärbte Augenoberfläche wird an der Spaltlampe mittels eines Kobaltfilters beurteilt. Weist das Epithel Brüche in seiner Kontinuität auf, färbt der Farbstoff die Intrazellularräume an. Personen mit gesundem Auge weisen allenfalls feine punktförmige Anfärbbarkeiten auf, deren Anzahl sich im Laufe des Alters vergrößert. In pathologischen Fällen findet man eine vermehrte Anfärbbarkeit der Hornhaut [3]. Zur Beurteilung der Anfärbbarkeit wurde im Rahmen der Untersuchung die Hornhaut in drei horizontale Abschnitte geteilt und mit den Werten 0, ohne Befund, bis 3, gesamte Hornhaut gestippt, beurteilt. Für die Auswertung wurde ein Durchschnittswert der Ergebnisse beider Augen ermittelt.

Um das Tränenvolumen mittels Schirmertest zu messen, wird ein standardisierter Filterpapierstreifen (5 x 35 mm, Clement Clarke International Ltd, London, UK) am äußeren Augenwinkel des unteren Augenlides eingehängt [3, 4, 12]. Durch die Länge der befeuchteten Strecke des Filterpapiers nach fünf Minuten können Rückschlüsse auf die Sekretionsleistung der Tränendrüsen gezogen werden [2, 4]. Während des Tests, der an beiden Augen gleichzeitig durchgeführt wird, sollte der Patient die Augen geschlossen halten. Nach dem Entfernen der Papierstreifen werden diese auf eine Millimeterskala gelegt, um den Wert abzumessen [3]. Als Normwert gelten mehr als 10 mm nach Ablauf der fünf Minuten [4]. Der Schirmertest wurde bei den Routineuntersuchungen der Patienten der Anwendungsbeobachtung von Nutrymer-Eyedrate ohne Lokalanästhesie durchgeführt.

Für die Vitalfärbung mit Lissamingrün wird der Farbstoff mit einem farbstoffgetränkten Papierstreifen auf die Augenoberfläche aufgebracht. Nach kurzer Einwirkzeit und mehrmaligem Blinzeln des Patienten wird die Augenoberfläche mit der Spaltlampe untersucht [4]. Durch Lissamingrün werden abgestorbene,

degenerierte und abgeschilferte Epithelzellen sowie Schleim angefärbt und so unter normalen Bedingungen oft nicht sichtbare Veränderungen erkennbar gemacht [3, 4]. Der Farbkontrast gegenüber Blutgefäßen und Blutungen ist deutlich [3]. Zur Beurteilung wird die Augenoberfläche nach Van Bijsterveld in drei Regionen eingeteilt, die der nasalen Bindehaut, der Hornhaut und der temporalen Bindehaut entsprechen. Die Bewertung der einzelnen Bereiche erfolgt getrennt und je nach Grad der Anfärbung mit 0 bis 3 Punkten, sodass jedes Auge maximal 9 Punkte erzielen kann [4, 47]. Folgende Tabelle zeigt das Grading der kornealen und konjunktivalen Anfärbbarkeit mit Lissamingrün. Für die Auswertung wurde ein Durchschnittswert der Ergebnisse beider Augen ermittelt.

0 Punkte	Keine Anfärbung
1 Punkt	Einzelne, zählbare punktförmige Anfärbungen
2 Punkte	Nicht mehr zählbare punktförmige Anfärbungen
3 Punkte	Konfluierende Anfärbung

Tabelle 12: Grading der kornealen und konjunktivalen Anfärbbarkeit mit Lissamingrün

Zirka 30 bis 40 Meibom-Drüsen des Oberlides und zirka 20 bis 40 Meibom-Drüsen des Unterlides, deren Öffnungen an den hinteren Lidkanten liegen, bilden die wasserunlösliche Lipidschicht [2, 4, 48]. Eine heterogene Zusammensetzung von Lipidklassen bildet eine durchgehende, die gesamte Augenoberfläche überziehende, Schicht, die oberflächlich schwimmt und das rasche Verdunsten der Tränenflüssigkeit verhindert [2, 4]. Die Hautbeschaffenheit der Augenlider und auch ihrer Umgebung können Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der Augenoberfläche geben [2].

Bei der Untersuchung wurde auf Verkrustungen oder Entzündungen der Wimpernbasis sowie Fehlstellung und Verlust der Wimpern, auch Rötung, Verdickung und Unregelmäßigkeiten der vorderen Lidkanten geachtet. Auch die Konsistenz und Exprimierbarkeit des Meibomsekrets wurde mit Hilfe eines Wattestäbchens, mit dem ein Druck auf die evertierte Lidkante ausgeübt wurde, überprüft und nach folgendem Grading beurteilt.

Grad 0	Alle Drüsenöffnungen sind exprimierbar
Grad 1	1-2 Drüsenöffnungen sind verstopft
Grad 2	3-4 Drüsenöffnungen sind verstopft
Grad 3	Die Hälfte der Drüsenöffnungen ist verstopft
Grad 4	Mehr als die Hälfte der Drüsenöffnungen ist verstopft

Tabelle 13: Grading der Exprimierbarkeit der Meibom-Drüsenöffnungen

Das primäre Sjögren-Syndrom ist durch ein Sicca-Syndrom und Xerostomie bei Vorliegen von Antikörpern, nachweislich verringerter Speichelsekretion und einem positiven Biopsieergebnis der kleinen Speicheldrüsen charakterisiert [2, 12].

5.3 STATISTIK

Der statistische Vergleich vor und nach der Nutrymer-Eyedrate-Kapseleinnahme wurde mit dem Wilcoxon Signed Ranks Test durchgeführt.

5.4 ERGEBNISSE

	Vor Eyedrate	Nach Eyedrate	P-Wert
OSDI (Punkte)	54,3 ± 16,4	39,4 ± 19,4	0,002
SANDE Häufigkeit	69,8 ± 24,4	47,9 ± 22,8	0,001
SANDE Schweregrad	67,4 ± 22,5	52,5 ± 24,7	0,003
BUT beide Augen (sec)	3,8 ± 1,9	4,0 ± 2,6	0,8
Schirmer beide Augen (mm)	11,9 ± 12,6	12,5 ± 9,0	0,6
Lissamingrün BA (Punkte)	2,3 ± 1,1	1,6 ± 1,3	0,03
Hornhaut BA (Punkte)	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,4	0,3
Lidrand BA (Punkte)	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,3	0,7

Tabelle 14: Untersuchungsergebnisse

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde als nicht signifikant angesehen, wenn $p > 0,05$ wurde. $P \leq 0,05$ wurde als signifikant und $p \leq 0,01$ als hochsignifikant gewertet.

Sowohl der Wert des OSDI[®]-Fragebogens ($p = 0,002$) als auch die Häufigkeit ($p = 0,001$) und der Schweregrad ($p = 0,003$) des SANDE[®]-Fragebogens haben sich beim Vergleich von vor und nach der Nutrymer-Eyedrate-Kapseleinnahme hochsignifikant verbessert. Die SANDE[®]-Follow-up Häufigkeit besserte sich um $43,3 \pm 31,2 \%$, der SANDE[®]-Follow-up Schweregrad um $31,4 \pm 31,2 \%$.

Auch bei der Lissamingrünfärbung zeigt sich eine signifikante Verbesserung ($p = 0,03$).

Nicht signifikant verändert waren die BUT ($p = 0,8$), der Schirmertest ($p = 0,6$), die Hornhaut ($p = 0,3$) sowie die Lidränder ($p = 0,7$).

5.4.1 Verbesserung der subjektiven Empfindungen und Einschränkungen

Von 16 Patienten klagten 11 über lichtempfindliche Augen vor der Kapseleinnahme, davon zeigte sich bei 3 Personen (27,2 % der Betroffenen) eine Verbesserung. Ein sandiges Gefühl bemerkten vorher 15 Patienten, von denen 9 (60 % der Betroffenen) eine Symptomverbesserung verspürten. Eine Besserung von schmerzenden, wunden Augen zeigte sich bei 6 (54,5 % der Betroffenen) von 11 Patienten. 4 (40 % der Betroffenen) von 10 Patienten, die über verschwommenes Sehen vor der Kapseleinnahme klagten, erfreuten sich über eine Verbesserung. Eine schwache Sehleistung durch das Trockene Auge zeigte sich bei 10 der 16 Patienten. Davon spürten 6 (60 % der Betroffenen) eine Besserung. Beim Lesen fühlten sich 13 Personen eingeschränkt. Bei 8 Patienten (61,5 % der Betroffenen) verbesserten sich die Symptome. Bei einem (20 % der Betroffenen) von fünf beim Fahren bei Nacht beeinträchtigten Patienten zeigte sich eine Verbesserung. 3 (33,3 % der Betroffenen) von 9 bei der Benutzung eines Computers oder eines Bankomats eingeschränkten Patienten zeigte sich eine Besserung. Eine Verbesserung beim Fernsehen erwies sich bei 6 (46,15 % der Betroffenen) von 13 hierbei eingeschränkten Patienten. 13 Personen hatten vor der Kapseleinnahme ein unangenehmes Gefühl bei windiger Umgebung, das sich bei 4 (30,8 % der Betroffenen) verbesserte. Ein unangenehmes Gefühl bei sehr trockenen Orten mit niedriger Luftfeuchtigkeit hatten 9 der 16 Patienten. Bei 4 (44,4 % der Betroffenen) Personen verbesserte sich die

Problematik. 9 Patienten beklagten ein unangenehmes Gefühl in klimatisierter Umgebung. 3 (33,3 % der Betroffenen) von ihnen zeigten eine Besserung.

5.5 DISKUSSION

Die Kernfrage meiner Diplomarbeit befasst sich mit der Feststellung eines Unterschiedes von subjektiven und objektiven Parametern vor und nach der Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels Nutrymer-Eyedrate bei Patienten mit Sicca-Syndrom.

Die retrospektive Auswertung des OSDI[®]-Fragebogens und des SANDE[®]-Fragebogens zur Erfassung der subjektiven Einschätzung der Patienten zeigte eine hochsignifikante Verbesserung nach der Kapseleinnahme. Bei den SANDE[®]-Follow-up-Daten zeigt sich die Verbesserung mit $43,3 \pm 31,2$ % bei der Häufigkeit und mit $31,4 \pm 31,2$ % beim Schweregrad noch deutlicher.

Bei den objektiven Parametern stellte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt bei der Lissamingrünfärbung dar. Nicht signifikant verändert waren die Tränenfilmaufreißzeit, der Schirmertest, die Hornhaut und die Lidkanten.

Bei der Auswertung der Literatur zeigte sich eine schwere Vergleichbarkeit der Studien, da sich viele dieser mit dem Effekt der Nahrungsergänzung oder der topischen Therapie mit Omega-6-Fettsäuren oder mit einer Kombination aus n-6- und n-3-Fettsäuren und nicht mit Omega-3-Fettsäuren alleine beschäftigten. Darüber hinaus arbeiteten sie auch mit einem differenten Patientengut.

Der Referenzwert für den Bedarf an Ω -3-Fettsäuren liegt allgemein bei einem Schätzwert von 0,5 % der Gesamtenergiezufuhr [6]. Bei Gesunden wird die Zufuhr von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) von insgesamt 0,5 bis 1,0 g pro Tag empfohlen. Bei Augenerkrankungen sollten täglich 1,0 g bis 3,0 g davon oral eingenommen werden [28]. Studien zeigen, dass 2,7 g oder mehr Omega-3-Fettsäuren täglich erforderlich sind, um eine antiinflammatorische Dosis zu erzielen [31].

Die Patienten in unserer Anwendungsbeobachtung erhielten mit der Einnahme einer gelben und einer blauen Kapsel pro Tag 123 mg EPA und 82 mg DHA, was in Summe mit 205 mg eine deutlich geringere Tagesdosis als die Empfohlene darstellt. Dennoch zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven Parameter sowie der Lissamingrünfärbung.

Auf die tägliche Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren durch die Nahrung wurde in der Anwendungsbeobachtung keine Rücksicht genommen. Die Patienten nahmen die Nahrungsergänzung zusätzlich zu ihrer laufenden lokalen Sicca-Therapie ein.

Studien zeigen ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der nordeuropäischen Ernährung von 15-18:1 [32]. Die Referenzwerte für die täglich empfohlene Zufuhr von n-6-Fettsäuren und n-3-Fettsäuren stehen im Verhältnis 5:1 [6]. Ist das Verhältnis zwischen n-6- und n-3-Fettsäuren ungefähr 4:1 oder geringer, so kommt es zu einer konkurrierenden Unterdrückung der Umwandlung von Dihomo- γ -Linolensäure zu Arachidonsäure und damit zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion [33]. Die empfohlene Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren bei Augenerkrankungen pro Tag von 1,0 g bis 3,0 g sowie das deutlich erhöhte Verhältnis an Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der nordeuropäischen Ernährung verglichen mit der durch Nutrymer-Eyedrate eingenommenen Dosis, die in unserer Anwendungsbeobachtung positive Ergebnisse aufweist, zeigen auffällige Mengenunterschiede. Eine zusätzliche bedeutende positive Wirkung durch die weiteren Inhaltsstoffe von Nutrymer-Eyedrate, zum Beispiel Taurin, kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend zeigte die Auswertung der Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren eine Verbesserung der Symptomatik und der Augenoberfläche des Trockenen Auges bei Patienten mit Meibom-Drüsen-Dysfunktion und primärem Sjögren-Syndrom und stellt daher eine ergänzende Therapieoption zur regulären Sicca-Therapie dar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Nutrymer Eyedrate. Quimper; Ophtalys
2. Brewitt H, Zierhut M. Trockenes Auge – Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH; 2001.
3. Marquardt R, Lemp MA. Das trockene Auge in Klinik und Praxis. Berlin: Springer-Verlag; 1991.
4. Wedrich A, Schmut O, Rabensteiner D. Trockenes Auge – Alles zum Sicca-Syndrom. Wien: Verlagshaus der Ärzte; 2009.
5. Kaercher T. Der Einfluss von Omega-Fettsäuren in der Modulation der Augenoberfläche und der Tränenfilmdysfunktion. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Alfdörf: Umschau Braus GmbH; 2000.
7. Schmetterer L. Omega-3-Fettsäuren – Protektive Wirkung bei AMD und Möglichkeiten der Supplementation. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.
8. Dauber W, Spitzer G. Feneis' Bild-Lexikon der Anatomie – Über 8000 anatomische Fachbegriffe – über 800 Abbildungen. Appl, Wemding: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
9. Kahle W, Frotscher M. Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden – 3 Nervensystem und Sinnesorgane. Appl, Wemding: Georg Thieme Verlag; 2005.
10. Fanghändel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer-Anatomie des Menschen. Passau: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2003.
11. Klink R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. Donauwörth: Georg Thieme Verlag; 2003.
12. Dews Report. The Ocular Surface. 2007; 5(2).
13. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J. 1995;21:221-232.
14. Asbell P, Lemp M. Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
15. Schwestermann N. Stellenwert der Omega-Fettsäuren bei AMD und Trockenem Auge. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

16. Schiffmann RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalm.* 2000;118:615-621.
17. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *The Ocular Surface.* 2007;5(1):50-57.
18. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lidkantenparallele conjunctivale Falten (LIPCOF) und trockenes Auge – ein diagnostisches Hilfsmittel für den Kontaktologen. *Contactologia.* 1995; 17:104-117.
19. Guillon JP. Use of the Tearscope Plus and Attachments in the Routine Examination of the marginal dry Eye contact lens patient. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2.* 1998; 859-867.
20. Doane MG. An Instrument for In Vivo Tear Film Interferometry. *Optometry and Vision Science.* 1989; 66(6):383-388.
21. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen – Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* Wemding: Georg Thieme Verlag; 2005.
22. Horwath J, Ettinger K, Bachernegg M, Bodner E, Schmut O. Ocular Ferning Test- Effect of Temperature and Humidity on Tear Ferning Patterns. *Ophthalmologica.* 2001; 215:102-107.
23. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:706-14.
24. Löffler G. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie.* Trento: Springer Medizin Verlag; 2005.
25. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2002;56(3):14-19.
26. Alexander JW. Immunonutrition: The Role of ω -3 Fatty Acids. *Nutrition.* 1998; 14:627-633.
27. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56:365-379.
28. Gröber U. *Mikronährstoffe-Beratungsempfehlungen für die Praxis.* Donauwörth: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006.
29. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual Dietary Intake of n-3 and n-6 Fatty Acids in Relation to Inflammatory Markers Among US Men and Women. *Circulation.* 2003; 108:155-160.

30. Barham JB, Edens MB, Fonten AN, Johnson MM, Easter L, Chilton FH. Addition of Eicosapentaenoic Acid to γ -linolenic Acid – Supplemented Diets Prevents Serum Arachidonic Acid Accumulation in Humans. *J Nutr.* 2000; 130:1925-1931.
31. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Research & Therapy.* 2006; 8:202-210.
32. Pinna A, Piccinini P, Carta F. Effect of oral linoleic and gamma-linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2007; 26(3):260-4.
33. Miljanovic B, Trivedi KA, Reza Dana M, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:887-93.
34. Viau S, Maire MA, Pasquis B, Grégoire S, Acar N, Bron AM, Bretillon L, Creuzot-Garcher CP, Joffre C. Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247:1039-1050.
35. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:343-348.
36. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JWM, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, Schaefer EJ, Wolff SM, Dinarello CA. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *The New England Journal of Medicine.* 1989; 320(5):265-271.
37. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint JM, Goguel A, Baudouin C. Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in Conjunctival Epithelial Cells of Patients with Dry Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(6):1356-1363.
38. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and Anti-inflammatory Forms of Interleukin-1 in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Dry-Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(10):2283-2292.
39. Aragona P, Giuffrida S, Bucolo C, Cro M, Spinella S, Ferreri F, Ferreri G. Tear PGE1 Levels in Dry Eye Patients After Treatment with Essential Fatty Acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(4):259.
40. Barabino S, Rolando M, Camicione P, Ravera G, Zanardi S, Giuffrida S, Calabria G. Systemic Linoleic and γ -linolenic Acid Therapy in Dry Eye Syndrome With an Inflammatory Component. *Cornea.* 2003; 22(2):97-101.

41. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids for Treatment of Dry Eye. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(2):219-225.
42. Esquenazi S, Bazan HEP, Bui V, He J, Kim DB, Bazan NG. Topical Combination of NGF and DHA Increases Rabbit Corneal Nerve Regeneration after Photorefractive Keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(9):3121-3127.
43. Macri A, Giuffrida S, Amico V, Lester M, Traverso CE. Effect of linoleic acid and γ -linolenic acid on tear production, tear clearance and on the ocular surface after photorefractive keratectomy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003; 241:561-566.
44. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. Wemding: Georg Thieme Verlag; 2004.
45. Dietl H, Arend O. Die Bedeutung von Mikronährstoffen bei seniler Katarakt, altersabhängiger Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie. Köthen/Anhalt: Forum Medizin Verlagsgesellschaft; 1999
46. Glagau K. Länger gesünder leben-Wissenswertes über die Orthomolekulare Medizin. Köln: Ralf Reglin Verlag Köln; 1995.
47. Van Bijsterveld OP. Diagnostic Tests in the Sicca Syndrome. *Archives of Ophthalmology.* 1969; 82:10-14.
48. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian Gland Disease. Classification and Grading of Lid Changes. *Eye.* 1991; 5:395-411.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Stufenschema des Trockenen Auges

- Brewitt H, Zierhut M. Trockenes Auge – Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH; 2001
- Kaercher T. Der Einfluss von Omega-Fettsäuren in der Modulation der Augenoberfläche und der Tränenfilmdysfunktion. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

Tabelle 2: Gradeinteilung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten

- Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lidkantenparallele conjunctivale Falten (LIPCOF) und trockenes Auge – ein diagnostisches Hilfsmittel für den Kontaktologen. Contactologia. 1995; 17:104-117.

Tabelle 3: Rolando-System

- Brewitt H, Zierhut M. Trockenes Auge – Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH; 2001

Tabelle 4: Einige wichtige langkettige Fettsäuren

- Alexander JW. Immunonutrition: The Role of ω -3 Fatty Acids. Nutrition. 1998;14:627-633.
- Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. European Journal of Clinical Nutrition. 2002;56(3):14-19.

Tabelle 5: 1 g EPA/DHA sind enthalten in ...!

- Schwestermann N. Stellenwert der Omega-Fettsäuren bei AMD und Trockenem Auge. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

Tabelle 6: Normbereiche der Fettsäuren im Serum

- Gröber U. Mikronährstoffe-Beratungsempfehlungen für die Praxis. Donauwörth: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006.

Tabelle 7: Das Verhältnis von Ω -6: Ω -3 Fettsäuren

- Schwestermann N. Stellenwert der Omega-Fettsäuren bei AMD und Trockenem Auge. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

Tabelle 8: Eikosanoide und ihre Wirkungen

- Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen – Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Wemding: Georg Thieme Verlag; 2005.

- Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56(3):14-19.
- Gröber U. Mikronährstoffe-Beratungsempfehlungen für die Praxis. Donauwörth: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006.
- Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56:365-379.
- Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8:202-210.
- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:343-348.

Tabelle 9: Behandlungsschema beim Trockenen Auge

- Brewitt H, Zierhut M. *Trockenes Auge – Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. Heidelberg: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH; 2001
- Kaercher T. *Der Einfluss von Omega-Fettsäuren in der Modulation der Augenoberfläche und der Tränenfilmdysfunktion*. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

Tabelle 10: Kapselinhaltsstoffe

- Nutrymer Eyedrate. Quimper; Ophtalys

Tabelle 11: Inhalt einer Tagesdosis

- Nutrymer Eyedrate. Quimper; Ophtalys

Tabelle 12: Grading der kornealen und konjunktivalen Anfärbbarkeit mit Lissamingrün

- Bachler M. *Augenoberfläche, Hornhautsensibilität, Tränenfunktion und Blinkrate bei idiopathischem Parkinson-Syndrom*. 2007.
- Haller-Schober EM, Schwantzer G, Berghold A, Fischl M, Theisl A, Horwath-Winter J. Evaluating an impressions cytology grading system (IC score) in patients with dry eye syndrome. *Eye*. 2006; 20:927-933.

Tabelle 13: Grading der Exprimierbarkeit der Meibom-Drüsenöffnungen

- Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian Gland Disease. Classification and Grading of Lid Changes. *Eye*. 1991; 5:395-411.

Tabelle 14: Untersuchungsergebnisse

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Omega-3-Fettsäuresynthese

- Kaercher T. Der Einfluss von Omega-Fettsäuren in der Modulation der Augenoberfläche und der Tränenfilmdysfunktion. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

Abbildung 2: Omega-6-Fettsäuresynthese

- Kaercher T. Der Einfluss von Omega-Fettsäuren in der Modulation der Augenoberfläche und der Tränenfilmdysfunktion. Wien: Bausch & Lomb GmbH; 2008.

ANHANG

OSDI[®]

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])¹ – Translated to German

Stellen Sie Ihrem Patienten die folgenden 12 Fragen und markieren Sie die Zahl, die der Antwort am Nächsten kommt. Füllen Sie dann die Felder A, B, C, D, und E wie beschrieben aus.

HATTEN SIE LETZTE WOCHE FOLGENDE BESCHWERDEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie
1. Lichtempfindliche Augen?	4	3	2	1	0
2. Sandiges Gefühl in den Augen?	4	3	2	1	0
3. Schmerzende, wunde Augen?	4	3	2	1	0
4. Verschwommenes Sehen?	4	3	2	1	0
5. Schwache Sehleistung?	4	3	2	1	0

Summe der Punkte aus den Antworten 1 bis 5 (A)

HATTEN SIE LETZTE WOCHE PROBLEME MIT IHREN AUGEN, DIE SIE BEI FOLGENDEN TÄTIGKEITEN EINGESCHRÄNKT HABEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie	
6. Lesen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
7. Fahren bei Nacht?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
8. Benutzung eines Computers oder eines Bankomaten?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
9. Fernsehen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort

Summe der Punkte aus den Antworten 6 bis 9 (B)

HATTEN SIE LETZTE WOCHE IN FOLGENDEN UMGEBUNGEN EIN UNANGENEHMES GEFÜHL AN DEN AUGEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie	
10. Windige Umgebungen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
11. sehr trockene Orte mit niedriger Luftfeuchtigkeit?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
12. Klimatisierte Umgebungen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort

Summe der Punkte aus den Antworten 10 bis 12 (C)

Summe der Punkte aus Feld A,B und C (Punkte aller Fragen) (D)

Anzahl der beantworteten Fragen (ohne „Keine Antwort“) (E)

Reference

1. Data on file, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalm.* 2000;118:615-621

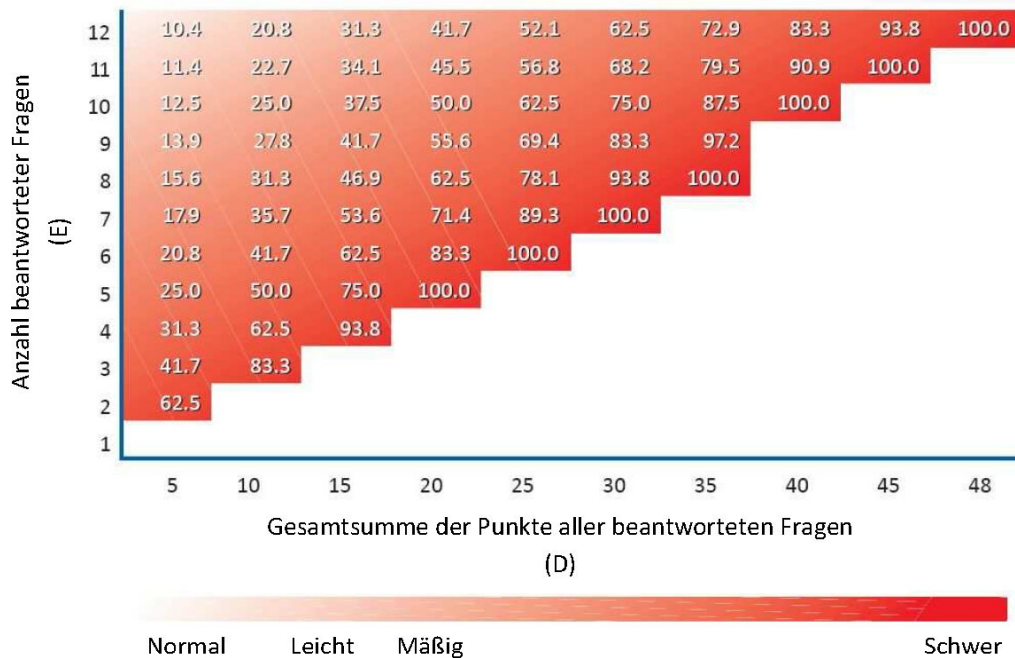
Medizinische Universität Graz
 Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, A-8036 Graz

Bestimmung des OSDI® Score²

Der OSDI® basiert auf einer Skala von 0 bis 100, wobei hohe Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des Patienten stehen. Der Index zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung gesunder Kontrollen von Trocken-Auge-Patienten aus. Der OSDI® stellt einen zuverlässigen Test zur Beurteilung des Schweregrades der Trocken-Auge-Erkrankung und deren Einfluss auf die Sehleistung dar.

Auswertung des Fragebogens Ihres Patienten^{1,2}

Verwenden Sie die Werte aus den Feldern (D) und (E) des Fragebogens, um den OSDI® Score Ihres Patienten in der abgebildeten Tabelle zu bestimmen.* Vergleichen Sie anschließend das für Ihren Patienten ermittelte Feld der Tabelle mit der darunterliegenden Skala (Normal - Schwer), um den Schweregrad der Trocken-Augen-Erkrankung Ihres Patienten abzuschätzen.



* Berechnung mittels der OSDI® Formel

$$\text{OSDI}^{\circledR} = \frac{(D) \times 25}{(E)}$$

Patient: _____ Datum: _____

Seit wann leidet Ihr Patient unter Trockenem Auge? _____

Kommentare: _____

Reference

1. Data on file, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalm.* 2000;118:615-621

Medizinische Universität Graz
Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, A-8036 Graz

Symptom Assessment iN Dry Eye (SANDE)^{®,1}

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zur Häufigkeit und dem Schweregrad Ihrer Trocken-Auge-Beschwerden:

1. Häufigkeit der Beschwerden:

Bitte setzen Sie ein „X“ auf die Linie, um anzugeben, wie oft sich ihre Augen im Durchschnitt **trocken und/oder gereizt** anfühlen:

Selten ————— Immer

2. Schweregrad der Beschwerden:

Bitte setzen Sie ein „X“ auf die Linie, um anzugeben, wie stark Ihre Beschwerden **Trockenheit und/oder Reizung** im Durchschnitt sind:

Sehr schwach ————— Sehr stark

Reference

© 2000 Daiichi Pharmaceutical Corp.

1. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index; *The Ocular Surface* 2007;5(1):50-57.

Medizinische Universität Graz
Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, A-8036 Graz

