

Diplomarbeit

**Vergleich der berührungsfreien nicht invasiven
Keratographen-Tränenfilm-Aufreißzeit mit der
herkömmlichen Messung mittels Fluoreszein**

eingereicht von

Georg Wagner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter

und

Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Ingrid Boldin

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 7.1.2019

Georg Wagner eh

Vorwort

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit – vor allem in Hinblick auf die Vermeidung einer ausufernden Verwendung von Pronomen – habe ich mich dazu entschlossen, alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschlechtlicher Form – der deutschen Sprache gemäß zumeist die männliche – zu verwenden. Selbstredend gelten alle Bezeichnungen gleichwertig für Frauen.

Danksagungen

Ein besonderer Dank geht an meine Diplomarbeiten-Betreuerin, Frau Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter, welche mir stets mit vielen guten Ratschlägen zur Seite stand. Ihr zuverlässiges Engagement war für die Erstellung meiner Arbeit eine sehr große Unterstützung.

Weiters möchte ich mich auch bei Frau Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Ingrid Boldin für die Durchsicht meiner Arbeit und die eingebrachten Verbesserungsvorschläge bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an Herrn Dr. Dieter Rabensteiner, welcher mir eine sehr große Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten war.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich abschließend auch bei meiner gesamten Familie, welche mich bereits ein Leben lang unterstützt und mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht hat.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche. Etwa jede 8. Person ist im deutschsprachigen Raum davon betroffen. Nach wie vor gibt es jedoch keinen Goldstandard in der Diagnostik dieses Krankheitsbildes. Ein wichtiger Parameter in der Diagnostik ist die Tränenfilm-Aufreißzeit (TAZ). Sie ist ein Marker für die Stabilität des präkornealen Tränenfilms, die beim Trockenen Auge reduziert ist. Die TAZ wurde bisher standardisiert unter Applikation des Farbstoffes Fluoreszein (F-TAZ) bestimmt. Der Keratograph 5M bietet eine neue nicht invasive Messmethode der Tränenfilm-Aufreißzeit (NIK-TAZ). In dieser Arbeit wurde die berührungsfreie objektive Keratographen-Tränenfilm-Aufreißzeit mit der herkömmlichen Messung mittels Fluoreszein verglichen.

Methoden: Im Zeitraum von Februar 2014 bis Juli 2016 wurden im Spezialbereich für Benetzungstörungen der Universitäts-Augenklinik Graz bei 271 PatientInnen mit Beschwerden des Trockenen Auges (212 Frauen, 59 Männer, im Alter von 19 bis 91 Jahren, durchschnittliches Alter von 59,1 Jahren) beide Messmethoden durchgeführt. Pro Auge erfolgten zuerst zwei Messungen der nicht invasiven Tränenfilmaufreißzeit am Keratographen 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), wobei sowohl der erste Aufriss als auch der mittlere Aufriss dokumentiert wurden. Danach wurde 1 µl einer 1% Fluoreszeinlösung appliziert und die F-TAZ an der Spaltlampe mittels Stoppuhr dreimal gemessen und der Mittelwert berechnet. Zusätzlich wurden die subjektiven Beschwerden aller Patienten mittels Ocular Surface Disease Index (OSDI®) und Visueller Analogskala (VAS) bestimmt.

Ergebnisse: Der erste Aufriss der NIK-TAZ am rechten Auge betrug im Median 5,6 Sekunden, am linken Auge 6,6 Sekunden. Der mittlere Aufriss der NIK-TAZ am rechten Auge betrug im Median 9,6 Sekunden, am linken Auge 10,7 Sekunden. Die durchschnittliche F-TAZ lag an beiden Augen bei 3 Sekunden. Die Werte der NIK-TAZ (1. Aufriss, mittlerer Aufriss) waren signifikant länger als die Werte der F-TAZ ($p < 0,001$). Die Werte des ersten und des mittleren Aufrisses der NIK-TAZ korrelierten signifikant mit der F-TAZ. Die zweite NIK-TAZ Messung ergab bei beiden Augen eine längere Aufreißzeit, als bei der ersten NIK-TAZ Messung. Die NIK-TAZ zeigte teilweise eine signifikante Korrelation mit den

subjektiven Beschwerden. Bei der F-TAZ konnte keine Korrelation mit der Subjektivität nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Es zeigte sich, dass die Messung der Zeit bis zum Tränenfilmaufriss mittels Fluoreszein (F-TAZ) kürzer war, als die Werte, die durch den Keratographen bestimmt wurden (NIK-TAZ). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass es durch Einbringen des Farbstoffs Fluoreszein zu einer destabilisierenden Wirkung auf den Tränenfilm kommt. Weiters zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den nicht invasiven NIK-TAZ Messwerten und der herkömmlichen mit Fluoreszein durchgeführten F-TAZ. Die subjektiven Beschwerden der Patienten korrelierten nur mit den Werten der NIK-TAZ signifikant.

Schlüsselwörter: Trockenes Auge, Tränenfilm-Aufreißzeit, Fluoreszein, Keratograph 5M

Abstract

Introduction: Dry eye disease (DED) is a multifactorial condition involving the ocular surface of the eye. Approximately one of eight people in the German-speaking world is affected by dry eye disease. To date there is still no gold standard method for diagnosing this disorder. An important diagnostic parameter is the tear break-up time (TBUT). This serves as a marker for the stability of the precorneal tear film, which is reduced in dry eye. The TBUT is standardized determined via the application of fluorescein (F-BUT). A device known as the Oculus Keratograph 5M offers a new non-invasive method for measuring the TBUT (NIK-BUT). This study thesis aims to provide a comparison between this new approach and the conventional fluorescein based method.

Methods: During the period from February 2014 to July 2016, a study was conducted at the Dry Eye Unit of the Department of Ophthalmology at the Medical University of Graz, comparing the two methods in 271 patients experiencing symptoms of dry eyes (212 women, 59 men, with age range 19-91 years and mean age 59.1 years). Two measurements in both eyes of each patient were performed using the non-invasive Keratograph 5M device, and the first and average break-up time was recorded. Subsequently, 1 µl of 1% fluorescein solution was applied to each eye; the F-BUT was measured three times under a slit lamp using a stopwatch, and the mean of these values was calculated. Additionally, the subjective symptoms of all patients were recorded by means of the Ocular Surface Disease Index (OSDI®) and the Visual Analog Scale (VAS).

Results: The median NIK-BUT value for the first tear break-up in the right eye was 5.6 seconds, and 6.6 seconds for the left eye. For the average tear break-up, the median times were recorded as 9,6 seconds and 10,7 seconds for the right and left eyes, respectively. The average F-BUT for both eyes was 3 seconds. The values of the NIK-BUT (first and average break-up) were significantly longer than the values of F-BUT ($p < 0.001$). The first and average NIK-BUT correlated significantly with the F-BUT. The second NIK-BUT measurement resulted in a longer break-up time than the first measurement. The NIK-BUT partly showed a significant correlation with the subjective symptoms. However, the F-BUT was not correlated with the subjective symptoms.

Conclusion: The results showed that the required time for a tear break-up using the fluorescein method (F-BUT) was significantly shorter than the required time using the Keratograph (NIK-BUT). A possible explanation for this phenomenon is that the application of fluorescein seems to have a destabilizing effect on the tear film. Furthermore, there was a significant correlation between the non-invasive NIK-BUT measurements and those commonly performed with fluorescein (F-BUT). The subjective symptoms correlated significantly with the values of NIK-BUT.

Keywords: dry eye, tear film break-up time, fluorescein, Keratograph 5M

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------|------|
| Vorwort..... | ii |
| Danksagungen | iii |
| Zusammenfassung..... | iv |
| Abstract..... | vi |
| Inhaltsverzeichnis..... | viii |
| Glossar und Abkürzungen | xii |
| Abbildungsverzeichnis..... | xiii |
| Tabellenverzeichnis..... | xiv |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Die Augenoberfläche..... | 1 |
| 1.1.1 Hornhaut (Kornea)..... | 1 |
| 1.1.2 Bindehaut (Konjunktiva)..... | 2 |
| 1.1.3 Augenlider (Palpebrae)..... | 3 |
| 1.1.4 Meibom-Drüsen (Glandulae tarsales)..... | 4 |
| 1.1.5 Tränenapparat (Apparatus lacrimalis)..... | 4 |
| 1.2 Der Tränenfilm | 6 |
| 1.2.1 Tränenflüssigkeit..... | 6 |
| 1.2.2 Funktion..... | 6 |
| 1.2.3 Aufbau | 7 |
| 1.2.3.1 Fettschicht..... | 7 |
| 1.2.3.2 Wässrige Schicht | 7 |
| 1.2.3.3 Schleimschicht | 8 |
| 1.3 Das Trockene Auge | 9 |
| 1.3.1 Definition..... | 9 |
| 1.3.2 Allgemeines | 9 |
| 1.3.3 Klassifikation..... | 9 |
| 1.3.4 Symptomatik..... | 10 |
| 1.3.5 Epidemiologie | 11 |
| 1.4 Ätiologie des Trockenen Auges | 13 |
| 1.4.1 Allgemeines | 13 |
| 1.4.2 Krankheitsbilder mit Einfluss auf das Trockene Auge..... | 14 |
| 1.4.2.1 Entzündliche Systemerkrankungen..... | 14 |

| | | |
|-----------|--------------------------------------|----|
| 1.4.2.1.1 | Sjögren-Syndrom | 14 |
| 1.4.2.1.2 | Sarkoidose | 14 |
| 1.4.2.1.3 | Graft-versus-Host-Reaktion | 15 |
| 1.4.2.2 | Blepharitis | 15 |
| 1.4.2.3 | Meibom-Drüsen-Dysfunktion | 16 |
| 1.4.2.4 | Bindegewebserkrankungen | 16 |
| 1.4.2.5 | Hauterkrankungen | 17 |
| 1.4.2.6 | Morbus Parkinson | 17 |
| 1.4.2.7 | Diabetes mellitus | 17 |
| 1.4.2.8 | Infektionen am Auge | 17 |
| 1.4.3 | Sonstige Risikofaktoren | 18 |
| 1.4.3.1 | Alter | 18 |
| 1.4.3.2 | Geschlecht | 18 |
| 1.4.3.3 | Hormone | 18 |
| 1.4.3.4 | Rasse | 19 |
| 1.4.3.5 | Medikamente | 19 |
| 1.4.3.6 | Fehlsichtigkeit | 20 |
| 1.4.3.7 | Keratorefraktive Chirurgie | 21 |
| 1.4.3.8 | Kontaktlinsen | 21 |
| 1.4.3.9 | „Office-Eye-Syndrom“ | 22 |
| 1.4.3.10 | Umweltfaktoren | 23 |
| 1.4.3.11 | Kosmetika | 23 |
| 1.4.3.12 | Verletzungen | 24 |
| 1.4.3.13 | Gestörter Tränenabfluss | 24 |
| 1.4.3.14 | Stress | 24 |
| 1.4.3.15 | Unausgewogene Ernährung | 25 |
| 1.5 | Diagnostik des Trockenen Auges | 26 |
| 1.5.1 | Allgemeines | 26 |
| 1.5.2 | Anamnese | 27 |
| 1.5.3 | Fragebögen | 28 |
| 1.5.4 | Inspektion ohne Spaltlampe | 29 |
| 1.5.5 | Inspektion mit der Spaltlampe | 29 |
| 1.5.5.1 | Untersuchung der Augenlider | 30 |
| 1.5.5.2 | Tränenmeniskus | 31 |

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------|----|
| 1.5.5.3 | Inspektion der Konjunktiva | 31 |
| 1.5.5.4 | Lidkantenparallele Bindehautfalten | 32 |
| 1.5.5.5 | Inspektion der Kornea | 33 |
| 1.5.6 | Messung der Tränenfilm-Aufreißzeit..... | 33 |
| 1.5.6.1 | Fluoreszein-Tränenfilm-Aufreißzeit (F-TAZ)..... | 34 |
| 1.5.6.2 | Nicht Invasive Tränenfilm-Aufreißzeit (NI-TAZ)..... | 35 |
| 1.5.7 | Lipidinterferenz | 35 |
| 1.5.8 | Tearscope Plus..... | 36 |
| 1.5.9 | LipiView | 36 |
| 1.5.10 | Färbungen | 37 |
| 1.5.11 | Beurteilung der Tränenproduktion | 37 |
| 1.5.11.1 | Schirmer-Test 1 | 37 |
| 1.5.11.2 | Schirmer-Test 2..... | 38 |
| 1.5.11.3 | Jones-Test..... | 38 |
| 1.5.12 | Hornhaut-Sensibilität | 39 |
| 1.5.13 | Überprüfung des Tränenabflusses | 40 |
| 1.5.14 | Fluoreszein-Abfluss-Test..... | 40 |
| 1.5.15 | Diagnostik im Labor..... | 41 |
| 1.5.15.1 | Lid-Bindehautabstriche..... | 41 |
| 1.5.15.2 | Impressionszytologie | 41 |
| 1.5.15.3 | Messung der Tränen-Osmolarität..... | 41 |
| 1.5.15.4 | Farnkrauttest | 42 |
| 1.5.15.5 | Gefrierkristallisation | 43 |
| 1.6 | Der Keratograph 5M..... | 44 |
| 1.6.1 | Der Keratograph | 44 |
| 1.6.2 | Einsatzgebiete | 44 |
| 1.6.2.1 | Nicht invasive Tränenfilm-Aufreißzeit..... | 44 |
| 1.6.2.2 | Blinzelfrequenz..... | 45 |
| 1.6.2.3 | Tränenmeniskushöhe..... | 45 |
| 1.6.2.4 | Lipidschicht | 46 |
| 1.6.2.5 | Tränenfilmdynamik..... | 46 |
| 1.6.2.6 | Konjunktivaler Rötungsgrad | 46 |
| 1.6.2.7 | Meibographie | 46 |
| 1.6.2.8 | Andere Aufnahmen | 47 |

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1.6.2.9 | Kontaktlinsenanpassung | 47 |
| 2 | Material und Methoden..... | 48 |
| 2.1 | Studienpopulation | 48 |
| 2.2 | Messung der nicht invasiven Keratographen-Tränenfilmaufreißzeit | 49 |
| 2.3 | Messung der Fluoreszein-Tränenfilmaufreißzeit | 51 |
| 2.4 | Subjektives Empfinden..... | 52 |
| 2.4.1 | Ocular Surface Disease Index (OSDI®) | 52 |
| 2.4.2 | Visuelle Analogskala (VAS) | 53 |
| 2.5 | Statistik | 54 |
| 3 | Ergebnisse – Resultate | 55 |
| 3.1 | Deskriptive Statistik..... | 55 |
| 3.2 | Korrelationen..... | 56 |
| 4 | Diskussion..... | 59 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 65 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|---------|-----------------------------------------------------|
| BUT | Break Up Time |
| bzw. | beziehungsweise |
| engl. | englisch |
| F-BUT | Fluoreszein Break-Up Time |
| F-TAZ | Fluoreszein Tränenfilm-Aufreißzeit |
| GvHD | Graft-versus-Host-Reaktion |
| lat. | lateinisch |
| LIPCOF | Lid Parallel Conjunctival Folds |
| NI-TAZ | Nicht invasive Tränenfilm-Aufreißzeit |
| NIK-BUT | Non Invasive Keratograph Break-Up Time |
| NIK-TAZ | Nicht Invasive Keratographen Tränenfilm-Aufreißzeit |
| MDD | Meibom-Drüsen-Dysfunktion |
| MGD | Meibom Gland Dysfunction |
| mOsm | Milliosmol |
| OCT | Optische-Kohärenz-Tomographie |
| OSDI® | Ocular Surface Disease Index |
| SANDE® | Symptom Assessment iN Dry Eye |
| TAZ | Tränenfilm-Aufreißzeit |
| VAS | Visuelle Analog Skala |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Der Keratograph 5M | 49 |
| Abbildung 2: Patientin vor dem Keratographen | 50 |
| Abbildung 3: TearMap mit den unterschiedlichen Farbdarstellungen der gemessenen Tränenfilmaufreißzeit | 50 |
| Abbildung 4: Messung der Tränenfilmaufreißzeit mit Fluoreszein | 51 |
| Abbildung 5: Formel für die Berechnung des OSDI® Scores..... | 52 |
| Abbildung 6: Visuelle Analog Skala | 54 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: LIPCOF Ausprägungsgrade | 32 |
| Tabelle 2: OSDI® Einteilung nach Schweregrad und Auswertung | 53 |
| Tabelle 3: Deskriptive Statistik | 55 |
| Tabelle 4: Korrelationen der NIK-TAZ mit der F-TAZ | 56 |
| Tabelle 5: Korrelationen der NIK-TAZ mit der VAS | 57 |
| Tabelle 6: Korrelationen der NIK-TAZ mit dem OSDI® | 57 |
| Tabelle 7: Korrelationen der F-TAZ mit der VAS und dem OSDI® | 58 |

1 Einleitung

1.1 Die Augenoberfläche

1.1.1 Hornhaut (Kornea)

Bei der Hornhaut handelt es sich um den vordersten Teil des Augapfels. Sie besteht aus einem transparenten, gefäßlosen und bradytrophen Gewebe und ist wie ein Uhrglas in die schwächer gekrümmte Sklera (Lederhaut) eingefügt. Den Rand der Kornea, an welchen sich die Bindehaut anschließt, bezeichnet man als Limbus corneae. (1)

Ihre Brechkraft beträgt 43 Dioptrien, was den stärksten Anteil (etwa zwei Drittel) an der Gesamtbrechkraft des Auges ausmacht. Die Hornhaut besteht aus 5 Schichten und misst beim Erwachsenen durchschnittlich 11,5 Millimeter im Durchmesser. Sie ist im Zentrum circa 0,52 Millimeter und im Bereich des Limbus etwa 0,67 Millimeter dick. (1, 2)

Aufgrund der fehlenden Gefäßversorgung ist die Kornea auf eine andere Ernährungsform angewiesen. Diese erfolgt unter anderem über Diffusion aus dem Tränenfilm oder dem Kammerwasser. Außerdem besitzt sie eine ausgeprägte sensible Innervation, was sie hoch empfindlich gegenüber kleinsten Berührungen macht. Ein gesundes Auge reagiert bei Berührung blitzschnell mit einem schützenden reflektorischen Lidschluss (Lidschlussreflex). (1)

1.1.2 Bindehaut (Konjunktiva)

Bei der Bindehaut handelt es sich um eine dünne, transparente, gefäßführende und glänzend erscheinende Schleimhautschicht, die den Augapfel mit den Augenlidern verbindet. Sie bedeckt, mit Ausnahme der Hornhaut, die äußere Augenoberfläche und die Innenseite der Augenlider. (1, 2)

Der sogenannte Bindehautsack wird von der Hornhautoberfläche und den drei Teilen der Konjunktiva gebildet. Der erste Teil, die Konjunktiva bulbi, haftet fest am Limbus corneae (Hornhautrand) an und ist auf der Sklera (Lederhaut) leicht verschieblich. Der zweite Teil, die Konjunktiva tarsi, kleidet die Innenseite der Augenlider aus und ist am Tarsus (Lidknorpel) befestigt. In der Umschlagfalte zwischen den beiden ersten Teilen, findet sich der dritte Teil der Bindehaut, die Konjunktiva fornicis. (1)

Aufgrund der lockeren Verbindung mit der Sklera und der „Bindehautreserve“ in den Umschlagfalten, lässt die Bindehaut problemlos eine freie Beweglichkeit des Augapfels in alle Richtungen zu. Aufgrund der glatten und feuchten Oberfläche können die Schleimhautschichten der Konjunktiva schmerzlos aufeinander gleiten. Als „Schmiermittel“ dient der Tränenfilm. (1)

Die Bindehaut nimmt an der Augenoberfläche auch eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Erregern ein. Hierfür befindet sich in ihren Umschlagfalten eine Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen. (1)

Weiters finden sich Becherzellen im Epithel der Bindehaut. Diese Zellen sind verantwortlich für die Bildung der Schleimschicht des Tränenfilms, weil sie die dafür notwendigen Muzine produzieren. (3)

1.1.3 Augenlider (Palpebrae)

Bei den Augenlidern handelt es sich um zwei muskelhaltige Weichteilfalten, Oberlid (Palpebra superior) und Unterlid (Palpebra inferior), die dem Augapfel vorgelagert sind. Ihre Form ist so gestaltet, dass sie beim Lidschluss die Augenoberfläche vollständig bedecken. (1, 2)

Durch einen regelmäßigen Lidschlag werden Drüsensekrete und Tränenflüssigkeit bzw. der Tränenfilm gleichmäßig auf der Kornea und Konjunktiva verteilt und somit eine Austrocknung der Augenoberfläche verhindert. Eine korrekte Lidstellung und ein vollständiger Lidschluss sind Voraussetzungen für eine gute Benetzung der Augenoberfläche. (1, 3)

Eine besondere Rolle für die Verteilung des Tränenfilms während des Lidschlages spielen die Lidränder, weil sie ein Übertreten der Tränenflüssigkeit über den Lidrand verhindern. (3)

In der Regel erfolgen beim Erwachsenen 12 Lidschläge pro Minute. Die Blinzelfrequenz kann bei Aufmerksamkeit, Stress, Aufregung, Augenreizung und verkürzter Schlafdauer verändert sein. (3)

Am vorderen Teil des Lidrandes finden sich Wimpernhaare (Ciliae), welche Staub und Schweiß von der Augenoberfläche fernhalten. An der Außenseite der Augenlider liegen, im Bereich um die Wimpern, modifizierte Schweiß- (Moll-Drüsen) und Talgdrüsen (Zeis-Drüsen). An der Innenseite der Augenlider befinden sich Meibom-Drüsen und akzessorische Tränendrüsen. (1)

1.1.4 Meibom-Drüsen (Glandulae tarsales)

In den Augenlidern finden sich die baumartig verzweigten Meibom-Drüsen. Diese speziellen langgezogenen holokrinen Talgdrüsen haben, im Gegensatz zu normalen Talgdrüsen, keine Verbindung zu einem Haarbalg. Ihre Öffnungen finden sich an der freien hinteren Lidkante der Augenlider. (3, 4)

Die Zellen der Meibom-Drüsen, die Meibozyten, bilden ein Lipid-Protein Gemisch (Meibum), das an der freien hinteren Lidkante abgegeben wird und die Fettschicht des Tränenfilms bildet. Die komplizierte Innervation dieser Drüsen unterliegt dem vegetativen Nervensystem. (3)

Eine korrekte Funktion der Meibom-Drüsen ist für die Bildung eines stabilen Tränenfilms von großer Relevanz, weil dadurch die Verdunstung der Tränenflüssigkeit reduziert wird. Neben der antimikrobiellen Wirkung des Meibums, ist es auch für die Bildung einer klaren optischen Augenoberfläche verantwortlich. (5)

1.1.5 Tränenapparat (Apparatus lacrimalis)

Der Großteil der wässrigen Tränenflüssigkeit wird in der Tränendrüse (Glandula lacrimalis) gebildet. Sie liegt oberhalb des temporalen Augenwinkels. Der restliche Teil stammt aus den akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen). Die Krause-Drüsen finden sich vor allem in der oberen Umschlagsfalte der Konjunktiva (Fornix conjunctivae superior), die Wolfring-Drüsen liegen am Oberrand des Tarsus. (3, 6)

Für den Abtransport wird die Tränenflüssigkeit zum medialen Augenwinkel (Lacus lacrimalis), in den sogenannten Tränensee, geleitet. Möglich macht dies der zeitversetzte Lidschluss von temporal nach nasal. Für den Lidschluss verantwortlich ist die Kontraktion des Musculus orbicularis oculi. (3, 6)

Über ein oberes und unteres Tränenpünktchen (Punctum lacrimale) wird die Tränenflüssigkeit in die Tränenkanälchen (Canaliculi lacrimales), den Tränensack (Saccus lacrimalis), in den Tränennasengang (Ductus nasolacrimalis) und schlussendlich in den unteren Nasengang der Nasenhöhle weitergeleitet. (3, 6)

1.2 Der Tränenfilm

1.2.1 Tränenflüssigkeit

Das Gesamtvolumen der Tränenflüssigkeit beim Gesunden beträgt circa 10 Mikroliter, wobei sich hiervon in etwa nur 0,6 bis 2 Mikroliter präokulär in der Lidspalte befinden. Der Rest befindet sich hinter den Augenlidern und im Reservoir des oberen und unteren Tränenmeniskus. (3, 7)

Die basale Tränensekretion beträgt 0,15 Mikroliter pro Minute bzw. 0,15 Milliliter pro Tag. Sie kann durch exogene oder endogene Faktoren sowie Emotionen bis zu 100-fach gesteigert sein. (3)

Die Tränenflüssigkeit selbst ist sehr komplex aus vielen verschiedenen Substanzen zusammengesetzt und unterliegt permanent dynamischen Veränderungen. Das ist auch der Grund dafür, dass sie bis heute nicht künstlich synthetisierbar ist. (3, 4)

1.2.2 Funktion

Ein stabiler Tränenfilm ist wichtig für die Funktionstüchtigkeit und den Schutz der Augenoberfläche. Der dünne transparente Film schützt die gefäßlose Kornea vor Austrocknung und versorgt sie zugleich über Diffusion mit Sauerstoff. Entstehende Stoffwechselprodukte werden danach ebenfalls über ihn abtransportiert. (3, 7)

Er dient als Gleitmittel für die „Scheibenwischer-Funktion“ zwischen den Augenlidern und dem Augapfel. Außerdem bildet er die refraktive Vorderfläche des visuellen Systems. (3, 7)

Der Tränenfilm enthält antimikrobiell wirksame Bestandteile gegen Erreger an der Augenoberfläche. Außerdem werden durch Neubildung und Abtransport der Tränenflüssigkeit Fremdkörper entfernt und die Ansammlung von pathogenen Keimen verhindert. (3, 7)

1.2.3 Aufbau

Der Tränenfilm ist circa 6 bis 10 Mikrometer dick und besteht aus 3 Schichten. (4)

1.2.3.1 Fettschicht

Diese Schicht wird auch als Lipidschicht oder Lipidphase bezeichnet und bildet die Grenzsicht des präokulären Tränenfilms zur Außenwelt. Sie besteht aus einem Lipid-Protein Gemisch, das von den Meibom-Drüsen gebildet wird. Die Fettschicht wirkt gegen eine rasche Verdunstung und ist besonders wichtig für die Stabilität des Tränenfilms. (4, 7)

1.2.3.2 Wässrige Schicht

Die wässrige Schicht befindet sich zwischen Fettschicht und Schleimschicht . Sie macht mit mehr als 90 Prozent den Großteil der Tränenflüssigkeit aus. (3)

In ihr finden sich sehr viele gelöste Proteine, die der Ernährung und auch der Immunabwehr dienen. Dazu gehören beispielsweise Lysozym, Lactoferrin, sezerniertes Immunglobulin A, Lipocalin oder das Kationische antimikrobielle Peptid (AMP). Weiters finden sich Wachstumsfaktoren, gelöste anorganische Salze (Elektrolyte), Vitamine, Spurenelemente und kleine Stoffwechselmetabolite, wie beispielsweise Aminosäuren, Harnstoff oder Glukose. (3, 4, 7)

1.2.3.3 Schleimschicht

Die Schleimschicht ist die innerste der 3 Schichten und wird auch als Muzinschicht (lat.: mucus = Schleim) bezeichnet. Sie stellt den Kontakt zwischen der wässrigen Schicht und der Augenoberfläche her. In der Schleimschicht finden sich zwei Arten von Muzinen. (3)

Über sogenannte membrangebundene Muzine wird der Tränenfilm an den Mikroplicae (kleine Leisten) der Epithelzellen der Augenoberfläche, sprich Hornhaut und Bindehaut, verankert. Außerdem reduzieren sie Scherkräfte beim Lidschluss und vermindern das „Verkleben“ von Hornhaut und Bindehaut bei geschlossenen Augen. (3, 4, 7)

Die sekretorischen Muzine verbinden die membrangebundenen Muzine der Augenoberfläche mit der wässrigen Komponente des Tränenfilms. Weiters haben sie eine Reinigungsfunktion für die Augenoberfläche. Körperfremde Partikel, wie beispielsweise Pollen, Staub, Schmutz oder Bakterien, können von den Muzinen gebunden und über die ableitenden Tränenwege entfernt werden. (3, 4, 7)

1.3 Das Trockene Auge

1.3.1 Definition

„Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, charakterisiert durch den Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet von Augensymptomen, bei der Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, Entzündungen und Schädigungen der Augenoberfläche sowie neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen.“ (8)

1.3.2 Allgemeines

Für das Krankheitsbild des Trockenen Auges werden synonym auch die Begriffe „Keratokonjunktivitis sicca“ (lat.: sicca = trocken), „Sicca-Syndrom“ oder „Dysfunktionales Tränensyndrom“ verwendet. (4)

In der Gegenwart gehören Erkrankungen der Augenoberfläche zu den häufigsten Krankheitsbildern des Auges. Hierzu zählt auch das Trockene Auge. Es ist gekennzeichnet durch eine Benetzungsstörung der Augenoberfläche. Ein instabiler Tränenfilm ist ein klinisches Zeichen dieser Erkrankung. (3, 4)

1.3.3 Klassifikation

Laut dem „International Dry Eye Workshop“ unterteilt man das Krankheitsbild in 2 große Hauptgruppen. Man unterscheidet hierbei eine hyposekretorische von einer hyperevaporativen Form. (8, 9)

Bei der hyposekretorischen Form spricht man auch von einem hypovolämisch bedingten Trockenen Auge oder einem wässrigen Defizit. Es zeigt sich hier ein Mangel an Tränenflüssigkeit durch verminderte Produktion. Diese Gruppe lässt sich je nach Ursache wieder unterteilen. Für die weitere Einteilung ist relevant, ob dem Tränenmangel ein Sjögren-Syndrom oder eine andere Ursache zugrunde liegt. (4, 8)

Die hyperevaporative Form ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Verdunstung an der Augenoberfläche. Auch diese Gruppe wird in Untergruppen eingeteilt, indem man zwischen extrinsischen und intrinsischen Ursachen unterscheidet. Zu den intrinsischen Ursachen zählt man unter anderem eine Verminderung der Meibum-Produktion bzw. -Sekretion, Störungen der Augenlider-Funktion oder eine verminderte Blinzelrate. Extrinsische Ursachen können etwa ein Vitamin A-Mangel, das Tragen von Kontaktlinsen, konservierungsmittelhaltige Augentropfen oder eine Allergie sein. (8)

1.3.4 Symptomatik

Von den Patienten werden die Beschwerden oftmals als sehr unangenehm beschrieben. Viele berichten von einer herabgesetzten Lebensqualität. (4)

Zu den häufigsten subjektiven Beschwerden der Keratokonjunktivitis sicca gehören Augenbrennen, Fremdkörpergefühl („wie Sand in den Augen“), müde Augen, Lichtscheu, verschwommenes Sehen bzw. beeinträchtigte Sehfunktion, Lidrandreizung, Kontaktlinsenunverträglichkeit, Tränenfluss bei Wind bzw. Zugluft und Probleme bei Bildschirmarbeiten. Außerdem kann es bei der hyposekretorischen Form zusätzlich zu einem Trockenheitsgefühl im Mund kommen. (3, 4)

Abhängig von der Form des Trockenen Auges können die Beschwerden zu unterschiedlichen Tageszeiten auftreten. Bei der hyposekretorischen Form kommt es zu einer Beschwerdezunahme über den Tag, wogegen es bei der hyperevaporativen Form bereits am Morgen nach dem Aufstehen zu Beschwerden kommen kann. Dies trifft vor allem dann zu, wenn eine entzündliche Komponente, wie beispielsweise eine Blepharitis, im Spiel ist. (3)

1.3.5 Epidemiologie

Laut Hochrechnungen ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz jede 8. Person von diesem Krankheitsbild betroffen. (3) Die Inzidenz ist durch eine Vielzahl von möglichen (neuen) Auslösern steigend. Hierzu gehören beispielsweise steigendes Lebensalter, Umweltproblematik, neue Medikamente und veränderte Lebensbedingungen, wie etwa Arbeit am Computer, Smartphones oder Klimaanlage. (3, 4, 10)

Aus klinischer Sicht sind von den betroffenen Patienten 2/3 weiblich und 1/3 männlich. Der Altersgipfel bei Frauen liegt zwischen dem 40. und dem 70. Lebensjahr. Dies dürfte mit dem wechselnden Hormonhaushalt zusammenhängen. (4)

Die genaue Erfassung der Epidemiologie erweist sich nach wie vor als schwierig. Grund dafür ist das Fehlen einer standardisierten Definition, sowie fehlende standardisierte Diagnosekriterien. (10, 11)

Der Großteil der Datenerhebungen bezüglich der Prävalenz des Trockenen Auges bezieht sich auf Asien und Europa, wogegen zur Bevölkerung südlich des Äquators kaum erhobene Daten vorliegen. (3)

Aufgrund der vielschichtigen Ätiologie und der Vielzahl an möglichen Symptomen kommt es bei den Prävalenzdaten zu einer hohen Streuung.

Es wurden zumeist keine einheitlichen Fragebögen verwendet, oder die Auswertung richtete sich nur nach Symptomen. Außerdem bestanden Unterschiede in den Einschlusskriterien bei verschiedenen Studien. (3, 10)

1.4 Ätiologie des Trockenen Auges

1.4.1 Allgemeines

Für eine intakte Augenoberfläche und einen stabilen Tränenfilm ist es wichtig, dass die Augenoberfläche selbst, die Tränendrüsen, die Lider, die ableitenden Tränenwege und die Innervation all dieser Bestandteile perfekt aufeinander abgestimmt sind und reibungslos zusammenspielen. Wenn dieses Gleichgewicht gestört ist, kann es zur Entstehung eines Trockenen Auges kommen. (3)

Wie in der Definition bereits erwähnt wurde, handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Es gibt eine Vielzahl an möglichen auslösenden Faktoren, aus jedem der eben genannten Bereiche, welche jedoch teilweise noch unklar oder unbekannt sind. Es handelt sich hierbei oft um komplizierte Störungen der natürlichen Funktion oder der Schutzmechanismen des äußeren Auges. (3, 8)

Neben einer Reihe von Risikofaktoren, welche einen Einfluss auf die Benetzung der Augenoberfläche haben können, unterliegt diese auch natürlichen Schwankungen. So wird beispielsweise abends und in der Nacht während des Schlafens weniger Tränenflüssigkeit produziert. Überkopftätigkeiten mit Blickrichtung nach oben oder Tätigkeiten bei denen die Augen weit geöffnet sind, führen hingegen zu einer verstärkten Verdunstung der Tränenflüssigkeit. (4)

Bevor nun auf die einzelnen Risikofaktoren und Ursachen genauer eingegangen wird, sei noch erwähnt, dass diese gemeinsam oder getrennt voneinander auftreten können. Selten ist nur ein Faktor alleine der Auslöser, häufiger spielen mehrere Faktoren gleichzeitig eine Rolle. Genau das macht schlussendlich eine genaue Diagnostik und vor allem eine perfekt abgestimmte Therapie so schwierig. (4)

1.4.2 Krankheitsbilder mit Einfluss auf das Trockene Auge

1.4.2.1 Entzündliche Systemerkrankungen

1.4.2.1.1 Sjögren-Syndrom

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen. Diese werden durch die Erkrankung geschädigt, was zu einer verminderten Synthese aller Körperflüssigkeiten führen kann. Wenn die Tränendrüse betroffen ist, führt dies zu einer hyposekretorischen Form des Trockenen Auges. Leitsymptome des Sjögren-Syndroms sind neben der Keratokonjunktivitis sicca auch die Stomatitis sicca, die bei einer Schädigung der Speicheldrüsen auftritt. Weiters lässt sich das Krankheitsbild in ein primäres und sekundäres Sjögren-Syndrom unterteilen. (3, 4)

1.4.2.1.2 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Systemerkrankung unklarer Genese, welche zu einer Entzündung der Tränendrüse führen kann. Man unterscheidet eine akute (Morbus Löfgren) von einer chronischen Form. Leitsymptome der Erkrankung sind unter anderem die Keratokonjunktivitis sicca und die Xerostomie (Mundtrockenheit). (3)

1.4.2.1.3 Graft-versus-Host-Reaktion

Die Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) wird synonym auch als Spender-gegen-Empfänger-Reaktion bezeichnet. Es handelt sich um eine immunologische Reaktion, die nach einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation eintreten kann. Hierbei richten sich die T-Lymphozyten des Transplantats gegen den Organismus des Empfängers. Selten ist dieses Problem isoliert am Auge manifestiert. Sind jedoch Darm, Leber oder Haut betroffen, ist das Auge häufig involviert. Theoretisch können alle Strukturen und Gewebe des Auges betroffen sein. Meistens kommt es jedoch bei der chronischen Form der GvHD zu einer Keratokonjunktivitis sicca. Der häufigste Grund dafür ist eine lymphozytäre Infiltration der Tränendrüsen oder der Bindehaut. (3, 4)

1.4.2.2 Blepharitis

Die Blepharitis ist eine Entzündung der Augenlider, welche häufig bakteriell verursacht wird. Häufige Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und das Propionibakterium *acnes*. Im klinischen Alltag bezieht sich der Begriff jedoch oftmals auf sämtliche Formen der Lidrandentzündungen. Zusammengefasst sind dies Pathologien der Meibom-Drüsen, der mukokutanen Übergangszone und der Zilien. Bei Störungen in diesem Bereich ist die Augenoberfläche so gut wie immer mitbetroffen, häufig auch in Begleitung einer Benetzungsstörung. Bei der Blepharitis liegt für gewöhnlich ein hyperevaporatives Trockenes Auge vor. Der Unterschied zwischen der Blepharitis und der Meibom-Drüsen-Dysfunktion, welche beide ein ähnliches klinisches Bild zeigen können, liegt darin, dass bei Zweitgenannter keine klinisch sichtbare Entzündung vorliegt. (3)

1.4.2.3 Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD; engl.: Meibom Gland Dysfunction – MGD) ist laut Definition „eine chronische, diffuse Funktionsstörung der Meibom-Drüsen, die durch eine Obstruktion der Ausführungsgänge und/oder qualitative/quantitative Veränderungen der Drüsensekretion gekennzeichnet ist“. (5)

Sie stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines Trockenen Auges dar. Durch die morphologischen Veränderungen der Drüsen bzw. das pathologisch veränderte Drüsensekret kommt es zu einer Störung der Lipidkomponente des Tränenfilms. Eine Destabilisierung des Tränenfilms und eine erhöhte Verdunstung an der Augenoberfläche sind die Folge. Es kommt zur Entstehung eines hyperevaporativen Trockenen Auges. (3, 5)

1.4.2.4 Bindegewebserkrankungen

Auch Bindegewebserkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, systemische Sklerose und primär biliäre Sklerose können zur Entwicklung einer Keratokonjunktivitis sicca beitragen. Aufgrund verminderter Tränenproduktion, führen diese Erkrankungen zu einem hyposekretorischen Trockenen Auge. (4)

1.4.2.5 Hauterkrankungen

Die wichtigste und schwerwiegendste Hauterkrankung, die mit der Augenoberfläche in Zusammenhang stehen kann, ist die Rosazea. Aber auch Akne, Neurodermitis, Psoriasis, ein seborrhoisches Ekzem, ein atopisches Ekzem oder durch Kontaktallergie bedingte Ekzeme können zu einem Trockenen Auge führen. (3)

1.4.2.6 Morbus Parkinson

Ein Morbus Parkinson kann zu einer reduzierten Blinzelfrequenz oder Tränensekretion führen und somit die Entstehung eines Sicca-Syndroms begünstigen. (4)

1.4.2.7 Diabetes mellitus

Im Zuge eines Diabetes mellitus können sensible Nervenfasern der Hornhaut geschädigt werden. Mögliche Reizungen an der Augenoberfläche werden dadurch langsamer übertragen und in weiterer Folge kommt es zu einer unzureichenden Tränenproduktion und einem Trockenen Auge. (4)

1.4.2.8 Infektionen am Auge

Eine Vielzahl von Keimen kann Infektionen am Auge auslösen, was im schlimmsten Fall zu Schäden an der Bindehaut oder Hornhaut führt. Als Beispiel seien Herpes Viren genannt. Sie können den Nervus trigeminus (5. Hirnnerv) schädigen, was zu einem Totalausfall der Reizübertragung zur Anregung der Tränenproduktion führt. (4)

1.4.3 Sonstige Risikofaktoren

1.4.3.1 Alter

Im Alter werden oftmals bestimmte Abläufe im Körper verlangsamt. Dieses Problem betrifft manchmal auch die Aktivität der Tränendrüsen, was zu einer verminderten Bildung von Tränenflüssigkeit führen kann. Vieles deutet darauf hin, dass die Prävalenz des Trockenen Auges bei älteren Personen zunimmt. Was im Alter noch hinzukommt, ist eine Abnahme der Anzahl der funktionstüchtigen Meibom-Drüsen (gland drop out) und eine erhöhte Prävalenz der Meibom-Drüsen-Dysfunktion. (3-5)

1.4.3.2 Geschlecht

Es zeigte sich, dass weibliche Patienten häufiger an einem Trockenen Auge leiden, als männliche. Eine wesentliche Rolle dürfte hier der weibliche Hormonhaushalt spielen. Ein weiterer Grund für die erhöhte Prävalenz bei Frauen könnte sein, dass diese im Gegensatz zu Männern häufiger den Arzt aufsuchen. (3)

1.4.3.3 Hormone

Ein niedriger Spiegel an Androgenen und ein hoher Spiegel an Östrogenen begünstigen Sicca-Beschwerden. Probleme können auftreten durch die Anti-Baby-Pille, Schwangerschaft, Wechseljahre und Hormontherapien. Weiters kann es bei beiden Geschlechtern, aufgrund der Androgenabhängigkeit der Meibom-Drüsen, bei sinkendem Androgenspiegel im Alter zur Entstehung einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion kommen. (3-5)

1.4.3.4 Rasse

Es finden sich beim Trockenen Auge Prävalenzunterschiede zwischen der kaukasischen und der asiatischen Rasse. In Asien ist die Prävalenz höher als im kaukasischen Raum. Ursache könnte die unterschiedliche Lid-Anatomie zwischen den beiden Rassen sein. Vergleiche mit anderen Rassen sind schwierig, weil für bestimmte Teile der Weltbevölkerung diesbezüglich keine Literatur vorliegt. (3)

1.4.3.5 Medikamente

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, von lokal oder systemisch verabreichten Präparaten, kommen ebenfalls als Ursache eines Trockenen Auges infrage. Auslöser können die Wirkstoffe selbst oder Zusatzstoffe in Medikamenten, wie zum Beispiel Konservierungsmittel, sein. Weiters spielen auch die Anwendungsdauer, sowie die Dosis und die Art der Arzneimittelverabreichung eine Rolle. Vorsicht ist bei möglichen Arzneimittelinteraktionen geboten. (3)

Besonders Augentropfen, welche Konservierungsmittel enthalten, können bei längerer Anwendung die Augenoberfläche schädigen. Für eine Langzeittherapie empfiehlt sich daher die Anwendung von konservierungsmittelfreien Präparaten. (3, 4)

In der folgenden Auflistung finden sich Beispiele für Wirkstoffe und Medikamentengruppen, die einen Einfluss auf die Augenoberfläche haben können. (3, 4)

- Acetylsalicylsäure
- Antibiotika
- Antihistaminika
- Anticholinergika
- Botulinumtoxin A
- Beta-Blocker
- Amiodaron
- Reserpin
- Thiazid-Diuretika
- Ergotamin
- Neuroleptika
- Östrogene
- Trihexyphenidyl
- Trizyklische und Tetrazyklische Antidepressiva
- Synthetische Retinoide
- Zytostatika/Immunsuppressiva
- Virustatika
- Lipidsenker

1.4.3.6 Fehlsichtigkeit

Wenn man sich bei visuellen Tätigkeiten stark anstrengen muss, kann dies unter anderem durch das Zusammenkneifen der Augenlider die Augenoberfläche und auch den Tränenfilm beeinflussen. Eine Korrektur der Fehlsichtigkeit, durch die Verwendung einer Brille, kann den Einfluss auf die Entstehung eines Trockenen Auges reduzieren. Bei stark ausgeprägter Kurzsichtigkeit kommt es, bedingt durch die Krümmung, zu einem „Hervortreten“ der Augen aus der Orbita. Dies wiederum hat eine verstärkte Verdunstung an der Augenoberfläche zur Folge. (4)

1.4.3.7 Keratorefraktive Chirurgie

Nach refraktiven chirurgischen Eingriffen an der Hornhaut erkrankten Patienten häufig an einem Sicca-Syndrom. Man spricht hier von einem postoperativ erworbenen Trockenen Auge. Ursachen sind einerseits die, im Zuge der Operation, durchtrennten Hornhautnerven, welche die Hornhautsensibilität herabsetzen und andererseits die postoperativ auftretende Entzündung der Augenoberfläche. Folge der verminderten Hornhautsensibilität kann wiederum eine verminderte Tränenproduktion sein. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, welche bereits vor der Operation an einem Sicca-Syndrom leiden. Bei diesen Personen kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen. Bei den meisten Patienten verschwinden die postoperativ auftretenden Sicca-Symptome im Laufe weniger Monate wieder. (3, 4)

1.4.3.8 Kontaktlinsen

Kontaktlinsen bieten durchaus Vorteile gegenüber einer Brille. Sie haben einen kosmetischen Effekt und ermöglichen eine bessere Freizeitgestaltung. Auch aus medizinischer Sicht können sie bei starker Fehlsichtigkeit oder komplizierten Brechungsfehlern manchmal bessere Ergebnisse liefern, als eine gewöhnliche Brille. Kontaktlinsen haben aber auch, besonders im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Trockenen Auges, deutliche Nachteile. (4)

Im Idealfall schwimmen Kontaktlinsen im Tränenfilm und teilen ihn in einen vorderen und hinteren Anteil. Hinten findet sich die Schleimschicht und ein Teil der wässrigen Schicht, vorne der andere Teil der wässrigen Schicht und die Fettschicht. Der dünne Tränenfilm wird durch die Unterteilung noch dünner, wodurch er auch leichter an Stabilität verlieren kann, was zu einer verstärkten Verdunstung an der Augenoberfläche führt. Außerdem ist mittlerweile bekannt, dass Kontaktlinsen den Lidschlag und die Tränenzusammensetzung verändern. Sie führen auch zu einer mechanischen Reizung der Augenoberfläche. (3, 4)

Kontaktlinsen begünstigen einerseits die Entstehung eines Trockenen Auges (Contact Lens Induced Dry Eye) und sind andererseits nicht ideal für Patienten, die bereits an diesem Krankheitsbild leiden. Trotz allem können sie von Menschen mit Sicca-Syndrom verwendet werden. Sehr wichtig ist in diesem Fall eine gute Beratung und eine exakte Anpassung. (3, 4)

Etwa jeder zweite Kontaktlinsenträger klagt über Symptome des Trockenen Auges. Die subjektiven Symptome werden 5 mal häufiger angegeben, als bei Brillenträgern und sogar 12 mal häufiger im Vergleich zu Personen, die keine Sehkorrektur benötigen. Interessant ist, dass sich hier kein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern zeigt. (3)

1.4.3.9 „Office-Eye-Syndrom“

Bei Bildschirmarbeiten lässt langes, angestregtes und eintöniges Schauen die Augen „trocken“ werden. Durch einen konzentrierten Blick kann es zu einer Reduzierung der Blinzelfrequenz und einer vergrößerten Lidspalte kommen. Aufgrund der verminderten Blinzelfrequenz wird die Tränenflüssigkeit nicht mehr ausreichend auf der Augenoberfläche verteilt und diese ist schlechter befeuchtet bzw. benetzt. Die vergrößerte Lidspalte führt zusätzlich zu einer größeren Verdunstungsoberfläche des Tränenfilms. (3, 4)

Ein zusätzlicher negativer Faktor sind klimatisierte und trockene Büroräume, in welchen Bildschirmarbeit am Computer meistens erfolgt. Daher auch der Name „Büro-Auge-Syndrom“. Durch Klimaanlage und trockene Luft kommt es zur einer schnelleren Verdunstung der Tränenflüssigkeit an der Augenoberfläche. Dieselbe Wirkung kann man bei Klimaanlage im Auto oder in Flugzeugen beobachten, allerdings auch bei Wind im Freien. (4)

Neben der Bildschirmarbeit können diese Beschwerden aber auch bei anderen Tätigkeiten wie lesen, fernsehen, Computer spielen oder bei Smartphone- und Tabletnutzung auftreten. All diese Tätigkeiten können ein Trockenes Auge auslösen oder verstärken. (3, 4)

1.4.3.10 Umweltfaktoren

Wenn im Körper Oxidantien (Freie Radikale) gegenüber den Antioxidantien überwiegen, spricht man vom „Oxidativen Stress“. Dieser wird im Körper für die Entstehung einer Reihe von Krankheiten verantwortlich gemacht. Darunter auch das Trockene Auge. Ursachen für umweltbedingten oxidativen Stress sind Feinstaub, Autoabgase, Zigarettenrauch, UV-Licht, Ozon und Smog. (4)

1.4.3.11 Kosmetika

Kosmetika sollten nicht direkt ans Auge gelangen, weil sie Einfluss auf den Tränenfilm haben können. Wenn auch nur in einem geringeren Ausmaß, kann es im Rahmen einer Fremdkörperreaktion zu einer Störung des stabilen Tränenfilms kommen. Dem gegenüber kann ein Lidstrich mit kohlehaltigem Kajalstift auch einen positiven Einfluss haben. Der darin enthaltene Kohlenstoff kann Fremdpartikel wie Staub, Pollen oder Bakterien binden und somit von der Augenoberfläche fernhalten. (4)

1.4.3.12 Verletzungen

Sämtliche anatomische Veränderungen rund um das Auge, welche durch Verletzungen herbeigeführt werden, können einen Einfluss auf die Entstehung oder Verschlechterung eines Trockenen Auges haben. Beispiele sind Vernarbungen im Bereich der Tränendrüse oder des Tränenabflusses, schwere Verletzungen an der Augenoberfläche durch Verätzungen oder Verbrennungen und durch Riss- oder Quetschwunden geschädigte Augenlider. (4)

1.4.3.13 Gestörter Tränenabfluss

Ein gestörter Tränenabfluss kann zu vermehrten Augentränen führen. Es können sich durch den Rückstau Bakterien ansammeln und in weiterer Folge Entzündungen an der Augenoberfläche verursachen. (4)

1.4.3.14 Stress

Heute weiß man, dass Stress und psychische Belastungen einen negativen Einfluss auf unseren Körper haben und mit Erkrankungen in Zusammenhang stehen können. Es können über neuronale, endokrine und immunologische Regulation, ausgelöst durch psychische Probleme, Krankheitsbilder oder Symptome entstehen. Auch die Entwicklung eines Trockenen Auges ist über diesen Weg möglich. Gerade wenn die subjektiven Beschwerden deutlich stärker sind, als die objektiven Symptome, könnte dies ein Hinweis sein. Vor allem im Zusammenhang mit einem fehlenden Ansprechen auf die Therapie. Bei Verdacht auf ein psychosomatisches Problem, kann eine unterstützende Behandlung in Form einer Psychotherapie angedacht werden. (3, 4)

1.4.3.15 Unausgewogene Ernährung

Prinzipiell ist zu sagen, dass in Industrienationen die Ernährung als Risikofaktor nur eine geringe Rolle spielt. Trotzdem kann eine unausgewogene Ernährung, durch auftretende Mangelerscheinungen, mit einem Trockenen Auge zusammenhängen. Beispiele sind ein Vitamin A-Mangel oder eine zu geringe Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren. Beim Vitamin A-Mangel kann ein instabiler Tränenfilm entstehen, weil die Becherzellen, welche die Schleimschicht des Tränenfilms bilden, geschädigt werden. Omega-3-Fettsäuren haben eine Schutzfunktion gegen Entzündungen, welche bei einer zu geringen Zufuhr verloren geht. (3, 4)

1.5 Diagnostik des Trockenen Auges

1.5.1 Allgemeines

Einleitend ist zu sagen, dass aufgrund der vielen verschiedenen Ursachen und des unterschiedlichen Erscheinungsbildes des Trockenen Auges, dessen Diagnostik schwierig ist. Verschiedene Patienten können unterschiedliche Symptome zeigen. (4, 8)

Aufgrund der Komplexität und der Dynamik des Tränenfilm-Augenoberflächen-Systems finden sich eine Vielzahl an möglichen Testverfahren und Untersuchungen. Neben der subjektiven Evaluierung der Beschwerden zählen auch die qualitative und quantitative Beurteilung des Tränenfilms zu den wichtigsten Bestandteilen der Sicca-Diagnostik. Eine gründliche Tränenfilmanalyse beinhaltet mittlerweile mehrere Tests. Einige davon können bereits im Zuge der Primärdiagnostik in einer Augenarztpraxis durchgeführt werden. Andere hingegen sind etwas komplexer und benötigen spezielle Gerätschaften oder ein Labor. Man unterscheidet außerdem zwischen nicht-invasiven und invasiven Testverfahren. Nicht-invasive Untersuchungen erfolgen berührungsfrei, bei invasiven Untersuchungen kommt es zu einer Berührung. Wenn innerhalb kurzer Zeit verschiedene Untersuchungsmethoden durchgeführt werden, sollten stets die nicht-invasiven den Vorrang erhalten. Invasive Tests können, durch die Berührung der Augenoberfläche, den Tränenfilm destabilisieren und die Messwerte von folgenden Messungen verfälschen. (3)

Es gibt bis heute keinen Test, der in der Diagnostik des Trockenen Auges als Goldstandard gelten könnte. Einzelne Befunde aus mehreren Untersuchungen sind nur Puzzle-Teile für ein Gesamtbild, welches für jeden Patienten individuell interpretiert werden muss, um zu einer exakten Diagnose zu kommen. (3, 12)

Im folgenden Teil werden einzelne diagnostische Möglichkeiten der Reihe nach aufgelistet und erläutert.

1.5.2 Anamnese

Als Erstes empfiehlt es sich, wie in anderen Bereichen der Medizin auch, ein ausführliches Anamnesegespräch durchzuführen. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie, ist gerade beim Krankheitsbild des Trockenen Auges ein detailliertes Erfragen von Beschwerden und Risikofaktoren von sehr großer Bedeutung. (3)

Neben Art, Zeitpunkt, Dauer und Intensität der Beschwerden, sollte auch erfragt werden, ob diese an spezielle Tätigkeiten oder Situationen gekoppelt sind. Es geht hier beispielsweise um das Arbeitsumfeld oder Computertätigkeiten mit Bildschirmarbeit. (3, 4)

Wichtig sind auch Informationen zu möglicherweise vorhandenen Risikofaktoren wie systemische Grunderkrankungen, Vorerkrankungen oder Operationen am Auge, Hauterkrankungen, Allergien, Verwendung von Kontaktlinsen und Pflegemitteln, Medikamenteneinnahme inklusive Einnahmedauer oder die psychische Situation des Patienten. (3, 12)

Aus der Kombination aller Informationen des Patienten kann der Arzt die Verdachtsdiagnose „Trockenes Auge“ stellen. Falls diese vorliegt, gibt es eine Reihe von Untersuchungsmöglichkeiten, mit denen sich die Diagnose bestätigen lässt. (4)

1.5.3 Fragebögen

Ein wichtiger Teil der Anamnese können auch standardisierte Fragebögen sein, welche genau auf das jeweilige Krankheitsbild, in diesem Fall die Keratokonjunktivitis sicca, zugeschnitten sind. (4)

Sie dienen der Evaluierung von subjektiven Beschwerden, finden Verwendung als Screening-Tool und können zur Bewertung der Schwere eines Krankheitsbildes beitragen. Weiters kann eine Wiederdurchführung nach einer Therapie auch Rückschlüsse auf deren Erfolg geben. (3, 4)

Erfragt werden unter anderem Häufigkeit und Intensität von Beschwerden, deren Einfluss auf das tägliche Leben, Risikofaktoren, durch Symptome verursachte Seheinschränkungen, gegenwärtige Medikation oder die Verwendung von Kontaktlinsen. (3)

Zu den bekannten Fragebögen für das Krankheitsbild des Trockenen Auges gehören unter anderem: (3, 12)

- Ocular Surface Disease Index (OSDI®)
- Dry Eye Questionnaire (DEQ)
- 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)
- Salisbury Eye Evaluation Questionnaire (SEEQ)
- McMonnies' Questionnaire (MQ)
- Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)
- Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)
- Symptom Assessment iN Dry Eye (SANDE®)
- Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ) - (speziell für Kontaktlinsenträger)

1.5.4 Inspektion ohne Spaltlampe

Als Erstes sollten die Augen und deren Umgebung ohne Hilfsmittel inspiziert werden. Gewisse Anzeichen auf ein Trockenes Auge können hierbei bereits auffallen. Beurteilbar sind durch die Inspektion unter anderem die Haut, die Blinzelfrequenz, Rötungen und die Lidstellung. Beim letzten Punkt ist außerdem darauf zu achten, ob ein vollständiger Lidschluss erfolgt. (3)

Eine Blinzelfrequenz unter 15 pro Minute gilt als gering und über 20 als hoch. Eine stark reduzierte Blinzelfrequenz kann zu Benetzungsstörungen der Augenoberfläche führen. Bei einem bereits bestehenden Trockenen Auge kann teilweise wiederum eine erhöhte Blinzelfrequenz beobachtet werden. (3)

Bei Vorhandensein eines Entropiums oder Ektropiums im Bereich der Augenlider kann es zu einer Benetzungsstörung kommen. Eine genauere Diagnostik der Lidfehlstellungen kann im Anschluss an der Spaltlampe erfolgen. (3)

1.5.5 Inspektion mit der Spaltlampe

Die Spaltlampe dient in der Ophthalmologie in der Regel als erstes Untersuchungsinstrument. (4)

Eine Untersuchung an der Spaltlampe ist die vielleicht wichtigste Untersuchung bei Verdacht auf ein Trockenes Auge. Sie kann relevante Informationen über die Form von Augengewebveränderungen liefern. Für die Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mit der Spaltlampe wird eine direkte fokale bzw. diffuse Beleuchtung verwendet. (3)

1.5.5.1 Untersuchung der Augenlider

Es erfolgt eine Begutachtung der Lidränder bzw. Lidkanten und der Wimpern. Das Augenmerk wird auf Veränderungen oder Verdickungen der Lidränder und eine mögliche Abrundung der Lidkanten gerichtet. Die Messung der Lidkantendicke ist mittels Messokular oder unter Verwendung der Spaltbreite möglich. (3)

Finden sich an der hinteren freien Lidkante verstopfte Öffnungen der Meibom-Drüsen, handelt es sich um eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion. Weiters können sich hierbei unregelmäßige Verläufe der Ausführungsgänge oder eine verminderte Anzahl an Öffnungen zeigen. Grund für einen Verschluss der Drüsen-Öffnungen können unter anderem Vernarbungen sein. (3, 5)

Eine wichtige Untersuchung bei Meibom-Drüsen-Dysfunktion ist die Expression des Meibums aus den Drüsen. Hierbei drückt der Untersucher für mehrere Sekunden mit seiner Fingerkuppe oder einem Wattestäbchen auf die zentralen Drüsen des Unterlids. Dieses Ausdrücken gibt Auskunft über die Funktion und Aktivität der Drüsen. Normalerweise sollte man ein klares Sekret sehen, welches sich gut ausdrücken lässt. Bei einer Fehlfunktion kann dieses Sekret milchig oder zahnpastartig und teilweise auch gemeinsam mit einer Schaumbildung an der Augenoberfläche erscheinen. Auch eine Fettretention an der Lidkante deutet auf ein Problem der Lipidkomponente hin. (3, 5)

Weiters ist bei der Untersuchung der Augenlider wichtig, auf die Kongruenz der Lider zum Augapfel und auf einen möglichen Verlust oder eine Fehlstellung von Wimpern zu achten. Es könnte sich möglicherweise eine Blepharitis zeigen. Bei fehlender Kongruenz der Lider zum Augapfel spricht man entweder von einem Ektropium (Lidrand nach außen gestülpt) oder einem Entropium (Lidrand nach innen gestülpt). (3)

Auch eine sogenannte „Lid-Wiper-Epitheliopathie“ kann bei der Untersuchung der Augenlider diagnostiziert werden. An der hinteren inneren Kante des Oberlids findet sich der Lid-Wiper-Bezirk. Dieser „lid-wiper“ (englisch: to wipe = wischen) verteilt während des Lidschlages die Tränenflüssigkeit über die Augenoberfläche. Im Zuge von Benetzungsstörungen kann zwischen „lid-wiper“ und Augenoberfläche erhöhte Reibung auftreten. Dies kann zu Abschilferungen des Epithels bzw. Epitheldefekten an der inneren Lidkante führen. (3, 13)

1.5.5.2 Tränenmeniskus

Auch die Höhe des Tränenmeniskus lässt sich an der Spaltlampe bestimmen. Ein zu niedriger Tränenmeniskus ist ein Zeichen verminderter Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche. Er kann ein Hinweis auf ein Trockenes Auge sein. (4)

Im Idealfall werden 3 vorgegebene Messorte verwendet. Nasal, zentral und temporal. Eine zentrale Tränenmeniskushöhe von 0,2 Millimeter wird als normal angesehen. Ein geringerer Wert deutet auf einen Volumenmangel hin. Ein erhöhter Wert auf einen Volumenüberschuss. Der Tränenmeniskus gibt Auskunft über die Quantität des Tränenfilms. (3)

1.5.5.3 Inspektion der Konjunktiva

Bei der Begutachtung der Bindehaut ist auf Hyperämie, abnormale Gefäße, Vernarbungen, Zelldetritus, Zysten und Konkremente zu achten. (3)

1.5.5.4 Lidkantenparallele Bindehautfalten

Lidkantenparallele Bindehautfalten, auch als LIPCOF (engl.: Lid Parallel Conjunctival Folds) bezeichnet, treten im Rahmen einer Keratokonjunktivitis sicca immer wieder auf. Sie sind ein sicheres Zeichen bei der Diagnostik des Trockenen Auges. (3)

Es handelt sich um Falten in der Bindehaut, welche parallel zum unteren Lidrand liegen. Grund für die Entstehung dürften erhöhte Reibungskräfte zwischen Lidinnenseite und der Bindehaut am Bulbus sein. Je „trockener“ ein Auge ist, desto größer ist die Reibung und desto eher entstehen diese Falten. Abhängig von der Größe werden sie in unterschiedliche Grade (0 – 4) eingeteilt. (siehe Tabelle 1) (3, 4)

Im Normalfall erfolgt die Klassifikation bei Primärposition des Augapfels an der unteren temporalen Lidkante. Neben der Spaltlampe dient auch die optische Kohärenz-Tomographie (OCT) der LIPCOF-Diagnostik. (3)

| Grad | Beschreibung des Spaltlampenbefundes |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Keine permanent vorhandene lidkantenparallele Bindehautfalte |
| 1 | Kleine, einfaltige lidkantenparallele Bindehautfalte bis zu einer Höhe von 0,2 Millimeter |
| 2 | Deutliche, aus mehreren Einzelfältchen bestehende lidkantenparallele Bindehautfalte bis zu einer Höhe von 0,2 Millimeter |
| 3 | Große lidkantenparallele Bindehautfalte mit einer Höhe von über 0,2 Millimeter (meist mehrfaltig) |
| 4 | Große, lidkantenparallele Bindehautfalte, die sich über die innere Lidkante hinweg bis zur äußeren Lidkante vorwölbt |

Tabelle 1: LIPCOF Ausprägungsgrade (3)

1.5.5.5 Inspektion der Kornea

Bei der Untersuchung der Hornhaut sollte man auf den Oberflächenreflex, die Transparenz, Epitheldefekte, Narben oder Vaskularisationen achten. (3)

1.5.6 Messung der Tränenfilm-Aufreißzeit

Die Tränenfilm-Aufreißzeit (TAZ; engl.: tear break-up time (BUT)) ist die am häufigsten durchgeführte Untersuchung in der Sicca-Diagnostik. Sie ist ein grundlegender Parameter in der Beurteilung der Tränenfilm-Stabilität. Weiters liefert sie Hinweise über die Tränenqualität und kann bei beiden Formen des Trockenen Auges vermindert sein. (3, 12)

Bei jedem Menschen kommt es zum Aufreißen des Tränenfilms, wenn die Augen lange genug offen gehalten werden. Durch das Ausbleiben des Lidschlages wird die Tränenflüssigkeit nicht mehr regelrecht auf der Augenoberfläche verteilt. Dadurch wird der Tränenfilm instabil und es entstehen Lücken. (4)

Gemessen wird die Zeit zwischen dem Augenöffnen und der Entstehung von Aufreißzonen im Tränenfilm. Bei Patienten mit einem Trockenen Auge ist der Tränenfilm meist instabil, was häufig zu einer verminderten Aufreißzeit führt. (3, 4)

Um die Messergebnisse nicht zu verfälschen, sollten davor keine Reizungen der Augenoberfläche erfolgen, beispielsweise durch Verwendung von Augentropfen oder Durchführung eines Schirmer-Tests. (3)

1.5.6.1 Fluoreszein-Tränenfilm-Aufreißzeit (F-TAZ)

Die Bestimmung der Fluoreszein-Tränenfilm-Aufreißzeit, die auch als Fluorescein Break-Up Time (F-BUT) bezeichnet wird, ist die älteste Messmethode der Tränenfilm-Aufreißzeit. (3)

Zuerst muss der Farbstoff Fluoreszein an die Augenoberfläche gebracht werden, damit er sich mit der Tränenflüssigkeit vermischt. Man kann den Farbstoff mithilfe eines getränkten Papierstreifens, welchen man am Unterlid einhängt, zuführen. Alternativ kann für die Applikation eine Pipette verwendet werden. Um eine gleichmäßige Verteilung des Farbstoffes an der Augenoberfläche zu erreichen, soll der Patient mehrmals blinzeln und seine Augen bewegen bzw. rollen. (3, 14)

Nachdem sich der Farbstoff verteilt hat, beginnt die Messung an der Spaltlampe. Das Auge wird mithilfe eines Cobalt-Blau Filters blau beleuchtet. Der Farbstoff selbst ist am Auge durch die grüne Farbe zu identifizieren. (3, 4)

Für die Messung sollte der Patient die Augen so lange wie möglich offenhalten. Der Untersucher beobachtet mithilfe der Spaltlampe den Tränenfilm auf der Hornhaut und misst mithilfe einer Stoppuhr die Zeit, zwischen dem letzten Lidschlag und dem Aufriss des Tränenfilms, welcher sich in Form von auftretenden kleinen schwarzen Arealen (engl.: dry spots) zu erkennen gibt. (3, 14)

Pro Auge wird die Messung dreimal durchgeführt. Aus den Ergebnissen wird dann ein Mittelwert berechnet, welcher uns die jeweilige Tränenfilm-Aufreißzeit widerspiegelt. (3, 4)

Eine Fluoreszein-Tränenfilm-Aufreißzeit von mehr als 10 Sekunden wird als normal betrachtet. Wenn die gemessene Zeit bei 10 Sekunden oder weniger liegt, spricht man von einem Trockenen Auge. (15)

1.5.6.2 Nicht Invasive Tränenfilm-Aufreißzeit (NI-TAZ)

Neuere Messmethoden der Tränenfilm-Aufreißzeit ermöglichen eine berührungsfreie – nicht invasive – Messung. Für diese Messungen ist keine Applikation von Fluoreszein notwendig. (3)

Ein neueres Gerät, das eine berührungsfreie Messung ermöglicht, ist der Keratograph 5M. Diesem Keratographen und seinen Einsatzgebieten ist unter Punkt 1.6 ein eigenes Kapitel gewidmet, in welchem auch weitere Informationen über die Messung der Tränenfilm-Aufreißzeit zu finden sind.

Ein weiteres Gerät, das Tearscope Plus, welches ebenfalls eine nicht invasive Messung ermöglicht, wird in Kapitel 1.5.8 beschrieben.

1.5.7 Lipidinterferenz

Bei einem intakten Tränenfilm sollte die Fettschicht in etwa 68 bis 100 Nanometer betragen. Unter Verwendung von diffusem, hellen Licht an der Spaltlampe, ist es möglich, diese Schicht zu beurteilen. Bei der Einstellung der Spaltlampe muss der Einfallswinkel des Lichtes dem Ausfallswinkel entsprechen. Ein Interferenzmuster entsteht durch die gegenseitige Beeinflussung von Lichtstrahlen, welche an der Vorderseite und Rückseite dünner Schichten reflektiert werden. Hierfür verantwortlich sind die verschiedenen Brechzahlen der optischen Medien Luft, Lipidphase und wässrige Phase. Je nach Stärke des Lipidanteils im Tränenfilm zeigt sich ein charakteristisches Muster. (3, 4)

1.5.8 Tearscope Plus

Das Tearscope ist ein Gerät bzw. eine Kaltlichtquelle, welche(s) man zwischen der Spaltlampe und dem Patientenaugen anbringt. Mit seiner Hilfe lassen sich die Tränenfilmfettschicht, die Hornhautoberfläche und die nicht invasive Tränenfilm-Aufreißzeit ohne Berührung der Augenoberfläche und ohne Verwendung von Farbstoffen beurteilen. Die Anwendung einer Kaltlichtquelle ist deshalb wichtig, weil sie keinen Einfluss auf den Tränenfilm hat. (3, 4)

Die Untersuchung erfolgt bei 16-facher Vergrößerung an der Spaltlampe, wobei die Beleuchtung der Augenoberfläche nur durch das Tearscope gegeben ist. Bei einer normalen Fettschichtdicke zeigt sich ein graues Bild des Tränenfilms. Wenn sich der Tränenfilm stark farbig zeigt, deutet dies auf einen zu dicken Fettfilm hin. (4)

Zur Beurteilung von kleineren oberflächlichen Hornhautveränderungen oder zur Messung der nicht invasiven Tränenfilm-Aufreißzeit ist es notwendig, dass noch spezielle Tearscope-Raster aufgesteckt werden. Die hier gemessene Tränenfilm-Aufreißzeit bei einem gesunden Auge liegt etwa bei 20-25 Sekunden. (4)

1.5.9 LipiView

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Lipidinterferenz ist mithilfe des Interferometers LipiView (Firma Tear Science) möglich. Die Dicke der Fettschicht kann durch dieses Geräts objektiv und untersucherunabhängig beurteilt werden. (3)

1.5.10 Färbungen

Der Sinn von Färbungen der Augenoberfläche ist es, Pathologien zu erkennen, welche ohne Anfärbung oftmals überhaupt nicht erkannt werden könnten. Die drei bekanntesten Farbstoffe, welche bei der Anfärbung der Augenoberfläche Anwendung finden, sind Fluoreszein, Bengalrosa und Lissamingrün. Bengalrosa und Lissamingrün eignen sich gut für Untersuchungen der Bindehaut, wogegen Fluoreszein eher bei der Beurteilung der Hornhaut Verwendung findet. Um den Farbstoff auf die Augenoberfläche aufzubringen, wird meist ein mit Farbstoff getränkter Papierstreifen solange am Unterlid eingehängt, bis ausreichend Farbstoff abgegeben wurde. Alternativ ist die Applikation auch mit einer Pipette möglich. Danach erfolgt die Untersuchung an der Spaltlampe. Eine Quantifizierung der Augenoberflächenstörung wird mit verschiedenen Scores durchgeführt. (3, 4)

1.5.11 Beurteilung der Tränenproduktion

Hierfür wird am äußeren Augenwinkel ein Filterpapier-Streifen eingehängt. Je nach Ausmaß der Durchnässung des Filterpapiers lassen sich danach Rückschlüsse auf die Produktionsmenge der Tränenflüssigkeit ziehen. (3)

1.5.11.1 Schirmer-Test 1

Der Schirmer-Test 1 ist eine der ältesten Methoden zur Untersuchung des Tränenfilms und außerdem verhältnismäßig einfach durchzuführen. Gemessen wird die Reizsekretion der wässrigen Komponente. Nachdem in beide Unterlider zwischen dem medialen und lateralen Lid Drittel gleichzeitig je ein umgeknickter Papierstreifen (Lackmuspapier; 5 Millimeter breit und 35 Millimeter lang) eingehängt wurde, soll der Patient 5 Minuten lang seine Augen geschlossen halten. Danach wird das Filterpapier entnommen und die Durchnässung in Millimetern abgelesen. (3, 4)

Ein Wert von mehr als 10 Millimetern wird hier als normal angesehen. Wenn die Durchnässung weniger als 10 Millimeter beträgt, besteht ein Verdacht auf ein Trockenes Auge. Weniger als 5 Millimeter sind ein sicheres pathologisches Zeichen einer hyposekretorischen Benetzungsstörung. Wenn der ganze Streifen feucht ist, kann dies ein Hinweis auf eine gesteigerte Reizsekretion bei hyperevaporativer Benetzungsstörung sein. (3)

1.5.11.2 Schirmer-Test 2

Nach vorangegangener Lokalanästhesie der Augenoberfläche, wird die Schleimhaut des gleichseitigen Nasenloches während der Untersuchung gereizt. Hierfür wird zum Beispiel ein Pinsel, ein Wattestäbchen, ein Stieltupfer oder eine kleine Bürste verwendet. Durch die Reizung der Nasenschleimhaut wird der 2. Ast des Nervus trigeminus (5. Hirnnerv) gereizt und es lässt sich auf diesem Weg die Reflex-Tränenproduktion beurteilen. Wenn die Befeuchtung des Teststreifens nach 2 Minuten 15 Millimeter oder mehr zeigt, spricht man von einem Normalbefund. Weniger als 15 Millimeter nach 2 Minuten deuten auf eine Pathologie hin. (3, 4)

1.5.11.3 Jones-Test

Diesen Test verwendet man zur Bestimmung der Basissekretion. Die Durchführung ist ähnlich wie beim Schirmer 1, jedoch wird hier die Augenoberfläche vorher anästhesiert. Weiters wird hier keine zusätzliche Reizung der Schleimhäute durchgeführt. Ein Normalwert bei der Basissekretion ist eine Befeuchtung von 10 Millimeter oder mehr pro 5 Minuten. 5 Millimeter oder weniger pro 5 Minuten werden als pathologisch interpretiert. (3)

1.5.12 Hornhaut-Sensibilität

Zur Untersuchung der Hornhaut-Sensibilität verwendet man ein Nylonfaden-Ästhesiometer nach Cochet-Bonet. Es ist ähnlich einem Druckbleistift, bei dem statt einer Mine ein Nylonfaden eingebaut ist, welchen man ausziehen kann. Je weiter der Nylonfaden herausgezogen wird, umso biegsamer ist er. (4)

Bei der Untersuchung berührt der Arzt die Mitte der Hornhaut beider Augen mit voll ausgezogenem Nylonfaden je dreimal. Diese Berührung sollte von Patienten, mit normaler Hornhautempfindung, wahrgenommen werden. Falls die Berührung jedoch nicht wahrgenommen wird, verkürzt der Untersucher den Nylonfaden um 5 Millimeter und wiederholt die Untersuchung. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis der Patient die Berührung spürt. Abhängig von der verwendeten Fadenlänge lässt sich die Sensibilitätsstörung in Schweregrade einteilen. (4)

Auf der Hornhaut, aber auch auf der Bindehaut findet sich eine sehr dichte sensible Innervation, welche zum Schutz vor Noxen gedacht ist. Bei Reizen wird dadurch sehr schnell eine unangenehme Wahrnehmung erzeugt. Die Innervation erfolgt durch mechanisch, thermisch oder chemisch erregbare Neurone des Nervus trigeminus (5.Hirnnerv). (3)

Eine verminderte Hornhautsensibilität kann man bei stark ausgeprägten Formen des Trockenen Auges, aber auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Infektionen an der Augenoberfläche oder Diabetes mellitus beobachten. (4)

1.5.13 Überprüfung des Tränenabflusses

Auch ein Rückstau der Tränenflüssigkeit kann ein Trockenes Auge begünstigen. Hierfür verantwortlich sind oftmals Bakterien, die sich in der gestauten Flüssigkeit ansammeln und in weiterer Folge zu Entzündungen an der Augenoberfläche führen können. Aus diesem Grund zählt man auch die Durchgängigkeitsprüfung des Tränennasenganges zur Diagnostik des Sicca-Syndroms. (4)

Hierfür führt der Arzt eine stumpfe Kanüle, welche auf eine Spritze aufgesteckt ist, über ein Tränenpünktchen in die Tränenwege ein und überprüft deren mechanische Durchgängigkeit. Zusätzlich wird mit einer physiologischen Kochsalzlösung oder Farbstofflösung durchgespült. Bei bestehender Durchgängigkeit rinnt die Flüssigkeit über die ableitenden Tränenwege aus der Nase oder in den Rachen. (4)

1.5.14 Fluoreszein-Abfluss-Test

Dieser Test, der auch als Fluoreszein Clearance bezeichnet werden kann, dient ebenfalls der Überprüfung des Tränenabflusses. Meistens erfolgt die Durchführung so, dass zuerst 5 Mikroliter des Farbstoffes Fluoreszein auf die Augenoberfläche aufgebracht werden. Nach 1, 10, 20 und 30 Minuten misst man den noch verbliebenen Farbstoff auf der Augenoberfläche. Hierfür verwendet man Streifen aus Filterpapier, welche auch beim Schirmer-Test zur Anwendung kommen. Unter Verwendung von Blaulicht oder mit Hilfe automatischer Messmethoden (Fluorofotometrie) wird das Papier auf Rückstände von Fluoreszein untersucht. Bei einem funktionierenden Tränenabfluss sollte nach 20 Minuten kaum mehr Farbstoff im Papierstreifen nachweisbar sein. (4)

1.5.15 Diagnostik im Labor

1.5.15.1 Lid-Bindehautabstriche

Oftmals ist es aufgrund ähnlicher Beschwerden schwer, Allergien und Infektionen vom Trockenen Auge zu unterscheiden. Um die verschiedenen Ätiologien von Bindehautentzündungen unterscheiden und korrekt behandeln zu können, werden mit speziellen Instrumenten Lid-Bindehautabstriche entnommen, welche danach labortechnisch ausgewertet werden. (4)

1.5.15.2 Impressionszytologie

Diese Untersuchung dient der Erfassung der Bindehautqualität. Nach vorangegangener Lokalanästhesie an der Augenoberfläche werden durch Verwendung von kleinen Filterplättchen am Augapfel Bindehautzellen entnommen. Sowohl im oberen als auch im unteren Bereich des Auges werden diese Plättchen aufgelegt und dann abgezogen. Das gewonnene Material wird anschließend speziell gefärbt und unter dem Mikroskop befundet. Unter anderem lassen sich der Zustand der Zellverbände, optische Veränderungen der Zellen und Zellkerne, sowie das Auftreten spezieller Zellen, wie beispielsweise Entzündungszellen, beurteilen. (4)

1.5.15.3 Messung der Tränen-Osmolarität

Es ist bekannt, dass bei Erkrankungen der Augenoberfläche, Veränderungen der Tränen-Osmolarität auftreten. Beim Trockenen Auge ist häufig eine erhöhte Osmolarität bzw. Hyperosmolarität der Tränen zu beobachten. Das bedeutet, dass die Konzentration an gelösten Stoffen in der Tränenflüssigkeit zu hoch ist. Dieses Phänomen entsteht entweder weil zu wenig Tränenflüssigkeit, oder zu viele darin gelöste Stoffe vorhanden sind. (4, 16)

Gründe für einen hyperosmolaren Tränenfilm sind ein verminderter Tränenumsatz oder eine erhöhte Evaporationsrate des Tränenfilms. Folgen der Hyperosmolarität sind Stimulierung der Nervenendigungen an der Hornhaut und Entzündungen, welche eine Apoptose von Epithel- und Becherzellen an der Augenoberfläche verursachen können. (3)

Laut dem Dry Eye Workshop II ist die Bestimmung der Tränen-Osmolarität, mit einer Sensitivität von bis zu 91 Prozent, das sicherste Diagnosekriterium beim Sicca-Syndrom. Weiterführende Literatur steht dieser Feststellung jedoch auch teilweise kritisch gegenüber. (12)

Mit einem Gerät namens TearLab ist es möglich, die Osmolarität der Tränenflüssigkeit direkt am Auge zu bestimmen. Es handelt sich hier um ein Osmometer, mit welchem man im Bereich des temporalen unteren Augenlides etwa 50 Nanoliter Tränenflüssigkeit entnimmt. Danach steckt man den Messstift in die dafür vorgesehene Station und das Messgerät wertet die Probe automatisch aus. Werte unter 309 mOsm/Liter gelten als normal. Ergebnisse von 309 bis 316 mOsm/Liter werden als verdächtig und über 316 mOsm/Liter als pathologisch angesehen. (3)

1.5.15.4 Farnkrautttest

Auch durch die Begutachtung getrockneter Tränenflüssigkeit unter dem Mikroskop lassen sich Rückschlüsse auf deren Zustand ziehen. Dafür wird die Tränenflüssigkeit aus der unteren Umschlagfalte mit einem Glasstab oder einer Kapillare entnommen und etwa 2 Mikroliter davon auf einen Objektträger aufgebracht. Nachdem die Flüssigkeit nach circa 10 Minuten getrocknet ist, wird unter einem Durchlicht-Mikroskop bei 40 bis 100 facher Vergrößerung das Kristallisationsmuster begutachtet und nach dem Rolando-System befundet. (3, 4)

Ein vollständiges Kristallisationsmuster ohne Abstände spricht für Rolando 1. Bei farnkrautartigen Kristallen mit geringen Abständen handelt es sich um Rolando 2. Große Abstände zwischen den Kristallen zeigen ein Rolando 3 Bild und bei Rolando 4 kommen nur mehr vereinzelt Kristalle vor. Rolando 1 und 2 zeigen sich bei normaler/gesunder Tränenflüssigkeit. Werte über 2 werden hingegen als pathologisch angesehen. Rolando 3 und 4 findet man sehr oft bei Patienten mit Sicca-Syndrom. (3, 4)

Der Farnkrauttest verliert jedoch immer mehr an Bedeutung. Zu groß ist der Einfluss von Umwelteinflüssen wie Temperatur oder Luftfeuchtigkeit bei der Auswertung der Ergebnisse. (4)

1.5.15.5 Gefrierkristallisation

Bei dieser eher neueren Untersuchungsmethode wird die Tränenflüssigkeit gefriergetrocknet und danach unter dem Mikroskop befundet. Mit einer Pipette wird ein Mikroliter Tränenflüssigkeit auf einen Objektträger aufgetragen. Danach wird dieser für mindestens 24 Stunden bei -20°C tiefgefroren, bevor er untersucht werden kann. (4)

Die gefrorene Flüssigkeit zeigt ein dreidimensionales Kristallisationsmuster, bestehend aus konzentrischen Ringen. In der Mitte zeigen sich Kristalle aus Natriumchlorid, welche würfelig geformt sind. In der Zwischenzone findet man baumartige Strukturen und an den Rändern des Musters eher Kristalle in Sternform. Im Vergleich zum Farnkraut-Test zeigen sich mehrere deutlich abgegrenzte Kristallisationszonen. Diese lassen sich in weiterer Folge mit unterschiedlichsten wissenschaftlichen Methoden untersuchen. (4)

1.6 Der Keratograph 5M

1.6.1 Der Keratograph

Der Keratograph 5M ist ein neueres Messgerät, mit dem nicht invasive Untersuchungen des vorderen Augenabschnittes durchgeführt werden können. Das Einbringen eines Farbstoffes oder das Berühren der Augenoberfläche ist somit nicht notwendig. Verschiedene Module ermöglichen es, unterschiedliche Untersuchungen durchzuführen. Unter anderem ist auch ein Screening des Trockenen Auges möglich. (17, 18)

Ein spezielles Beleuchtungssystem, Reflektoren und eine hochauflösende Farbkamera mit einem Präzisionsobjektiv ermöglichen die Aufnahme, Digitalisierung und Speicherung von virtuellen Bildern und Videos. Diese lassen sich im Anschluss am Computer mithilfe einer speziellen Software bearbeiten oder auswerten. (17, 18)

1.6.2 Einsatzgebiete

1.6.2.1 Nicht invasive Tränenfilm-Aufreißzeit

Mit dem Keratographen lässt sich unter Verwendung eines speziellen Moduls die sogenannte NIK-TAZ (Nicht invasive Tränenfilm-Aufreißzeit) oder NIK-BUT (Non Invasive Keratograph Break Up Time) bestimmen.

Hier werden Veränderungen des Reflektionsbildes von Placidoringen auf dem Tränenfilm gemessen. Dies können Verzerrungen, Verzeichnungen oder Doppellinien sein. (17, 18)

Die Hornhaut wird vom Keratographen auf einem Monitor rasterförmig dargestellt und in 260 Felder aufgeteilt. Auf der sogenannten TearMap werden die Messwerte für jedes einzelne Segment im Messbereich ermittelt. Mithilfe einer farbkodierten Grafik ist die exakte örtliche und zeitliche Zuordnung der Aufreißstellen im Tränenfilm möglich. (17, 18)

Neben der minimalen Aufreißzeit (Erster Aufriss) lässt sich auch die mittlere Aufreißzeit (Mittlerer Aufriss) bestimmen. Die minimale TAZ ist die Zeit vom Beginn der Untersuchung bis zum Aufreißen des ersten Feldes. Die mittlere TAZ ist der Mittelwert der Aufreißzeiten aller ermittelten Felder. (17, 18)

Bei der NIK-TAZ Messung des ersten Aufrisses spricht man von einem Trockenen Auge, wenn die Aufreißzeit 5 Sekunden oder weniger beträgt. Eine grenzwertige Tränenfilmstabilität hat man bei 6 bis 9 Sekunden und ein stabiler Tränenfilm findet sich bei einer Messdauer von 10 Sekunden oder mehr. (3)

1.6.2.2 Blinzelfrequenz

Während der NIK-TAZ Messung kann zusätzlich eine videographische Aufzeichnung angefertigt werden, aus welcher sich danach die Blinzelfrequenz pro Minute ermitteln lässt. (17, 18)

1.6.2.3 Tränenmeniskushöhe

Unter Verwendung von weißem oder infrarotem Licht lässt sich ein Bild erstellen, aus dem man mithilfe eines integrierten Lineals am Monitor die Höhe des Tränenmeniskus messen kann. (17, 18)

1.6.2.4 Lipidschicht

Mittels fotografischer oder videografischer Aufnahmen lässt sich die Lipidverteilung an der Augenoberfläche dokumentieren und beurteilen. Die Analyse erfolgt auf Basis von Interferenzfarben und deren Struktur. (17, 18)

1.6.2.5 Tränenfilmdynamik

Durch die Beobachtung von Anzahl, Verteilung und Fließgeschwindigkeit der Tränenfilmpartikel kann auf die Struktur und Stärke des Tränenfilms rückgeschlossen werden. Hierzu wird eine spezielle Videoaufzeichnung mit 32 Bildern pro Minute angefertigt. (17, 18)

1.6.2.6 Konjunktivaler Rötungsgrad

Durch ein anderes spezielles Modul lässt sich der Rötungsgrad der Bindehaut bestimmen. Berechnet werden die bulbäre Rötung, die limbale Rötung und die analysierte Fläche. (17, 18)

1.6.2.7 Meibographie

Mithilfe fotografischer Aufnahmen von ektropionierten Augenlidern, unter Infrarot-Beleuchtung, können morphologische Veränderungen der Meibom-Drüsen dargestellt werden. (17, 18)

1.6.2.8 Andere Aufnahmen

Ein weiteres Modul ermöglicht auch den Einsatz von Farbstoffen. So lassen sich etwa Aufnahmen einer angefärbten Hornhaut oder Bindehaut anfertigen. Aber auch die Messung der Tränenfilm-Aufreißzeit mittels Fluoreszein ist auf diese Weise möglich. (17, 18)

1.6.2.9 Kontaktlinsenanpassung

Abschließend findet der Keratograph auch Verwendung bei der professionellen Kontaktlinsenanpassung. (17, 18)

2 Material und Methoden

Die Kernfrage meiner Diplomarbeit war: Gibt es einen mittleren Unterschied zwischen den Messergebnissen der nicht-invasiven Keratographen-Tränenfilmaufreißzeit (NIK-TAZ) und der invasiven Fluoreszein-Tränenfilmaufreißzeit (F-TAZ)?

Um diese Frage zu klären, erfolgte meinerseits eine Auswertung von bereits vorliegenden Daten der Studie mit der Ethikkommissionsnummer 26-099 ex 13/14.

2.1 Studienpopulation

Die notwendigen Daten wurden im Zeitraum von Februar 2014 bis Juli 2016 im Spezialbereich für Benetzungstörungen der Universitäts-Augenklinik Graz bei 271 PatientInnen mit Beschwerden des Trockenen Auges (212 Frauen, 59 Männer, im Alter von 19 bis 91 Jahren, durchschnittliches Alter von 59,1 Jahren) im Rahmen von Routineuntersuchungen erhoben. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über die Studie in Kenntnis gesetzt und aufgeklärt. Bei einer Zustimmung für die Teilnahme wurde die Patienteninformation ausgehändigt und eine Einwilligungserklärung zur Unterschrift vorgelegt.

Bei den Studienteilnehmern wurden beide relevanten Messmethoden der Tränenfilmaufreißzeit in derselben Sitzung durchgeführt. Aufgrund der völligen Berührungsfreiheit wurde zuerst die Keratographen-Messung durchgeführt. Danach erfolgte die Fluoreszein-Messung an der Spaltlampe.

2.2 Messung der nicht invasiven Keratographen-Tränenfilmaufreißzeit (NIK-TAZ)

Hierfür kam der Keratograph 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) zum Einsatz. (siehe Abbildung 1) Es wurden von jedem Auge zwei Messungen durchgeführt. Begonnen wurde mit der 1. Messung des rechten Auges, danach folgte die 1. Messung des linken Auges. Gleich im Anschluss wurde die 2. Messung zuerst wieder am rechten und später am linken Auge vorgenommen. Dokumentiert wurden im Zuge dieser Messungen jeweils der erste Aufriss in Sekunden und der mittlere Aufriss in Sekunden.



Abbildung 1: Der Keratograph 5M

Ablauf der Messung: Der Patient legt sein Kinn in die dafür vorgesehene Kinnstütze und blickt geradeaus in den Keratographen, welcher genau vor dem jeweiligen Auge des Patienten positioniert wird. (siehe Abbildung 2) Feineinstellungen können nun noch vom Untersucher mithilfe eines Joysticks durchgeführt werden. Die Untersuchung wird gestartet, wenn der Patient zweimal blinzelt. Von nun an sollte er seine Augen solange wie möglich (maximal 30 Sekunden) offen halten und geradeaus schauen. Der Keratograph, welcher das geöffnete Auge erkennt, führt in der oben genannten Zeit kontinuierliche Messungen durch. Wenn der Lidschluss früher erfolgt, wird die Messung durch den Keratographen beendet.



Abbildung 2: Patientin vor dem Keratographen

Nach der Untersuchung zeigt sich an einem angeschlossenen Monitor links das untersuchte Auge und rechts die sogenannte TearMap mit einem Kreis, welcher in viele kleine Felder unterteilt ist. Diese Grafik stellt die Oberfläche der Hornhaut dar. Daneben findet sich, eine Farbpalette in den Ampelfarben von Rot, über Orange und Gelb, bis Grün. Die einzelnen Felder in dem Kreis sind unterschiedlich gefärbt. Die Farbe gibt Auskunft über die gemessene Tränenfilmaufreißzeit im jeweiligen Feld. Rot steht für einen schnellen Aufriss bzw. eine sehr kurze Aufreißzeit und Grün für keinen Aufriss in der gemessenen Zeit. Dazwischen gibt es mehrere, farblich ineinander übergehende Zwischenstufen. (Siehe Abbildung 3)

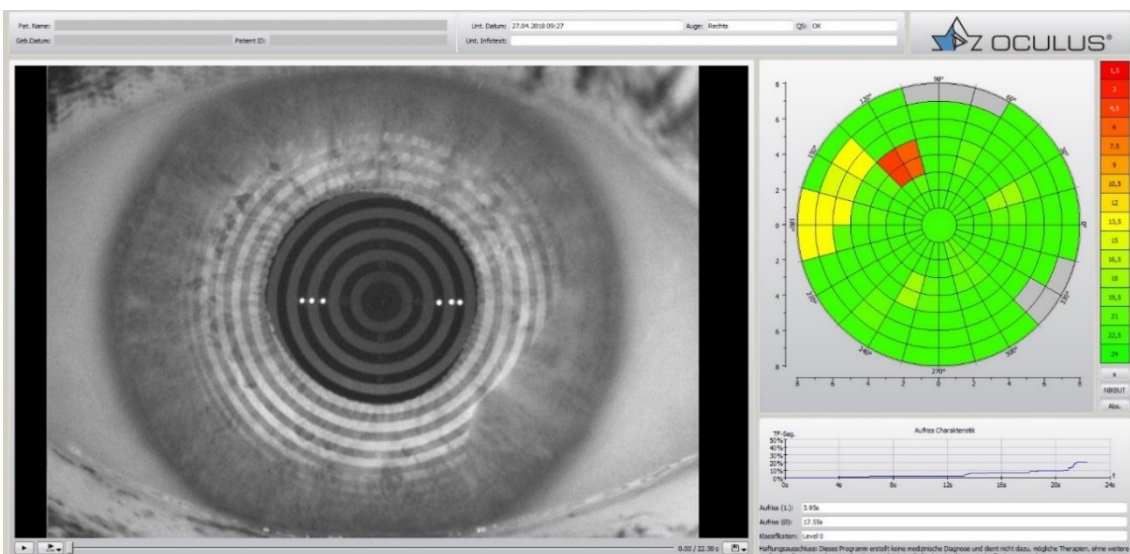


Abbildung 3: TearMap mit den unterschiedlichen Farbdarstellungen der gemessenen Tränenfilmaufreißzeit

2.3 Messung der Fluoreszein-Tränenfilmaufreißzeit (F-TAZ)

Vor der Messung wird mit einer Pipette je 1 Mikroliter einer 1% Fluoreszeinlösung an die Augenoberfläche beider Augen appliziert. Der gelbe Farbstoff Fluoreszein vermischt sich nach der Verabreichung mit der Tränenflüssigkeit. Um eine gleichmäßige Verteilung an der Augenoberfläche zu erreichen, muss der Patient mehrere vollständige Lidschläge durchführen. Danach erfolgt die Untersuchung an der Spaltlampe bei 10-20 facher Vergrößerung unter Vorschalten eines Kobaltfilters, in optischer Spalthöhe bei 1-2 Millimeter weitem Lichtspalt.

Ablauf der Messung: Der Patient stützt sein Kinn in die dafür vorgesehene Ablage der Spaltlampe und blinzelt einige Male vollständig. Danach beginnt die Messung und der Patient wird gebeten, seine Augen solange wie möglich offen zu halten. Der Untersucher ermittelt durch ständiges Beobachten des präkornealen Tränenfilms und mithilfe einer Stoppuhr die Zeit, vom Öffnen des Auges bis zum Aufreißen des Tränenfilms. Diese Aufrisse stellen sich als deutlich sichtbare schwarze Lücken (Siehe Abbildung 4) dar. Für jedes Auge wird die Messung dreimal durchgeführt und danach aus den Ergebnissen ein Mittelwert in Sekunden berechnet.

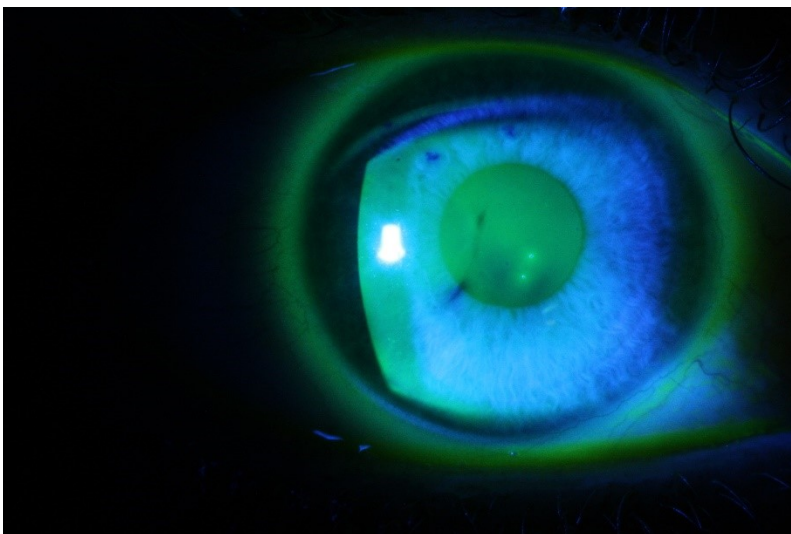


Abbildung 4: Messung der Tränenfilmaufreißzeit mit Fluoreszein

2.4 Subjektives Empfinden

Da bei den Ergebnissen auch der Zusammenhang zwischen der Tränenfilmaufreißzeit und den subjektiven Beschwerden untersucht wird, soll an dieser Stelle auch auf den OSDI®-Fragebogen und auf die Beurteilung mittels der visuellen Analogskala eingegangen werden.

2.4.1 Ocular Surface Disease Index (OSDI®)

Beim Ocular Surface Disease Index handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen, bestehend aus 12 Fragen. Erhoben werden Beschwerden und Einschränkungen des Lebensstils, welche im Rahmen des Sicca-Syndroms häufig vorkommen. Im Speziellen beziehen sich die Fragen auf okuläre Missempfindungen, Beeinträchtigung der Sehfunktion und vorhandene Umwelteinflüsse. Erfragter Zeitraum ist „die letzte Woche“. (4, 19)

Der Patient sollte jede Frage mit einer zutreffenden Zahl (0 bis 4 Punkte) beantworten. Die Zahl bezieht sich auf die Häufigkeit des Auftretens: immer (4), meistens (3), in der Hälfte der Zeit (2), manchmal (1), nie (0). Anschließend wird unter Verwendung einer mathematischen Formel (siehe Abbildung 5) aus allen Zahlen ein Wert berechnet, welcher Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung gibt. (Siehe Tabelle 2) Das Ergebnis liegt zwischen 0 (keine Symptome) und 100 (schwerste Symptome). (3, 4)

$$\frac{\text{Summe der Punkte aller beantworteten Fragen} \times 25}{\text{Gesamtzahl der Fragen, die beantwortet wurden}}$$

Abbildung 5: Formel für die Berechnung des OSDI® Scores (3)

| Level | Beschreibung | Symptome | OSDI Score (0-100) |
|-------|-----------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| 0 | Normal | Keine | 0 |
| 1 | Subklinisch | Keine oder zeitweise | 0-12 |
| 2 | Leicht symptomatisch | Teilweise, abhängig von Umweltfaktoren | 0-12 |
| 3 | Mild symptomatisch | Zur Hälfte der Zeit, manchmal Einschränkung | 13-22 |
| 4 | Moderat symptomatisch | Die meiste Zeit, häufige Einschränkung | 23-32 |
| 5 | Schwer symptomatisch | Die ganze Zeit | 33-100 |

Tabelle 2: OSDI® Einteilung nach Schweregrad und Auswertung (3, 20)

2.4.2 Visuelle Analogskala (VAS)

Die Visuelle Analogskala ist eine Skala zur Messung des subjektiven Schweregrades von Beschwerden. Vor allem wird sie bei der Beurteilung von Schmerzen eingesetzt. (4, 21)

Bei der verwendeten Skala handelt es sich um eine 100 Millimeter lange waagrechte Linie auf einem Blatt Papier. (Siehe Abbildung 6) Das linke Ende der Skala steht für „sehr schwache Beschwerden/Keine Beschwerden“ (0 Millimeter) und das rechte Ende für „schlimmste Beschwerden“ (100 Millimeter). Dem Patienten wird diese Skala vorgelegt und er markiert die Stelle auf der Linie, wo er seine subjektive Empfindung einschätzt. Hierzu setzt er ein Kreuz oder einen senkrechten Strich an diese Stelle. Für die Auswertung wird die Distanz zwischen dem linken Ende des waagrechten Striches und der vom Patienten gesetzten Markierung gemessen. Die Stärke der Beschwerden wird in Millimetern (Minimum 0 bis Maximum 100) angegeben. (4, 22)

BITTE MARKIEREN SIE DEN BALKEN AN DER STELLE MIT EINEM „X“, DIE DEM SCHWEREGRAD IHRER GESAMTBESCHWERDEN ENTSPRICHT:

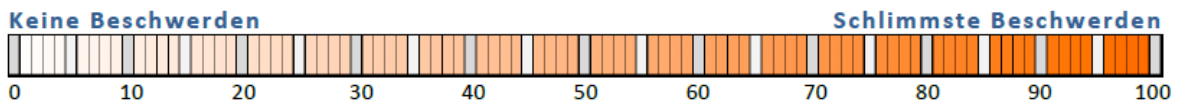


Abbildung 6: Visuelle Analog Skala

2.5 Statistik

Kontinuierliche Parameter werden entweder als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern, oder als Median mit Minimum und Maximum in Klammern angegeben. Aufgrund der größeren Robustheit gegenüber Ausreißern wurde zumeist der Median verwendet. Kategoriale Parameter werden als Häufigkeiten (mit Prozentsatz) angeführt.

Unterschiede bei kontinuierlichen Parametern wurden mittels Mann-Whitney-U Test untersucht. Mögliche Korrelationen der kontinuierlichen Parameter wurden nach Spearman berechnet.

P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 24, 2017, Armonk (NY), USA: International Business Machines Corporation) durchgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Deskriptive Statistik

Der erste Aufriss der ersten Messung der NIK-TAZ am rechten Auge (RA) betrug im Median 5,6 Sekunden, am linken Auge (LA) 6,6 Sekunden. Der mittlere Aufriss der ersten Messung der NIK-TAZ am rechten Auge betrug im Median 9,6 Sekunden, am linken Auge 10,7 Sekunden. (siehe Tabelle 3)

Die zweite NIK-TAZ Messung ergab bei beiden Augen eine längere Aufreißzeit, als bei der ersten NIK-TAZ Messung. Jedoch war dieser Unterschied nur am rechten Auge (1. Aufriss ($p < 0,05$) und mittlerer Aufriss ($p < 0,001$)) signifikant.

Die durchschnittliche F-TAZ lag an beiden Augen bei 3 Sekunden. Die Werte der F-TAZ waren signifikant kürzer ($p < 0,001$) als die, der NIK-TAZ der ersten und zweiten Messung (1. Aufriss, mittlerer Aufriss) beider Augen.

| | Median | Min | Max | mean | SD |
|-------------------------|---------------|------------|------------|-------------|-----------|
| NIK-TAZ_1M_1A_RA | 5,6 | 0,8 | 25 | 8,2 | 6,1 |
| NIK-TAZ_2M_1A_RA | 6,4 | 0,8 | 25 | 9,4 | 7,0 |
| NIK-TAZ_1M_MA_RA | 9,6 | 0,8 | 25 | 10,9 | 6,5 |
| NIK-TAZ_2M_MA_RA | 11,6 | 2,2 | 24,9 | 12,6 | 6,7 |
| NIK-TAZ_1M_1A_LA | 6,6 | 1,5 | 25 | 9 | 6,4 |
| NIK-TAZ_2M_1A_LA | 6,6 | 0,8 | 24,9 | 9,1 | 6,8 |
| NIK-TAZ_1M_MA_LA | 10,7 | 2 | 25 | 12 | 6,4 |
| NIK-TAZ_2M_MA_LA | 12,4 | 1 | 24,9 | 12,5 | 6,5 |
| F-TAZ_RA | 3 | 0 | 18 | 3,4 | 2,3 |
| F-TAZ_LA | 3 | 0 | 18 | 3,6 | 2,4 |
| OSDI® | 45,8 | 2,1 | 93,8 | 46,2 | 20,9 |
| VAS | 53 | 0 | 93 | 50 | 20,8 |

Tabelle 3: Deskriptive Statistik; Min...Minimum; Max...Maximum; mean...Mittelwert; SD... Standardabweichung; 1A...1. Aufriss; MA...Mittlerer Aufriss; 1M...Erste Messung; 2M...Zweite Messung; RA...Rechtes Auge; LA...Linkes Auge

3.2 Korrelationen

Die Werte des ersten und des mittleren Aufrisses der NIK-TAZ korrelierten signifikant mit der F-TAZ. Am rechten Auge korrelierte die F-TAZ mit allen NIK-TAZ Werten signifikant. Am linken Auge auch, mit Ausnahme der 2. Messung des 1. Aufrisses. (siehe Tabelle 4)

| Korrelation von | Korrelation nach Spearman | P-Wert |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) RA mit F-TAZ RA | 0,186 | 0,003 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) RA mit F-TAZ RA | 0,241 | 0,000 |
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) LA mit F-TAZ LA | 0,276 | 0,000 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) LA mit F-TAZ LA | 0,322 | 0,000 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) RA mit F-TAZ RA | 0,179 | 0,004 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) RA mit F-TAZ RA | 0,232 | 0,000 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) LA mit F-TAZ LA | 0,083 | 0,187 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) LA mit F-TAZ LA | 0,189 | 0,002 |

Tabelle 4: Korrelationen der NIK-TAZ mit der F-TAZ

Die subjektiven Beschwerden gemessen mittels VAS ergaben eine signifikante Korrelation mit den NIK-TAZ Werten der ersten Messung des mittleren Aufrisses an beiden Augen sowie mit den NIK-TAZ Werten des 1. Aufrisses der zweiten Messung am linken Auge. Das bedeutet, je höher der VAS Wert ist, desto niedriger/kürzer ist die Aufreißzeit und vice versa. (siehe Tabelle 5)

| Korrelation von | Korrelation nach Spearman | P-Wert |
|---------------------------------------------------|---------------------------|--------------|
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) RA mit VAS | -0,72 | 0,245 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) RA mit VAS | -0,123 | 0,046 |
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) LA mit VAS | -0,078 | 0,209 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) LA mit VAS | -0,148 | 0,016 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) RA mit VAS | 0,056 | 0,376 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) RA mit VAS | -0,048 | 0,442 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) LA mit VAS | -0,186 | 0,003 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) LA mit VAS | -0,123 | 0,050 |

Tabelle 5: Korrelationen der NIK-TAZ mit der VAS

Der OSDI® korrelierte signifikant mit der 2. Messung des ersten und mittleren Aufrisses der NIK-TAZ am linken Auge. Das bedeutet auch in diesem Fall, je höher der OSDI® ist, desto niedriger/kürzer ist die Aufreißzeit und vice versa. (siehe Tabelle 6)

| Korrelation von | Korrelation nach Spearman | P-Wert |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|--------------|
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) RA mit OSDI® | -0,67 | 0,283 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) RA mit OSDI® | -0,72 | 0,244 |
| NIK-TAZ (1. Messung 1. Aufriss) LA mit OSDI® | -0,058 | 0,349 |
| NIK-TAZ (1. Messung mittlerer Aufriss) LA mit OSDI® | -0,067 | 0,280 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) RA mit OSDI® | -0,023 | 0,718 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) RA mit OSDI® | -0,059 | 0,349 |
| NIK-TAZ (2. Messung 1. Aufriss) LA mit OSDI® | -0,186 | 0,003 |
| NIK-TAZ (2. Messung mittlerer Aufriss) LA mit OSDI® | -0,13 | 0,038 |

Tabelle 6: Korrelationen der NIK-TAZ mit dem OSDI®

Bei den Fluoreszein-Messungen zeigte sich keine signifikante Korrelation zum subjektiven Empfinden. Weder mit VAS noch OSDI®. (siehe Tabelle 7)

| Korrelation von | Korrelation nach Spearman | P-Wert |
|------------------------|----------------------------------|---------------|
| F-TAZ RA mit OSDI® | 0,021 | 0,740 |
| F-TAZ LA mit OSDI® | -0,18 | 0,767 |
| F-TAZ RA mit VAS | -0,61 | 0,319 |
| F-TAZ LA mit VAS | -0,099 | 0,109 |

Tabelle 7: Korrelationen der F-TAZ mit der VAS und dem OSDI®

4 Diskussion

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, handelt es sich bei der Keratokonjunktivitis sicca um eine multifaktorielle Erkrankung mit vielen möglichen Ursachen. Weiters kann sie sich bei unterschiedlichen Patienten durch verschiedenste subjektive Beschwerden oder klinische Befunde präsentieren. Sowohl die vielfältige Ätiologie als auch das unterschiedliche Erscheinungsbild dieser Erkrankung erschweren eine einheitliche Diagnostik. Laut dem Dry Eye Workshop gibt es hierfür nach wie vor keinen Goldstandard. (11, 12)

Eine der am häufigsten durchgeführten und wichtigsten Untersuchungen in der Sicca-Diagnostik ist die Messung der Tränenfilm-Aufreißzeit (TAZ). Es ist bekannt, dass die TAZ einen grundlegenden Parameter für die Beurteilung der Stabilität des Tränenfilms darstellt. Diese Stabilität kann bei allen Formen des Trockenen Auges reduziert sein. (11)

Die Messung der TAZ kann auf mehrere Arten durchgeführt werden. In dieser Arbeit wurden 2 mögliche Messmethoden der TAZ miteinander verglichen. Die genaue Kernfrage meiner Arbeit lautete: Gibt es einen Unterschied zwischen den Messergebnissen der nicht-invasiven Keratographen-TAZ (NIK-TAZ) und der invasiven Fluoreszein-TAZ (F-TAZ)?

Die Bedeutung der Arbeit liegt darin, dass die bestmögliche und einfachste Diagnostik für das Krankheitsbild des Trockenen Auges gefunden werden soll.

Der Neuigkeitswert besteht darin, den genauen Nutzen der Keratographen-Messung zu eruieren, da dieser noch nicht lange am Markt ist. Außerdem soll die Relevanz der bisher gebräuchlichen Messmethode mittels Fluoreszein dargestellt werden.

Nach retrospektiver Auswertung der Messergebnisse, von insgesamt 271 Patienten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Tränenfilm-Aufreißzeiten der beiden Messmethoden nachgewiesen werden.

An beiden Augen zeigte sich eine durchschnittliche F-TAZ von 3 Sekunden. Der erste Aufriss der ersten Messung der NIK-TAZ am rechten Auge betrug im Median 5,6 Sekunden, am linken Auge 6,6 Sekunden. Der mittlere Aufriss der ersten Messung der NIK-TAZ am rechten Auge betrug im Median 9,6 Sekunden, am linken Auge 10,7 Sekunden.

Die Werte der F-TAZ waren deutlich kürzer als die der NIK-TAZ der ersten und zweiten Messung (1. Aufriss, mittlerer Aufriss).

Bisherige Studien, in denen der Unterschied zwischen der F-TAZ und der NIK-TAZ untersucht wurde, zeigen unterschiedliche Ergebnisse.

In den Arbeiten von Lan et al. 2014 (23) und Wang et al. 2018 (24) werden die Ergebnisse meiner Arbeit bestätigt. Auch hier zeigte sich, dass die F-TAZ signifikant kürzer war, als die NIK-TAZ.

Die Studien von Hong et al. 2013 (25) und Jiang et al. 2014 (26) kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis. Hier war die gemessene NIK-TAZ signifikant kürzer als die F-TAZ.

Die Arbeit von Tian et al. 2016 (27) lieferte 2 verschiedene Ergebnisse, je nach untersuchter Population. Bei 42 Patienten mit Trockenem Auge war die gemessene F-TAZ kürzer als die NIK-TAZ. Die Messungen der 42 gesunden Probanden lieferten ein gegenteiliges Ergebnis.

Bezüglich einem Vergleich dieser Arbeit mit den anderen Studien sei erwähnt, dass in keiner der zitierten Arbeiten so viele Patienten (271) untersucht wurden. In den anderen Studien wurden lediglich 24 (23), 74 (24), 85 (25), 43 (26) bzw. 84 (27) Probanden eingeschlossen.

Dass die gemessene F-TAZ in meiner Arbeit kürzer ist, als die gemessene NIK-TAZ, erscheint logisch. Grund dafür dürfte die Anwendung des Farbstoffes Fluoreszein sein. Es ist bereits länger bekannt, dass er eine destabilisierende Wirkung auf den Tränenfilm hat. (28)

Das bedeutet aber, dass die Messung mit Fluoreszein nicht die wahre Tränenfilm-Aufreißzeit widerspiegelt. Dies ist auch ein Argument, warum vom Dry Eye Workshop II die Verwendung von nicht-invasiven Messmethoden empfohlen wird. (12)

Neben der destabilisierenden Wirkung des Fluoreszeins auf den Tränenfilm, gibt es noch andere mögliche Problemquellen bei der Messung der F-TAZ, welche den Messwert verfälschen können. (4)

Wenn der Farbstoff mithilfe eines Papierstreifens an die Augenoberfläche gebracht wird, kann dies eine Reflex-Tränenproduktion auslösen und die Tränenflüssigkeit verdünnen. Weiters kommt es zu einer Verdünnung der Tränenflüssigkeit durch den Farbstoff selbst. (4, 12)

Ein anderer wesentlicher Einflussfaktor auf das Messergebnis ist die Erfahrung des Untersuchers. Einem unerfahrenen Arzt fehlt möglicherweise die Routine im Umgang mit der Untersuchung an der Spaltlampe, weshalb dieser die schwarzen Aufrissstellen im Tränenfilm erst später erkennt und eine längere TAZ misst, als ein erfahrener Kollege. Für unerfahrene Untersucher ist es schwerer, die ideale Einstellung an der Spaltlampe zu finden. Bei zu starker Vergrößerung kann nur ein kleines Areal der Augenoberfläche begutachtet werden, wogegen bei zu geringer Vergrößerung zwar ein guter Überblick gegeben ist, allerdings kleinste Aufrisse/Lücken im Tränenfilm nicht erkannt werden. Aufgrund der Untersucher-Abhängigkeit, sind vergleichbare F-TAZ Messwerte auch schlechter wiederholbar. (4, 12)

Auch das Verhalten der Fluoreszeinfärbung ist bei unterschiedlichen Patienten nicht einheitlich. Bei manchen Augen ist weniger Farbe sichtbar, dadurch wird die Aufreißzeit schwerer beurteilbar. (3)

Die gemessene F-TAZ am gleichen Auge ist nie völlig gleich, weshalb in der Literatur 3 wiederholte Messbeobachtungen pro Auge empfohlen werden, aus denen ein Mittelwert berechnet wird. Ein Grund dafür ist, dass die Stelle des Aufrisses nicht immer gleich ist, wodurch die schwarzen auftretenden Spots ebenso leicht übersehen werden können. (3, 12)

Den möglichen Nachteilen einer Fluoreszein-Messung stehen einige Vorteile der Keratographenmessung gegenüber.

Durch die berührungsfreie Messung und die fehlende Applikation von Fluoreszein kommt es hier zu keiner Destabilisierung des Tränenfilm. Auch mögliche Nebenwirkungen (Reizerscheinungen der Augenoberfläche) bleiben aus. Die Keratographenmessung ist unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers und kann auch von nicht medizinischem Personal durchgeführt werden. Die Bilder werden digital gespeichert und können somit nachträglich beurteilt oder verglichen werden. Auch eine leichtere Zuordnung der Aufrissstellen an der Augenoberfläche ist möglich. Weiters sind die Ergebnisse leichter mit anderen Patienten oder Kliniken vergleichbar. (3, 12, 29)

Der Keratograph liefert einheitlichere Ergebnisse. Er eignet sich auch besser dafür, bei Wiederholungsmessungen vergleichbare Werte zu erzielen.

In der Arbeit von Tian et al. 2016 wurde die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit des Keratographen 5M untersucht. Es wurden 42 Patienten mit einem Trockenen Auge und 42 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Mithilfe des Keratographen wurden von zwei verschiedenen Untersuchern der erste und mittlere Aufriss der NIK-TAZ gemessen. In den Resultaten der Arbeit konnte sowohl eine gute Wiederholbarkeit, als auch eine gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse nachgewiesen werden. (27)

In meiner Arbeit war an beiden Augen die gemessene NIK-TAZ der zweiten Messung länger, als die der ersten NIK-TAZ Messung. Jedoch war dieses Ergebnis nur am rechten Auge signifikant.

Am Keratographen wurden an beiden Augen jeweils 2 Messungen durchgeführt. Die 4 NIK-TAZ Messungen erfolgten direkt hintereinander, ohne längere Pausen dazwischen. Begonnen wurde mit der 1. Messung des rechten Auges. Danach folgte die 1. Messung des linken Auges. Gleich im Anschluss wurde dasselbe Prozedere ein zweites Mal durchgeführt.

Grund für die längere NIK-TAZ der zweiten Messung könnte ein reflektorischer Tränenfluss, ausgelöst durch das lange Offenhalten des Auges während der ersten Messung, sein. Es sammelt sich mehr Tränenflüssigkeit an der Augenoberfläche, was den Tränenfilm stabiler macht und somit die Aufreißzeit verlängert. (3)

Es liegt somit eine Fehlerquelle bei der 2. Messung der NIK-TAZ vor, das Ergebnis ist vermutlich falsch länger. Für eine Auswertung empfiehlt es sich daher, die 1. Messung zu verwenden, bzw. falls eine 2. Messung durchgeführt wird, eine längere Pause zwischen den beiden Messungen einzuhalten.

Auch der Zusammenhang der subjektiven Beschwerden mit den gemessenen Aufreißzeiten wurde in meiner Arbeit ausgewertet.

Die gemessenen NIK-TAZ Werte korrelierten nur teilweise mit den OSDI®-Fragebögen bzw. mit der Visuellen Analogskala. Bei den F-TAZ Werten konnte keine Korrelation mit dem OSDI® und der VAS festgestellt werden. Somit wäre die NIK-TAZ eher als die F-TAZ dazu geeignet, das Trockene Auge mit den subjektiven Beschwerden zu erkennen bzw. vorherzusagen. (24)

Es zeigte sich in den Ergebnissen somit auch nur ein teilweiser Zusammenhang zwischen den erhobenen klinischen Befunden und den subjektiven Beschwerden der Patienten.

Diese schwache Korrelation zwischen subjektiven Beschwerden und objektiven Befunden ist bekannt. Es wird in bereits vorliegender Literatur erwähnt, dass manche Personen bei ausgeprägten klinischen Symptomen kaum Beschwerden angeben und umgekehrt. (3)

Auch im aktuellen Dry Eye Workshop heißt es, dass es zwischen subjektiven Symptomen und objektiven Befunden keine lineare Beziehung gibt und dass ein Zusammenhang der beiden zwischen einzelnen Patienten variiert. Insofern ist es von großer Bedeutung, bei Patienten mit Trockenem Auge subjektive und objektive Parameter zu erheben, um sich ein vollständiges Bild über die vorliegende Erkrankung machen zu können. (12)

5 Literaturverzeichnis

1. Lang G, Gareis O, Lang G, Recker D, Spraul C, Wagner P. Augenheilkunde, 2008: Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
2. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co KG. 2003;10785:890-1.
3. Kunert K, Sickenberger W, Brewitt H. Trockenes Auge 2016.
4. Wedrich A, Schmut O, Rabensteiner DF. Trockenes Auge: Alles zum Sicca-Syndrom: Verlag-Haus der Ärzte; 2009.
5. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Executive summary. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011;52(4):1922-9.
6. Paulsen F. Anatomie und Physiologie der ableitenden Tränenwege. Der Ophthalmologe. 2008;105(4):339-45.
7. Tiffany JM. The normal tear film. Dev Ophthalmol. 2008;41:1-20.
8. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. The Ocular Surface. 2017;15(3):276-83.
9. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The Ocular Surface. 2007;5(2):75-92.
10. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. The Ocular Surface. 2017;15(3):334-65.
11. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. The Ocular Surface. 2017;15(4):802-12.
12. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. The Ocular Surface. 2017;15(3):539-74.
13. Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner JV, Exford JM, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. Cornea. 2010;29(4):377-83.
14. Asbell PA, Lemp MA. Dry eye disease: The clinician's guide to diagnosis and treatment: Thieme Medical Pub; 2006.

15. Abelson MB, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*: Springer; 2002. p. 1121-5.
16. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(5):792-8.e1.
17. Firmenhandbuch Keratograph 5M. 2015.
18. www.oculus.de. Homepage Keratograph. 2018.
19. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill:1960)*. 2000;118(5):615-21.
20. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;128(1):94-101.
21. Striebel HW. *Anästhesie-Intensivmedizin-Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung*: Schattauer Verlag; 2016.
22. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *The Ocular Surface*. 2007;5(1):50-7.
23. Lan W, Lin L, Yang X, Yu M. Automatic noninvasive tear breakup time (TBUT) and conventional fluorescent TBUT. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*. 2014;91(12):1412-8.
24. Wang MTM, Craig JP. Comparative Evaluation of Clinical Methods of Tear Film Stability Assessment: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2018;136(3):291-4.
25. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-21.
26. Jiang Y, Ye H, Xu J, Lu Y. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. *The Journal of International Medical Research*. 2014;42(2):494-502.
27. Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:8013621.
28. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: A Review. *Experimental Eye Research*. 2013;117:28-38.

29. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*. 2012;35(4):171-4.