

Diplomarbeit

**Eigens Serum-Augentropfen am LKH-Univ. Klinikum
Graz – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Mathias Kern

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik und

Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin

unter der Anleitung der BetreuerInnen

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Horwath-Winter Jutta &

Dr. med. univ. Roskopf Konrad

Graz, 03.04.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 03.04.2025

Mathias Kern eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit sowie meines Studiums unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jutta Horwath-Winter, die mich als Hauptbetreuerin mit höchster fachlicher Kompetenz und wissenschaftlicher Expertise begleitet hat. Ich schätze die viele Zeit, die sie sich für meine Arbeit genommen hat sowie ihre wertvollen Anregungen und konstruktiven Kritiken, die maßgeblich zur Qualität dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein weiterer Dank gilt meinem Co-Betreuer Dr. med. univ. Konrad Roskopf für seine Bemühungen und die Unterstützung im Rahmen der Betreuung.

Ebenso möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mein Interesse an der Augenheilkunde geweckt und gefördert haben. Durch spannende Lehrveranstaltungen, praxisnahe Einblicke und inspirierende Diskussionen konnte ich meine Begeisterung für dieses Fach vertiefen, wofür ich sehr dankbar bin.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Monika und Gerald, die mich all die Jahre auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Sie haben mir nicht nur das Studium ermöglicht, sondern mir auch stets den Rücken gestärkt. Ihre Ermutigung und ihr Vertrauen haben mir sehr geholfen.

Meiner Freundin Alena danke ich für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre ständige Unterstützung während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit. Sie hat mich in stressigen Phasen motiviert, mir zugehört und mich immer wieder daran erinnert, auch einmal Pausen einzulegen. Ihre Unterstützung war für mich von unschätzbarem Wert.

Mein Dank gilt auch meiner Schwester Katharina, die mich immer begleitet und ermutigt hat. Ebenso danke ich meinen Freunden Thomas, Paul und Dorian, die mir während des Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit stets zur Seite standen. Ihre Unterstützung, Ablenkung und die gemeinsamen Erlebnisse haben diese Zeit unvergesslich gemacht.

Abschließend möchte ich allen danken, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Eigenserum-Augentropfen, auch autologe Serumaugentropfen genannt, stellen eine vielversprechende Therapieoption für PatientInnen mit Trockenem Auge (TA) dar, insbesondere bei schweren und therapierefraktären Formen. Sie enthalten eine Vielzahl von wachstumsfördernden Substanzen, darunter Epidermal Growth Factor (EGF) und Fibronectin, sowie essenzielle Vitamine wie Vitamin A, die die Regeneration des Hornhautepithels fördern. Dadurch versorgen sie die Augenoberfläche nicht nur mit Feuchtigkeit, sondern auch mit wichtigen Nährstoffen und tragen zur Linderung von Entzündungsprozessen bei.

Diese retrospektive Studie untersucht die Wirksamkeit von unverdünnten autologen Serumaugentropfen in einer Konzentration von 100 % anhand subjektiver und objektiver Parameter. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der subjektiven Beschwerden, evaluiert durch den Ocular Surface Disease Index (OSDI), der Visuellen Analogskala (VAS) und den Face-Score. Der OSDI-Score reduzierte sich von einem Median von 75 auf 55,5 ($p=0,002$), der VAS-Score von 75 auf 57,5 ($p=0,001$) und der Face-Score von 7 auf 5,75 ($p=0,001$). Zudem gaben 85,7 % der PatientInnen in einer direkten Befragung eine Besserung ihrer Symptome an.

Die objektiven Parameter, wie die Tränenfilmaufreißzeit (TBUT) und der Schirmer-Test, wurden aufgrund der retrospektiven Natur der Studie und der zu geringen Daten lediglich deskriptiv bewertet, wobei keine statistische Signifikanz berechnet werden konnte. Bei der Hornhautanfärbung mit Fluoreszein (NEI-Score) konnte keine statistisch signifikante Verbesserung durch autologe Serumaugentropfen nachgewiesen werden. Trotz dieser Limitationen zeigen die Ergebnisse, dass autologe Serumaugentropfen, insbesondere zur Linderung subjektiver Beschwerden, eine effektive Therapieoption darstellen und damit zur Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen beitragen können.

Die Heterogenität in der Herstellung und Ergebnisbewertung der autologen Serumaugentropfen sowie die fehlende Standardisierung in der publizierten Literatur erschweren die Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Zukünftige Forschung sollte sich auf größere, prospektive, randomisierte Studien konzentrieren, um die Wirksamkeit dieser Therapie umfassend zu bewerten. Die Etablierung eines standardisierten

Herstellungsverfahren für autologe Serumaugentropfen ist essenziell, um die Vergleichbarkeit und Qualität zukünftiger Studien zu gewährleisten.

Abstract

Autologous serum eye drops represent a promising therapeutic option for patients with dry eye disease (DED), particularly in severe and treatment-refractory cases. They contain a variety of growth-promoting substances, including epidermal growth factor (EGF) and fibronectin, as well as essential vitamins such as vitamin A, which support the regeneration of the corneal epithelium. As a result, they not only provide moisture to the ocular surface but also supply essential nutrients and help alleviate inflammatory processes.

This retrospective study investigates the efficacy of undiluted autologous serum eye drops at a 100 % concentration using subjective and objective parameters. The results demonstrate a significant improvement in subjective symptoms, evaluated using the Ocular Surface Disease Index (OSDI), the Visual Analog Scale (VAS) and the Face-Score. The OSDI score decreased from a median of 75 to 55.5 ($p = 0.002$), the VAS score from 75 to 57.5 ($p = 0.001$), and the Face Score from 7 to 5.75 ($p = 0.001$). Additionally, 85.7% of patients reported an improvement in their symptoms in a direct survey.

Objective parameters, such as tear film break-up time (TBUT) and Schirmer test, were assessed descriptively due to the retrospective nature of the study and the limited available data, making statistical significance calculations unfeasible. No statistically significant improvement in corneal staining with fluorescein (NEI score) could be demonstrated following treatment with autologous serum eye drops. Despite these limitations, the findings indicate that autologous serum eye drops are particularly effective in alleviating subjective symptoms and therefore contribute to improving patients' quality of life.

The heterogeneity in the production and outcome assessment of autologous serum eye drops, as well as the lack of standardization in the published literature, complicates direct comparisons with other studies. Future research should focus on larger, prospective, randomized studies to comprehensively evaluate the efficacy of this therapy. Establishing a standardized manufacturing process for autologous serum eye drops is essential to ensure comparability and the quality of future studies.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 <i>Anatomie und Physiologie des vorderen Augenabschnitts</i>	5
1.1.1 Der vordere Augenabschnitt	5
1.2 <i>Das Trockene Auge (TA) – Keratokonjunktivitis sicca (KCS)</i>	14
1.2.1 Einteilung des TA nach der Pathophysiologie.....	15
1.2.2 Pathophysiologie – Der Circulus vitiosus des TA	20
1.2.3 Diagnose des TA.....	23
1.2.4 Diagnose nach TFOS II Diagnostic Methodology Subcommittee.....	24
1.2.5 Therapie	29
1.3 <i>Eigenserum-Augentropfen</i>	31
1.3.1 Vergleich der Zusammensetzung von Blutserum und menschlichen Tränen.....	31
1.3.2 Aktuelle Studienlage über die Verwendung von Eigenserum-Augentropfen.....	33
1.3.3 Lagerung der Eigenserum-Augentropfen	34
1.3.4 Herstellung der 100%igen Eigenserum-Augentropfen am LKH-Univ. Klinikum Graz	35
2 Fragestellung und Zielsetzung	40
3 Material und Methoden	41
3.1 <i>Einschluss der PatientInnen</i>	41
3.2 <i>Erhobene Daten</i>	41
3.3 <i>Statistische Auswertung</i>	42
3.4 <i>Subjektive Parameter</i>	43
3.4.1 Ocular Surface Disease Index (OSDI).....	43
3.4.2 Visuelle Analogskala (VAS).....	44
3.4.3 Face-Score.....	45
3.4.4 Direkte PatientInnenbefragung	45
3.5 <i>Objektive Parameter</i>	46
3.5.1 Tear-Break-up Time (TBUT)	46
3.5.2 Fluoreszeinfärbung	47
3.5.3 Lissamingrün-Färbung	47
3.5.4 Marx'sche Linie	48
3.5.5 Schirmer-Test.....	49
4 Ergebnisse	50
4.1 <i>Statistische Auswertung der subjektiven Parameter</i>	51
4.1.1 OSDI	51
4.1.2 VAS.....	54
4.1.3 Face-Score.....	56
4.1.4 Direkte PatientInnenbefragung der subjektiven Beschwerden	59
4.2 <i>Statistische Auswertung der objektiven Parameter</i>	59
4.2.1 TBUT	59
4.2.2 Hornhautanfärbung mit Fluoreszein	60
4.2.3 Modifizierter van Bijsterveld-Score mit Lissamingrün	63
4.2.4 Marx'sche Linie mit Lissamingrün.....	64
4.2.5 Schirmer-Test.....	65

5	Diskussion	66
5.1	<i>Conclusio</i>	69
	Literaturverzeichnis	70
	Anhang	76

Abkürzungen und deren Erklärung

(ADDE) -	Aqueous-deficient dry eye
(BSS) -	Balanced salt solution
(DED) -	Dry Eye Disease
(DEWS) -	Dry Eye Workshop
(EDE) -	Evaporative dry eye
(EGF) -	Epidermal growth factor
(FGF) -	Fibroblast growth factor
(HGF) -	Hepatocyte growth factor
(IL-1) -	Interleukin-1
(IPL) -	Intense pulsed light
(KCS) -	Keratokonjunktivitis sicca
(KGF) -	Keratinocyte growth factor
(LFA-1) -	Lymphocyte function-associated antigen 1
(LIPCOF) -	Lidkantenparallele konjunktivale Falten
(LWE) -	Lid wiper epitheliopathy
(MAP) -	Mitogen-activated protein
(MDD) -	Meibomdrüsen-Dysfunktion
(MGD) -	Meibomian Gland Dysfunction
(MMP9) -	Matrix metalloproteinase-9
(NFkB) -	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
(NSSDE) -	Non-Sjogren Syndrome Dry Eye
(PDGF) -	Platelet-derived growth factor
(RCT) -	Randomized controlled trial
(SLE) -	Systemischer Lupus erythematoses
(SSDE) -	Sjogren Syndrome Dry Eye
(TA) -	Trockene Auge
(TBUT) -	Tear break-up time
(TFOS) -	Tear Film & Ocular Surface Society
(TGF) -	Transforming growth factor
(TNF- α) -	Tumornekrosefaktor- α
(UBT) -	Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin

(VAS) -

Visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meibomdrüsen.....	9
Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Dreischichtenmodells des Tränenfilms.....	12
Abbildung 3: Pathophysiologie des TA.....	22
Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus des TA	28
Abbildung 5: Blutbeutel für Vollblutspende	36
Abbildung 6: Zentrifuge mit Zentrifugenbecher und Beutelsset	36
Abbildung 7: Blutbeutel in der Handpresse	36
Abbildung 8: Überführung des Serums vom zentrifugierten Beutel in einen zweiten Beutel	36
Abbildung 9: Serumbeutel an Applikatoren-Set konnektiert und erhöht befestigt	37
Abbildung 10: Befüllung der einzelnen Applikatoren	37
Abbildung 11: Fertiger Applikator mit PatientInnenetikett	38
Abbildung 12: Lagerbox mit PatientInnenetikett	38
Abbildung 13: Marx'sche Linie	49
Abbildung 14: Einteilung der Formen des Trocknen Auges.....	51
Abbildung 15: Vergleich des OSDI-Werts vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1).....	52
Abbildung 16: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Tests für den OSDI.....	53
Abbildung 17: OSDI Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie	53
Abbildung 18: t-Test für abhängige Stichproben für den OSDI-Score.....	53
Abbildung 19: Vergleich des VAS-Scores vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1).....	54
Abbildung 20: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests für den VAS-Score.....	55
Abbildung 21: VAS-Score Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie	55
Abbildung 22: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den VAS-Score.....	56
Abbildung 23: Vergleich des Face-Scores vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)	57
Abbildung 24: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests für den Face-Score	57
Abbildung 25: Face-Score Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie.....	58
Abbildung 26: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Face-Score	58
Abbildung 27: Subjektive Veränderung der Symptome (vor Therapie (prä) und nach Therapie mit autologen Serumaugentropfen (z1)).....	59
Abbildung 28: Vergleich des NEI-Scores des rechten Auges vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1).....	61
Abbildung 29: Vergleich des NEI-Scores des linken Auges vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1).....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Zusammensetzung von Blutserum und Tränen (Geerling et al. & Yamada et al.)(52,55)	33
--	----

1 Einleitung

Um ein besseres Verständnis für die Pathogenese des Trockenen Auges (TA) zu gewinnen und damit die Therapie mit Eigenserum-Augentropfen, auch autologe Serumaugentropfen genannt, besser zu verstehen, erfolgt zunächst eine Erklärung der anatomischen und physiologischen Grundlagen des menschlichen Auges.

1.1 Anatomie und Physiologie des vorderen Augenabschnitts

1.1.1 Der vordere Augenabschnitt

Der vordere Augenabschnitt zeichnet sich durch eine komplexe Anordnung von anatomischen Strukturen aus und wird durch die Lider, Bindehaut (Konjunktiva), Hornhaut (Kornea), Lederhaut (Sklera), Iris, Ziliarkörper, Linse und die vordere und hintere Augenkammer gebildet.(1)

1.1.1.1 Augenlider:

Die Augenlider (Palpebrae) bestehen aus dem oberen und unteren Augenlid (Palpebra superior und inferior). Die Augenlider können in ein äußeres und in ein inneres Lidblatt eingeteilt werden.(1)

Im *äußeren Lidblatt* befindet sich die dünne Lidhaut, die durch ihre gute Verschieblichkeit gekennzeichnet ist und unter der sich leicht Ödeme bilden können. Unter der Lidhaut liegt der M. orbicularis, welcher in zwei Teile unterteilt werden kann, Pars oculi und Pars orbitalis. Der M. orbicularis oculi ist für den unwillkürlichen und willkürlichen Lidschluss verantwortlich und wird durch den N. facialis innerviert. Durch dessen Kontraktion wird die Tränenflüssigkeit in Richtung der Tränenpunkte (Puncta lacrimalia) befördert.(1–3)

Die Tarsi, welche zum *inneren Lidblatt* zählen, sind für die Festigkeit der Augenlider verantwortlich. Die Wimpern dienen als zusätzliche Schutzfunktion und halten Schmutzpartikel von der Augenoberfläche fern und wirken als Blende für UV-Strahlung. Weiters zählen zum inneren Lidblatt die Conjunctiva tarsi, die Meibom-, Moll- und Zeissdrüsen, welche im Kapitel 1.1.1.2 und 1.1.1.4 beschrieben werden. Der M. levator palpebrae superioris kann als Gegenspieler zum M. orbicularis betrachtet werden und hebt das Oberlid. (1,3)

Die Hauptfunktionen der Augenlider bestehen darin, die Augenoberfläche, die Hornhaut und die Konjunktiva zu schützen und für eine ausreichende Benetzung der Augenoberfläche zu sorgen. Durch mechanische und chemische Reize an der Hornhaut (N. trigeminus) oder den umgebenden Strukturen, wie den Wimpern, kommt es zu einem reflektorischen Lidschluss (N. facialis). Während des reflektorischen Lidschlusses wird die Hornhaut zusätzlich durch eine Aufwärts- und Außenrotation des Bulbus, dem sogenannten Bell-Phänomen, geschützt. Sowohl der aktive als auch passive Lidschluss wird durch den M. orbicularis ermöglicht, welcher durch den N. facialis innerviert wird. Durch eine Läsion des Nervens kann es zu einer vermehrten Exposition der Augenoberfläche und damit zur Austrocknung und Sehverschlechterung kommen.(1,4)

Ein regelmäßiger Lidschluss ist unerlässlich für die Benetzung der Augenoberfläche mit dem Tränenfilm und den Ausgleich von Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche. Um die optimale Benetzung der Augenoberfläche und damit einwandfreie Lichtbrechung und Sicht zu ermöglichen, erfolgt der Lidschlag ungefähr 10-20-mal in der Minute je nach Konzentrationstätigkeit, wobei Frauen öfter als Männer blinzeln. Die Blinzelrate nimmt in Phasen intensiver Konzentration ab.(4,5)

1.1.1.2 Bindehaut (Konjunktiva)

Die Bindehaut auch Konjunktiva genannt, ist eine transparente muköse Membran. Sie bedeckt sowohl den vorderen Teil des Augapfels (Konjunktiva bulbi) sowie die Innenseite der Lider (Konjunktiva tarsi). Die *Konjunktiva bulbi* bedeckt die Sklera, ist leicht verschieblich und haftet am Limbus corneae (Hornhautrand). Die *Konjunktiva tarsi* bedeckt die Lidinnenseite und ist fest mit dieser verbunden. Die Konjunktiva bulbi und Konjunktiva tarsi bilden gemeinsam jeweils eine Umschlagfalte, den oberen und unteren Fornix.(6,7)

Die Konjunktiva bulbi besteht histologisch aus einem mehrschichtigen, ungefähr aus fünf Zellschichten bestehenden unverhornten Plattenepithel. In diesem Epithel befinden sich mukusproduzierende Becherzellen, welche für die Stabilität des Tränenfilms mitverantwortlich sind und in Kapitel 1.1.1.5 genauer beschrieben werden. Im Stroma befinden sich die akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen), welche gemeinsam mit den Becherzellen zur Befeuchtung der Augen dienen und damit wichtig für den präkornealen Tränenfilm sind und in Kapitel 1.1.1.5 genauer beschrieben werden. Die

Befeuchtung ermöglicht das Gleiten des Augapfels in der Orbita und damit das problemlose Richtungssehen. Weiters befindet sich im Epithel und Stroma der Konjunktiva assoziiertes lymphatisches Gewebe (CALT), welches eine wichtige Rolle für die Immunantwort an der Augenoberfläche spielt.(1,4)

1.1.1.3 Hornhaut

Die Hornhaut ist ein durchsichtiges, nicht vaskularisiertes Gewebe, welches einen sehr komplexen Aufbau besitzt. Sie ist wichtig für den Schutz der inneren Strukturen des Auges und schützt das Auge damit z. B. vor Infektionen. Die Hornhaut trägt mit etwa 70 % zur Brechkraft des gesamten optischen Systems bei und besitzt daher eine Brechkraft von ungefähr 40–44 Dioptrien. Die Hornhaut ist horizontal oval und misst horizontal 11–12 mm sowie vertikal 9–11 mm. Die Hornhautdicke nimmt von zentral (551 - 565µm) nach peripher (612 - 640 µm) zu. Aufgrund der fehlenden Gefäße erfolgt die Nährstofffunktion und der Abtransport von Stoffwechselprodukten von außen durch den Tränenfilm und an der Rückseite der Hornhaut durch das Kammerwasser. Der Tränenfilm ist nicht nur für die Versorgung des Hornhautepithels, sondern auch für die optimale Brechkraft verantwortlich und damit für eine gute Sehkraft unerlässlich. Die Hornhaut wird durch den N. ophthalmicus, einen Ast des N. trigeminus sensibel innerviert. Sie ist damit die am besten innervierteste Körperoberfläche, und schon kleine Verletzungen oder ein instabiler Tränenfilm, welcher die Lider nicht geschmeidig gleiten lässt, löst subjektive Beschwerden bis hin zu starken Schmerzen aus.(1,4,7,8)

Die Hornhaut besteht aus 5 oder 6 Schichten, je nach Literatur: Epithelschicht, Bowman-Membran, Stroma, Descemet-Membran, Endothel und der umstrittenen Dua-Schicht.(4,9,10)

Epithelschicht:

Diese besteht aus einem unverhornten mehrschichtigen Plattenepithel, die nur eine sehr kurze Lebensdauer von wenigen Tagen besitzt und daher über eine hohe Regenerationsfähigkeit verfügt. Die Stammzellen der Epithelschicht befinden sich am korneoskleralen Limbus und sind wichtig für die einwandfreie Funktion des Epithels. Durch die Mikrovilli und Mikroplicae des Epithels haftet der Tränenfilm besser an der Augenoberfläche und stabilisiert diesen damit. (4)

Bowman-Membran:

Liegt zwischen Stroma und dem Epithel und trägt zur Stabilität der Hornhaut bei. Sie besitzt im Gegensatz zur Epithelschicht keine vollständige Regenerationsfähigkeit, und bei Verletzungen kommt es zur Narbenbildung. (7)

Stroma:

Besteht aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen und macht ungefähr 80 – 85 % der Dicke der gesamten Hornhaut aus. Durch diese spezielle Anordnung ist das Stroma durchsichtig und ist für die starke Brechkraft der Hornhaut verantwortlich.(1,4,7)

Descemet-Membran:

Dient als Basalmembran für das Endothel und hat durch ihren hohen Anteil an elastischen Fasern eine hohe Stabilität.(1,7)

Endothel:

Ist eine Schicht aus polygonalen Zellen, welche Flüssigkeit aus dem Stroma herauspumpt. Es wird angenommen, dass das Endothel kaum Regenerationsfähigkeit besitzt, jedoch wird in letzter Zeit diskutiert, ob möglicherweise doch eine gewisse Kapazität dazu vorhanden ist. Das Endothel ist damit essenziell für die Klarheit der Hornhaut. Die Anzahl der Zellen nimmt im Laufe des Lebens pro Jahr um etwa 0,6 % ab. Sinkt die Dichte der Endothelzellen unter 800 Zellen/mm², kommt es zu einem Hornhautödem. (1,4,7)

Dua-Schicht:

Bezeichnet eine Schicht zwischen Stroma und der Descemet-Membran. Ob sie eine eigene Schicht oder einfach doch ein Teil des Stromas ist, ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.(9)

1.1.1.4 Tränenorgane

Die Tränenorgane bestehen aus einem tränenbildenden- und einem tränenableitenden Anteil. Den tränenbildenden Teil bilden die Haupttränendrüse (Glandula lacrimalis), die akzessorischen Tränendrüsen, die Talgdrüsen und die Becherzellen. Der Abfluss der Tränenflüssigkeit erfolgt über die Tränenpunkte, die Canaliculi lacrimales, den Saccus lacrimalis und den Ductus nasolacrimalis. (genauere anatomische Erklärung siehe Seite 10)(6,11)

Tränenbildender Apparat:

Die Haupttränendrüse (Glandula lacrimalis) liegt nicht tastbar in der Fossa glandulae lacrimalis im oberen temporalen Rand der Orbita. Sie wird durch den M. levator palpebrae in zwei Teile, den größeren orbitalen und kleineren palpebralen Lappen, geteilt. Die etwa haselnussgroße Tränendrüse ist eine tubulär-azinäre, seröse Drüse und produziert ungefähr 95 % der wässrigen Schicht des Tränenfilms. Die Ausführungsgänge der beiden Lappen vereinigen sich in 6 - 12 Öffnungen und münden in den Fornix superior. Sie erreichen sowohl sympathische als auch parasympathische Stimuli. Die Innervation erfolgt über den N. lacrimalis, einen Ast des N. ophthalmicus, welcher aus dem N. trigeminus (V₁) entspringt.(1,6,12–14)

Die akzessorischen Tränendrüsen sind tubuläre Drüsen, werden durch die Krause- und Wolfringdrüsen gebildet und machen ungefähr 10 % der gesamten Tränendrüsenmasse aus. Ungefähr 40 Krausedrüsen befinden sich in der oberen Umschlagfalte (Fornix conjunctivae inferior) und weitere 6 - 8 Drüsen in der unteren Umschlagfalte. Die Wolfringdrüsen sind größer, aber geringer von der Anzahl: 2 - 5 Drüsen in der oberen und 1 - 3 Drüsen in der unteren Umschlagfalte. Zusammen sind sie ungefähr für 5 % der Tränenproduktion verantwortlich.(4,14)

Die Talgdrüsen umfassen die Meibom- und Zeiss-Drüsen, während die Moll-Drüsen den Schweißdrüsen zugeordnet werden. Die Moll- und Zeiss-Drüsen befinden sich im Lid und münden in die Wimpernfollikel und in den Lidrand. Moll-Drüsen sind apokrine Schweißdrüsen, hingegen sind die Zeiss-Drüsen holokrine Talgdrüsen und ihre genauen

Funktionen sind noch nicht vollständig geklärt. Sie spielen wahrscheinlich eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Haarfollikel sowie einer gesunden Hautbarriere. Weiters wird angenommen, dass sie eine Funktion für die lokale Immunabwehr besitzen.(15,16)

Die Meibomrüsen (Glandulae tarsales) sind holokrine, tubulo-azinäre Talgdrüsen, welche den Hauptteil der

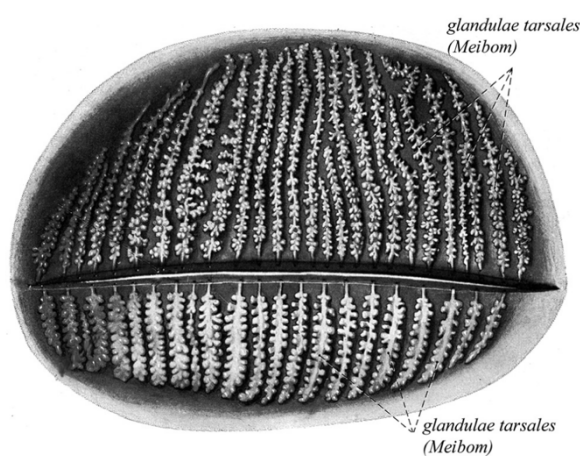


Abbildung 1: Meibomdrüsen
(Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA, 2011, S. 1939)

äußeren Lipidschicht des Tränenfilms bilden (beschrieben in Kapitel 1.1.1.5.). Das Sekret der Meibomdrüsen besteht aus ca. 95 % aus apolaren Lipiden, wie Wachse, Cholesterinester und Triglyceriden und aus ca. 5 % polaren Lipiden. Im Gegensatz zu den Moll- und Zeiss-Drüsen münden sie nicht in die Wimpernfollikel, sondern am Lidrand. Die Anzahl der parallel angeordneten Drüsen ist im Oberlid größer als im Unterlid. Im Oberlid sind es 25 - 40 und im Unterlid 20 - 30 Drüsen. Die Sekretion des Meibomdrüsen-Sekretes, auch Meibum genannt, erfolgt einerseits durch die ständige Produktion des öligen Sekretes, wodurch dieses durch das Gangsystem kontinuierlich nach außen gedrückt wird, andererseits durch den mechanischen Druck des M. orbicularis und des Riolan-Muskels, welcher ein Teil der Pars palpebralis des M. orbicularis ist. Die einwandfreie Funktion der Drüsen und der kontinuierliche Transport des öligen Sekretes an den Lidrand sind von immenser Bedeutung für die Stabilität des Tränenfilms und den Schutz vor Austrocknung der Augenoberfläche.(14,17,18)

Die Öffnungen der Ausführungsgänge liegen physiologisch vor der Haut/ Schleimhaut-Grenze, oder auch "mucocutaneous junction" bezeichnet, am Lidrand. Diese Grenze kann als Marx'sche Linie bezeichnet werden und es wechselt an dieser Stelle das Plattenepithel der Konjunktiva, welche hydrophile Eigenschaften besitzt und unverhornt ist, in das verhornte hydrophobe Plattenepithel der Lidrandhaut. Die Marx'sche Linie kann mittels verschiedener Anfärbungen, wie Fluoreszein oder Lissamingrün sichtbar gemacht werden. Bei der Meibomdrüsen-Dysfunktion oder im Englischen „Meibom Gland Dysfunction“ (MGD) wandert die Marx'sche Linie nach vorn in Richtung der Wimpern. Daher kann die Marx'sche Linie als diagnostisches Kriterium für die MGD herangezogen werden. Verschiebt sich diese Linie nun in Richtung der Wimpern, kommt es auch zu einer Verringerung des Volumens des Tränenmeniskus.(14,18)

Tränenableitender Apparat:

Beim Lidschlag, durch die Kontraktion des M. orbicularis, wird die Tränenflüssigkeit der Augenoberfläche von lateral nach medial zum inneren Lidwinkel transportiert. Durch Kapillarkräfte und durch den Unterdruck, der durch den Pumpmechanismus der Pars lacrimalis des M. orbicularis oculi, auch Horner-Muskel genannt, erzeugt wird, gelangt die Tränenflüssigkeit über das Punctum lacrimale superius und inferius in die Tränenröhrchen (Canaliculus superior und inferior). Von dort gelangt die Tränenflüssigkeit in den Tränensack (Saccus lacrimalis) und weiter in den Tränen-Nasen-Gang (Ductus

nasolacrimalis) und mündet unter die untere Nasenmuschel (Concha nasalis inferior).(4,6,19)

1.1.1.5 Tränenfilm

Ein physiologisch stabiler Tränenfilm ist für die Augengesundheit und die optimale Funktion des Auges von enormer Bedeutung, trotz des geringen Volumens von 7 bis 10 μl und der präcornealen Dicke von lediglich 2–5 μm .(20) Durch den Lidschlag wird der Tränenfilm jedes Mal neu gebildet, Fremdkörper von der Augenoberfläche entfernt und diese befeuchtet. Erst durch die Glättung der minimalen Oberflächenunregelmäßigkeiten der Hornhaut, welche ungefähr 0,5 μm betragen, wird eine gleichmäßige Brechung des Lichts ermöglicht. Ein stabiler Tränenfilm ist damit unerlässlich für die optimale Sehschärfe des Auges. Bei Instabilität des Tränenfilms kommt es folglich zu einer Verminderung der Sehleistung. Des Weiteren ist der Tränenfilm zuständig für die Sauerstoff-, die Nährstoffversorgung und für die Immunabwehr der avaskulären Hornhaut. Die korrekte Zusammensetzung und Menge des Tränenfilms sind immens wichtig für die Augengesundheit, den Stoffwechsel und das homöostatische Milieu der Augenoberfläche. Kommt es zum Beispiel durch Erkrankungen zur Veränderung der Zusammensetzung oder der Menge der Tränenflüssigkeit, kann dies zur Tränenfilminstabilität und damit zum sogenannten „Trockenen Auge“ oder auch „Keratokonjunktivitis sicca“ (KCS) führen.(12,14,21)

Bei geöffnetem Auge kann die Tränenflüssigkeit in drei verschiedene Kompartimente unterteilt werden. Dem Kompartiment, welches sich im Bereich des Fornix und des retrotarsalen Raumes befindet, den Tränenmenisken und dem präokulären Tränenfilm, welcher in präbulbären- und präcornealen Tränenfilm unterteilt werden kann.(12)

Der präokuläre Tränenfilm spannt sich über die freiliegende, nicht von den Lidern bedeckte Augenoberfläche und ist im Bereich der Kornea besonders dünn (ungefähr 3 μm .(20)), jedoch physiologisch sehr stabil.(12,21)

Bei dem Tränenmenisken handelt es sich um dünne, halbmondförmige Ansammlungen von Tränenflüssigkeit, die im Winkel zwischen Augapfel und den Lidrändern liegen. Sie werden durch Oberflächenspannungskräfte gebildet und spielen eine entscheidende Rolle bei der Verteilung und Bewahrung der Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche. Das Volumen der Tränenmenisken steht in direkter Korrelation mit dem Volumen der

Tränenflüssigkeit und der Menge der Tränenproduktion und kann als diagnostischer Parameter für das Trockene Auge verwendet werden.(12,14)

Die Zusammensetzung und die komplexen Interaktionen der einzelnen Bestandteile sowie deren Veränderungen bei Erkrankungen der Augenoberfläche sind nicht vollkommen

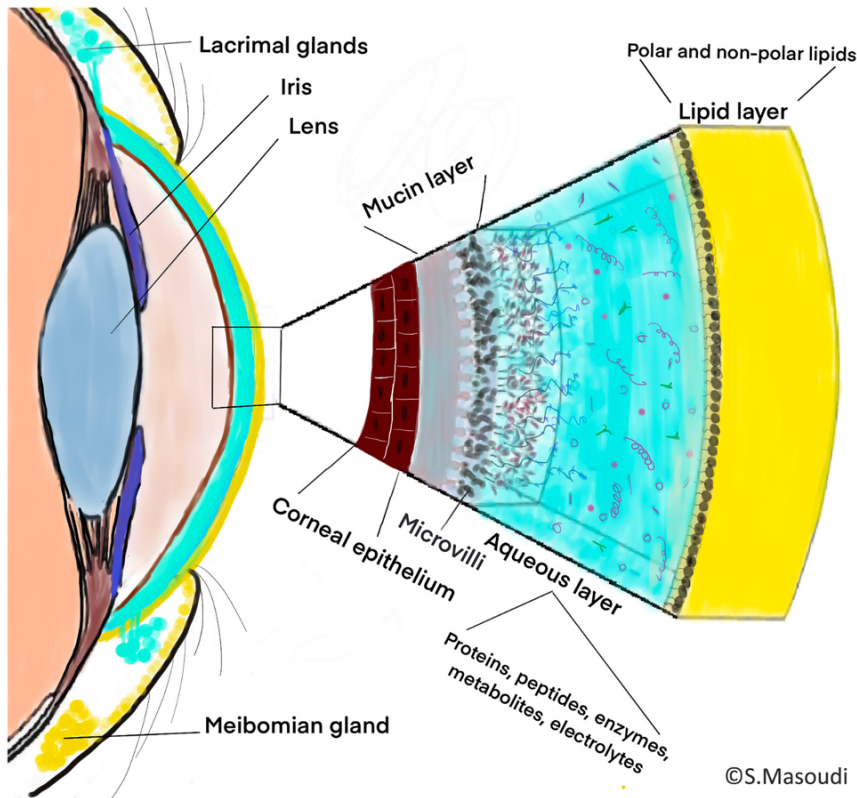


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Dreischichtenmodells des Tränenfilms (S M. Biochemistry of human tear film: A review. Experimental eye research S.2)

verstanden und noch Gegenstand aktueller

Forschungen.(12,14)

Aufgrund der hohen

Komplexität des Tränenfilms wird

bis heute noch das Modell mit drei

aufeinanderliegenden Schichten

benutzt, obwohl es in der Realität

deutlich

komplexer und

flexibler sein dürfte. Dieses Modell ist jedoch aufgrund seiner Einfachheit und des guten

Verständnisses seit über 70 Jahren in Verwendung. Dieses Model beschreibt eine

oberflächliche Lipidschicht, eine mittlere wässrige Schicht und eine innere Muzinschicht.

Diese drei Schichten dürfen jedoch nicht als separat getrennt angesehen werden, sondern

liegen in Form eines halbviskösen Gels auf der Augenoberfläche. Die Schichten überlagern

einander und stehen im Austausch miteinander. Häufig werden bei neueren Publikationen

die innere Muzinschicht und die mittlere wässrige Schicht zu einer einzelnen Schicht

zusammengefasst. Dabei nimmt die Konzentration der Muzine vom Epithel der Binde- und

Hornhaut zur wässrigen Schicht hin ab. (siehe Abbildung 2).(12,14,21,22)

Die Lipidschicht, die äußerste der drei Schichten, besitzt eine Dicke von 15 bis 157 nm.

Sie wird hauptsächlich von den Meibomdrüsen gebildet, schwimmt auf der mittleren

wässrigen Schicht auf, verhindert zusammen mit Proteinen und Muzinen die Verdunstung und das Zusammenbrechen des Tränenfilms. Das Sekret der Meibomdrüsen besitzt einen Schmelzbereich zwischen 10 – 40 °C (23,24) und befindet sich damit unter physiologischen Bedingungen in flüssiger Phase auf der Augenoberfläche. Die Lipidschicht ist sehr komplex aufgebaut, setzt sich aus unterschiedlichen Klassen von Lipiden zusammen und kann in zwei Schichten unterteilt werden. Die äußere Schicht besteht aus apolaren Lipiden, die mit etwa 82 % den größten Anteil der Lipide ausmachen und den Tränenfilm vor Verdunstung schützen. Die innere Schicht besteht aus polaren Lipiden und macht mit 8 – 18 % den kleineren Anteil der Lipidschicht aus. Man geht davon aus, dass die polaren Lipide eine Zwischenschicht zwischen der wässrigen/Muzin Phase und den apolaren Lipiden bilden und damit den Tränenfilm stabilisieren.(14,21)

Die wässrige Phase ist die mittlere der drei Schichten und macht den größten Teil des Tränenfilms aus. Sie ist für die einwandfreie Bewegung der Bulbi wichtig, befeuchtet und schützt die Augenoberfläche und spült Fremdkörper über die Puncta lacrimalia in den Tränennasengang. Außerdem ist sie für die Versorgung der Augenoberfläche mit Sauerstoff und Nährstoffen zuständig. In der wässrigen Phase des Tränenfilms befinden sich Proteine, wie Lactoferrin, Lysozym, Serumalbumin, sekretorisches IgA und antimikrobielle Peptide, welche für den Schutz der Augenoberfläche vor Krankheitserregern zuständig sind. Weiters befinden sich Harnstoff, anorganische Salze, Glukose und Elektrolyte in dieser Phase.(12,14,21)

Die Muzinschicht ist die innerste Schicht des Tränenfilms und wird von den Becherzellen der Bindehaut, dem Epithel der Binde- und Hornhaut und durch die azinären Zellen der Tränendrüse gebildet.(21) Durch die Muzinschicht wird die Oberflächenspannung des Epithels herabgesetzt. Des Weiteren besitzen Muzine eine große Wasserbindungsfähigkeit und befeuchten damit die Augenoberfläche. Durch die hohe Wasseraufnahme der Muzine werden große Gel-Strukturen gebildet, in denen sich sekretorisches IgA anhäuft, welches vor Bakterien, Viren und Pilzen schützt, indem sie diese an sich bindet. Beim Blinzeln werden diese in den Tränennasengang gespült. Muzine können in sekretorische – (MUC-2, -5AC, -5B, -C6, -7, -9, & C19) und membranassoziierte- (MUC-C1, -4, -16 & -20) Muzine unterschieden werden.(14,21,25)

1.2 Das Trockene Auge (TA) – Keratokonjunktivitis sicca (KCS)

Im Englischen wird das Trockene Auge (TA) als Dry Eyes Disease (DED) bezeichnet und ist auch unter dem Namen Keratokonjunktivitis sicca (KCS) bekannt.(1,26)

Das TA ist eine weltweit vorkommende chronische Erkrankung, die hunderte Millionen von Menschen betrifft und zu den häufigsten Gründen für einen Besuch beim Augenarzt oder bei der Augenärztin zählt. Das TA ist durch einen instabilen Tränenfilm und erhöhte Osmolarität der Tränenflüssigkeit gekennzeichnet. Dies führt zur Schädigung und Entzündung der Augenoberfläche sowie zu neurosensorischen Veränderungen. Die Erkrankung kann in leichter bis schwerwiegender Form verlaufen und stellt für die Betroffenen eine erhebliche Minderung der Lebensqualität, durch die verbundenen subjektiven Beschwerden bis hin zu Schmerzen und Verschlechterung des Allgemeinbefindens dar, und ist außerdem mit Depressionen assoziiert. Zudem tritt häufig eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auf, aufgrund der Instabilität des Tränenfilms und der daraus resultierenden veränderten Lichtbrechung und/oder aufgrund von Hornhautschäden.(26,27)

Die aktualisierte evidenzbasierte Definition des TA durch die Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) im Jahr 2017 im Dry Eye Workshop (DEWS) II lautet folgendermaßen:

„Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles.”(27)

Die Prävalenz des TA variiert je nach Quelle, Region und Bevölkerungsgruppe enorm. Sie liegt bei 5 – 50 %, wenn Symptome mit oder ohne Krankheitszeichen vorhanden sind und bis zu 75 % in bestimmten Populationen, bei denen die Diagnose nur durch Krankheitszeichen gestellt wurde. Die Gründe für diese starken Schwankungen sind die in der Vergangenheit nicht einheitliche Standardisierung der Definition und der Klassifikation des TA.(26,28,29)

Die Prävalenz des TA steigt mit dem Alter und Frauen sind häufiger betroffen als Männer.(26,28,29)

Die häufigsten Symptome des TA sind:(4,30,31)

- Trockenheitsgefühl
- Fremdkörpergefühl
- Brennen und Stechen
- Rötung der Augen
- Schmerzen der Augen
- Lichtempfindlichkeit
- Schweregefühl der Augenlider
- Verschlechterung des Sehvermögens
- Verkrustete Augenlider

Die Risikofaktoren des TA werden in veränderbare und nicht veränderbare Ursachen unterteilt. Diese können die Entstehung begünstigen oder die Schwere des Verlaufes beeinflussen. Zu den nicht veränderbaren Risikofaktoren zählen unter anderem:(26,29,31)

- Alter
- Weibliches Geschlecht
- Asiatische Herkunft
- Menopause

Zu den veränderbaren Risikofaktoren zählen unter anderem:

- Androgenmangel
- Computerarbeit
- Tragen von Kontaktlinsen
- Östrogensersatztherapie
- Systemische Medikamente z. B. Beta-Blocker
- Niedrige Luftfeuchtigkeit, Klimaanlage und Luftverschmutzung

1.2.1 Einteilung des TA nach der Pathophysiologie

Durch den aktualisierten DEWS II im Jahr 2017 wurde das TA besser von anderen Augenoberflächenerkrankungen, welche ähnliche Symptome haben und gleichzeitig auftreten können oder diese imitieren, abgegrenzt. Um diese Erkrankung zu diagnostizieren, sind symptomatische Beschwerden und Zeichen wie TF-Instabilität oder Schäden der Augenoberfläche notwendig.(14,26)

Das TA wird in zwei Hauptkategorien nach ihrer Pathophysiologie eingeteilt. Ein Mangel der wässrigen Phase (Hypovolämisches TA; Aqueous-Deficient Dry Eye – ADDE) und durch erhöhte Verdunstung, die evaporative Form (Evaporative Dry Eye – EDE). Beide Formen treten meist jedoch nicht komplett getrennt voneinander auf, sondern es kommt häufig zu einer Mischung, aufgrund der komplexen und multifaktoriellen Genese des TA. Es ist jedoch wichtig, zur optimalen Therapie, die dominante Form bei den PatientInnen zu diagnostizieren. Die häufigere der beiden Hauptkategorien ist das Evaporative TA.(4,26,28)

1.2.1.1 Hypovolämisches TA – ADDE

Beim Hypovolämischen TA kommt es zu einem Mangel der wässrigen Phase im Tränenfilm. Dieser Mangel wird durch eine Schädigung oder Funktionsstörung der Tränendrüsen verursacht und es kommt daher zu einer verminderten Tränensekretion, was wiederum zu einem reduzierten Tränenvolumen führt. Das verminderte Tränenvolumen und die physiologische Verdunstung führen zur Hyperosmolarität des Tränenfilms (siehe 1.2.2). Das Hypovolämische TA wird in zwei Unterkategorien unterteilt, in das Sjogren Syndrome Dry Eye (SSDE) und das Non-Sjogren Syndrome Dry Eye (NSSDE).(30–33)

1.2.1.1.1 Sjogren Syndrom Dry Eye (SSDE)

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der T-Lymphozyten die Tränen- und Speicheldrüsen infiltrieren. Dadurch kommt es zur Entzündung und Destruktion der Tränen- und Speicheldrüsen sowie weiterer exokriner Drüsen und anderer Organe. Des Weiteren wird bei Sjögren-Syndrom-PatientInnen häufiger auch eine Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) (Englisch: Meibomian gland dysfunction – MGD) festgestellt, wodurch mehr Tränenflüssigkeit verdunstet und die Symptome des Trockenen Auges verstärkt werden. (siehe 1.2.1.2.1).

Das Sjögren-Syndrom wird in eine primäre und in eine häufigere, sekundäre Form unterteilt. Die Krankheit gehört zum Formenkreis der Kollagenosen. Das sekundäre Sjögren-Syndrom tritt häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) und der systemischen Sklerose auf. Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen (10:1 – 15:1). Die Hauptsymptome

bestehen aus einem Trockenen Auge und einem trockenen Mund sowie einer Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse, die in etwa 30 % der Fälle auftreten kann.(4,31,34,35)

1.2.1.1.2 Non-Sjogren Syndrome Dry Eye (NSSDE)

Das NSSDE umfasst alle Formen des hypovolämischen Trockenen Auges, ausgenommen des SSDE. Es gibt viele Erkrankungen und Risiken, die ein NSSDE begünstigen und verursachen können. Ursachen, die ein hypovolämische NSSDE bedingen, sind unter anderem:(1,4,26,31,32)

- Altersbedingtes TA (häufigste Form)
- Kongenitale Alakrimie
- Riley-Day-Syndrom (Familiäre Dysautonomie)
- Infiltration von Entzündungszellen in die Tränendrüse:
 - Sarkoidose
 - Lymphom
 - AIDS
 - Graft vs host disease
- Entfernung oder Denervierung der Tränendrüse
- Obstruktion der Tränendrüsenausführungsgänge:
 - Trachom
 - Schleimhautpemphigoid
 - Erythema multiforme
- Herabgesetzte Hornhautsensibilität und damit einhergehende Hyposekretion der Tränendrüse:
 - Diabetes mellitus
 - Kontaktlinsen
 - Neurotrophe Keratopathie
 - Chirurgische Eingriffe an der Kornea (z. B. Keratoplastik, refraktive Chirurgie)
- Medikamente: Antihistaminika, Beta-Blocker, Spasmolytika, Diuretika, trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

1.2.1.2 Evaporatives TA – EDE

Beim Evaporativem TA (EDE) kommt es zu einer übermäßigen Verdunstung der flüssigen Phase des Tränenfilms, bei normaler Menge an Tränenproduktion durch die Tränendrüsen. Dies bedingt einen Volumenmangel mit Hyperosmolarität des Tränenfilms. Das Evaporative TA wird in zwei Kategorien unterteilt, wobei intrinsische Ursachen durch Veränderungen der Augenlider und extrinsische Ursachen durch Veränderungen der Augenoberfläche, unterschieden werden.(26,30–32)

1.2.1.2.1 Intrinsische Ursachen des Evaporativen Trockenen Auges

Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) oder Meibomian Gland Dysfunction (MGD):

Die MGD ist die häufigste Form des Evaporativen TA. Es kommt in den meisten Fällen zur Obstruktion der Meibomdrüsen-Ausführungsgänge und zu einer qualitativen und/oder quantitativen Beeinträchtigung des Drüsensekrets. Sie wird in eine vernarbende und nicht vernarbende Form unterteilt und tritt primär oder als Folge anderer Erkrankungen sekundär auf. Die Obstruktion des terminalen Ductus wird durch Hyperkeratinisierung des Ausführungsganges und des verdickten, opaken Meibomsekrets verursacht. Durch den Sekretstau kommt es zur Druckerhöhung in den Meibomdrüsengängen und in Folge zu deren Dilatation. Dies führt zur Atrophie der Meibomdrüsen-Acini, reduzierter Produktion an Meibomdrüsen-Sekret, einer geringeren Menge an öliger Komponente in der Tränenflüssigkeit und infolgedessen zu einer vermehrten Verdunstung der wässrigen Komponente des Tränenfilms. Mögliche Risikofaktoren für die MGD sind:(17,31,33,36)

- Alter & Geschlecht
- Hormone (z. B. Androgenmangel)
- Acne vulgaris, Therapie mit Isotretinoin
- Rosazea
- Atopische Dermatitis
- Seborrhische Dermatitis
- Schleimhautpemphigoid
- Turner-Syndrom
- Graft-versus-Host disease (GvHD)
- Trachom

Lidfunktionsstörungen:

Durch verschiedene Ursachen kann es zu einem unvollständigen Lidschluss und einer Vergrößerung der exponierten Augenoberfläche kommen. Dadurch kommt es zu einer insuffizienten Verteilung und einer vermehrten Evaporation der Tränenflüssigkeit.

Mögliche Ursachen können sein: (31,37)

- Endokrine Orbitopathie
- Ektropium (z. B. Fazialisparese, Ectropium senile, Ectropium cicatricium)
- Nach Operationen an den Augenlidern (z. B. Blepharoplastik)
- Hohe Myopie

Auch ein Aufwärtsblick, wie etwa beim Billardspielen, kann durch die vergrößerte exponierte Augenoberfläche die Verdunstung der Tränenflüssigkeit zusätzlich fördern.

Geringe Blinzelrate:

Die Blinzelrate liegt bei ungefähr 10 - 20 Schlägen pro Minute, wie in Kapitel 1.1.1.1. beschrieben.(5) Durch eine Verringerung der Blinzelrate kommt es an der Augenoberfläche zu einer gesteigerten Verdunstung der Tränenflüssigkeit, da diese länger zwischen den Lidschlägen der Verdunstung ausgesetzt ist. Dies kommt unter anderem physiologisch bei Bildschirmtätigkeit oder als pathologisches Phänomen bei Morbus Parkinson vor.(5,31)

1.2.1.2.2 Extrinsische Ursachen des Evaporativen TA

Vitamin-A-Mangel:

Durch Mangelernährung oder durch Probleme bei der Spaltung von Betacarotin kann es zu einem Vitamin-A-Mangel kommen. Vitamin-A ist unerlässlich für die Funktion von Becherzellen, Glycocalyx-Muzinen und damit für einen stabilen Tränenfilm. Bei einem Mangel an Vitamin-A kommt es zu einer verringerten Tränenfilmaufreißzeit (Tear break-up time – TBUT).(31,38)

Konservierungsmittel in Augentropfen:

Durch Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid, kann es zu einer Schädigung der Epithelzellen der Bindehaut und der Hornhaut kommen. Dadurch ist die Benetzbarkeit der Augenoberfläche beeinträchtigt. Die regelmäßige Benetzungstherapie sollte daher mit konservierungsmittelfreien Augentropfen erfolgen und die PatientInnen sollten darüber entsprechend aufgeklärt werden.(31)

1.2.2 Pathophysiologie – Der Circulus vitiosus des TA

Die Hauptmechanismen für die Entstehung des TA bestehen in der Instabilität und der Hyperosmolarität des Tränenfilms. Dies kann aufgrund des EDE durch eine vermehrte Verdunstung bei normaler Tränenproduktion oder bei der ADDE durch eine verminderte Tränenproduktion bei normaler Verdunstungsrate resultieren.(14,26,39)

Jede Art des TA, sowohl das ADDE als auch das EDE, haben eine gemeinsame pathophysiologische Endphase und können in einem Circulus vitiosus enden. Beide Typen treten daher auch nicht komplett getrennt voneinander auf, und häufig führt die eine Variante auch zu der anderen.

Ein schweres EDE kann zum Beispiel zu einer Verminderung der Hornhautsensibilität führen, wodurch es zu einem reduzierten Reiz der Tränendrüsen und damit sekundär zu einem Tränenfilmdefizit und einem ADDE kommen kann.

Des Weiteren kann außerdem ein ADDE durch eine stark verringerte Tränenfilmdicke die gleichmäßige Verteilung der Lipidschicht verhindern und damit zu einer verstärkten Verdunstung und einem funktionellen EDE führen.

Angesichts dessen ist es wichtig zu verstehen, dass das ADDE und das EDE nur unterschiedliche Eintrittspunkte in einen gemeinsamen Circulus vitiosus sind. (siehe Abbildung 3) (14,39)

Durch die Verdunstung, welche durch Umweltbedingungen wie geringe Luftfeuchtigkeit, hohe Temperatur oder Wind verstärkt wird, kommt es zur Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit. Diese löst in den Epithelzellen der Augenoberfläche eine Reihe von Ereignissen aus. Es kommt zu einer Aktivierung von MAP-Kinasen (Mitogen-activated protein) und NFkB-Signalwegen. Außerdem kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (IL-1), Tumornekrosefaktoren (TNF- α) und Proteasen (MMP9), wodurch es zur Aktivierung und zur Einwanderung von Immunzellen (T-Zellen) und zur weiteren Ausschüttung von Entzündungsmediatoren kommt. Durch die Hyperosmolarität und die Entzündungsmediatoren kommt es zu verminderter Expression von Glykokalyx-Muzinen, zu einem Verlust an Becherzellen und somit zu einer Reduktion der Muzine, wie z. B. MUC5AC. Durch den Verlust von Becherzellen kommt es auch zu einer reduzierten Wasserbindung und damit zu einer verminderten Schmierung der Augenoberfläche. Die

veränderte Expression der Glycocalyx-Muzine führt zu einer verminderten Stabilität und damit zu einem schnelleren Zusammenbruch des Tränenfilms. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Evaporation der Tränenflüssigkeit. Dies führt infolge zu einer Hyperosmolarität des Tränenfilms, wodurch der Circulus vitiosus geschlossen wird. Wie in Abbildung 3 ersichtlich gibt es viele Einstiegsmöglichkeiten in den Circulus vitiosus.(14,26,39)

Der Körper verfügt auch über kompensatorische Mechanismen, um ein Fortschreiten des TA und der belastenden Symptome zu verhindern. Kommt es zu einem Austrocknen der Augenoberfläche, wird durch eine Ausgleichsreaktion vermehrt Tränenflüssigkeit an die Augenoberfläche befördert und kann zum paradoxen Phänomen des tränenden Auges beim TA führen. Dieser Mechanismus kann durch die Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit und auch durch kälteempfindliche Thermorezeptoren (A-Delta und C-Fasern) ausgelöst werden. Die A-Delta- und C-Fasern werden durch die Abnahme der Temperatur während des Verdunstungsvorganges der Tränenflüssigkeit aktiviert und es kommt zu einer vermehrten Tränenflüssigkeitsproduktion. Kompensatorisch kommt es beim TA auch zu einer erhöhten Blinzelrate.

Bei schwerwiegendem Formen kann es jedoch zu einer herabgesetzten Hornhautsensibilität, durch Verringerung der subepithelialen Nervendichte kommen, wodurch die kompensatorische Erhöhung des Tränenflusses und der Blinzelrate nicht mehr möglich ist.(14,40,41)

Zu Diskomfort und Schmerzen führen beim TA Hyperosmolarität, Entzündungsmediatoren, verminderte Schmiereigenschaften des Tränenfilms, reduzierte Tränensekretion, Verlust von Becherzellen und Veränderungen der Glykokalyx-Muzine. Es kommt dadurch zu einer erhöhten Reibung und damit zu subjektiven Beschwerden bis hin zu Schmerzen an der sehr gut innervierten Augenoberfläche. Als Konsequenz zeigen sich auch charakteristische klinische Zeichen, wie lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPCOF), Hornhautstippung (Keratitis superficialis punctata), filamentöse Keratitis und lid wiper epitheliopathy (LWE). Zudem kommt es zu Herabsetzung der Sehschärfe, durch die verringerte Tränenfilmstabilität mit verfrühtem Aufriss des Tränenfilms und/oder einer Augenoberflächenschädigung. Dadurch werden die minimalen Oberflächenunregelmäßigkeiten der Hornhaut nicht mehr ausreichend geglättet und es kommt zu einer ungleichmäßigen Lichtbrechung und daraus folgend zu einer schlechteren Sehqualität.

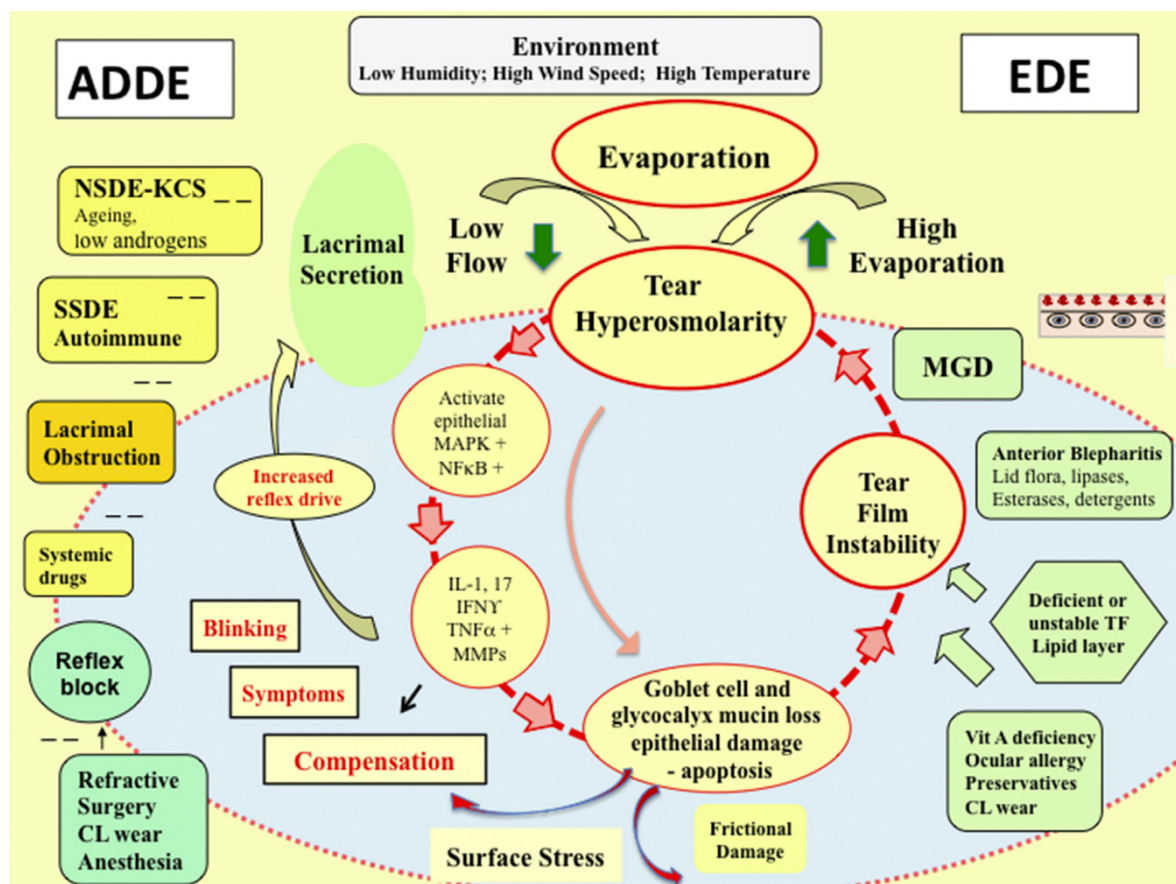


Abbildung 3: Pathophysiologie des TA (TFOS DEWS II pathophysiology report S. 454)

1.2.3 Diagnose des TA

Durch den TFOS DEWS II wurde die Definition des TA, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, überarbeitet. Die Formulierung, dass bestimmte Symptome für die Diagnose des TA vorkommen müssen, wurde entfernt. Dafür wurde der Fokus bei der Definition auf den Verlust der Homöostase des Tränenfilms gelegt. Angesichts dessen haben sich auch die Diagnosekriterien seit dem TFOS DEWS II geändert.(27,29)

Die Diagnose des TA stellt eine Herausforderung dar, da es an einem einzelnen, definitiven Test oder Merkmal mangelt, der die Erkrankung eindeutig identifizieren könnte. Dementsprechend existiert kein allgemein anerkannter Goldstandard in der Diagnostik. Ein weiteres Problem bei der Diagnostik der DED kann unter anderem sein, dass andere Erkrankungen, wie Infektionen oder Allergien der Augenoberfläche dem TA sehr ähneln, jedoch eine andere Behandlung benötigen und diese deshalb unbedingt voneinander unterschieden werden müssen.(27,29,32)

Die Herausforderung liegt zum einen in der großen Überlappung von Symptomen und klinischen Zeichen zwischen Betroffenen und der Normalbevölkerung. Zum anderen unterliegen diese Symptome und Zeichen im Verlauf der Erkrankung starken Schwankungen, was die Diagnosestellung zusätzlich erschwert. Des Weiteren korreliert die Ausprägung der subjektiven Symptomatik häufig nicht mit der objektiven Schwere der klinischen Befunde.(27,29)

Anforderungen an einen idealen diagnostischen Test: (27,29)

- Der Test sollte spezifisch für das TA sein und möglichst keine falsch-positiven Ergebnisse bei gesunden Personen liefern.
- Der Test sollte einen direkten Zusammenhang zur grundlegenden pathologischen Ursache der Erkrankung aufweisen.
- Der Test sollte sich eignen, den Therapieverlauf zu verfolgen und den Erfolg der Behandlung zu beurteilen.

Da derzeit ein einzelner Marker mit den oben genannten Eigenschaften nicht existiert, werden verschiedene diagnostische Tests kombiniert. Die Kombination mehrerer unterschiedlicher Parameter kann damit auch die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik

verbessern. Bei der Wahl der Untersuchungsmethoden ist die Reihenfolge von Bedeutung, da invasivere Tests die Ergebnisse anderer Tests verfälschen können. Daher sollten nicht invasive Untersuchungen den Vorrang haben, während invasivere Verfahren am Ende der Untersuchungsabfolge durchgeführt werden sollten.(27,29)

1.2.4 Diagnose nach TFOS II Diagnostic Methodology Subcommittee

Vor der Diagnose des TA ist es wichtig, Erkrankungen auszuschließen, die ein TA imitieren können. Zu den möglichen Ursachen zählen: Konjunktivitis (allergisch, viral, bakteriell), anteriore Blepharitis, Befall der Augenlider mit Demodex oder anderen Parasiten, traumatische und chemische Verletzungen der Binde- und Hornhaut, Chalazion (Hagelkorn) sowie Hordeolum (Gerstenkorn). Dies erfolgt mithilfe einer ausführlichen Anamnese, speziellen Fragen an die PatientInnen (siehe Abbildung 4 – Triaging Questions) und einer Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mithilfe einer Spaltlampe. (27,29)

Anschließend sollten mithilfe eines Fragebogens die subjektiven Beschwerden abgefragt werden. Eine Möglichkeit ist hierbei der Ocular Surface Disease Index (OSDI). Der OSDI setzt sich aus 12 standardisierten Fragen zusammen und erfragt die Häufigkeit von Beschwerden, die Häufigkeit von Einschränkungen bei diversen Tätigkeiten und die Häufigkeit von Symptomen in unterschiedlichen Umgebungen der letzten Woche. Der OSDI wird an der Universitäts-Augenklinik in Graz in der Sicca-Ambulanz standardmäßig durchgeführt.

Ein weiterer Fragebogen ist der Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5) welcher sich durch seine Kürze mit fünf Fragen auszeichnet.(27,29)

Zur endgültigen Diagnose des Trockenen Auges ist ein positiver Fragebogen (DEQ-5 \geq 6 Punkte oder OSDI \geq 13 Punkte) und ein Hinweis auf eine gestörte Homöostase des Tränenfilms bzw. der Augenoberfläche notwendig. Die gestörte Homöostase kann durch das Vorhandensein von mindestens eines von drei Zeichen bestätigt werden:

- a.) reduzierte Tränenfilmaufreißzeit (Tear-Break-up-Time)
- b.) eine erhöhte Osmolarität des Tränenfilms an einem Auge oder eine erhöhte Differenz der Osmolarität zwischen beiden Augen

c.) oder eine vermehrte Anfärbarkeit der Bindehaut, der Hornhaut oder der Lidränder.(27,29)

1.2.4.1 Tränenfilmaufreißzeit (Tear-Break-up Time)

Mithilfe der Tear-Break-up Time (TBUT) kann die Stabilität des Tränenfilms beurteilt werden. Die TBUT gibt die Zeit zwischen dem Öffnen des Auges nach vollständigem Blinzeln und dem Auftreten der ersten Austrocknungsstellen des präkornealen Tränenfilms an. Die TBUT kann invasiv mittels Fluoreszeinlösung oder nicht invasiv mittels spezieller Geräte automatisch erfolgen.

Bei der invasiven Messung wird Fluoreszein mittels eines befeuchteten Streifens oder einer Pipette auf die Augenoberfläche aufgebracht. Anschließend wird an der Spaltlampe unter Vorschalten eines kobaltblauen Filters die Zeit bis zur ersten Diskontinuität des Tränenfilms oder bis zum erneuten Blinzeln mittels Stoppuhr gemessen. Das Aufreißen des Tränenfilms tritt am häufigsten im unteren oder mittleren Bereich der Kornea auf. Eine TBUT < 10 Sekunden wird als verringerter Wert betrachtet und < 5 Sekunden als stark verringert. Werden geringe Volumen von Fluoreszein (z. B. mittels Pipette oder mithilfe von speziellen Fluoreszeinstreifen) verwendet liegt der Cut-off-Wert bei < 5 Sekunden. Die Messung sollte pro Auge dreimal durchgeführt und der Mittelwert dieser Ergebnisse dokumentiert werden. Der niedrigere der Werte beider Augen sollte zur Diagnosesicherung herangezogen werden.

Bei der nicht invasiven Messung der TBUT wird ein Gittermuster oder eine Placido-Scheibe durch den Tränenfilm reflektiert und beobachtet. Bei ersten Anzeichen von Unregelmäßigkeiten oder Unterbrechungen dieser Reflexion kann von einem Aufreißen des Tränenfilms ausgegangen werden. Der Cut-off-Wert für die Diagnose des TA sollte bei automatisierter Messung ≤ 10 Sekunden und bei invasiven Untersuchungsmethoden mit geringen Mengen an Fluoreszein kleiner als < 5 Sekunden sein.(29,42,43)

Laut dem TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report sollte die nicht invasive Messung der invasiven Messung vorgezogen werden, da das Einbringen der Fluoreszeinlösung die TBUT verändern kann und die Messungen außerdem eine schlechte Reproduzierbarkeit aufweisen. Dies kann jedoch durch die Applikation von geringen Mengen von Fluoreszein (1 μ l Fluoreszein mittels Pipette oder mithilfe von speziellen Fluoreszeinstreifen) verhindert werden.(6,27,29,44,45)

1.2.4.2 Osmolarität des Tränenfilms

Die Messung der Osmolarität des Tränenfilms erfolgt mithilfe spezieller Geräte, zum Beispiel mit dem TearLab™ von der Firma TearLab Corporation (Canada). Es wird mithilfe eines Messstifts eine Probe knapp oberhalb des Unterlides vom Tränenmeniskus entnommen, ohne dabei den Bulbus zu berühren. Werte an beiden Augen, ≥ 308 mOsm/L oder eine Differenz von > 8 mOsm/L zwischen der Tränenflüssigkeit beider Augen werden als pathologisch angesehen.(27,29)

Die Osmolarität des Tränenfilms zeigte die höchste Korrelation mit dem Schweregrad des TA im Vergleich zu anderen klinischen Tests zur Diagnose des TA. Angesichts dessen wird die Messung der Osmolarität häufig auch als die beste Messgröße zur Diagnose des TA genannt.(29,46) Jedoch haben andere Studien gezeigt, dass derzeitige Messverfahren äußerst variable Ergebnisse liefern und deshalb der klinische Nutzen der Messung mittels des TearLab™-Geräts infrage gestellt wird.(47) Aus diesem Grund wird an der Universitäts-Augenklinik in Graz auf die Messung der Osmolarität des Tränenfilms bei der Routinediagnostik verzichtet.

1.2.4.3 Anfärbarkeit der Augenoberfläche

Die Anfärbung der Augenoberfläche wird bei vielen Erkrankungen der Augenoberfläche standardmäßig durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Farbstoffe sind Fluoreszein, Lissamingrün und Bengalrosa. Aufgrund der besseren Verträglichkeit und der geringeren Toxizität gegenüber der Augenoberfläche wurde der Bengalrosa-Test durch Lissamingrün fast vollständig ersetzt. Die Anfärbung der Bindehaut und der Hornhaut haben sich bei schwerem TA als aussagekräftiger Marker für den Schweregrad der Erkrankung erwiesen. Bei gering oder mittelschweren ausgeprägtem TA allerdings besteht nur eine geringe Korrelation der Anfärbung mit der Schwere der Erkrankung.(29)

Fluoreszein wird für die Beurteilung von Hornhautschäden herangezogen. Durch den gelben Farbstoff werden Zellen angefärbt, bei denen die oberflächlichen Tight Junctions oder die Glykokalyx beschädigt sind. Fluoreszein kann mithilfe eines Streifens ins Auge eingebracht werden oder mittels einer Pipette. Es ist darauf zu achten, ein möglichst geringes Volumen ins Auge einzubringen. Die Beurteilung erfolgt zwischen 1 und 3 Minuten nach Einbringen des Farbstoffs und ist als positiv für die Diagnose des TA zu werten, wenn ≥ 5 Hornhautstippungen vorliegen.(29)

Lissamingrün wird zur Beurteilung von Bindehaut- und Hornhautveränderungen eingesetzt. Außerdem kann mithilfe von Lissamingrün auch die Haut/ Schleimhaut-Grenze (mucocutaneous junction) am Lid, auch als Marx'sche Linie bekannt, sichtbar gemacht werden. Der Farbstoff wird mithilfe von Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) von einem Lissamingrünstreifen gelöst und unter Schonung der Bindehaut ins Auge eingebracht. Anschließend sollte die Beurteilung mit der Spaltlampe, optional mittels Rotfilter, zwischen 1 – 4 Minuten nach der Einbringung des Farbstoffes erfolgen. Lissamingrün färbt Epithelzellen nur an, wenn es zu einer Schädigung der Zellmembran gekommen ist. Hingegen färbt Bengalrosa alle Bereiche an, wo kein Muzin vorhanden ist. Aufgrund der Zytotoxizität wurde Bengalrosa fast komplett durch Lissamingrün ersetzt. Die Diagnose des TA erfordert ≥ 9 anfärbbare Punkte oder Areale.(29)

Des Weiteren wird die lid wiper epitheliopathy (LWE) mittels Lissamingrün oder Fluoreszein beurteilt. Bei der LWE kommt es zur Schädigung der Bindehaut des Ober- und Unterlids, die für die Verteilung des Tränenfilms auf der Augenoberfläche zuständig ist (Lidwischer). Die Anfärbbarkeit von 2 mm Länge und/oder 25 % sagittaler Breite der Lidkante ist als positiv für die Diagnose des TA zu werten.(29)

1.2.4.4 Weitere Diagnostik zur Klassifikation der Subtypen des TA

Die Symptome des TA können sich im Verlauf des Tages verändern und sollten bei der Interpretation der Befunde und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Zur Klassifikation des Subtyps des TA, vorwiegend evaporativ (EDE) oder vorwiegend aufgrund von Mangel der wässrigen Phase (ADDE), können weitere diagnostische Tests durchgeführt werden. (29)

Zur Beurteilung der Menge der wässrigen Phase wird der Schirmer-Test verwendet. Es wird ein spezielles Filterpapier in den unteren Bindehautsack, unter Schonung der Hornhaut, eingelegt. Dies kann mit oder ohne Lokalanästhesie geschehen. Beim Schirmer-Test mit Lokalanästhesie wird die Basissekretion des Tränenfilms gemessen. Nach 5 Minuten wird die Strecke gemessen, die durch die Tränenflüssigkeit befeuchtet worden ist. Werte ≤ 5 mm mit Lokalanästhesie und Werte ≤ 10 mm ohne Lokalanästhesie werden als pathologisch gewertet.(4,29)

In speziellen Fällen gibt es noch eine weitere Abwandlung des Schirmer Tests:

- Beim Schirmer-Test mit nasaler Reizung wird den PatientInnen ein Wattestäbchen in die Nase eingeführt. Durch den nasalen Reiz kommt es zu einer vermehrten Tränenproduktion. Dieser Test wird bei sehr niedrigen Werten des Schirmer-Tests durchgeführt, um die maximal mögliche Sekretion der Tränendrüsen zu messen.(1,4,29)

Weiters kann die Beurteilung der Menge der wässrigen Phase durch die Analyse der Tränenmenisken erfolgen. Die Tränenmenisken, welche als Reservoir für die Tränenflüssigkeit dienen, können durch die Messung der Tränenmeniskushöhe, der Querschnittfläche und der Krümmung untersucht werden. Dies erfolgt entweder mit einer Spaltlampe, einem Keratographen oder mit der optischen Kohärenztomographie (OCT). Die OCT ermöglicht eine nicht-invasive, reproduzierbare und schnelle Messung, wobei die Bildanalyse teils anspruchsvoll und anwenderabhängig ist.(29)

Zur Einschätzung des EDE können verschiedene Tests, wie Interferometrie, Exprimierbarkeit des Meibomdrüsen-Sekrets oder Meibographie verwendet werden. Mithilfe des LipiView II (Ocular Surface Interferometer der Firma Johnson & Johnson

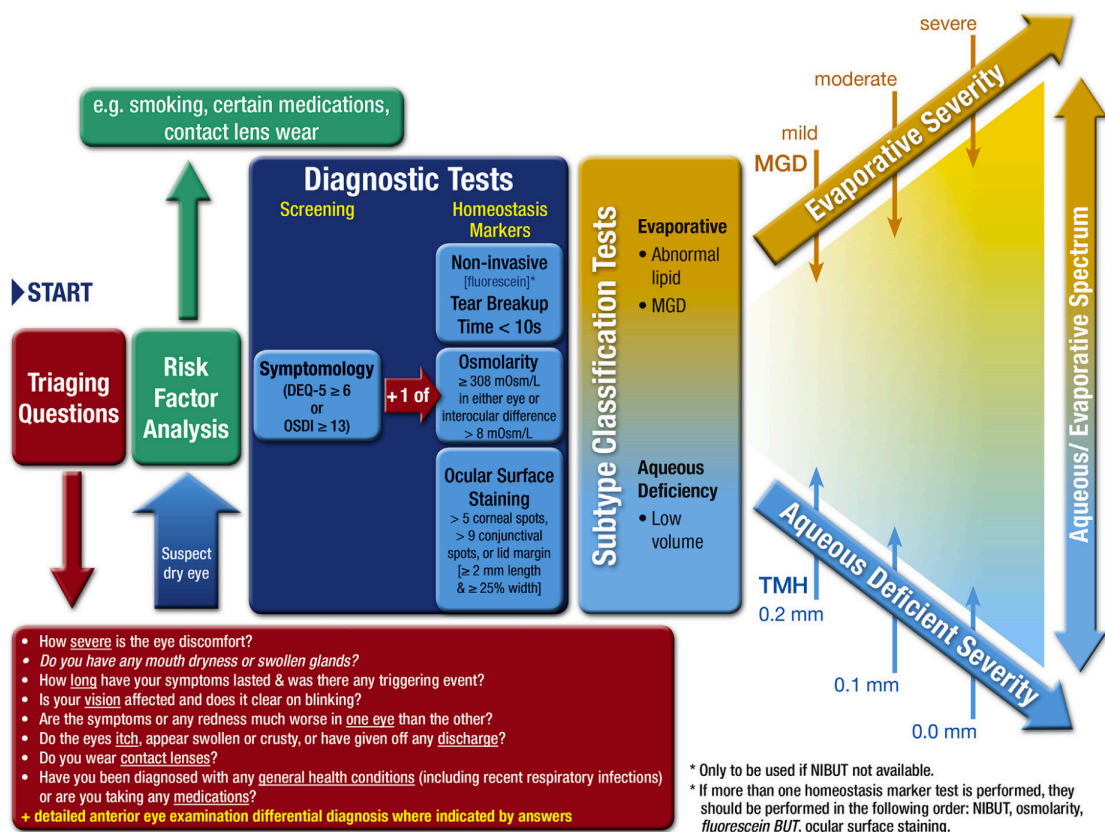


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus des TA (TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report S. 561)

Vision, USA) kann die oberste Schicht des Tränenfilms, die Lipidschicht, genauer beurteilt werden.(29,48)

Die Exprimierbarkeit des Meibomdrüsen-Sekrets wird durch sanften Druck auf die Augenlider entlang der Meibomdrüsen-Öffnungen überprüft. Dabei wird beurteilt, wie viel, wie leicht und in welcher Qualität das Sekret austritt. Dies gibt Hinweise auf eine mögliche Dysfunktion der Meibomdrüsen.(29)

Die Meibographie ermöglicht die bildliche Darstellung der Meibomdrüsen-Struktur und der Anzahl der Meibomdrüsen mittels Infrarot-Technologie. Dabei können Verluste oder Deformationen der Drüsen sichtbar gemacht werden, was wichtige Informationen über das Ausmaß einer Meibomdrüsen-Dysfunktion liefert.(29)

1.2.5 Therapie

Die Therapie des TA ist aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie komplex und kann nicht immer durch einen starren Behandlungsalgorithmus erfolgen. Wichtig ist eine genaue Diagnose, um eine bestmögliche Behandlung für die PatientInnen zu gewährleisten. Das primäre Ziel der Therapie sollte die Unterbrechung des pathophysiologischen Circulus vitiosus des TA sein. Ein weiteres Ziel der Behandlung ist die Wiederherstellung der Homöostase des Tränenfilms und der Augenoberfläche. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte der primäre Auslöser der Krankheit, wenn möglich, identifiziert und behandelt werden. Die Therapie des TA erfolgt grundsätzlich langfristig und beinhaltet eine kontinuierliche Behandlung der chronischen Folgeerscheinungen.(27)

Der vorgeschlagene Algorithmus ist keine strenge Vorschrift, sondern vielmehr ein Leitfaden, der den Ärztinnen und Ärzten eine Orientierung bieten soll. Er wird an die Schwere der Erkrankung und an die individuellen Bedürfnisse der PatientInnen angepasst. Der Algorithmus beinhaltet vier Therapiestufen und die Therapie sollte schrittweise erfolgen. Begonnen wird mit leicht verfügbaren, konventionellen Therapien, wie benetzenden und befeuchtenden Augentropfen. Bei fehlendem Ansprechen oder generell schwerer Symptomatik werden die nächsten Behandlungsstufen empfohlen. Dieser stufenweise Ansatz muss personalisiert und individuell auf die PatientInnen abgestimmt werden.

Verbesserungen der Symptome und Behandlungserfolge können im Normalfall nach ein bis drei Monaten beobachtet werden. Bei einzelnen Therapien, wie Augentropfen mit

Cyclosporin A, können Behandlungseffekte häufig erst nach drei Monaten beurteilt werden.(27)

1.2.5.1 Therapieschema

Stufe 1:(27)

- Aufklärung über Management, Behandlung und Prognose der Erkrankung
- Änderung der lokalen Umgebung
- Aufklärung über mögliche Ernährungsumstellung (z. B. orale Einnahme von essenziellen Fettsäuren)
- Identifizierung und wenn möglich Absetzen von schädigenden lokal und systemischen Medikamenten
- Verschiedene Tränenersatzmittel (bei MGD lipidhaltig)
- Lidrandhygiene, warme Kompressen und Lidrandmassage

Stufe 2:(27)

- Nicht konservierte Tränenersatzmittel (um Schäden an der Augenoberfläche durch Konservierungsmittel zu vermeiden)
- Bei Demodex Befall Behandlung mittels Teebaumöl
- Verschluss der ableitenden Tränenwege mit Punctum Plugs
- Schutzbrille (feuchte Kammer)
- Benetzung der Augen über Nacht mittels Augensalben
- LipiFlow
- Intense pulsed light (IPL)
- Topische verschreibungspflichtige Medikamente: Antibiotika, Glukokortikoide, Sekretagoga, immunmodulatorische Medikamente (z. B. Cyclosporin), LFA-1-Antagonisten (z. B. Lifitegrast)
- Orale verschreibungspflichtige Medikamente: Makrolid- oder Tetrazyklin-Antibiotika

Stufe 3:(27,49)

- Orale Sekretagoga (z. B. Parasympathomimetikum: Pilocarpin)
- Autologe oder allogene-Serumaugentropfen

- Kontaktlinsen (Verbandslinsen, Sklerallinsen)

Stufe 4:(27,50)

- Topische Glukokortikoide über einen längeren Zeitraum
- Deckung der Hornhaut mittels Amnionmembran
- Chirurgischer Verschluss der Puncta lacrimalia
- Weitere chirurgische Verfahren
 - Tarsorrhaphie (operative Verkleinerung der Lidspalte)
 - Speicheldrüsentransplantation (z. B. chirurgische Transplantation der Glandula submandibularis und Nutzung des Basalsekrets zur Befeuchtung der Augenoberfläche)

1.3 Eigenserum-Augentropfen

Die Verwendung von Eigenserum-Augentropfen, auch autologe Serumaugentropfen genannt, wurde erstmals im Jahre 1984 von Fox et al. beschrieben. Bei autologen Serumaugentropfen wird bei der zu behandelten Person Vollblut abgenommen und das Serum, der flüssige Bestandteil des Blutes, welcher nach Gerinnung übrigbleibt, zur Benetzung der Augenoberfläche benutzt. Es werden keine Konservierungsmittel zugesetzt, welche die Augenoberfläche schädigen könnten. Da die PatientInnen ihr eigenes Blutserum erhalten, sind Reaktionen durch Antigen-Antikörper-Reaktionen nahezu vollständig ausgeschlossen. Autologe Serumaugentropfen sind wie im Kapitel 1.2.5.1 als Drittlinientherapie bei schwerem TA beschrieben. Sie ähneln der physiologischen Tränenflüssigkeit und beinhalten ähnliche Vitamine, Nährstoffe und Wachstumsfaktoren.(51–53)

1.3.1 Vergleich der Zusammensetzung von Blutserum und menschlichen Tränen

Wie in Kapitel 1.1.1.3 beschrieben, besitzt das Epithel der Hornhaut eine außerordentlich gute Regenerationsfähigkeit und sichert damit die einwandfreie Brechung des Lichts bei leichten Schädigungen. Aufgrund der fehlenden Vaskularisation der Hornhaut erfolgt die Versorgung mit Nährstoffen und die Bereitstellung von gewissen Substanzen, wie Wachstumsfaktoren, welche das Epithel bei Verletzungen für die Regeneration benötigt,

durch den natürlichen Tränenfilm. Diese Versorgung kann bei vielen Erkrankungen der Augenoberfläche jedoch nicht gewährleistet werden und es kann daher zur Störung der Epithelialisierung kommen.(51,52,54)

Folgende Faktoren beeinflussen die Epithelialisierung der Hornhaut:(54)

- Förderung der Migration von Epithelzellen:
 - Epidermal growth factor (EGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), Zytokine, Hyaluronsäure
- Förderung der Proliferation der Epithelzellen:
 - Fibronectin, EGF, Fibroblast growth factor (FGF)
- Hemmung der Proliferation der Epithelzellen:
 - Transforming growth factor (TGF- β)
- Regulation der Epithelzellen:
 - Hepatocyte growth factor (HGF), Keratinocyte growth factor (KGF)
- Weitere Faktoren:
 - Vitamin A, Vitamin E

Die Verwendung von Serumaugentropfen als Alternative zur natürlichen Tränenflüssigkeit basiert auf der Tatsache, dass sowohl Tränen als auch Serum zahlreiche epithelfördernde Wachstumsfaktoren enthalten. Je nach Publikation sind die gemessenen Werte nicht einheitlich und unterscheiden sich stark (siehe Tabelle 1). Der pH-Wert, die Osmolarität und der EGF-Wert ähneln sich im Blutserum und in der Tränenflüssigkeit. Fibronectin und Vitamin A sind im Serum deutlich erhöht. TGF- β ist je nach Publikation in ähnlicher oder in deutlich höheren Konzentrationen (bis zu 5-mal so hoch) im Blutserum enthalten. Da TGF- β jedoch die Proliferation von Epithelzellen hemmt, werden Serum-Augentropfen häufig mit balanced salt solution (BSS) in einem Verhältnis 1:2 (50 %) – 1:5 (20 %) verdünnt, um eine annähernd physiologische Konzentration (je nach Publikation) zu erhalten. Jedoch werden durch die Verdünnung auch die nützlichen Faktoren in gleicher Menge prozentual verringert.(51,52,54–56)

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, enthält Serum zahlreiche physiologisch vorkommende Inhaltsstoffe der Tränenflüssigkeit. Damit befeuchten Serumaugentropfen nicht nur die Augenoberfläche, wie herkömmliche Tränenersatzmittel, sondern versorgen diese mit

vielen verschiedenen Wachstumsfaktoren und Vitaminen. Es wird angenommen, dass Serumaugentropfen daher wirksamer als herkömmliche Tränenersatzmittel bei der Behandlung von Augenerkrankungen sind.(51,52,54,57)

Die Herstellung von autologen Serumaugentropfen zeichnet sich durch das Fehlen eines standardisierten Verfahrens aus. Diese Heterogenität, gepaart mit variabler Ergebnisbewertung, unterschiedlicher Schmerzempfindlichkeit der PatientInnen und der subjektiven Natur des TA, erschwert die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien erheblich.(51,52,54)

	Geerling et al. (2004)(51)		Yamada et al. (2008)(54)	
	Tränen	Serum	Tränen	Serum
ph-Wert	7,4	7,4	7,4	7,4
Osmolalität (mosmol/kg)	298	296	298	296
EGF (ng/ml)	0,2-3,0	0,5	0,7-9,7	0,5
TGF-β (ng/ml)	2-10	6-33	10	50
Vitamin A (mg/ml)	0,02	46	0,02	46
Lysozyme (mg/ml) (SD)	1,4	6	/	/
Oberflächen IgA (mg/ml)	1190	2	/	/
Fibronektin (mg/ml)	21	205	/	/
Geöffnete Augen	/	/	3-79	300
Geschlossene Augen	/	/	1.177-11.384	/

Tabelle 1: Vergleich der Zusammensetzung von Blutserum und Tränen (Geerling et al. & Yamada et al.)(51,54)

1.3.2 Aktuelle Studienlage über die Verwendung von Eigenserum-Augentropfen

Pan et al. verglichen in ihrem systematischen Review im Jahr 2017 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die sich mit dem Unterschied der Wirksamkeit von künstlichen Tränenersatzmitteln und autologen Serumaugentropfen beschäftigten. Es konnte kein eindeutiger positiver Nutzen von autologen Serumaugentropfen gegenüber klassischen Tränenersatzmitteln festgestellt werden, jedoch fehlte es an qualitativ hochwertige RCTs, um eine endgültige Aussage zu treffen. Pan et al. beschrieben, dass

autologe Serumaugentropfen im Vergleich zu künstlichen Tränenersatzmitteln (AT) eine gewisse symptomatische Linderung bewirken könnten.(58)

Neuere systematische Reviews und Meta-Analysen sprechen von einer deutlichen Überlegenheit von autologen Serumaugentropfen bei der Behandlung des TA gegenüber künstlichen Tränenersatzmitteln. Es konnte gezeigt werden, dass sich der OSDI-Fragebogen (-10,75), die Tränenfilm-Aufreißzeit (+4,53s) und die Anfärbarkeit der Augenoberfläche mit Bengalrosa (-0,78) signifikant verbesserten. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Schirmer-Test und bei der Anfärbarkeit der Hornhaut mit Fluoreszein. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen festgestellt und die Verringerung der subjektiven Beschwerden war deutlich ausgeprägter als in den Kontrollgruppen.(52,59) Die Vergleichbarkeit der Studien ist generell schwierig, da die eingeschlossenen PatientInnen und die Schwere der Erkrankungen höchst heterogen sind. Des Weiteren variiert die Herstellung und die Konzentration der autologen Serumaugentropfen. Angesichts dessen sind RCTs mit größeren Fallzahlen und guten Studienprotokollen für die weitere Erforschung der Wirksamkeit der autologen Serumaugentropfen beim TA erforderlich.(52,59)

1.3.3 Lagerung der Eigenserum-Augentropfen

Autologe Serumaugentropfen sind aus Blut der PatientInnen hergestellte Arzneimittel. Das Blutserum bietet ein optimales Nährmedium für Keime und muss daher sorgfältig verarbeitet und gelagert werden, um eine Verunreinigung oder bakterielle Kontamination zu vermeiden. Die Augentropfen werden aus diesem Grund am LKH-Univ. Klinikum Graz in einem geschlossenen System hergestellt und anschließend tiefgefroren. Die Abholung der autologen Serumaugentropfen erfolgt durch die PatientInnen am LKH-Univ. Klinikum Graz mit einer Kühlbox (mit Tiefkühlakkus), um die Kühlkette aufrechtzuerhalten. Die Augentropfen müssen bei mindestens -18 °C im Tiefkühlschrank/Tiefkühlfach gelagert werden. Unter sachgerechter Lagerung wird die Stabilität für 6 Monate garantiert. Zur Verwendung der autologen Serumaugentropfen sollte täglich ein Einmaldosis-Behältnis aufgetaut und zwischen den Anwendungen im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt werden. Sollte sich nach 24 Stunden noch eine Restmenge im Einmaldosis-Behältnis befinden, darf dieses nicht mehr verwendet und muss entsorgt werden.

Bei korrekter Lagerung im Gefrierschrank verändern sich die gemessenen Parameter wie Albumin, EGF, Fibronectin, Vitamin A und IgA nach 6 Monaten nicht signifikant. Angesichts dessen wird angenommen, dass die positiven Effekte der Serumaugentropfen auf die Augenoberfläche für diesen Zeitraum weiterhin bestehen und diese bei korrekter Lagerung für 6 Monate im Tiefkühlschrank aufbewahrt und therapeutisch angewendet werden dürfen.(60)

1.3.4 Herstellung der 100%igen Eigenserum-Augentropfen am LKH-Univ.

Klinikum Graz

Die Indikation für die autologen Serumaugentropfen wird durch die Universitäts-Augenklinik Graz gestellt. Anschließend erfolgt beim jeweiligen Versicherungsträger ein Ansuchen für die autologen Serumaugentropfen. Sobald die Kostenübernahme durch den Versicherungsträger genehmigt wurde, erfolgt die Anmeldung und die Terminvereinbarung zwischen Universitäts-Augenklinik und Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin (UBT). Die Herstellung der autologen Serumaugentropfen erfolgt im Auftrag der Anstaltsapotheke durch die UBT.

Vor der Blutabnahme an der UBT müssen die Kontraindikationen für die Blutabnahme bei einem Internisten oder einer Internistin abgeklärt werden. Mögliche Kontraindikationen können eine schwere Anämie, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen und schwere Erkrankungen der Atemwege sein. Die Feststellung der Kontraindikationen erfolgt genauestens und individuell durch den Internisten oder der Internistin sowie der UBT. Sind Kontraindikationen vorhanden, beziehungsweise die Venenpunktion aufgrund eines schlechten Venenstatus nicht möglich, kann eine alternative Behandlungsmöglichkeit wie allogene Serumaugentropfen (Blutserum eines Spenders) in Betracht gezogen werden.

An der UBT erfolgt die Eigenblut-Vollblutspende (300ml) beim Patienten oder der Patientin in einen Blutbeutel (2-fach-Beutelsystem ohne Antikoagulans; Firma: Macopharma; siehe Abbildung 5). Bei der Blutabnahme werden zusätzlich sechs Blutabnahmeröhrchen abgenommen, für die Bestimmung von Blutbild, Blutgruppe und Infektionsparametern. Der Blutbeutel wird bei Raumtemperatur über Nacht gelagert und das koagulierte Vollblut wird anschließend mit dem Vollblutprogramm zentrifugiert (4220x g, 22 °C, Dauer: 13:30 min, Dauer mit Beschleunigung + Bremsung: 20 min). Das

Beutelsystem wird in den Zentrifugenbecher eingesetzt und dieser mit dem Blutbeutel in die Zentrifuge gegeben. (siehe Abbildung 6)



Abbildung 5: Blutbeutel für Vollblutspende (2-fach Beutelsystem ohne Antikoagulans; Firma: Macopharma)



Abbildung 6: Zentrifuge mit Zentrifugenbecher (weiß) und Beutelsystem

Beim Zentrifugieren des koagulierten Blutes setzen sich die zellulären Bestandteile (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten) am Boden des Beutels ab, während das Blutserum obenauf schwimmt (Abbildung 7). Anschließend wird das Serum mit einer Handpresse in den zweiten leeren Beutel des Beutelsystems überführt (Abbildung 8). Dies

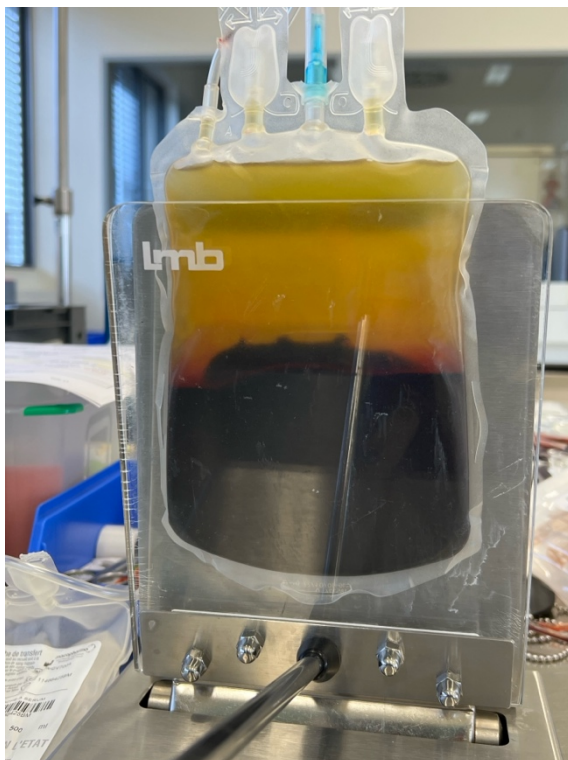


Abbildung 7: Blutbeutel (mit Trennung der zellulären und flüssigen Phase) in der Handpresse



Abbildung 8: Überführung des Serums vom zentrifugierten Beutel in einen zweiten Beutel

geschieht ohne die Verwendung von Konservierungsmitteln und ohne Verdünnung des Serums. Die zellulären Bestandteile sollten dabei im ersten Beutel verbleiben. Sollte es trotz vorsichtiger Handhabung zu einer Zellkontamination (Überführung von festen Bestandteilen) in den zweiten Beutel kommen, ist eine erneute Zentrifugation notwendig. Der Beutel mit dem Serum wird anschließend abgeschweißt und gewogen.

An den Serumbeutel wird zur Qualitätskontrolle ein Probenpouch konnektiert, eine Probe (2-3ml) entnommen und mit der Spendennummer versehen.

Die Abfüllung des Blutserums erfolgt in einem Applikatoren-Set (ATS-36 Applikatoren für 36 Aliquots oder ATS-12 für 12 Aliquots von der Firma Meise). Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden. Dazu wird der Serumbeutel an das Applikatoren-Set mittels Sterilkonnektors angeschweißt. Der Serumbeutel wird nun erhöht positioniert und die Konnektionsnaht geöffnet. Das Serum fließt durch die Schwerkraft in die verbundenen selbststehenden Applikatoren (zu je 1,5ml) (Abbildung 9 & 10). Nach vollständiger Füllung der Applikatoren wird der Inhalt der Verbindungsschläuche der einzelnen Applikatoren durch den Leerbeutel des Applikatorensystems (welcher sich während der Befüllung mit Luft füllt) rückbelüftet. Durch diesen Prozess wird kein kostbares Serum der PatientInnen verworfen und damit können mehr Applikatoren befüllt und für die Therapie verwendet werden. Der Serumbeutel wird vom Applikatoren-Set abgeschweißt und die einzelnen Applikatoren auseinandergeschweißt. Auf die fertigen einzelnen Applikatoren



Abbildung 9: Serumentzug an Applikatoren-Set konnektiert und erhöht befestigt



Abbildung 10: Befüllung der einzelnen Applikatoren (die ersten zwei Applikatoren von rechts sind gefüllt und der dritte Applikator wird gerade gefüllt)

werden Etiketten mit Produktbezeichnung, Patientennamen, Geburtsdatum, Chargennummer und Ablaufdatum aufgeklebt.

Die Abfüllung und die Beklebung mit Etiketten werden so lange wiederholt, bis das Serum aus dem Beutel fast vollständig verbraucht ist (10ml verbleiben für die Sterilitätskontrolle). Der gesamte Abfüllvorgang wird in der UBT in einem Reinraum durchgeführt und erfolgt in einem geschlossenen System zur Vermeidung von Kontamination und Verunreinigungen.

Der Rest des Blutbeutels mit der Mindestfüllmenge von 10 ml wird für die Hygienekontrolle herangezogen. Der Probenpouch und der Rest des Blutbeutels werden an das Qualitätskontroll-Labor gesendet. Die Stabilitätstestungen (Albumin und IgA) werden dreimal jährlich aus Pilotröhrchen, die aus dem Probenpouch gewonnen werden, durchgeführt.

Die fertigen autologen Serumaugentropfen werden, mit PatientInnenetiketten beschrifteten Lagerboxen (maximal 36 Stück) bei -30 °C im Quarantäne-Tiefkühlraum in der UBT bis zur Freigabe gelagert. Zwei Aliquots werden als Rückstellmuster für 18 Monate aufbewahrt und werden nach Freigabe nicht an die PatientInnen ausgegeben.



Abbildung 11: Fertiger Applikator mit PatientInnenetikett (Daten unkenntlich gemacht)



Abbildung 12: Lagerbox mit PatientInnenetikett (Daten unkenntlich gemacht)

Die PatientInnen-Proben werden auf HIV, HCV, HBV, CMV und HSV getestet und die Augentropfen auf Sterilität und Stabilität. Sind alle Akzeptanzkriterien erfüllt, werden die autologen Serumaugentropfen arzneimittelrechtlich für die Ausgabe freigegeben. Nach Anforderung der behandelten Ärztin oder des Arztes der Universitäts-Augenklinik wird ein Monatsbedarf an autologen Serumaugentropfen an die PatientInnen unter Anwesenheit eines Apothekers oder einer Apothekerin ausgegeben. Der Transport nach Hause erfolgt mittels Kühlbox und Tiefkühlakkus, um die Kühlkette nicht zu unterbrechen. Die PatientInnen werden aufgeklärt und erhalten eine Gebrauchs- und Fachinformation für den korrekten Umgang, Gebrauch und Lagerung.

Die Betriebsbewilligung zur „Herstellung von autologen Serumaugentropfen im geschlossenen System“ wurde durch die AGES im Jahr 2016 für die UBT ausgestellt und wird seither durch regelmäßige Inspektionen erneuert. Die autologen Serumaugentropfen gelten als Arzneimittel und werden an der UBT im Auftrag der Anstaltsapothek des LKH-Klinikums Graz seit 2018 hergestellt.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es, herauszufinden, ob die Verwendung der Eigenserum-Augentropfen, auch autologe Serumaugentropfen genannt, die subjektiv stark belastenden Beschwerden bei persistierender Symptomatik des Trockenen Auges reduzieren kann. Hierfür wird die Auswertung der Fragebögen Ocular Surface Disease Index (OSDI), Face-Score und Visuelle Analogskala (VAS) herangezogen. Zusätzlich wird die Verbesserung oder Verschlechterung der vom Patienten oder von der Patientin wahrgenommenen subjektiven Symptome erfragt.

Außerdem soll untersucht werden, ob sich durch die Anwendung von autologen Serumaugentropfen auch die objektiven Parameter der Augenoberfläche, wie die Tränenfilmaufreißzeit, die Hornhautanfärbung mit Fluoreszein oder die Bindehaut-Anfärbung mit Lissamingrün verbessern.

3 Material und Methoden

Diese Studie wurde bei PatientInnen der Spezialambulanz für Benetzungsstörungen der Universitäts-Augenklinik in Graz in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin durchgeführt. Das positive Ethikkommissionsvotum wurde am 15.09.2023 durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der EK-Nummer 35-444 ex 22/23 erteilt.

3.1 Einschluss der PatientInnen

Es wurden PatientInnen mit schwerem TA eingeschlossen, mit persistierenden subjektiven Beschwerden und/oder Hornhautepitheldefekten, die eine Therapie mit autologen Serumaugentropfen erhalten haben. Hierbei wurden Daten im Zeitraum von 01.01.2018 bis 01.07.2023, von der Spezialambulanz für Benetzungsstörungen an der Universitäts-Augenklinik in Graz, ausgewertet. Es wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen und das Mindestalter wurde auf 18 Jahre festgelegt.

Im Zeitraum der Studie wurden insgesamt 25 PatientInnen durch die Spezialambulanz für Benetzungsstörungen bei der UBT zur Abnahme von Eigenblut für die Herstellung von autologen Serumaugentropfen angemeldet. Voraussetzung für die Herstellung von autologen Serumaugentropfen waren ein ausreichend hoher Hämoglobingehalt des Blutes, ein guter Venenstatus zur Blutabnahme, ein Ausschluss von HIV, HCV, HBV, CMV, HSV sowie Sterilität und Stabilität der autologen Serumaugentropfen. Bei 23 der eingeschlossenen Personen (92 %) konnte das benötigte Vollblut für die Herstellung der autologen Serumaugentropfen entnommen werden, während dies bei zwei Personen (8 %) nicht möglich war. Die Gründe für die Nichtabnahme des Blutes waren ein schlechter Venenstatus und Anämie.

3.2 Erhobene Daten

Die erhobenen Daten wurden in Voruntersuchungsdaten (prä) und in Daten nach der Therapie (z1) unterteilt. Die Voruntersuchungsdaten mussten vor Beginn der Therapie und die Daten z1 mussten nach Therapie erfolgen.

Zur Analyse wurden folgende Daten verwendet:

PatientInnenbezogene Daten:

Geburtsdatum, Alter bei Blutabnahme für die autologen Serumaugentropfen an der UBT, Geschlecht, Diagnosen (MGD und/oder KCS), systemische Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten, Tragen von Kontaktlinsen, Verwendung von Tränenersatzmitteln, Verwendung von Augentropfen mit Kortison, Verwendung von Cyclosporin A-Augentropfen und Verwendung von Albumin-Augentropfen.

Subjektive und objektive ophthalmologische Parameter:

Anamnestische Symptome, OSDI-Score, VAS-Score, Face-Score, TBUT, Schirmer-Test, Hornhautanfärbung, Lissamingrün Anfärbung und MARX-Linie

Weitere Daten:

Datum der Blutabnahme für die Herstellung der autologen Serumaugentropfen, Start der Therapie mit autologen Serumaugentropfen, Anzahl der ausgegebenen Aliquots an die PatientInnen und Datum der Kontrolluntersuchung nach Erhalt der autologen Serumaugentropfen (z1).

Der Zugriff auf die PatientInnendateien war streng kontrolliert und nur befugtem Personal, dem Diplomanden, der Diplomarbeitbetreuerin und dem Diplomarbeitbetreuer, gestattet. Die retrospektive Auswertung der PatientInnenakten erfolgte über EyeMed (dem früheren elektronischen PatientInnendatensystem der Universitäts-Augenklinik Graz) und openMEDOCS (dem aktuellen elektronischen Patientendatensystem der KAGES). Die Datenerhebung fand erst nach vorheriger Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz statt. Die gesamte Studie unterlag den ethischen Richtlinien. Sämtliche Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und die statistische Auswertung wurde mittels SPSS Statistics 29 von IBM und Excel durchgeführt.

3.3 Statistische Auswertung

Die wichtigsten statistischen Parameter der Studie sind Median, Mittelwert, Minimal- und Maximalwerte, Standardabweichung und die statistische Signifikanz.

Für den statistischen Vergleich von zwei abhängigen Stichproben (eine Eigenschaft, die an zwei Zeitpunkten gemessen worden ist – prä & z1), bei welchen keine Normalverteilung vorliegt, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test benutzt.

Für zwei abhängige Stichproben, bei denen die Differenz der gepaarten Werte normalverteilt ist (getestet durch den Kolmogorow-Smirnow-Test), wurde zum statistischen Vergleich der t-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Wird ein p-Wert kleiner als 0,05 beobachtet, kann die Nullhypothese verworfen werden.

3.4 Subjektive Parameter

3.4.1 Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Der OSDI ist ein Fragebogen, um rasch die Symptome der Augenreizung und deren Einfluss auf die Sehfunktion bei PatientInnen mit TA beurteilen zu können.(61)

Mithilfe von 12 Fragen werden die Symptome des TA sowie deren Auswirkungen auf die Sehfunktion der PatientInnen in der vergangenen Woche bewertet. Der OSDI wird in drei Unterkategorien unterteilt: Augensymptome, Sehfunktion und umweltbedingte Auslöser.(61,62)

Augensymptome der letzten Woche:

- Lichtempfindlichkeit
- Sandgefühl
- Schmerzende, wunde Augen
- Verschwommenes Sehen
- Schwache Sehleistung

Einschränkung der Sehfunktion bei folgenden Tätigkeiten:

- Lesen
- Fahren bei Nacht
- Benutzung eines Computers oder eines Bankomaten
- Fernsehen

Umweltbedingte Auslöser (unangenehmes Gefühl in folgenden Umgebungen):

- Windige Umgebungen
- Sehr trockene Orte mit niedriger Luftfeuchtigkeit
- Klimatisierte Umgebungen

Jede Antwort kann durch die PatientInnen auf einer Skala mit Punkten von 0 bis 4 beantwortet werden. 0 steht für „nie“, 1 für „selten“, 2 für „zeitweise“, 3 für „meistens“ und 4 für „immer“. Fragen, die nicht zutreffen oder nicht beantwortet werden können, sollen ausgelassen werden. Die Summe aller Punkte wird mit 25 multipliziert und das Zwischenergebnis wird durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert. Die möglichen erreichbaren Werte liegen zwischen 0 und 100 Punkten. Je höher der Wert, umso stärker sind die Einschränkungen und Symptome des TA:(61,62)

Normale Werte: 0 – 12

Leichtes Trockenes Auge: 13 – 22

Mittelschweres Trockenes Auge: 23 – 32

Schweres Trockenes Auge: 33 – 100

Der OSDI wurde vor Beginn (prä) und nach der Therapie (z1) mit autologen Serumaugentropfen erhoben. Der festgestellte Score lässt auf die belastenden Symptome der Trockenen-Augen-Erkrankung schließen. (Fragebogen im Anhang)

3.4.2 Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS ist eine Methode zur subjektiven Bewertung von Empfindungen oder Symptomen durch die PatientInnen. In dieser Studie wurde die VAS für den Schweregrad der Gesamtbeschwerden und für den Schweregrad der Hauptbeschwerde herangezogen.

In der Spezialambulanz für Benetzungsstörungen an der Universitäts-Augenklinik Graz wird eine VAS-Skala mit Zahlenwerten von 0 bis 100 verwendet. Die PatientInnen können durch Platzieren eines Punktes oder Kreuzes auf der VAS-Skala ihre Beschwerden visuell bewerten. Die Skala ist auf dem einen Ende mit “keine Beschwerden“ und auf dem anderen Ende mit “schlimmste Beschwerden“ markiert. Diese Markierung kann

anschließend durch die Ärztin oder den Arzt abgelesen und zur besseren Vergleichbarkeit und Dokumentation in eine numerische Bewertung umgewandelt werden.

Aus dem Schweregrad der Gesamtbeschwerden und dem Schweregrad der Hauptbeschwerde wurde der arithmetische Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert wurde für die Auswertung herangezogen. Der gebildete arithmetische Mittelwert der VAS wurde vor Einleitung (prä) und nach Therapie (z1) mit autologen Serumaugentropfen erhoben. (Fragebogen im Anhang)

3.4.3 Face-Score

Der Face-Score überprüft das subjektive Wohlbefinden anhand einer Abbildung mit neun Gesichtern, die jeweils einen anderen Gesichtsausdruck und damit jeweils ein anderes subjektives Befinden ausdrücken. Die PatientInnen werden aufgefordert, ein passendes Gesicht zu wählen, das am besten zum aktuellen Befinden der Augen passt.

Ein sehr verzweifelter Gesichtsausdruck deutet auf einen schlechten subjektiven Zustand hin und entspricht der Nr. 9 auf dem Gesichtsscore. Im Gegensatz dazu zeigt ein fröhlicher Gesichtsausdruck keine Beschwerden und entspricht der Nr. 1. Der Gesichtsscore reicht somit von 1 bis 9. (Fragebogen im Anhang)

Der Face-Score wurde vor Einleitung (prä) und nach Therapie (z1) erhoben.

3.4.4 Direkte PatientInnenbefragung

Während der augenärztlichen Untersuchungen in der Spezialambulanz für Benetzungsstörungen der Universitäts-Augenklinik Graz werden die PatientInnen standardmäßig anamnestisch nach ihren Beschwerden, Symptomen und nach dem subjektiven Behandlungserfolg befragt. Diese anamnestische Erhebung wurde anschließend im openMEDOCS oder im EyeMed durch die behandelte Ärztin oder den behandelnden Arzt dokumentiert.

Anhand dieser Anamnese wurde in der Studie das subjektive Empfinden unter der Therapie mit autologen Serumaugentropfen ausgewertet. Die Einteilung der Symptome erfolgte in:

- Subjektive Besserung der Symptome
- Subjektive deutliche Besserung der Symptome
- Subjektive unveränderte Symptome
- Subjektive Verschlechterung der Symptome
- Subjektive deutliche Verschlechterung der Symptome

3.5 Objektive Parameter

3.5.1 Tear-Break-up Time (TBUT)

Die TBUT oder Tränenfilmaufreißzeit gibt die Zeit zwischen dem letzten Lidschlag und dem Beginn des Aufreißens des Tränenfilms an. Die Messung der TBUT kann in der Spezialambulanz für Benetzungstörungen der Universitäts-Augenklinik Graz entweder nicht invasiv an einem Keratograph (OCULUS Keratograph 5M) oder invasiv mit Fluoreszein an der Spaltlampe durchgeführt werden (siehe Seite 25).

In Graz wird im klinischen Alltag vorwiegend die invasive Methode mittels Fluoreszein an der Spaltlampe angewendet. Es wird zur Beurteilung der TBUT 1 µl einer 1%igen Fluoreszein-Lösung mithilfe einer Pipette auf die Augenoberfläche aufgebracht. Durch mehrmaliges Blinzeln des Patienten oder der Patientin verteilt sich der Farbstoff gleichmäßig auf der Augenoberfläche. Zur genaueren Beurteilung wird vor der Spaltlampe ein Kobaltfilter eingesetzt, und der Patient oder die Patientin gebeten, die Augen zu schließen und wieder zu öffnen. Die Zeit zwischen dem letzten Blinzeln und dem Aufreißern des Tränenfilms wird mit einer Stoppuhr gemessen. Dies wird pro Auge dreimal durchgeführt und daraus der Mittelwert gebildet.

Tränenfilmaufreißzeiten gelten als pathologisch, wenn sie unter 10 Sekunden liegen, während bei der Verwendung geringer Volumina bereits Werte unter 5 Sekunden als pathologisch betrachtet werden.(43)

3.5.2 Fluoreszeinfärbung

Für die Beurteilung von Hornhautschäden wurde der NEI-Score verwendet. Dabei wird 1µl Fluoreszein-Lösung mittels Pipette auf die Augenoberfläche aufgetragen und durch das Blinzeln der PatientInnen verteilt. Anschließend wird zur besseren Beurteilung ein Kobaltfilter vor die Spaltlampe geschaltet. Das Fluoreszein macht Epitheldefekte der Hornhaut sichtbar, die beurteilt werden können. Hierfür wird die Hornhautoberfläche in fünf Bereiche unterteilt (nasal, zentral, temporal sowie jeweils ein Bereich oberhalb und unterhalb des zentralen Bereichs). Abhängig von der Stärke der Anfärbung können für jeden der fünf Bereiche 0 bis 3 Punkte vergeben werden.

- 0 Punkte: normaler oder negativer Befund an der Spaltlampe
- 1 Punkt: leichte Anfärbbarkeit
- 2 Punkte: mäßige Anfärbbarkeit
- 3 Punkte: starke Anfärbbarkeit

Somit ist ein NEI-Score von 0 bis 15 Punkten möglich.(63,64)

3.5.3 Lissamingrün-Färbung

Lissamingrün wird zur Beurteilung von Schäden an der Augenoberfläche eingesetzt. Bei Schäden an der Zellmembran von Epithelzellen kommt es zur Anfärbung der Augenoberfläche. Es gibt verschiedene Scores, um die Schäden der Augenoberfläche mittels Lissamingrün zu beurteilen. Ein vielfach genutzter Score ist der van Bijsterveld-Score.(29) An der Universitäts-Augenklinik Graz wird ein modifizierter van Bijsterveld-Score benutzt, welcher es ermöglicht, zusätzliche Bereiche der Bindehaut zu beurteilen.

3.5.3.1 van Bijsterveld-Score

Der Farbstoff wird mithilfe eines Tropfen NaCl 0,9 % von einem Lissamingrün Streifen gelöst und auf die Augenoberfläche aufgebracht. Zur Beurteilung der Augenoberfläche wird eine Spaltlampe benutzt. Die Beurteilung der Anfärbbarkeit der Augenoberfläche sollte zwischen 1 – 4 Minuten nach dem Aufbringen des Farbstoffes erfolgen.

Der van Bijsterveld-Score unterteilt die sichtbare Augenoberfläche (bei normaler Öffnung der Augenlider) jedes Auges, in drei Bereiche: nasale Bindehaut, temporale Bindehaut und Hornhaut. Jeder dieser drei Bereiche kann mit 0 bis 3 Punkten beurteilt werden.

- 0 Punkte: keine Anfärbbarkeit

- 1 Punkt: wenige Punkte anfärbbar
- 2 Punkte: viele Punkte anfärbbar
- 3 Punkte: konfluierende Areale anfärbbar

Somit ergibt sich ein möglicher van Bijsterveld-Score von 0 bis 9 Punkten. Der van Bijsterveld-Score ist eine semiquantitative Methode zur Bestimmung von Augenoberflächenschäden.

3.5.3.2 Modifizierter van Bijsterveld-Score

Der verwendete modifizierte van Bijsterveld-Score an der Universitäts-Augenklinik Graz wird um zwei weitere beurteilte Bereiche pro Auge ergänzt. Die zwei Bereiche sind: superior und inferior der Kornea. Somit wird auch die Bindehaut unter dem Ober- und Unterlid beurteilt. Diese beiden Bereiche werden genauso wie beim van Bijsterveld-Score, jeweils mit 0 bis 3 Punkten (siehe 5.5.3.1) bewertet. Somit ergeben sich insgesamt fünf zu beurteilende Bereiche mit einem gesamten Score von 0 bis 15 Punkten.

3.5.4 Marx'sche Linie

Die Marx'sche Linie definiert die physiologische Haut-Schleimhaut-Grenze am Lidrand, auch mucocutaneous junction genannt. An dieser Grenze geht das Plattenepithel der Bindehaut in das keratinisierte Plattenepithel der Lidrandhaut über. Die Marx'sche Linie kann auch durch Lissaminfärbung beurteilt werden. Der Verlauf und die Verschiebung der Marx'schen Linie in Richtung Wimpern wird als diagnostisches Kriterium für die MGD herangezogen.(14,18,65)

Die Marx'sche Linie wird jeweils für das Ober- und Unterlid in einen nasalen, zentralen und temporalen Teil unterteilt. Die Beurteilung der drei Bereiche erfolgt mittels einer Punkteskala von 0 bis 3, woraus sich eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 9 für das Ober- und Unterlid ergibt. Die Mittelwerte für das Ober- und Unterlid werden für das linke und rechte Auge angegeben.(65)

- 0 Punkte: Marx'sche Linie befindet sich hinter den Öffnungen der Meibomdrüsen
- 1 Punkt: Teile der Marx'schen Linie berühren die Öffnungen der Meibomdrüsen
- 2 Punkte: Marx'sche Linie läuft durch die Öffnungen der Meibomdrüsen
- 3 Punkte: Marx'sche Linie befindet sich vor den Öffnungen der Meibomdrüsen

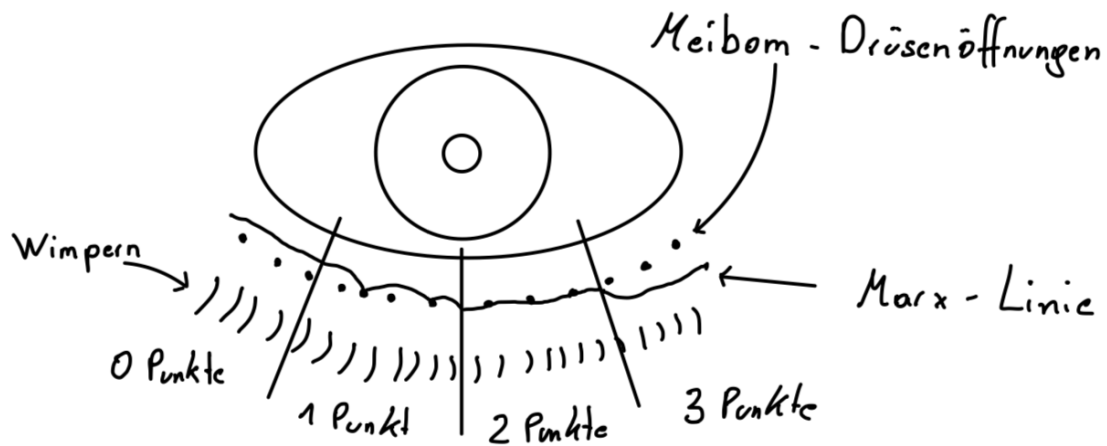


Abbildung 13: Marx'sche Linie (persönliche Zeichnung)

3.5.5 Schirmer-Test

Der Schirmer-Test ohne Lokalanästhesie wird zur Beurteilung der wässrigen Tränenproduktion eingesetzt. Dazu wird ein spezielles Filterpapier mit einer Breite von 5 mm und einer Länge von 35 mm verwendet. Zuerst werden überschüssige Tränen mit einem Taschentuch abgetupft und anschließend das Filterpapier an einem Ende 5 mm abgeknickt. Dann wird das spezielle Filterpapier, unter Schonung der Hornhaut, mit dem Knick voran in den unteren Bindehautsack eingelegt. Der Patient oder die Patientin wird gebeten, die Augen während des Tests locker für 5 Minuten geschlossen zu halten. Nach 5 Minuten wird die Strecke des durchfeuchteten Filterpapiers ab dem Knick gemessen.

Weniger als 10 mm Durchfeuchtung des Filterpapiers gelten als pathologisch erniedrigte Tränensekretion. Je niedriger die Durchfeuchtung, umso geringer ist die Sekretion der Tränendrüsen.(1,4,66)

Für die Auswertung der Daten wurde der Schirmer-Test ohne Lokalanästhesie herangezogen.

4 Ergebnisse

In die Studie wurden 23 PatientInnen mit schwerem TA eingeschlossen, welche eine verordnete Therapie mit autologen Serumaugentropfen erhalten haben. Von den 23 Patientinnen und Patienten waren 13 (56 %) weiblich und 10 (44 %) männlich. Bei Blutabnahme lag das mediane Alter bei 48 Jahren, mit einem Minimum von 19 und einem Maximum von 83 Jahren.

Die PatientInnen erhielten im Median 60 Aliquots an autologen Serumaugentropfen, mit einem Minimum von 30 und einem Maximum von 90 Aliquots.

Bei acht der PatientInnen wurde mehr als einmal eine Therapie mit anschließender Blutabnahme und Herstellung von autologen Serumaugentropfen verordnet. Die Therapie wurde bei vier Personen insgesamt zweimal, bei weiteren drei Personen viermal und bei einer Person siebenmal durchgeführt.

Die Hauptdiagnosen der eingeschlossenen Studienteilnehmer waren sehr heterogen. Aufgrund dessen und der vergleichsweise kleinen Stichprobengröße war es daher nicht möglich, eine separate statistische Auswertung nach den verschiedenen Hauptdiagnosen vorzunehmen.

Die häufigste Diagnoseform des TA war die kombinierte Variante aus ADDE & EDE bei 13 Personen (56 %), gefolgt von der ADDE oder EDE mit jeweils fünf Personen (22 %). Nur bei zwei PatientInnen (9 %) bestand ein persistierender Epitheldefekt.

15 Personen (60 %) nahmen systemische Medikamente ein, sieben Personen (28 %) keine und von drei (12 %) waren keine Daten vorhanden.

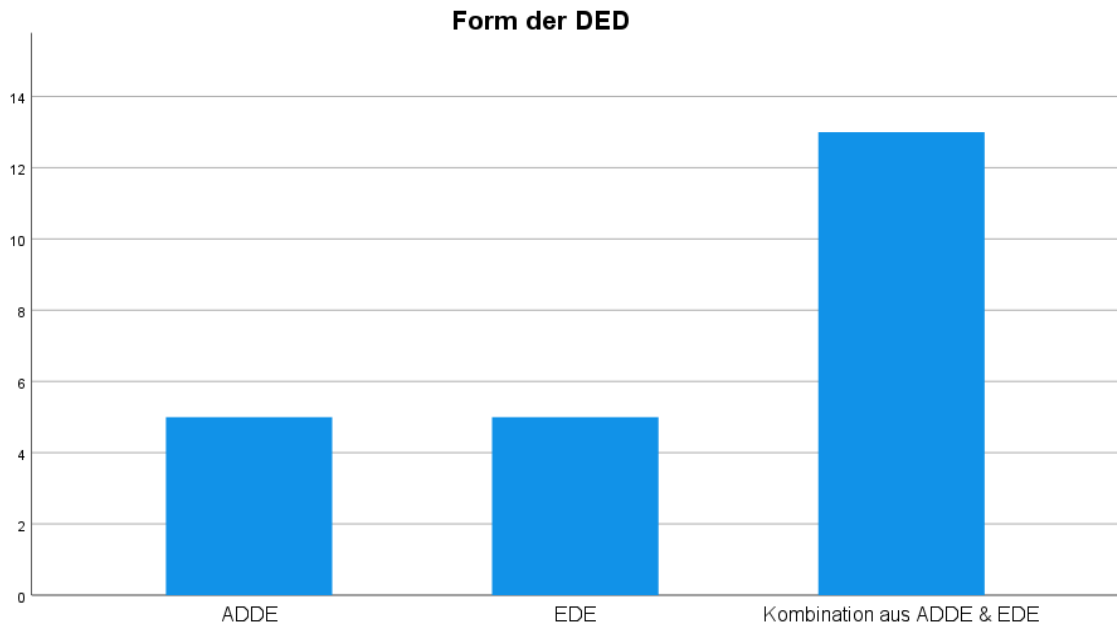


Abbildung 14: Einteilung der Formen des Trocknen Auges

Alle eingeschlossenen PatientInnen benutzten unkonservierte künstliche Tränenersatzmittel. 13 Personen (52 %) hatten vor der Therapie mit autologen Serumaugentropfen schon kortisonhaltige Augentropfen benutzt.

11 Personen (44 %) haben vor der Therapie mit autologen Serumaugentropfen, Augentropfen mit Cyclosporin A verwendet.

22 Personen (88 %) verwendeten vor der Therapie mit autologen Serumaugentropfen, Albumin Augentropfen.

Die Kontrolluntersuchung (z1) erfolgte im Median 49, Minimum 12 und Maximum 90 Tage nach Therapiestart mit autologen Serumaugentropfen.

4.1 Statistische Auswertung der subjektiven Parameter

4.1.1 OSDI

Bei 16 Personen waren ein OSDI (prä) und ein OSDI (z1) vorhanden und auswertbar. Bei diesen Personen betrug der mediane OSDI 75, mit einem Minimum von 47,92 und einem Maximum von 100, vor Therapiebeginn. Der Mittelwert lag bei 75,08 mit einer Std.-Abweichung von 15,7.

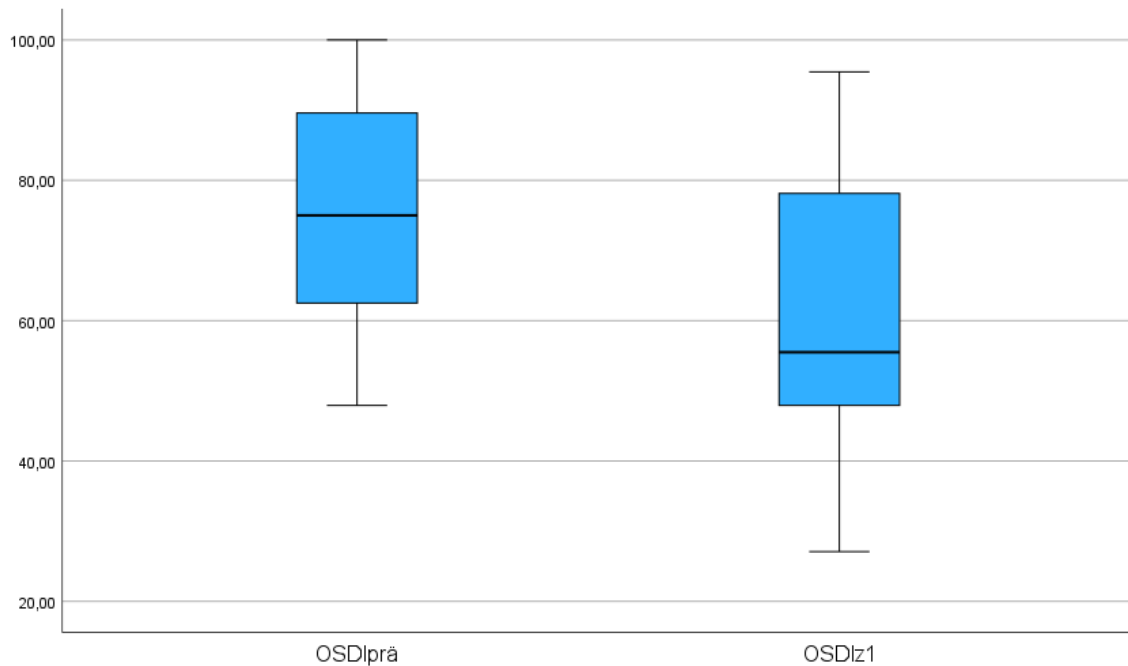


Abbildung 15: Vergleich des OSDI-Werts vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)

Zum Zeitpunkt z1 lag der mediane OSDI bei 55,5, Minimum 27,08 und Maximum 95,45. Der Mittelwert betrug 61,93 mit einer Std.-Abweichung von 20,05.

Bei 14 von insgesamt 16 Personen verringerte sich der OSDI-Score vom prä zum z1 Zeitpunkt. Bei zwei der insgesamt 16 Personen stieg der OSDI-Score zwischen dem prä und dem z1 Zeitpunkt um 4,17 bzw. 16,17 Punkte.

Die Differenzen des OSDI (prä) und des OSDI (z1) wurden auf Normalverteilung mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests überprüft. Liegt der p-Wert über 0,05, kann die Nullhypothese nicht verworfen und es muss somit die Nullhypothese angenommen werden. Der p-Wert liegt bei 0,2 und ist größer als 0,05 (siehe Abbildung 16). Somit kann angenommen werden, dass die Differenzen des OSDI (prä) und des OSDI (z1) normalverteilt sind. Zusätzlich wurden die Daten auf Normalverteilung mithilfe von grafischen Methoden wie Q-Q-Plots oder Histogramme visuell überprüft.

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
OSDIDIFFERENZ	,141	16	,200 [*]	,975	16	,910

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 16: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Tests für den OSDI
(p-Wert liegt bei 0,2 damit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden)

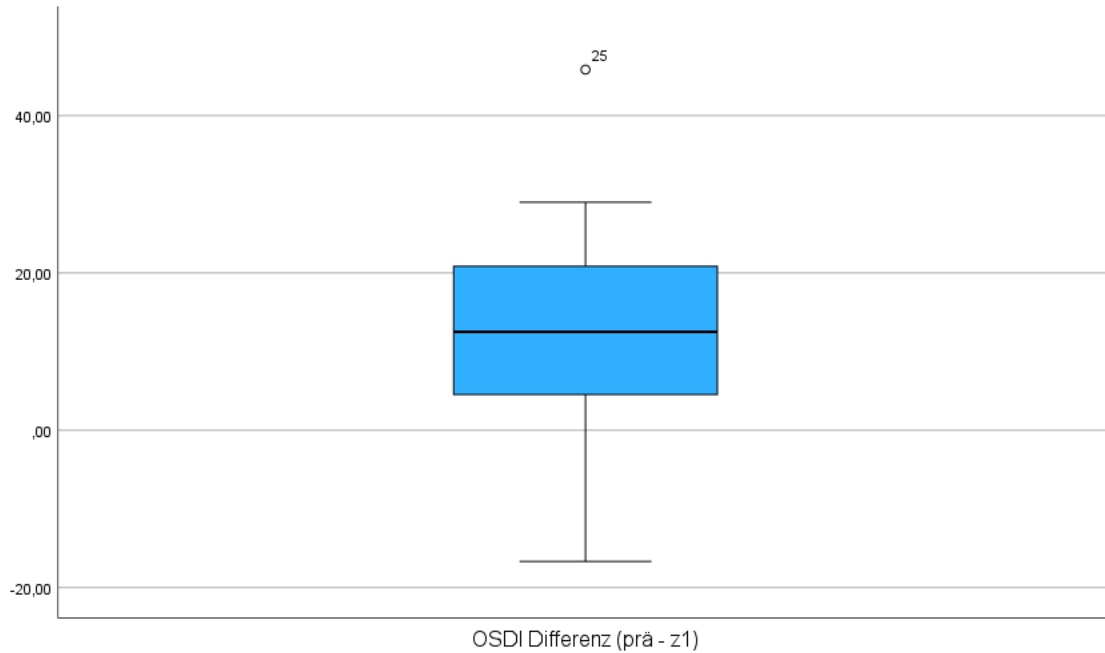


Abbildung 17: OSDI Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie

Da eine Normalverteilung der Differenzen des OSDI (prä) und OSDI (z1) angenommen werden kann, aufgrund des Kolmogorow-Smirnow-Tests, wird der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Die Punktzahl des OSDI (prä) vor Therapiebeginn war höher (Mittelwert = 75,08, Std.-Abweichung = 15,70) als die Punktzahl des OSDI (z1) nach Therapie mit den autologen Serumaugentropfen (Mittelwert = 61,93, Std.-Abweichung = 20,05). Der t-Test für abhängige Stichproben hat gezeigt, dass dieser Unterschied statistisch signifikant gewesen ist, $t(16) = 13,1506$, $p = 0,002$, 95 % Konfidenzintervall $[-5,493, 20,809]$ (siehe Abbildung 18).

Test bei gepaarten Stichproben										
		Gepaarte Differenzen				Signifikanz				
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
Paaren					Unterer Wert	Oberer Wert				
1	OSDIprä - OSDIz1	13,15063	14,37125	3,59281	5,49273	20,80852	3,660	15	,001	,002

Abbildung 18: t-Test für abhängige Stichproben für den OSDI-Score
Unterschied statistisch signifikant mit einem $p = 0,002$

4.1.2 VAS

Ein VAS-Score (prä) und ein VAS-Score (z1) waren bei 16 Personen vorhanden und auswertbar. Vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt prä betrug der mediane VAS-Score 75, mit einem Minimum von 40 und einem Maximum von 100. Der Mittelwert lag bei 74,69.

Der mediane VAS-Score betrug nach Therapie (z1) 57,5, das Minimum 0 und das Maximum 80. Der Mittelwert lag bei 53,91.

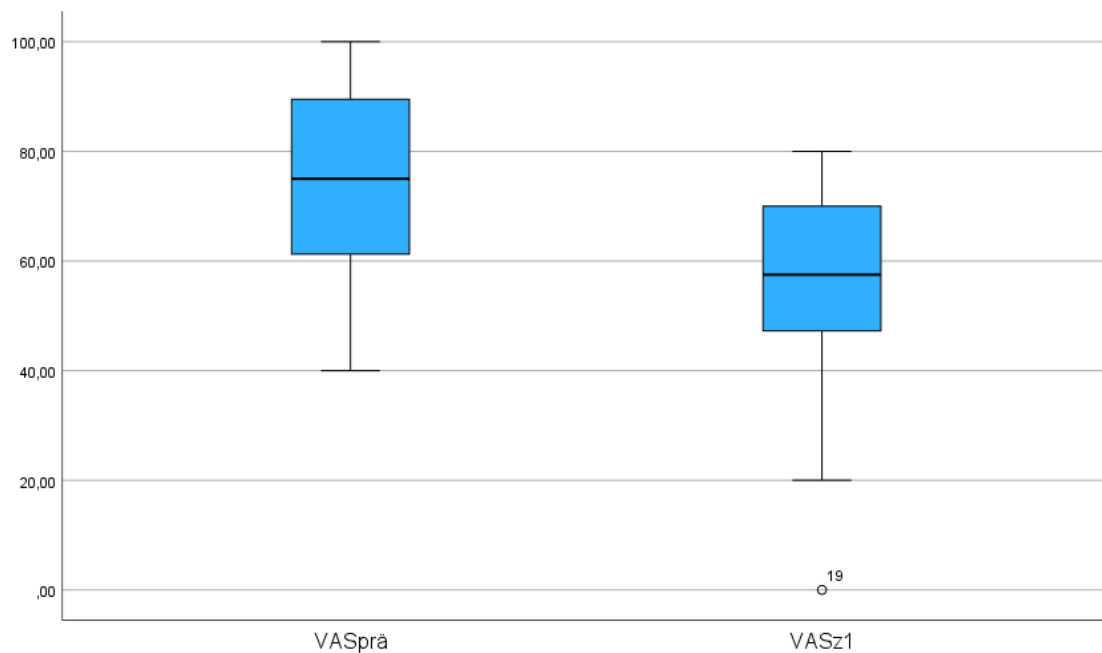


Abbildung 19: Vergleich des VAS-Scores vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)

Der VAS-Score reduzierte sich bei 15 der insgesamt 16 Personen vom prä zum z1 Zeitpunkt.

Bei einer Person stieg der VAS-Score an und damit verstärkten sich die subjektiven Beschwerden. Der Anstieg bei dieser Person betrug vom prä zum z1 Zeitpunkt 10 Punkte.

Mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurden die Differenzen des VAS-Score (prä) und des VAS-Score (z1) auf Normalverteilung überprüft. Bei einem p-Wert über 0,05 kann die Nullhypothese nicht verworfen und es kann angenommen werden, dass die Werte normalverteilt sind. Der p-Wert der Differenzen liegt bei 0,033 (siehe Abbildung 20) und liegt unter dem Schwellenwert von 0,05. Somit kann nicht angenommen werden, dass die Differenzen des VAS-Score (prä) und des VAS-Score (z1) normalverteilt sind.

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
VASDIFFERENZ	,223	16	,033	,784	16	,002

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 20: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests für den VAS-Score (p-Wert liegt bei 0,033 damit kann die Nullhypothese verworfen werden)

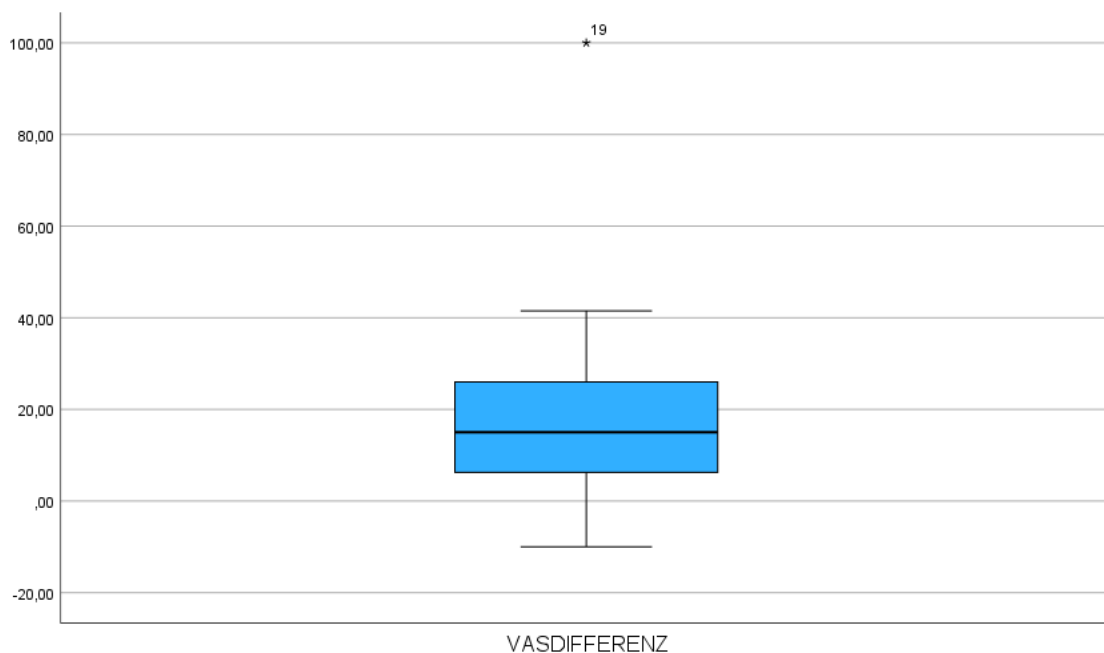


Abbildung 21: VAS-Score Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie

In Anbetracht des Ergebnisses des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

Der VAS-Score verringerte sich vom Zeitpunkt vor der Therapie (prä) (Mittelwert = 74,69, Std.-Abweichung = 17,08) zum Zeitpunkt nach Therapie (z1) mit autologen Serumaugentropfen (Mittelwert = 53,91, Std.-Abweichung = 21,48). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt, dass der VAS-Score nach Therapie mit autologen Serumaugentropfen statistisch signifikant niedriger war als vor der Therapie, $z = -3,208$, $p = 0,001$. (siehe Abbildung 22)

Teststatistiken^a

	VASz1 - VASprä
Z	-3,208 ^b
Asymp. Sig. (2-seitig)	,001

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 22: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den VAS-Score

(Unterschied statistisch signifikant mit einem $p = 0,001$)

4.1.3 Face-Score

Der Face-Score (prä) und der Face-Score (z1) waren bei 16 Personen vorhanden und auswertbar. Vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt prä betrug der mediane Face-Score 7, mit einem Minimum von 3 und einem Maximum von 9. Der Mittelwert lag bei 6,97.

Der mediane Face-Score betrug nach Therapie (z1) 5,75, das Minimum 0 und das Maximum 8. Der Mittelwert lag bei 5,22.

Der Face-Score reduzierte sich bei 13 der insgesamt 16 Personen vom prä zum z1 Zeitpunkt.

Bei drei Personen blieb der Face-Score unverändert und damit die subjektiven Beschwerden gleich.

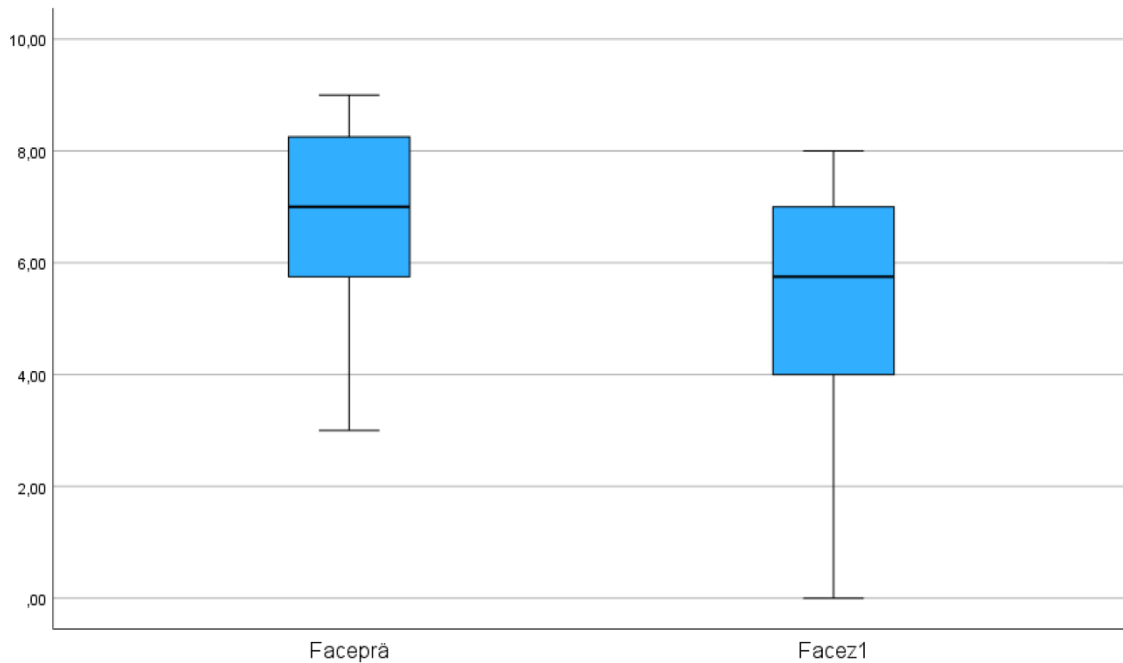


Abbildung 23: Vergleich des Face-Scores vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)

Mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurden die Differenzen des Face-Score (prä) und des Face-Score (z1) auf Normalverteilung überprüft. Bei einem p-Wert über 0,05 kann die Nullhypothese nicht verworfen und es kann angenommen werden, dass die Werte normalverteilt sind. Der p-Wert der Differenzen liegt bei 0,008 (siehe Abbildung 24) und liegt unter dem Schwellenwert von 0,05. Somit kann nicht angenommen werden, dass die Differenzen des Face-Score (prä) und des Face-Score (z1) normalverteilt sind.

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
FaceDif	,250	16	,008	,722	16	<,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 24: Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests für den Face-Score
(p-Wert liegt bei 0,008 damit kann die Nullhypothese verworfen werden)

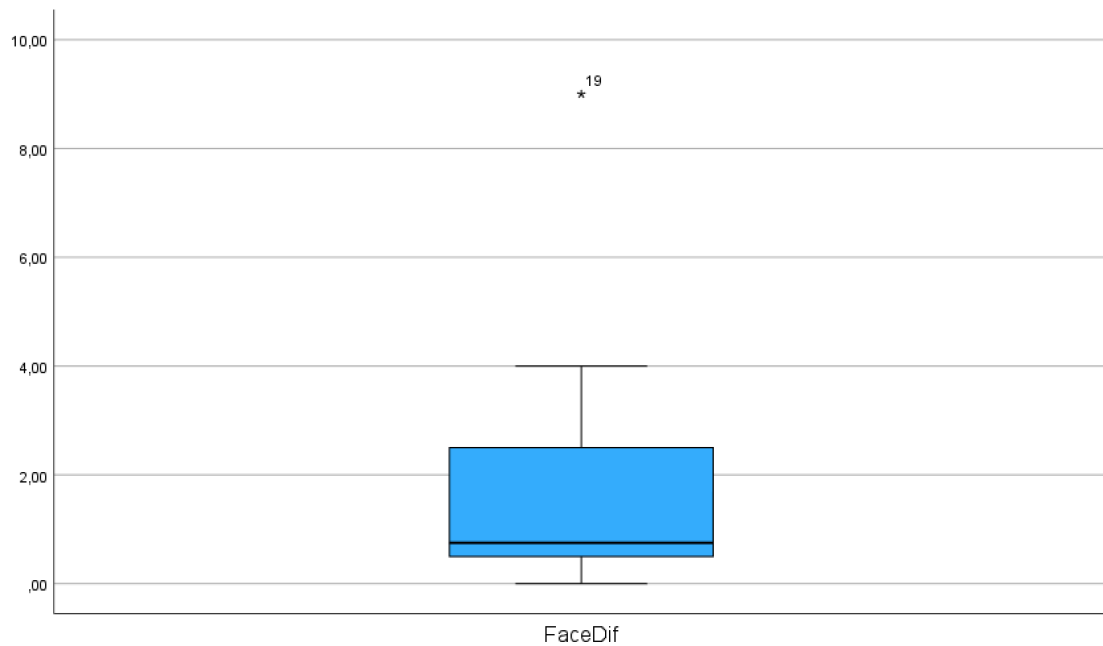


Abbildung 25: Face-Score Differenz (prä – z1) vor Therapie und nach Therapie

In Anbetracht des Ergebnisses des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

Der Face-Score verringerte sich vom Zeitpunkt vor der Therapie (prä) (Mittelwert = 6,97, Std.-Abweichung = 1,63) zum Zeitpunkt nach Therapie (z1) mit autologen Serumaugentropfen (Mittelwert = 5,22, Std.-Abweichung = 2,24). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigt, dass der Face-Score nach Therapie mit autologen Serumaugentropfen statistisch signifikant niedriger war als vor der Therapie, $z = -3,201$, $p = 0,001$. (siehe Abbildung 26)

Teststatistiken^a

	Facez1 - Faceprä
Z	-3,201 ^b
Asymp. Sig. (2-seitig)	,001

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 26: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Face-Score
(Unterschied statistisch signifikant mit einem $p = 0,001$)

4.1.4 Direkte PatientInnenbefragung der subjektiven Beschwerden

Von 14 PatientInnen war eine Anamnese der subjektiven Beschwerden vor Therapie (prä) und nach Therapie (z1) mit autologen Serumaugentropfen vorhanden. Insgesamt berichteten 12 PatientInnen (85,7 %) von einer Verbesserung der Symptome, wobei drei von ihnen (21,4 %) eine deutliche Besserung angaben. Bei zwei (14,3 %) PatientInnen waren die Symptome nach Therapie subjektiv unverändert. Bei keiner der erhebbaren Anamnesen wurde von subjektiver Verschlechterung oder subjektiv deutlicher Verschlechterung berichtet. (siehe Abbildung 27)

		Anamnese			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Subj Besserung der Symptome	9	39,1	64,3	64,3
	Subj deutliche Besserung der Symptome	3	13,0	21,4	85,7
	Subjektive unveränderte Symptome	2	8,7	14,3	100,0
	Gesamt	14	60,9	100,0	
Fehlend	System	9	39,1		
Gesamt		23	100,0		

Abbildung 27: Subjektive Veränderung der Symptome (vor Therapie (prä) und nach Therapie mit autologen Serumaugentropfen (z1))

4.2 Statistische Auswertung der objektiven Parameter

4.2.1 TBUT

Aufzeichnungen der Messungen der Tränenfilmaufreißzeit (TBUT) lagen vor Therapiebeginn bei 9 PatientInnen vor. Bei allen PatientInnen war die TBUT verringert (<10 Sekunden). Vor Therapiebeginn (prä) betrug der mediane TBUT-Wert für das rechte Auge 2 Sekunden und für das linke Auge 1,67 Sekunden, mit einem Minimum von 0 Sekunden für beide Augen und einem Maximum von 7,67 Sekunden für das rechte Auge sowie 5,33 Sekunden für das linke Auge. Der Mittelwert lag für das rechte Auge bei 2,7 Sekunden und für das linke Auge bei 2,33 Sekunden.

Nach Therapie (z1) lagen nur Daten von 5 PatientInnen vor, davon bei 3 PatientInnen mit dokumentiertem prä-Wert.

Für den Zeitpunkt z1 betrug der mediane TBUT-Wert für das rechte Auge 3,67 Sekunden und für das linke Auge 2,33 Sekunden. Der Mittelwert lag bei 4,5 Sekunden für das rechte Auge und 4,13 Sekunden für das linke Auge. Die Werte reichten für das rechte Auge von einem Minimum von 2 Sekunden bis zu einem Maximum von 8 Sekunden, und für das linke Auge von 1,67 Sekunden bis zu einem Maximum von 9 Sekunden.

Bei den 3 PatientInnen, für die sowohl prä- als auch z1-Werte dokumentiert wurden, ergab sich für den Zeitpunkt prä ein medianer TBUT-Wert von 2 Sekunden für das rechte Auge und 1 Sekunde für das linke Auge. Der Mittelwert lag hier bei 2,77 Sekunden für das rechte Auge und 0,89 Sekunden für das linke Auge. Die Werte variierten von einem Minimum von 1 Sekunde bis zu einem Maximum von 5,33 Sekunden für das rechte Auge und von 0 Sekunden bis 1,67 Sekunden für das linke Auge.

Für den Zeitpunkt z1 ergab sich ein medianer TBUT-Wert von 3,67 Sekunden für das rechte Auge und 5,67 Sekunden für das linke Auge. Der Mittelwert lag hier bei 4,56 Sekunden für das rechte Auge und 5,44 Sekunden für das linke Auge. Die Werte variierten von einem Minimum von 2 Sekunden bis zu einem Maximum von 8 Sekunden für das rechte Auge und von 1,67 Sekunden bis 9 Sekunden für das linke Auge.

Aufgrund der geringen Anzahl der Daten wurde kein statistischer Vergleich zwischen prä- und z1-Werten durchgeführt.

4.2.2 Hornhautanfärbung mit Fluoreszein

4.2.2.1 NEI-Score

Rechtes Auge:

Bei 13 Personen waren ein NEI-Score (prä) für das rechte Auge und ein NEI-Score (z1) für das rechte Auge vorhanden und auswertbar. Bei diesen Personen betrug der mediane NEI-Score 5,25, mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 15, vor Therapiebeginn. Der Mittelwert lag bei 5,15.

Zum Zeitpunkt z1 lag der mediane NEI-Score bei 4, Minimum 0 und Maximum 15. Der Mittelwert betrug 4,23.

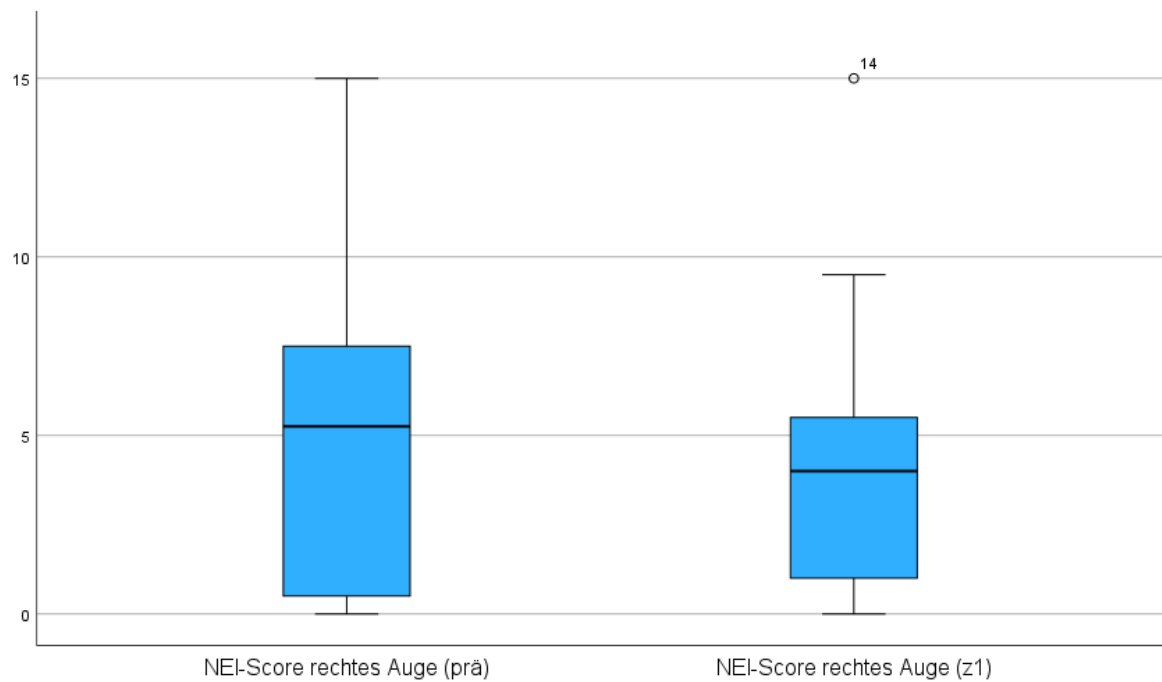


Abbildung 28: Vergleich des NEI-Scores des rechten Auges vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)

Zur Analyse der Veränderungen der Hornhautanfärbung durch Fluoreszein (NEI-Score) vor (prä) und nach (z1) der Therapie mit autologen Serumaugentropfen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Dieser nicht-parametrische Test wurde gewählt, um Unterschiede in den NEI-Scores der Hornhautanfärbung zwischen den Zeitpunkten prä und z1 zu bewerten, da die Verteilung der Differenzen von der Normalverteilung abweicht.

Für das rechte Auge ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Negative Ränge: 5 (bei 5 PatientInnen war die Hornhautanfärbung nach der Therapie (z1) geringer als vor der Therapie (prä)).
- Positive Ränge: 4 (bei 4 PatientInnen war die Hornhautanfärbung nach Therapie stärker als zuvor).
- Bindungen: 4 (bei 4 PatientInnen gab es keine Veränderung in der Hornhautanfärbung zwischen prä und z1).

Der Z-Wert betrug -1,007, was auf eine sehr geringe Abweichung von der Nullhypothese hinweist. Die asymptotische Signifikanz (zweiseitig) beträgt -0,314. Dies deutet darauf hin,

dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der Hornhautanfärbung zwischen den beiden Zeitpunkten besteht ($p > 0,05$).

Linkes Auge:

Bei 13 Personen waren ein NEI-Score (prä) für das linke Auge und ein NEI-Score (z1) für das linke Auge vorhanden und auswertbar. Bei diesen Personen betrug der mediane NEI-Score 5,5, mit einem Minimum von 0,5 und einem Maximum von 14, vor Therapiebeginn. Der Mittelwert lag bei 6,23.

Zum Zeitpunkt z1 lag der mediane NEI-Score bei 6, Minimum 0,5 und Maximum 14. Der Mittelwert betrug 6,28.

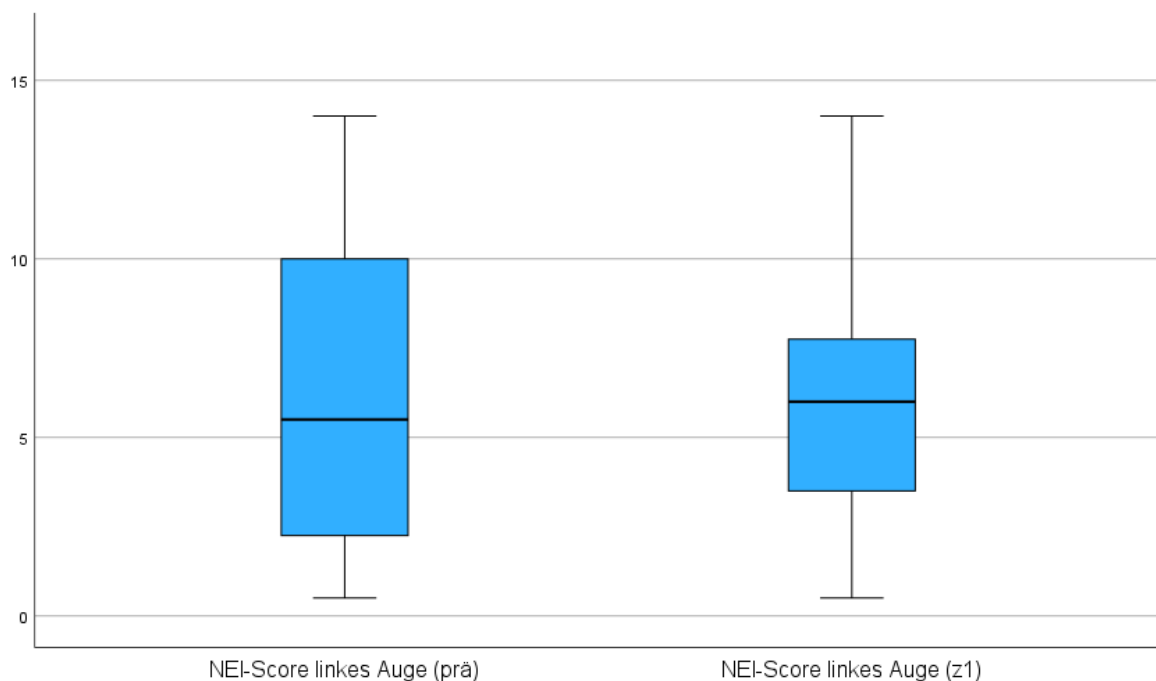


Abbildung 29: Vergleich des NEI-Scores des linken Auges vor Therapiebeginn (prä) und nach Therapie (z1)

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde ebenfalls für die Hornhautanfärbung des linken Auges vor (prä) und nach (z1) der Therapie mit autologen Serumaugentropfen durchgeführt, um Veränderungen im NEI-Score zu bewerten.

Für das linke Auge ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Negative Ränge: 6 (bei 6 PatientInnen war die Hornhautanfärbung nach der Therapie (z1) geringer als vor der Therapie (prä)).
- Positive Ränge: 4 (bei 4 PatientInnen war die Hornhautanfärbung nach der Therapie stärker als zuvor).
- Bindungen: 3 (bei 3 PatientInnen gab es keine Veränderung in der Hornhautanfärbung zwischen prä und z1).

Der Z-Wert betrug -0,051. Die asymptotische Signifikanz (zweiseitig) beträgt 0,959. Auch hier zeigt das Ergebnis, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der Hornhautanfärbung (NEI-Score) zwischen den beiden Zeitpunkten besteht ($p > 0,05$).

4.2.3 Modifizierter van Bijsterveld-Score mit Lissamingrün

Vor Beginn der Therapie (Zeitpunkt prä) lagen für 10 PatientInnen Daten zum van Bijsterveld-Score vor. Der mediane Score für das rechte Auge betrug 3,25, für das linke Auge 1,5. Die Werte reichten von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 10,5 an beiden Augen. Der Mittelwert lag für das rechte Auge bei 3,4 und für das linke Auge bei 2,93.

Nach Therapie (Zeitpunkt z1) mit autologen Serumaugentropfen standen lediglich Daten von 5 PatientInnen zur Verfügung, davon nur 3 mit dokumentierten prä-Werten.

Für den Zeitpunkt z1 betrug der mediane van Bijsterveld-Score für das rechte Auge 3,75 und für das linke Auge 5,5. Der Mittelwert lag bei 3,5 für das rechte Auge und 4,2 für das linke Auge. Die Werte reichten von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 9 an beiden Augen.

Bei den 3 PatientInnen mit dokumentierten prä- und z1-Werten zeigte sich zum Zeitpunkt prä ein medianer Score von 3,5 für das rechte Auge und 1 für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 2,75 für das rechte Auge und 2,25 für das linke Auge. Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 4,75 und für das linke Auge von 1 bis zu einem Maximum von 4,75.

Zum Zeitpunkt z1 zeigte sich ein medianer Score von 3,75 für das rechte Auge und 5,5 für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 2,83 für das rechte Auge und 4 für das linke Auge.

Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 4,75 und für das linke Auge von 0,5 bis zu einem Maximum von 6.

Aufgrund der geringen Datenmenge wurde kein statistischer Vergleich zwischen den Werten vor (prä) und nach (z1) der Therapie durchgeführt.

4.2.4 Marx'sche Linie mit Lissamingrün

Vor Beginn der Therapie (prä) lagen von 8 PatientInnen Daten zur Marx'schen Linie vor. Die Analyse ergab für das rechte Auge einen Median von 4,5, mit einem Minimum von 1,5 und einem Maximum von 8. Der Mittelwert für das rechte Auge betrug 4,78.

Für das linke Auge lag der Median bei 4,75, ebenfalls mit einem Minimum von 1,5 und einem Maximum von 8, bei einem Mittelwert von 4,63.

Zum Zeitpunkt z1 lagen nur von 4 PatientInnen Daten zur Marx'schen Linie vor, darunter nur 2 mit dokumentierten prä-Werten.

Für den Zeitpunkt z1 betrug der Median der Marx'schen Linie für das rechte Auge 5,25 und für das linke Auge 5. Der Mittelwert lag bei 5,25 für das rechte Auge und bei 5 für das linke Auge. Die Werte reichten von einem Minimum von 4,5 bis zu einem Maximum von 6 für das rechte Auge und von einem Minimum von 4 bis zu einem Maximum von 6 für das linke Auge.

Bei den 2 PatientInnen mit dokumentierten prä- und z1-Werten zeigte sich zum Zeitpunkt prä ein Median von 3 für das rechte Auge und 3,5 für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 3 für das rechte Auge und 3,5 für das linke Auge. Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 1,5 bis zu einem Maximum von 4,5 und für das linke Auge von einem Minimum von 1,5 bis zu einem Maximum von 5,5.

Zum Zeitpunkt z1 zeigte sich ein Median von 5 für das rechte Auge und 4,5 für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 5 für das rechte Auge und 4,5 für das linke Auge. Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 4,5 bis zu einem Maximum von 5,5 und für das linke Auge von einem Minimum von 4 bis zu einem Maximum von 5.

Aufgrund der geringen Datenmenge wurde kein statistischer Vergleich zwischen den Werten vor (prä) und nach (z1) der Therapie durchgeführt.

4.2.5 Schirmer-Test

Vor Beginn der Therapie (prä) lagen Schirmer-Test-Daten von 8 PatientInnen vor. Bei 7 dieser PatientInnen zeigte der Schirmer-Test pathologische Werte unter 10 mm auf einem der beiden Augen. Der Median des Schirmer-Tests betrug vor Therapiebeginn am rechten Auge 5 mm und am linken Auge 9 mm, mit einem Minimum von 0 mm für beide Augen und einem Maximum von 20 mm für das rechte Auge sowie 12 mm für das linke Auge. Der Mittelwert lag am rechten Auge bei 5,9 mm und am linken Auge bei 6,5 mm.

Nach Therapie (z1) lagen nur Daten von 5 PatientInnen vor, wobei nur bei 3 auch prä-Werte dokumentiert waren.

Für den Zeitpunkt z1 betrug der Median des Schirmer-Tests am rechten Auge 6 mm und am linken Auge 0 mm. Der Mittelwert lag bei 6,4 mm für das rechte Auge und 9 mm für das linke Auge. Die Werte reichten von einem Minimum von 0 mm bis zu einem Maximum von 20 mm für das rechte Auge und von 0 mm bis zu einem Maximum von 35 mm für das linke Auge.

Bei den 3 PatientInnen mit dokumentierten prä- und z1-Werten zeigte sich zum Zeitpunkt prä ein Median von 5 mm für das rechte Auge und 10 mm für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 6,66 mm für das rechte Auge und 7,66 mm für das linke Auge. Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 5 mm bis zu einem Maximum von 10 mm und für das linke Auge von einem Minimum von 1 mm bis zu einem Maximum von 12 mm.

Zum Zeitpunkt z1 zeigte sich ein Median von 6 mm für das rechte Auge und 0 mm für das linke Auge. Der Mittelwert lag bei 4 mm für das rechte Auge und 3,33 mm für das linke Auge. Die Werte variierten für das rechte Auge von einem Minimum von 0 mm bis zu einem Maximum von 6 mm und für das linke Auge von einem Minimum von 0 mm bis zu einem Maximum von 10 mm.

Aufgrund der geringen Datenmenge wurde kein statistischer Vergleich zwischen den prä- und z1-Werten durchgeführt.

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von autologen Serumaugentropfen, mit einer Konzentration von 100 %, bei PatientInnen mit Trockenem Auge (TA) untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass PatientInnen unter Therapie mit autologen Serumaugentropfen eine signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome aufwiesen, evaluiert durch den Ocular Surface Disease Index (OSDI), die visuelle Analogskala (VAS) und den Face-Score. Sowohl der OSDI reduzierte sich (siehe Abbildung 15) von einem Median von 75 (Mittelwert = 75,08; Std.-Abweichung = 15,7) auf 55,5 (Mittelwert = 61,93; Standardabweichung = 20,05), als auch der VAS-Score (siehe Abbildung 19) von einem Median von 75 (Mittelwert = 74,69; Std.-Abweichung = 17,08) auf 57,5 (Mittelwert = 53,91; Std.-Abweichung = 21,48). Auch der Face-Score reduzierte sich von einem Median von 7 (Mittelwert = 6,97; Std.-Abweichung = 1,63) auf 5,75 (Mittelwert = 5,22; Std.-Abweichung = 2,24). Alle Ergebnisse waren statistisch signifikant (OSDI $p=0,002$; VAS $p=0,001$; Face-Score $p=0,001$). Beim OSDI wurde aufgrund der Normalverteilung der Werte der t-Test und beim VAS und dem Face-Score der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Zusätzlich wurde in einer direkten PatientInnenbefragung festgestellt, dass von 14 PatientInnen 12 (85,7 %) eine subjektive Besserung der Beschwerden verspürten, drei (21,4 %) davon eine deutliche Besserung. Zwei (14,3 %) der 14 PatientInnen gaben subjektiv unveränderte Symptome an. Keiner der PatientInnen berichtete von einer Verschlechterung der Symptome.

Im Gegensatz dazu wurde bei den objektiven Parametern, wie der Tränenfilmaufreißzeit (TBUT), dem Van-Bijsterveld-Score, der Veränderung der Marx'schen Linie und dem Schirmer-Test, keine statistische Auswertung zur Berechnung einer Signifikanz durchgeführt. Dies geschah aufgrund der geringen Anzahl und lückenhaften Daten nach Therapie. Somit wurden diese objektiven Parameter nur deskriptiv beschrieben. Für die Hornhautanfärbung mit Fluoreszein (NEI-Score) wurde zwar eine statistische Analyse durchgeführt, jedoch konnte keine statistisch signifikante Verbesserung durch autologe Serumaugentropfen nachgewiesen werden.

Die Studie bestätigt damit, dass autologe Serumaugentropfen insbesondere bei der Verbesserung der subjektiven Beschwerden eine effektive Therapieoption bei persistierender Symptomatik des TA darstellt. Um Aussagen über die Veränderung der

objektiven Parameter treffen zu können, sind weitere Studien mit einer höheren Fallzahl notwendig.

Die Therapie des TA mit autologen Serumaugentropfen stellt keine rein kurative, sondern meist eine symptomatische Therapie dar. Das primäre Ziel besteht darin, die subjektiven Beschwerden zu lindern und den PatientInnen damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu ermöglichen. Dieses Ziel wurde in dieser Studie durch die Verbesserung des OSDI, des VAS und des Face-Scores sowie der direkten PatientInnenbefragung erreicht. Inwiefern sich zusätzlich die objektiven Parameter verändert haben können, war aufgrund der geringen Anzahl an Daten nicht beurteilbar. Es muss auch angemerkt werden, dass es aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Kontrollgruppe ohne Verwendung von autologen Serumaugentropfen gab.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der therapeutischen Anwendung autologer Serumaugentropfen. Es mangelt jedoch an qualitativ hochwertigen Studien, wie randomisierten kontrollierten Studien. Die Vergleichbarkeit dieser Studien ist aufgrund der nicht einheitlichen Diagnostik und nicht standardisierten Herstellung der autologen Serumaugentropfen schwierig. Meist werden die autologen Serumaugentropfen verdünnt, mit z. B. Kochsalzlösung, um einen längeren und kostengünstigeren Einsatz zu gewährleisten. Dies reduziert jedoch auch die enthaltenen Inhaltsstoffe pro Applikation und führt, wie in der Studie von Cho et al. im Jahr 2013 gezeigt wurde, dazu, dass unverdünnte autologe Serumaugentropfen sowohl die subjektiven Symptome besser lindern, als auch die objektiven Parameter deutlicher verbessern konnten, im Vergleich zu verdünnten autologen Serumaugentropfen.(67)

In dieser vorliegenden retrospektiven Studie wurden die autologen Serumaugentropfen unverdünnt durch ein geschlossenes System in die einzelnen Aliquots abgefüllt (siehe Kapitel 1.3.4) und nach Freigabe durch den Patienten oder die Patientin appliziert. Durch das geschlossene System können mikrobiologische Kontaminationen vermieden und Infektionen bei der Anwendung autologer Serumaugentropfen effektiv verhindert werden. Tahmaz et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 die Effektivität und Sicherheit von 100%igem Serum bei 17 PatientInnen. Die Ergebnisse zeigten, dass autologe Serumaugentropfen in 100%iger Konzentration über einen Zeitraum von sechs Monaten sicher, effektiv und frei von Nebenwirkungen waren.(68) Die

Verträglichkeit autologer Serumaugentropfen wird in der wissenschaftlichen Literatur durchwegs als sehr gut bewertet. Zahlreiche Studien berichten, dass PatientInnen die Tropfen gut tolerieren und es nur selten zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt. Dabei wird insbesondere hervorgehoben, dass die Anwendung aufgrund der biokompatiblen Inhaltsstoffe, die direkt aus dem eigenen Blut gewonnen werden, in der Regel weder Reizungen noch allergische Reaktionen verursacht. Dieses hohe Maß an Verträglichkeit trägt wesentlich dazu bei, dass autologe Serumaugentropfen bei der Behandlung verschiedener Augenoberflächenerkrankungen erfolgreich eingesetzt werden können.(56,68–70)

Die Ergebnisse dieser Studie stehen teilweise im Einklang mit der aktuellen Literatur. Quan et al. (2023) betonten in einem systematischen Review, dass es derzeit nicht ausreichend qualitativ hochwertige Daten gibt, um die Wirksamkeit von autologen Serumaugentropfen eindeutig zu belegen. In das systematische Review wurden sechs RCTs mit insgesamt 115 PatientInnen eingeschlossen. In fünf Studien wurden 20%ige autologe Serumaugentropfen und in einer Studie 40%ige Serumaugentropfen verwendet. Sie fanden nur geringe Vorteile bei der Verbesserung subjektiver Symptome im Vergleich zu künstlichen Tränen und keine signifikanten Verbesserungen bei objektiven Parametern wie TBUT oder dem Schirmer Test. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Evidenzlage unsicher bleibt und größere prospektive, methodisch bessere Studien erforderlich sind.(71)

Zheng und Zhu (2023) zeigten hingegen in einer rezenten randomisierten kontrollierten Studie mit höherer Fallzahl an 240 PatientInnen eine deutliche Verbesserung des OSDI-Scores sowie einiger objektiver Parameter wie TBUT und Schirmer-Test unter der Anwendung von autologen Serumaugentropfen im Vergleich zu künstlichen Tränen. Der OSDI-Score verringerte sich in der Gruppe mit 20%igem autologen Serumaugentropfen (Mittelwert: - 26,4; Std.-Abweichung: 9,8) im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit künstlichen Tränenersatzmitteln (Mittelwert: -16,1; Std.-Abweichung: 8,9) um weitere - 10,3 Punkte mit einem statistisch signifikanten Ergebnis. Des Weiteren verbesserten sich auch die objektiven Parameter TBUT, Schirmer-Test und Anfärbung der Augenoberfläche in der Gruppe mit den autologen Serumaugentropfen signifikant, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit künstlichen Tränenersatzmitteln.(72)

Diese beiden widersprüchlichen Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die Effektivität dieser Therapie abschließend bewerten zu können. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Beobachtungen und hebt die klinische Relevanz der subjektiven Verbesserung hervor.

5.1 Conclusio

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass trotz der begrenzten verfügbaren Daten und der kleinen PatientInnenzahl ein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Die Reduktion des OSDI-Scores, des VAS-Scores, des Face-Scores sowie die positiven Rückmeldungen aus der direkten PatientInnenbefragung deuten auf eine gute subjektive Verträglichkeit und auch eine klinisch signifikante messbare Verbesserung der subjektiven Beschwerden bei der Behandlung des TA mit autologen Serumaugentropfen hin. Die allgemeine Verbesserung der subjektiven Symptome, die sowohl durch die Auswertung des OSDI-Scores als auch des VAS-Scores und auch des Face-Scores bestätigt wurde, spricht für die positive Wirkung der autologen Serumaugentropfen.

Die Hornhautanfärbung mit Fluoreszein (NEI-Score) zeigte keine statistische signifikante Verbesserung. Die weiteren objektiven Parameter, wie TBUT, van Bijsterveld-Score und Schirmer-Test, konnten aufgrund der begrenzten Datenlage nicht eindeutig beurteilt werden. Insbesondere erlauben die unvollständige Dokumentation und die geringe Anzahl an erhobenen Daten keine verlässlichen Rückschlüsse auf signifikante Veränderungen. Diese Einschränkungen sind vorwiegend auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen, das mit den Herausforderungen der Datenverfügbarkeit und -vollständigkeit verbunden ist.

Eine retrospektive Analyse allein ermöglicht jedoch keine abschließenden Aussagen zur Wirksamkeit. Um fundierte Rückschlüsse zu ziehen, sind daher größere, prospektive, randomisierte doppelblinde Studien erforderlich. Dafür ist die Etablierung eines standardisierten Herstellungsverfahrens für die autogenen Serumaugentropfen eine wichtige Voraussetzung, um die Vergleichbarkeit künftiger klinischer Studien zu gewährleisten und die Forschung in diesem Bereich weiter voranzutreiben.

Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 10. März 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-59154-3>
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas der Anatomie. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
3. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen ; Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012. (De Gruyter Studium.).
4. Salmon JF, Wolf A. KANSKI's Klinische Ophthalmologie - Ein systematischer Ansatz. 9. Elsevier; 2022.
5. Sforza C, Rango M, Galante D, Bresolin N, Ferrario VF. Spontaneous blinking in healthy persons: an optoelectronic study of eyelid motion. *Ophthalmic and Physiological Optics*. Juli 2008;28(4):345–53.
6. Lang GK. Augenheilkunde [Internet]. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163269>
7. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. Februar 2018;66(2):190–4.
8. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* [Internet]. März 2011 [zitiert 18. September 2023];37(3). Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/02158034-201103000-00024>
9. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology*. September 2013;120(9):1778–85.
10. Hornhaut. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [zitiert 19. September 2023]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Hornhaut&oldid=232864808#Mikroskopischer_Schichtenaufbau
11. Patel J, Levin A, Patel BC. Epiphora. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 24. September 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557449/>
12. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, u. a. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. Juli 2017;15(3):366.
13. Singh S, Basu S. The Human Lacrimal Gland: Historical Perspectives, Current Understanding, and Recent Advances. *Current Eye Research*. 2. Oktober 2020;45(10):1188–98.
14. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, u. a. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. Juli 2017;15(3):438–510.

15. Stoeckelhuber BM, Welsch U, Stoeckelhuber M. Human Glands of Moll: Histochemical and Ultrastructural Characterization of the Glands of Moll in the Human Eyelid. *Journal of Investigative Dermatology*. Juli 2003;121(1):28–36.
16. Walker MK, Schornack MM, Vincent SJ. Anatomical and physiological considerations in scleral lens wear: Eyelids and tear film. *Contact Lens and Anterior Eye*. Oktober 2021;44(5):101407.
17. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, u. a. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30. März 2011;52(4):1922.
18. Rabensteiner DF, Boldin I, Horwath-Winter J. Die Rolle der Meibom-Drüsen beim Trockenen Auge und ihre fachgerechte Untersuchung. *Medical Network*. September 2023;18–22.
19. Shinohara H, Kominami R, Yasutaka S, Taniguchi Y. The Anatomy of the Lacrimal Portion of the Orbicularis Oculi Muscle (Tensor Tarsi or Horner's Muscle). *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. 2001;77(6):225–32.
20. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*. März 2004;78(3):347–60.
21. Masoudi S. Biochemistry of human tear film: A review. *Experimental eye research* [Internet]. Juli 2022 [zitiert 24. September 2023];220. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5a40185.han.medunigraz.at/35508212/>
22. Gipson IK, Argüeso P. Role of Mucins in the Function of the Corneal and Conjunctival Epithelia. 1. Januar 2003;231:1–49.
23. Tiffany JM. The Lipid Secretion of the Meibomian Glands. In: *Advances in Lipid Research* [Internet]. Elsevier; 1987 [zitiert 30. November 2024]. S. 1–62. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120249220500059>
24. Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, u. a. Biophysical and Morphological Evaluation of Human Normal and Dry Eye Meibum Using Hot Stage Polarized Light Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 7. Januar 2014;55(1):87.
25. Dartt DA, Willcox MDP. Complexity of the tear film: Importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Experimental Eye Research*. Dezember 2013;117:1–3.
26. Zemanová M. Dry Eyes Disease. A review. *CSO*. 11. November 2020;77(3):107–19.
27. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, u. a. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. Oktober 2017;15(4):802–12.
28. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, u. a. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. Juli 2017;15(3):334–65.

29. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, u. a. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*. Juli 2017;15(3):539–74.
30. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, u. a. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*. Juli 2017;15(3):276–83.
31. 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*. April 2007;5(2):75–92.
32. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. Januar 2015;112(5):71.
33. Scherz W, Dohlman CH. Is the Lacrimal Gland Dispensable?: Keratoconjunctivitis Sicca After Lacrimal Gland Removal. *Arch Ophthalmol*. 1. April 1975;93(4):281.
34. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Survey of Ophthalmology*. 1. März 2020;65(2):119–32.
35. Sjögren-Syndrom - AMBOSS [Internet]. [zitiert 26. November 2023]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/XP09WT?q=sj%C3%B6gren-syndrom#Z71af6115d27fb4131c58dcda1f02b7b8>
36. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology*. November 2017;124(11 Suppl):S20–6.
37. Störungen der Lidstellung - AMBOSS [Internet]. [zitiert 29. November 2023]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/IO0vsT?q=lagophthalmus#fwXkRZ0>
38. Vitamine - AMBOSS [Internet]. [zitiert 11. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/z60rnS?q=vitamin-a-mangel#Z20831b58841e2d3fcdaa1f45c9f9f79c>
39. Pflugfelder SC, De Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. November 2017;124(11):S4–13.
40. Corneal Nerve - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [zitiert 18. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/corneal-nerve#>
41. Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. *Advances in Colloid and Interface Science*. 1. April 2014;206:250–64.
42. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability: Current Eye Research: Vol 4, No 1 [Internet]. [zitiert 25. April 2024]. Verfügbar unter: <https://www-1.tandfonline-1.com-10013b5fr3479.han.medunigraz.at/doi/abs/10.3109/02713688508999960>

43. LWW [Internet]. [zitiert 25. April 2024]. Assessment of Tear Film Stability in Dry Eye With a Newly Developed Keratograph. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00003226-201305000-00043>
44. Changes caused by fluorescein in the tear film evaluated with hybrid break-up time test as a new method - Part Two: Its effect on breakup locations and other quantitative values. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 1. September 2023;43:103651.
45. Tear film stability: A review. *Experimental Eye Research*. 1. Dezember 2013;117:28–38.
46. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, u. a. An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Dezember 2010;51(12):6125.
47. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, u. a. Variability of Tear Osmolarity in Patients With Dry Eye. *JAMA Ophthalmol*. 1. Juni 2015;133(6):662.
48. LWW [Internet]. [zitiert 29. April 2024]. Evaluation of Lipid Layer Thickness Measurement of the Tear ... : Cornea. Verfügbar unter: https://journals-lww-lcom-10013b5fr4bb5.han.medunigraz.at/corneajrnl/fulltext/2013/12000/evaluation_of_lipid_layer_thickness_measurement_of.7.aspx
49. Freige C, Ford C. Pilocarpine for Sjögren's Syndrome-Induced Dry Mouth and Dry Eyes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [zitiert 2. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048480/>
50. Su JZ, Cai ZG, Yu GY. Microvascular autologous submandibular gland transplantation in severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. Dezember 2015;37(1):5.
51. Geerling G. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *British Journal of Ophthalmology*. 1. November 2004;88(11):1467–74.
52. Kreimeier M, Sorkin N, Boutin T, Slomovic AR, Rootman DS, Chan CC. Patient-reported outcomes of autologous serum tears for the treatment of dry eye disease in a large cohort. *The Ocular Surface*. Oktober 2019;17(4):743–6.
53. Beneficial Effect of Artificial Tears Made with Autologous Serum in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca [Internet]. [zitiert 2. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary-wiley-lcom-10013b5fr57f6.han.medunigraz.at/doi/epdf/10.1002/art.1780270415>
54. Yamada C, King KE, Ness PM. Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion*. Juni 2008;48(6):1245–55.
55. Fukuda M, Fullard RJ, Willcox MDP, Bestavros F, Sweeney D, Holden BA. Fibronectin in the Tear Film.

56. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, u. a. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *British Journal of Ophthalmology*. 1. April 1999;83(4):390–5.
57. Vazirani J, Sridhar U, Gokhale N, Doddigarla VR, Sharma S, Basu S. Autologous serum eye drops in dry eye disease: Preferred practice pattern guidelines. *Indian Journal of Ophthalmology*. April 2023;71(4):1357.
58. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 28. Februar 2017;2017(2):CD009327.
59. Wang L, Cao K, Wei Z, Baudouin C, Labbé A, Liang Q. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic research* [Internet]. 2020 [zitiert 13. Juni 2023];63(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53n0163.han.medunigraz.at/31884498/>
60. LWW [Internet]. [zitiert 4. Mai 2024]. Stability of Serum Eye Drops After Storage of 6 Months : *Cornea*. Verfügbar unter: https://journals-1lww-1com-10013b5fr5fef.han.medunigraz.at/corneajrnl/fulltext/2012/11000/stability_of_serum_eye_drops_after_storage_of_6.18.aspx
61. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 1. Mai 2000;118(5):615.
62. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea*. Februar 2014;33(2):215–8.
63. Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, u. a. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome–Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatology*. Juli 2019;1(5):292–302.
64. Chun YS, Park IK. Reliability of 4 Clinical Grading Systems for Corneal Staining. *American Journal of Ophthalmology*. Mai 2014;157(5):1097–102.
65. Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx Line: Fluorescein Staining Line on the Inner Lid as Indicator of Meibomian Gland Function. *American Journal of Ophthalmology*. April 2006;141(4):669-669.e8.
66. Ocular Surface Center Berlin [Internet]. [zitiert 13. Mai 2024]. d-Diagnose-2 TRÄNENBILDUNG. Verfügbar unter: <https://oscb-berlin.org/d-diagnosis-2>
67. Cho YK, Huang W, Kim GY, Lim BS. Comparison of Autologous Serum Eye Drops with Different Diluents. *Current Eye Research*. Februar 2013;38(1):9–17.
68. Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, Holtick U, Engel L, Radojska S, u. a. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol*. 6. Juni 2016;

69. Hussain M, Shtein RM, Sugar A, Soong HK, Woodward MA, DeLoss K, u. a. Long-term Use of Autologous Serum 50% Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea*. Dezember 2014;33(12):1245–51.
70. Noble BA. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *British Journal of Ophthalmology*. 1. Mai 2004;88(5):647–52.
71. Quan NG, Leslie L, Li T. Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye: Systematic Review. *Optom Vis Sci*. August 2023;100(8):564–71.
72. Zheng N, Zhu SQ. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of autologous serum eye drops in dry eye syndrome. *World J Clin Cases*. 6. Oktober 2023;11(28):6774–81.

Anhang

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])¹ v 1.1

PatientInnenetikette:

Datum:

Bitte beantworten Sie die folgenden 12 Fragen und markieren Sie die Zahl, die der Antwort am Nächsten kommt.

HATTEN SIE LETZTE WOCHE FOLGENDE BESCHWERDEN?

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

Summe der Punkte aus den Antworten 1 bis 5

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

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

Summe der Punkte aus den Antworten 6 bis 9

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

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

Summe der Punkte aus den Antworten 10 bis 12

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

Anzahl der beantworteten Fragen (ohne „Trifft nicht zu“)

OSDI[®]-Score $\frac{(D) \times 25}{(E)}$

1. Data on file, Allergan, Inc.

2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch. Opth. 2000; 118:615-621

FACE-Score¹ & Visual Analogue Scale v 1.0

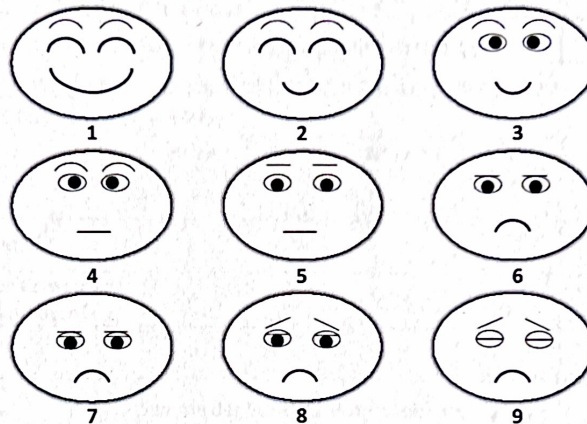
PatientInnenetikette:

Datum:

WAS SIND IHRE BESCHWERDEN?

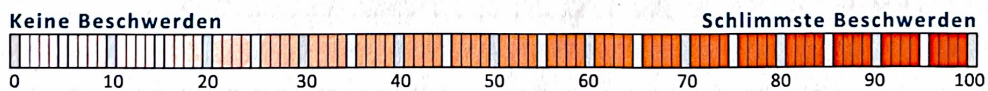
WAS IST IHRE HAUPTBESCHWERDE?

WELCHES GESICHT ZEIGT DEN GRAD DER GESAMTBESCHWERDEN UND WELCHES DEN GRAD DER HAUPTBESCHWERDE AM BESTEN?

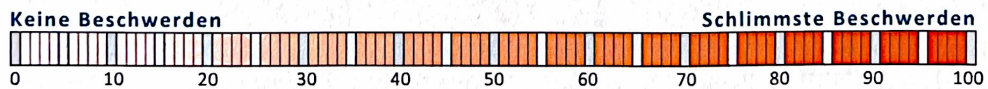


Gesamtbeschwerden (Nummer unter dem Gesicht)	
Hauptbeschwerde (Nummer unter dem Gesicht)	

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



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



1. Tsubota K, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999 April; 83(4): 390-395