

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger



Thema der Arbeit:

Therapie des Trockenen Auges mit Ciclosporin 0,1% Augentropfen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nikolay Hristov
aus Vratsa

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Elisabeth Messmer

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Peter Düwell

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2023

Diese Arbeit ist meinen
Eltern
gewidmet.

1. Einleitung.....	8
1.1. Geschichte des Trockenen Auges	8
1.2. Der Tränenfilm	8
1.2.1. Aufbau des Tränenfilms.....	8
1.3. Anatomische und physiologische Grundlagen der okulären Oberfläche ..	10
1.3.1. Die Tränendrüse (Glandula lacrimalis)	10
1.3.2. Die Konjunktiva.....	12
1.3.3. Die Meibomschen Drüsen	13
1.5. Definition und Klassifikation des Trockenen Auges	14
1.5.1. Definition.....	14
1.5.2. Klassifikation entsprechend Pathogenese.....	15
1.5.3. Klassifikation entsprechend Schweregrad.....	16
1.6. Pathogenese des Trockenen Auges	17
1.6.1. Der Teufelskreis des Trockenen Auges.....	18
1.6.2. Hyposekretorisches Trockenes Auge.....	20
1.6.3. Hyperevaporatives Trockenes Auge	27
1.7. Diagnose des Trockenen Auges.....	31
1.7.1. Anamnese.....	31
1.7.2. Erhebung und Dokumentation von Symptomen.....	33
1.7.3. Tränenfilmstabilität	34
1.7.3.1. Tränenfilmaufreisszeit – Breakup time (BUT) mit Fluoreszein	34

1.7.4. Tränenvolumen.....	35
1.7.5. Schädigung der okulären Oberfläche	37
1.7.6. Osmolarität	39
1.7.7. Veränderung der Lidschlagfrequenz und der Lidränder.....	42
1.8. Therapie des Trockenen Auges.....	44
1.8.1. Umweltbedingungen/Ernährung/Medikamente	46
1.8.2. Tränenersatzmittel und autologe Serumaugentropfen	48
1.8.3. Lidkanten- und Meibomdrüsenorientierte Therapie.....	50
1.8.4. Antiinflammatorische Therapie	53
1.8.5. Tränenpunktokklusion mittels Punctum Plugs.....	57
1.8.6. Weitere Therapieoptionen für MDD – Intensive Pulsed Light (IPL-) Therapie.....	57
2. Fragestellung und Zielsetzung	58
3. Material und Methoden.....	58
3.1. Allgemeiner Untersuchungsablauf.....	58
3.2. Erhebung der subjektiven Beschwerden	59
3.3. Sehschärfe	63
3.4. Fluoreszein-Tränenfilmaufreisszeit	63
3.4. Hornhautanfärbung	64
3.6. Lidkantenbeurteilung.....	69
3.7. Einschlusskriterien	70

3.8. Statistische Auswertung.....	71
4. Ergebnisse	73
4.1. Alter und Geschlecht.....	73
4.2. Anamnese	74
4.3. Die Sehschärfe	74
4.4. Subjektive Beschwerden.....	75
4.4.1. Ocular Surface Disease Index.....	75
4.4.2. SPEED Fragebogen	78
4.5. Tränenfilmaufreisszeit.....	79
4.6. Oberflächenanfärbung	83
4.7. Schirmer Test.....	84
5. Diskussion	87
6. Zusammenfassung.....	96
6. Quellenverzeichnis	99
7.....	Anhänge
.....	114
7.1. Anhang 1.....	115
7.2. Anhang 2.....	117

1. Einleitung

1.1. Geschichte des Trockenen Auges

Bereits im Mittelalter wurden, unter Einbezug des Untersuchungsbefundes und der subjektiven Beschwerden der Patienten, Symptome des Trockenen Auges erkannt und als solche beschrieben. Im 19. Jahrhundert untersuchte man den vorderen Augenabschnittes mittels einer schrägen Beleuchtung. 1871 wurde erstmals der Farbstoff Fluoreszein eingesetzt um konjunktivale und corneale epitheliale Defekte bei Nagetieren darzustellen[1]. Ende des 19. Jahrhunderts kam diese Untersuchungsmethode dann erstmals auch am menschlichen Auge zum Einsatz [2]. Im 20. Jahrhundert wurden die ersten Studien bezüglich therapeutischer Konsequenzen der Fluoreszeinanfärbung der Augenoberfläche durchgeführt. Marsh & Pflugfelder zeigten in ihrer Studie die Wirksamkeit von unkonserviertem Methylprednisolon zur Therapie des Trockenen Auges [3].

Auch heutzutage unterliegt unser pathophysiologisches Verständnis des Trockenen Auges, sowie dessen Diagnostik und Therapie einer fortwährenden Weiterentwicklung.

1.2. Der Tränenfilm

1.2.1. Aufbau des Tränenfilms

Der Tränenfilm dient zum Schutz der Horn- und Bindehaut und wird durch den periodischen Lidschluss gleichmäßig auf der Augenoberfläche verteilt. Beim Tro-

ckenen Auge ist diese Schutzfunktion gestört. Hierbei können verschiedene Faktoren ursächlich sein. So kann eine fehlerhafte Zusammensetzung der drei Phasen des präkornealen Tränenfilms oder auch eine Anomalie seitens der Lider vorliegen.

Im Folgenden soll die Zusammensetzung des Tränenfilms vorgestellt werden: Die äußere Schicht des Tränenfilms wird von Lipid gebildet, welches von den Meibom'schen Lidranddrüsen abgesondert wird. Die Lipidschicht ist etwa 0,1 µm dick und besteht aus einem polaren und nicht-polaren Anteilen. Sie wird in flüssiger Form abgegeben und liegt als äußerste Schicht auf dem wässrigen präkornealen Tränenfilm. Aufgabe der Lipidschicht ist es, eine Verdunstung der wässrigen Tränenflüssigkeit zu verhindern, deren Überlaufen am Lidrand zu vermeiden sowie die Stabilität des Tränenfilms aufrecht zu erhalten.

An die Lipidschicht schließt sich die wässrige Schicht an. Diese bildet mit einer Dicke von etwa 7 µm den Hauptanteil des Tränenfilms und wird durch das Einwirken verschiedener Reize sezerniert. Die wässrige Schicht ist isoton und wird von der Haupttränendrüse und von akzessorischen Tränendrüsen gebildet. Sie enthält unter anderem anorganische Salze, Harnstoff, Glukose, Immunglobuline, antibakteriell wirkendes Lysozym und andere Proteine. Die Aufgabe der wässrigen Phase liegt in der Benetzung der Augenoberfläche. Zudem spielt sie beim Stoffwechsel der Kornea eine wichtige Rolle.

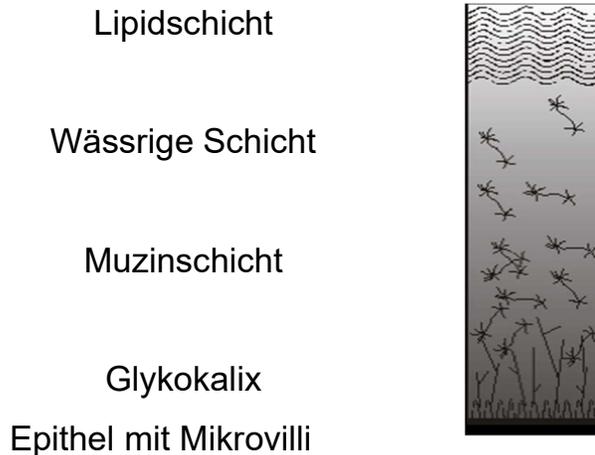


Abb. 1: Aufbau des Tränenfilms [4].

Die innere Phase wird von der Muzinschicht gebildet. Diese überzieht die Oberfläche des Horn- und Bindehautepithels, wird von den Becherzellen der Konjunktiva dem Hornhautepithel und der Tränendrüse gebildet und ist bis zu 1µm dick. Lösliche Muzine können ebenfalls in der wässrigen Schicht nachgewiesen werden. Die Muzinschicht verleiht dem hydrophoben Hornhaut- und Bindehautepithel eine glatte, hydrophile Oberfläche. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass sich die wässrige Phase gleichmäßig über der Augenoberfläche verteilen kann, was für die optischen Eigenschaften der Hornhaut essenziell ist [4].

1.3. Anatomische und physiologische Grundlagen der okulären Oberfläche

1.3.1. Die Tränendrüse (Glandula lacrimalis)

Die Haupttränendrüse ist eine tubuläre seröse Drüse, die primär aus azinösen, glandulären und myoepithelialen Zellen besteht. Die Entwicklung dieses dreidimensionalen, tubulären Maschenwerks ist durch einen komplexen Verzweigungsprozess zwischen Epithel und dem umgebenden Mesenchym möglich [5, 6]. Die azinösen Zellen sind um ein zentrales Lumen arrangiert und mittels Tight Junctions miteinander verbunden [7, 8]. Diese Konfiguration erlaubt eine unidirektionale Sekretion von Wasser, Elektrolyten, Proteinen und Muzin. Über bis zu 10 Ausführungsgänge, die im Fornix conjunctivae münden, gelangt die Tränenflüssigkeit an die Augenoberfläche. Viele der exprimierten Proteine besitzen entweder bakterizide oder wachstumsfördernde Eigenschaften, die essentiell für die okuläre Oberfläche sind. Sowohl im Sekret der Tränendrüse sowie in der Drüse selbst lassen sich multiple Muzine, wie MUC1, MUC4, MUC5B, MUC6, MUC7 und MUC16 [9, 10] [11] nachweisen.

Die myoepithelialen Zellen befinden sich zwischen den azinösen Zellen und den Duktuszellen. Sie sind über Gap Junctions und Desmosomen miteinander verbunden [12]. Die myoepithelialen Zellen besitzen kontraktionsfähige Muskelproteine, die aus glattem Muskelaktin, -myosin und -tropomyosin bestehen [12]. Diese Zellen unterstützen durch Kontraktion die Expression des Sekrets der azinösen Zellen.

Die Haupttränendrüse wird sowohl vom parasympathischen als auch sympathischen Nervensystem innerviert [13, 14]. Die Nervenendigungen befinden sich in unmittelbarer Nähe zu den azinösen und myoepithelialen Zellen sowie zu den Duktuszellen und Blutgefäßen. Ein breites Spektrum an Funktionen der Tränendrüse wird von dieser Innervationskaskade gesteuert [13, 14]. Die Stimulation der Sek-

retion der Glandula lacrimalis findet über einen Nervenreflexbogen statt. Der Ursprung dieses Reflexbogens ist sowohl die okuläre Oberfläche [8, 13, 15, 16] als auch die nasale Mukosa [17].

1.3.2. Die Konjunktiva

Bei der Konjunktiva handelt es sich um eine dünne Schleimhaut, die sich aus der Lamina propria (Stroma) und darüber liegenden Epithelschichten zusammensetzt. Sie dient als eine natürliche Barriere gegen die äußere Umgebung und sezerniert multiple Tränenfilmprodukte, die wiederum für die Immunabwehr der Augenoberfläche essenziell sind [18, 19].

Die äußere Zellschicht der Konjunktiva besteht aus einer Epithelzellschicht, deren Epithelzellen durch Tight junctions verbunden sind. Diese adhärente Verbindung ermöglicht eine mechanische und chemische Barriere gegen äußere Einflüsse.[20] Veränderungen der Integrität sind mit Augenoberflächenerkrankungen assoziiert.[21] Das konjunktivale Epithel besteht aus zwei Hauptzelltypen – Epithelzellen und Becherzellen.[22]

Die konjunktivalen Becherzellen befinden sich zwischen den Epithelzellen und haben ihre größte Dichte nasal inferior im Bereich des Fornix conjunctivae [23]. Diese speichern und sezernieren ein gel-bildendes Muzin, MUC5AC, das ein Molekulgewicht bis 40MDa besitzt [24-26]. Diese Muzine haben eine enorm wasserbindende Kapazität, was eine Transformation der wässrigen Tränenflüssigkeit in ein Gel und eine Benetzung des Oberflächenepithels ermöglicht. [27].

1.3.3. Die Meibomschen Drüsen

Die Meibomdrüsen sind holokrine Talgdrüsen. Ihr Sekret (Meibomlipid oder Meibum) wird im Bereich der mukokutanen Zone sezerniert und mithilfe des Lid-schlags gleichmäßig auf der Augenoberfläche verteilt. Die Meibomdrüsen sind reich an sensorischen, sympathischen und parasympathischen Nervenfasern, die die Sekretion der Meibomdrüsen steuern [28, 29].

1.4. Homöostase und die Tränenfunktionseinheit

Die Produktion des Tränenfilms ist so reguliert, dass die Osmolarität und somit Homöostase des Films aufrechterhalten wird [30]. Die Homöostase des Tränenfilms wird durch die Tränenfunktionseinheit reflektorisch gesteuert. Diese setzt sich aus der okulären Oberfläche, ihrer sekretorischen Anhängen und deren nervöser Innervation zusammen. (Abb. 2 , [31]) Der afferente Strang wird hierbei durch die Innervation des kornealen sowie konjunktivalen Epithels und der Lidränder durch den N. Trigemini gebildet. Der efferente Strang besteht aus der parasympathischen Innervation der Tränendrüse, Meibomdrüsen sowie der konjunktivalen Becherzellen [10].

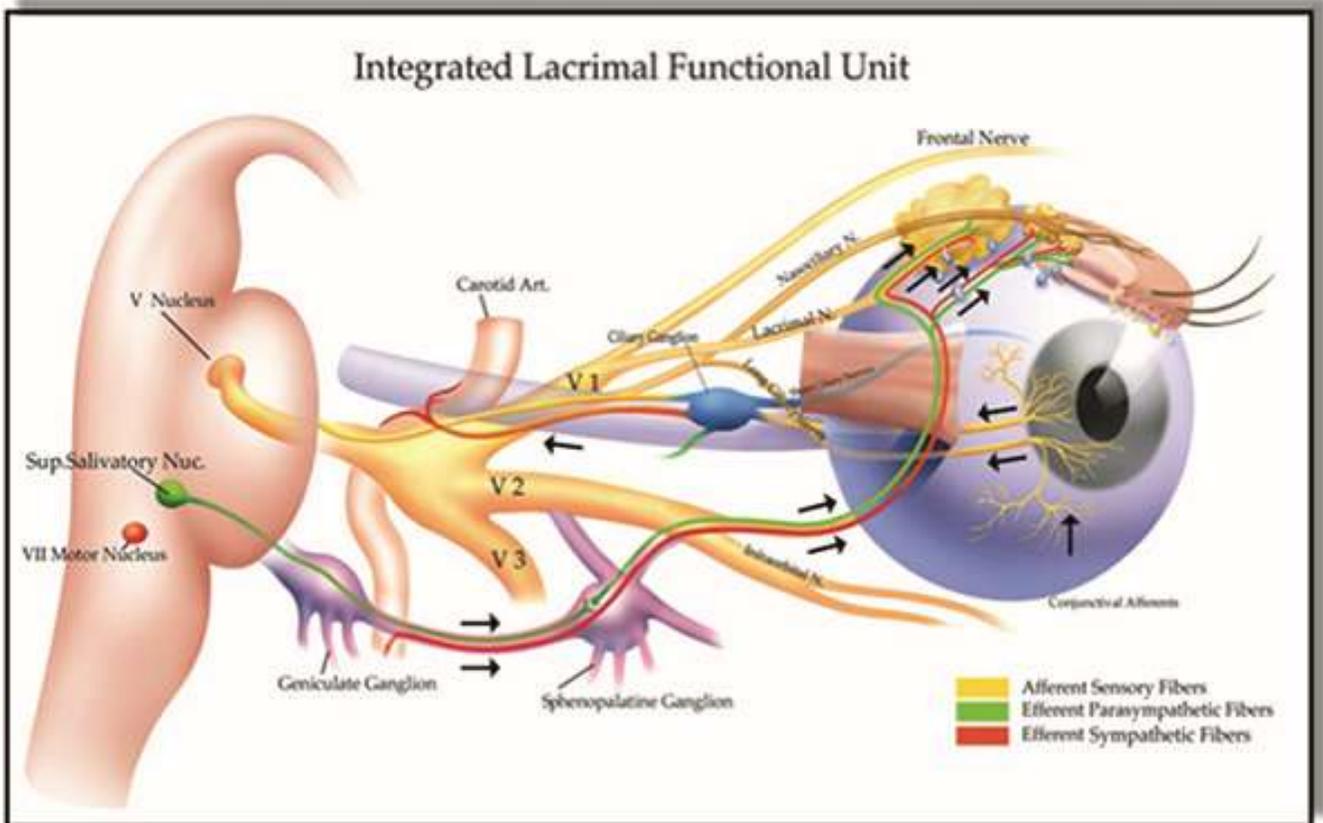


Abb. 2: Tränenfunktionseinheit. Der reflektorische Impuls startet von der okulären Oberfläche und den nasalen Gängen über den Trigeminskern und Nucleus salivatorius superior und endet mit seinen parasympathischen Nervenfasern in der Tränendrüse, den konjunktivalen Becherzellen und den Lidrändern. Die motorischen Fasern dienen über den Ncl. Motorius des N. Facialis (VII) zur Innervation des M. Orbicularis oculi und somit zum Lidschlussreflex [31].

1.5. Definition und Klassifikation des Trockenen Auges

1.5.1. Definition

Der Unterausschuß für Definition und Klassifikation der Tear Film Ocular Surface Society (TFOS) im Dry Eye Workshop II (DEWS II) hatte das Ziel, eine evidenzbasierte Definition und ein zeitgemäßes Klassifikationssystem für das Trockene Auge zu erstellen. Die aktuelle Definition für das Trockene Auge lautet wie folgt:

„Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, die durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms charakterisiert ist und von Augensymptomen begleitet wird, bei denen Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, eine Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen“ [32].

Der Begriff „multifaktorielle Erkrankung“ begreift das Trockene Auge als eine komplexe funktionelle Erkrankung, die nicht durch einen einzelnen Vorgang oder ein einzelnes Symptom charakterisiert werden kann. Als pathophysiologische Grundelemente des Trockenen Auges wurden in dieser Definition die Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms sowie Entzündungsprozesse und daraus resultierende Schädigungen an der Augenoberfläche definiert. Diese stellen Trigger einer Art Circulus vitiosus dar. Auch neurosensorische Abnormitäten (wie z.B. Störung in der Afferenz und der Efferenz) wurden als ätiologisch bedeutend gewertet und spielen in der aktuellen Literatur eine zunehmende Rolle [32].

1.5.2. Klassifikation entsprechend Pathogenese

Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung der Erkrankung in ein „Trockenes Auge bedingt durch eine verminderte Tränenproduktion (hyposekretorisch)“ und ein „Trockenes Auge durch eine vermehrte Verdunstung des Tränenfilms (hyperevaporativ)“. Eine alleinige hyposekretorische Störung besteht bei 10 % der Patienten. Hyperevaporative Störungen, vor allem verursacht durch eine Dysfunktion der

Meibomdrüsen und hyperevaporativ/hyposekretorische Mischformen sind für über 80 % der Fälle verantwortlich [33-35]. Entsprechend haben sich neue diagnostische Verfahren sowie Therapien nach schematischen Konzepten etabliert. Die hyposekretorische Störung kann weiterhin in zwei Subtypen, Sjörgen Syndrom (SS) und nicht SS assoziiert, untergliedert werden.

Dies ist in Abb. 3 schematisch dargestellt. Eine detailliertere Beschreibung dieser Einteilung ist dem Kapitel Pathophysiologie des Trockenen Auges zu entnehmen.

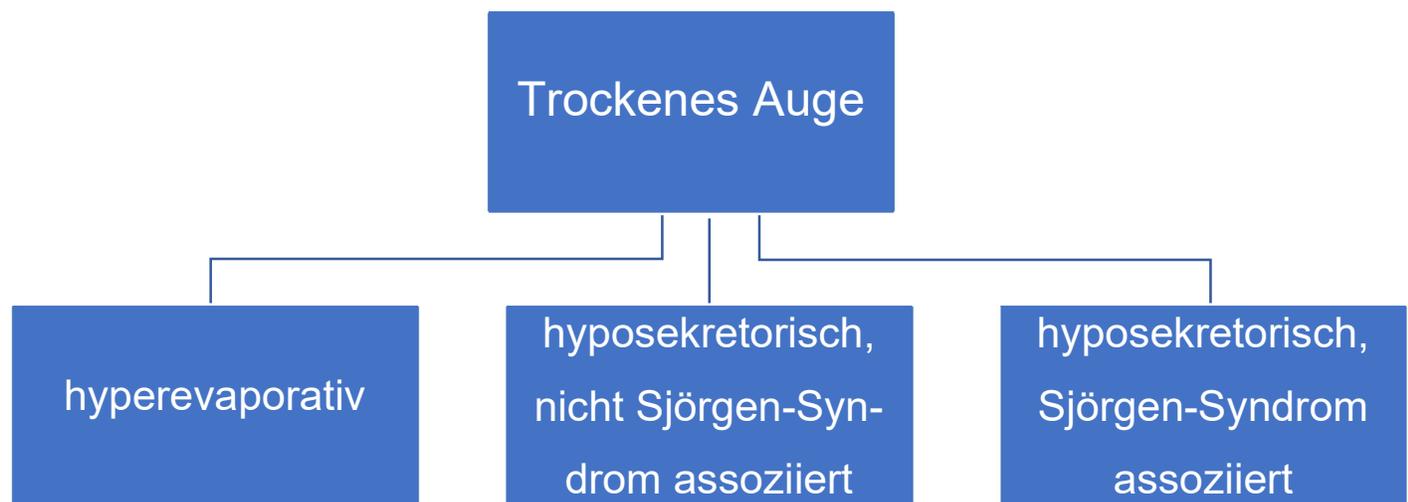


Abb. 3: Schematische Darstellung der Klassifikation des Trockenen Auges.

1.5.3. Klassifikation entsprechend Schweregrad

Eine Klassifikation kann auch anhand des Schweregrades der Erkrankung erfolgen. Die adäquate Schweregradbestimmung ist nicht nur für die Kontrollen bzw. die Überprüfung der Wirksamkeit der Therapie wichtig, sondern auch für das Allgemeinverständnis der Ausprägung der Erkrankung. Die Schweregradeinteilung wird in der folgenden Abbildung aus dem DEWS I von 2007 erläutert [32].

Schweregrad des trockenen Auges	1	2	3	4
Schwere und Häufigkeit	mild, episodisch ungünstige Umweltbedingungen	moderat, auch ohne Umweltbelastung	schwer, häufig/konstant ohne Umweltbelastung	äußerst schwer, behindernd
Visus-symptome	keine, eventuell „müde Augen“	vorhanden, aktivitätslimitierende Episoden	vorhanden, limitieren, chronisch/konstant Aktivitäten	konstant, eventuell behindernd
Bindehautinjektion	keine/mild	keine/mild	+/-	+ / ++
Hornhautanfärbung	keine/mild	variabel	vor allem zentral	keine Angaben
Hornhautbefund Tränenbefund	keine/mild	variabel	Keratopathia filiformis, Schleimbildung, Tränendebris	Keratopathia filiformis, HH-Ulkus Schleimbildung, Tränendebris
Lider/Meibomdrüsen	MDD variabel	MDD variabel	MDD häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblephara
Tränenfilmaufreißzeit (Sekunden)	variabel	≤ 10	≤ 5	sofortiger Tränenfilmaufriss
Schirmer-Test (Messung der Sekretion der Tränendrüse) (mm/5 Minuten)	variabel	≤ 10	≤ 5	≤ 2

Abb. 4: Schweregrad des Trockenen Auge MDD/MGD = Meibomdrüsendysfunktion [36]

1.6. Pathogenese des Trockenen Auges

Der TFOS DEWS betont, dass Tränenfilmhyperosmolarität sowie Tränenfilminstabilität gewichtige Faktoren in der Pathogenese des Trockenen Auges sind [37]. Bei der hyperevaporativen Form des Trockenen Auges kommt es aufgrund einer exzessiven Evaporation bei normaler wässriger Tränenproduktion zu einer Hyperosmolarität. Die Instabilität des Tränenfilms und die erhöhte Tränenfilmosmolarität sind bei der hyposekretorischen Form bedingt durch eine herabgesetzte Sekretion von wässrigen Tränen. Hierbei ist typischerweise eine altersbedingte und/oder entzündliche Schädigung der Tränendrüsen ursächlich. Die beiden Subtypen des

trockenen Auges können koexistieren, wie beispielsweise beim Sjögren-Syndrom [38, 39].

Die Osmolarität des Tränenfilms spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Trockenen Auges. Die oben genannte Hyperosmolarität führt zu einer Kaskade inflammatorischer Veränderungen und damit zur Schädigung der okulären Oberfläche. Hierdurch wird eine Apoptose der Hornhaut-, Epithel- und konjunktivalen Becherzellen begünstigt, woraus eine Instabilität des Tränenfilms resultiert, [40, 41]. Die Osmolarität der Tränenflüssigkeit ist abhängig von vielen Faktoren, unter anderem auch von der Körperhydratation[42]. Die Osmolarität beträgt bei einem gesunden Auge $302 \pm 8\text{mOsm/L}$, bei einem milden Trockenen Auge $315 \pm 10\text{mOsm/L}$ und bei einem schweren Trockenen Auge $336 \pm 22\text{mOsm/L}$ [43].

1.6.1. Der Teufelskreis des Trockenen Auges

In Abb. 5 ist der Pathomechanismus des Trockenen Auges schematisch dargestellt. Die Hyperosmolarität stellt hierbei den Startpunkt einer inflammatorischen Kaskade dar. Initial führt die Hyperosmolarität zu Symptomen, kompensatorischen Mechanismen und im Verlauf zu einer inflammatorischen Antwort, was letztlich zu einer chronischen Schädigung der okulären Oberfläche und damit zum „Teufelskreis“ des Trockenen Auges“ führt [44].

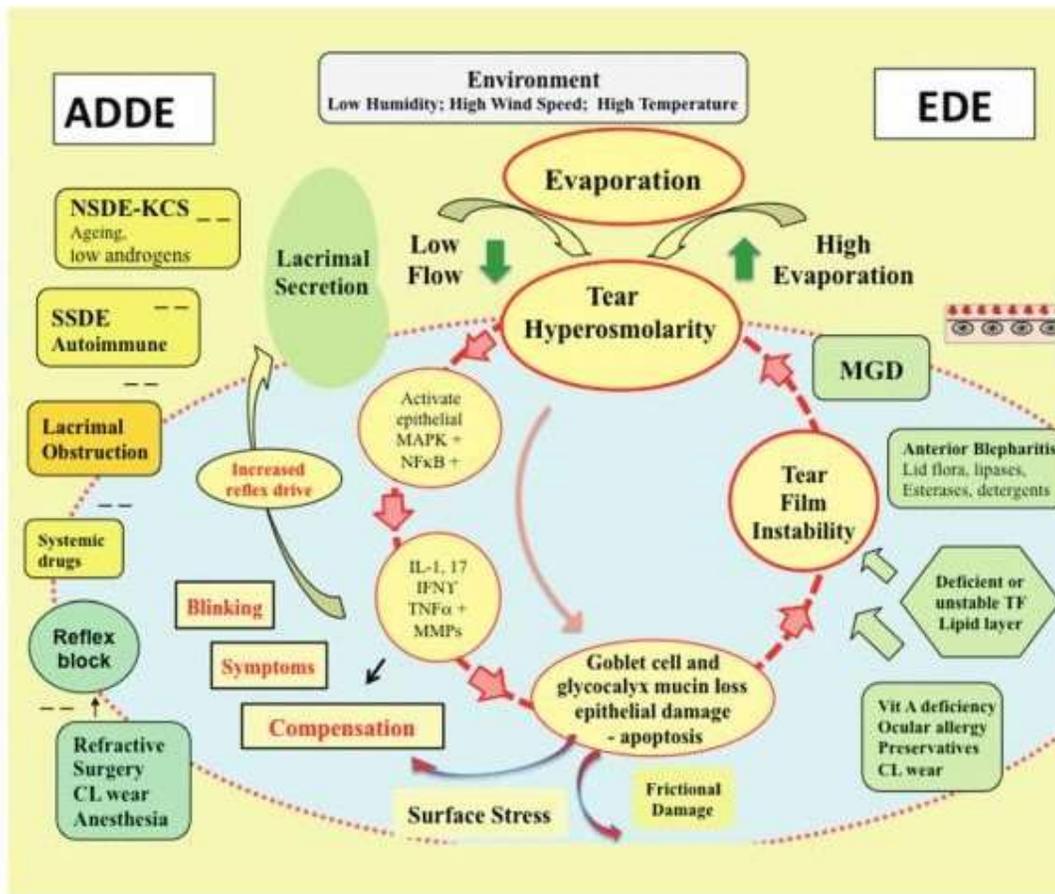


Abb. 5: Der inflammatorische Teufelskreis des Trockenen Auges [37].

Durch die Hyperosmolarität wird eine inflammatorische Kaskade in den Epithelzellen von Horn- und Bindehaut induziert. Diese Kaskade aktiviert MAP Kinasen und nukleäre Transkriptionsfaktoren wie NF κ B und ATF [45]. Diese generieren wiederum proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-1a, IL-1b) sowie Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF-Alpha) und Proteasen wie MMP9 [46]. Hierdurch kommt es zu einer Aktivierung und Stimulation weiterer Zellen auf der Augenoberfläche, die zusätzlich eine Entzündungsreaktion anstoßen können. [47] Durch diese oft subklinische Entzündungen beim Trockenen Auge kommt es zur Inhibition der Expression von

Muzinen und zur Apoptose von Epithel- und Becherzellen.[48] Der Verlust von Becherzellen ist ein Merkmal jeder Form des Trockenen Auges [49, 50]. Durch die veränderte Expression von Glykokalix-Muzinen wiederum kommt es zu einer verminderten Benetzung der Augenoberfläche und damit zu einem früheren Aufriss des Tränenfilms. Dies führt u.a. zu einer Hyperosmolarität des Tränenfilms und somit schließt sich der Teufelskreis.

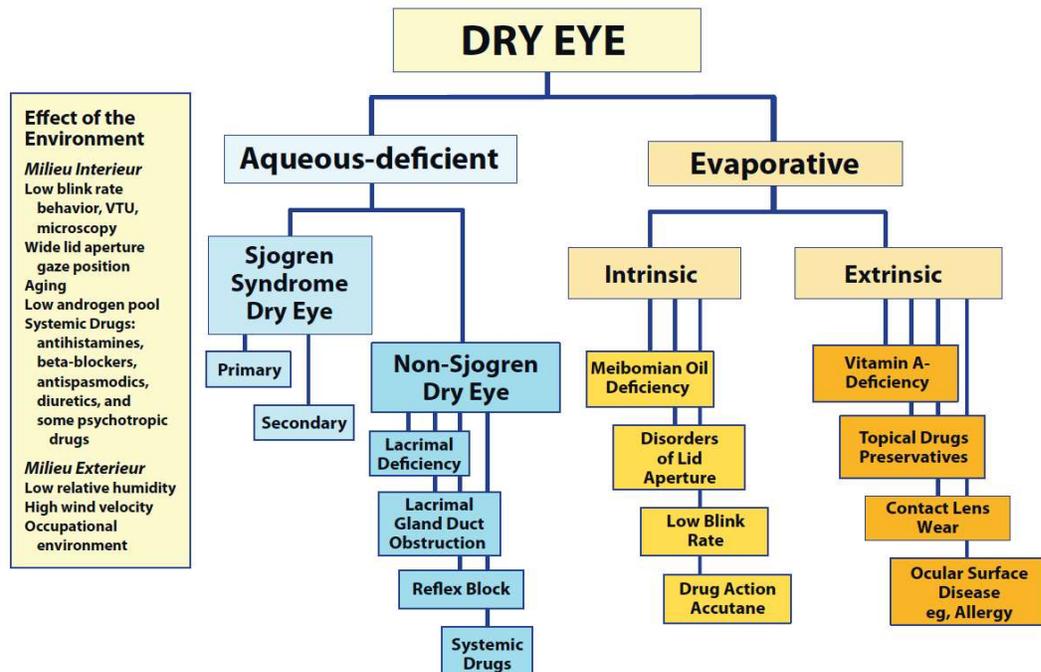


Abb. 6: Klassifikation des Trockenen Auges anhand von Zugrunde liegenden Ursachen aus DEWS 2007. [32]

1.6.2. Hyposekretorisches Trockenes Auge

Das hyposekretorische Trockene Auge wird in zwei Subtypen untergliedert: das Sjögren-Syndrom assoziierte Trockene Auge (SSATA) und das nicht Sjögren-Syndrom assoziierte Trockene Auge (NSSATA).

1.6.2.1. Sjögren-Syndrom assoziiertes Trockenes Auge

Beim primären Sjögren Syndrom handelt es sich um eine chronische autoimmune Erkrankung. Diese ist durch eine Infiltration von Immunzellen in den exokrinen Glandulae, sowie systemische Komplikationen aufgrund von Autoantikörpern und einer lymphozytären Infiltration in verschiedene Organsysteme charakterisiert [51]. Beim Sjögren Syndrom kommt es zu einer Reduktion des wässrigen Tränenfilms. Dieser wird durch eine Infiltration von T- und B-Lymphozyten sowie dendritischer Zellen und Makrophagen in das Gewebe der Tränendrüse verursacht. [52] Die Infiltration führt schließlich zur Destruktion des Drüsengewebes. Auch die Speicheldrüsen (z.B. Glandula parotidea) sind betroffen. Ein trockenes Auge, sowie ein trockener Mund sind die wegweisenden klinischen Zeichen des Sjögren-Syndroms.

Die Symptome des SSATA sind ähnlich den Beschwerden des NSSATA. Hierzu zählen eine verschwommene Sicht und ein Fremdkörpergefühl. Klinische Zeichen, wie eine Instabilität des Tränenfilms sowie eine Oberflächenschädigung von Hornhaut und Bindehaut sind bei beiden Typen des Trockenem Auges zu beobachten [50, 53-55].

Die Ätiologie des Sjögren-Syndroms ist nicht vollständig geklärt. Eine Vermutung ist, dass die Erkrankung von einer viralen Infektion getriggert wird, wodurch es zur Bildung von Autoantikörpern kommt [56]. Zudem spielen beim Sjögren-Syndrom auch genetische Faktoren eine Rolle [57].

Eine weitere wichtige Form des Sjögren Syndroms ist die sekundäre Form. Das sekundäre Sjögren Syndrom (sSS) ist immer mit einer Kollagenose/Vaskulitis assoziiert (z.B. Lupus Erythematodes oder rheumatoide Arthritis). In den letzten Jahren wurden neue diagnostische Kriterien für die Diagnose des sSS entwickelt.

Die Hauptdiagnosekriterien sind:

Unstimulierter Gesamtspeichel-Test pathologisch $\leq 0,1$ ml/Minute (1 Punkt)

- Schirmer-Test pathologisch (Pathologischer Befund in der Lissamingrün- oder Fluoreszeinfärbung (≥ 5 im Ocular staining score oder ≥ 4 im van-Bijsterveld-Score) (1 Punkt)

- Autoantikörpernachweis Anti-Ro/SS-A (3 Punkte)

Histologie – fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score ≥ 1 foci/4 mm²; 1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm² (3 Punkte)

Einschlusskriterien sind Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten ohne andere Erklärung (z.B. Medikamente, Infektion). Ausschlusskriterien sind eine vorher stattgefundene Bestrahlung im Nackenbereich, sowie eine akute Infektion mit Hepatitis C, Sarkoidose, Amyloidose und IgG4-assoziierte Erkrankungen. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn der Patient mindestens 4 Punkte erreicht und keine der oben genannten Ausschlusskriterien vorliegen [58-60].

1.6.2.2. Nicht Sjögren-Syndrom assoziiertes Trockenes Auge

Das Nicht Sjögren-Syndrom assoziierte Trockene Auge umfasst sowohl sehr seltene kongenitale Formen des Trockenen Auges als auch erworbene Formen, ohne das systemische Autoimmunmuster des Sjögren- Syndroms. Hierunter zählt unter anderem das altersbezogene Trockene Auge, das Trockene Auge nach chirurgischen Eingriffen, das Trockene Auge unter systemischer Therapie mit auslösenden Medikamenten sowie das sehr seltene kongenitale Alakrimie-Syndrom [32].

1.6.2.2.1. Altersbezogenes Non-Sjögren-Syndrom Trockenes Auge

Eine Zunahme der Inzidenz des Trockenes Auge kann ab der 5. Lebensdekade beobachtet werden [61, 62]. Beim Alterungsprozess kommt es zu einer Veränderung der Struktur und Funktion von Geweben und Zellen. Solche Veränderungen (wie z.B. in der Tränendrüse) tragen zu verschiedenen Erkrankungen bei, sind jedoch nicht der Hauptauslöser für die Erkrankung.[63].

Mit zunehmendem Alter kann eine Verminderung der Hornhautsensitivität bezüglich mechanischer und chemischer Reize beobachtet werden [64-66]. Dieses Phänomen kann den sensorischen Stimulus für die Tränenproduktion vermindern. Zudem kommt es mit zunehmendem Alter zu einer verminderten Sekretion von Proteinen, Lysozym und Lactoferrin aus der Tränendrüse [67, 68]. Normalerweise sind T-Lymphozyten Teil der natürlichen Immunzellpopulation der Tränendrüse. Ab der 4. Lebensdekade kann jedoch eine erhöhte Konzentration und Infiltration von CD4- und CD8-T-Zellen in der Tränendrüse beobachtet werden, was in Folge zu einer Gewebedestruktion und Drüsendysfunktion führen kann [69].

1.6.2.2.2. Chirurgische Eingriffe

Eine der Hauptkomplikationen von Hornhaut-refraktiven Eingriffen wie der Photorefraktiven Keratektomie (PRK), der Laser in situ Keratomileusis (LASIK) sowie der „Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)-Chirurgie ist die Störung der sensorischen Hornhautinnervation. Hierdurch kommt es zu einer Reduktion der Tränensekretion und Abnahme der Lidschlagfrequenz mit teils schweren Oberflächenstörungen [70, 71].

In vielen aktuellen Studien u.a. der Studie von Pragati G. et. al. wurde zudem eine erhöhte Inzidenz des Trockenen Auges nach Durchführung einer Cataract-Operation beobachtet. Die Studie zeigte eine sowohl vom Alter als auch Geschlecht unabhängige Prävalenz für die postoperative Entwicklung des Trockenen Auges [72].

1.6.2.2.3. Trockenes Auge verursacht durch topische oder systemische Medikamente

1.6.2.2.3.1. Konservierungsmittel und deren Rolle im Alltag

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen der langfristigen topischen Gabe von konservierungsmittelhaltigen Augentropfen und dem Auftreten von toxischen Reaktionen und schweren Augenoberflächenstörungen besteht [73]. In sehr vielen Studien wurden lokale drucksenkende konservierungsmittelhaltige Augentropfen als auslösender Faktor in der Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Trockenen Auges beschrieben [74, 75]. Es sollte daher eine konservierungsmittelfreie bzw. zumindest Benzalkoniumchlorid-freie Tränenersatztherapie erfolgen.

1.6.2.2.3.2. Systemische Medikation

Auch eine systemische Medikation kann einen Effekt auf das Krankheitsbild des TA haben. In vielen Studien wurde eine erhöhte Inzidenzrate des Trockenen Auges unter der Einnahme von bestimmten Medikamenten beobachtet. Eine hohe Evidenzrate liegt bei der postmenopausalen Östrogentherapie und Antiallergika vor. Eine mittlere Evidenz besitzen Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren, Diuretika und Betablocker. Eine niedrige Evidenz für die Entwicklung eines Trockenen Auges zeigen Anticholinergika wie Anxiolytika, Antipsychotika [76, 77].

1.6.2.2.4. Kongenitale Alakrimie

Bei der kongenitalen Alakrimie handelt es sich um eine sehr seltene angeborene Erkrankung, bei der keine Tränenflüssigkeit gebildet wird. Sie kann in Zusammenhang mit weiteren angeborenen Funktionsstörungen, wie beispielsweise einer Agenesie der Gl. parotidea auftreten [78, 79].

1.6.3. Hyperevaporatives Trockenes Auge

Wie vom TFOS DEWS II [80] beschrieben, kommt es beim hyperevaporativen Trockenen Auge zum Verlust der evaporativen Barriere der Tränen. Dies hat zu folgender Untergliederung des hyperevaporativen Trockenen Auges geführt: das intrinsische hyperevaporative Trockene Auge verursacht u.a. durch Meibomdrüsendysfunktion, Lidanomalien, und eine niedrige Lidschlagfrequenz sowie das extrinsische evaporative Trockene Auge verursacht z.B. durch Konservierungsstoffe, Kontaktlinsen und im Rahmen von okulären Allergien.

1.6.3.1. intrinsisches Trockenes Auge

1.6.3.1.1. Einfluss des Alters auf die Meibomdrüsen

Ein gewisser Verlust an Meibomdrüsengewebe ist mit dem fortschreitenden Alter assoziiert. In einer Studie von Arita et al. wurde der Meibomdrüsenverlust mittels Infrarot Meibographie dargestellt [81]. Mit Hilfe der konfokalen Mikroskopie zeigten Villani et al. [82], dass es im Laufe des Lebens zu einer Verminderung der Anzahl

der Azini und deren Diameter kommt. Auch Den et al. beobachteten einen zunehmenden Ausfall der Meibomdrüsen ab dem 40. Lebensjahr [83].

1.6.3.1.2. Der Einfluss von Hormonen auf die Funktion der Meibomdrüsen

Die Funktion der Meibomdrüsen wird von Geschlechtshormonen, vor allem von Androgenen, gesteuert. Androgene stimulieren die Synthese und Sekretion von Lipiden und inhibieren gleichzeitig die Expression von Genen, die eine Keratinisierung und damit einen Vernarbungsprozesse kodieren [28, 84-87]. Eine antiandrogene Therapie, eine Androgenresistenz und ein fortgeschrittenes Lebensalter sind daher mit einer Meibomdrüsendifunktion assoziiert. Durch eine verminderte Androgenwirkung kommt es dabei zu einer Veränderung der Lipidschicht und somit zu einer Tränenfilminstabilität.

1.6.3.1.3. Meibomdrüsendifunktion (MDD)

Die MDD-Einteilung basiert auf dem Sekretionsstatus und wird in den folgenden Kategorien unterteilt – mit niedriger und mit hoher Abgabe vom Sekret. Die niedrige Sekretion wird weiter in hyposekretorische und obstruktive Zustände eingeteilt. Hyposekretion ist auf eine verminderte Funktion der Meibomschen Drüse zurückzuführen. Häufige Gründe dafür sind Drüsenatrophie oder Medikamenteneinnahme. Die Obstruktion der Meibomdrüsenausführungsgänge ist die häufigste Ursache für eine Hyposekretion. Sie kann durch eine Hypertrophie des duktales Epithels, altersbedingte Verhornung, verminderte Expression von Androgenrezeptoren oder Medikamente verursacht werden. Eine hypersekretorische MDD ist selten und basiert auf einer übermäßigen Sekretion von Lipiden. [88]

Die häufigste Form der MDD, die mit einer verminderten oder einer veränderten Meibumsekretion assoziiert ist, ist eine Obstruktion der Drüsenausführungsgänge [89, 90]. Das mit einer MDD assoziierte hyperevaporative Trockene Auge ist hierbei die häufigste Form .[28, 39, 88]. Die MDD kann in eine primäre und sekundäre Form unterteilt werden. Die primäre MDD ist nicht mit anderen Erkrankungen assoziiert. Die sekundäre Form kann aufgrund von Hauterkrankungen wie Psoriasis, Rosazea, seborrhoischer Dermatitis, anderen inflammatorischen Liderkrankungen sowie nach einem Lidstrich-Tattoo [91] [92, 93] entstehen.

1.6.3.1.4. Lidschlagbedingtes intrinsisches Trockenes Auge

Eine reduzierte Lidschlagfrequenz ist eine mögliche Ursache für die Entwicklung eines Trockenen Auges bei Morbus Parkinson und progressiver Ophthalmoplegie. Die Verteilung der Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche ist hierbei durch die verminderte Lidschlagfrequenz und eingeschränkte Augenmotilität gestört [94].

1.6.3.2. Extrinsisches Trockenes Auge

1.6.3.2.1. Konservierungsmittel assoziiertes Trockenes Auge

Konservierungsmittelhaltige Augentropfen können ein Trockenes Auge verursachen oder verschlechtern. Unter Konservierungsmitteln zeigt sich eine Störung sämtlicher Schichten des Tränenfilms sowie eine Infiltration von Entzündungszellen und Zunahme pro-entzündlicher Zytokine in der Konjunktiva. In einer Studie von Labbe et al. wurde die Wirkung von konservierten antiglaukomatösen Augentropfen auf die Expression des Metalloproteinase-Induktors (EMMPRIN) der extrazellulären Matrix (ECM) in Bindehautepithelzellen untersucht. Es zeigte sich eine erhöhte Expression von EMMPRIN bei Glaukomapatienten, die topisch mit Benzalkoniumchlorid-konservierten Augentropfen behandelt wurden. Dies deutet auf eine Matrix-Metalloproteinase-bedingte Modifikation des konjunktivalen ECM-Remodellings und somit auf einen erhöhten Entzündungsreiz durch die enthaltenen Konservierungsmittel hin [95].

1.6.3.2.2. Kontaktlinsen

Kontaktlinsen können ein Trockenes Auge verursachen oder verschlechtern. Zudem ist bei Kontaktlinsenträgern die Hornhautsensitivität unterschiedlich ausgeprägt vermindert. Pathophysiologisch können Kontaktlinsen außerdem eine Instabilität des Tränenfilms verursachen [37, 96].

1.6.3.2.3. Allergie-bedingtes Trockenes Auge

Oberflächenstörungen können im Rahmen vieler okulärer Allergien, wie der saisonalen allergischen Konjunktivitis, der ganzjährigen allergischen Konjunktivitis, der atopischen Keratoconjunctivitis und der Keratoconjunctivitis vernalis auftreten. Es gilt, die Beschwerden und klinischen Zeichen der beiden Erkrankungen voneinander abzugrenzen. Bei der Allergie steht das Symptom „Juckreiz“ im Vordergrund, klinisch zeigt sich eine papilläre Konjunktivitis und oft eine vom Trockenen Auge schwer differenzierbare Oberflächenstörung. Okuläre Allergien und das Trockene Auge können gemeinsam auftreten [97, 98].

1.6.3.2.4. Vitamin A Mangel

Die Regulation der Zellproliferation, -differenzierung sowie des epithelialen Wachstums wird von Vitamin A gesteuert [99, 100]. Ein Vitamin A Mangel ist in vielen Entwicklungsländern immer noch prävalent [101, 102]. Hierbei kann sich neben vielen anderen okulären Manifestationen auch ein Trockenes Auge mit neurotropher Keratopathie manifestieren [103-105]. So kann es bei einem Vitamin-A-Mangel zu einer Insuffizienz der Tränendrüse [106] kommen. In Tiermodellen wurde durch einen Vitamin-A-Mangel eine epitheliale Keratinisierung sowie Metaplasien des Plattenepithels induziert [107]. Eine Reduktion der konjunktivalen Becherzellichte konnte ebenfalls beobachtet werden [107-109]

1.7. Diagnose des Trockenen Auges.

1.7.1. Anamnese

Wie bei jeder Erkrankung ist eine komplette Anamnese wegführend und wichtig für die Diagnosestellung des Krankheitsbildes Trockenes Auge. Die Symptome (juckende, brennende oder gerötete Augen, das Gefühl von müden Augen, verschwommenes Sehen oder ein Fremdkörpergefühl) des Trockenen Auges sind

Risikofaktoren für das trockene Auge (1)

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● hoher Evidenzgrad - Alter - weibliches Geschlecht - postmenopausale Östrogentherapie - Antihistaminika - Kollagenose - refraktive Chirurgie der Hornhaut - Bestrahlung - hämopoetische Stammzelltransplantation - Vitamin-A-Mangel - Hepatitis C - Androgeninsuffizienz | <ul style="list-style-type: none"> ● mittlerer Evidenzgrad - Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Aufnahme-Inhibitoren, Diuretika, Betablocker - Diabetes mellitus - HIV-/HTLV1-Infektion - systemische Chemotherapie - Kataraktoperation mit großem Schnitt - Keratoplastik - Isotretinoin - niedrige Luftfeuchtigkeit - Sarkoidose - Ovarialdysfunktion | <ul style="list-style-type: none"> ● niedriger Evidenzgrad - Rauchen - hispanische Ethnizität - Anticholinergika wie Anxiolytika, Antipsychotika - Alkohol - Menopause - Botulinumtoxin-Injektion - Akne - Gicht - orale Kontrazeptiva - Schwangerschaft |
|--|--|---|

sehr wechselhaft und schwanken zudem im Tagesverlauf. Allgemeinerkrankungen spielen ebenfalls eine Rolle im Pathomechanismus der Erkrankung, sodass diese einen wichtigen Bestandteil der Anamnese darstellen. Zu den Risikofaktoren mit hohem Evidenzgrad des Trockenen Auges gehören u.a. Alter, Geschlecht, Einnahme von Antihistaminika oder Antidepressiva, Bestrahlung, Vitamin-A-Mangel. Um die Vielfältigkeit dieses multifaktoriellen Krankheitsbildes zu verstehen, sind in Tabelle 7 die Hauptrisikofaktoren nach Evidenzgrad dargestellt [110-112] [36].

Abb 7: Risikofaktoren für das Trockene Auge nach [36]

1.7.2. Erhebung und Dokumentation von Symptomen

Die Subjektiven Beschwerden des trockenen Auges sind oft unspezifisch und umfassen eine Rötung der Bindehaut, Brennen, Druckgefühl, Fremdkörpergefühl und Photophobie [32].

Es ist wichtig, reproduzierbare Ergebnisse und eine suffiziente Dokumentation der Krankheitsentwicklung sowie der subjektiven Beschwerden der Patienten darzustellen. Fragebögen sind eine hilfreiche Methode zur Symptomerfassung und werden heutzutage in vielen Ländern in der klinischen Praxis verwendet [113, 114]. Die Korrelation zwischen Symptomen und klinischen Krankheitszeichen des Trockenen Auges ist nicht linear [115].

Umso wichtiger ist daher eine reproduzierbare und konstante Methode zur Beurteilung der Symptomatik [116].

1.7.2.1. Ocular Surface Disease Index – Fragebogen (OSDI)

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) -Fragebogen beinhaltet zwölf Fragen bezüglich Sehstörungen (z.B: verschwommene Sicht) oder Sehfunktionsstörungen (Probleme beim Lesen, Autofahren usw.). Der OSDI Fragebogen wird im Methodenteil explizit erklärt und kann dem Anhang 2 entnommen werden. In der Studie von Li M. zeigte sich, dass 87 Patienten mit einem diagnostizierten Trockenen Auge ein signifikant schlechteres Testergebnis bezüglich ihrer visuellen Symptome im Vergleich zu einer Gruppe von 71 Patienten ohne Trockenes Auge aufwiesen [117] (siehe Methodenteil 1.1.).

1.7.2.2. *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)*

Ein weiterer häufig verwendeter Fragebogen ist der Standard Patient Evaluation Of Eye Dryness (SPEED)-Fragebogen. Auch dieser Fragenbogen wird im Methodenteil im Detail dargestellt. Der SPEED-Fragebogen wurde mit dem OSDI-Fragebogen in den Studien von Finis et al., sowie Asiedu et al. verglichen. [118, 119]. Es zeigte sich, dass der SPEED-Fragebogen gleichwertig mit dem OSDI-Fragebogen ist. Der SPEED-Fragebogen wies hierbei eine höhere Korrelation mit den Parametern des hyperevaporativen Trockenen Auges auf, während der OSDI-Fragebogen eine höhere Korrelation mit den Parametern des hyposekretorischen Trockenen Auges zeigte. (Siehe Methodenteil 1.2.)

1.7.3. Tränenfilmstabilität

Die Tränenfilmstabilität ist ein wichtiges klinisches Zeichen in der Diagnose des Trockenen Auges. Es gibt diverse Methoden, die Tränenfilmstabilität zu evaluieren. [120]

1.7.3.1. Tränenfilmaufreisszeit – Breakup time (BUT) mit Fluoreszein

Die Tränenfilm-BUT ist im klinischen Alltag die häufigste benutzte Methode zur Bestimmung der Tränenfilmstabilität. Die BUT ist das zeitliche Intervall zwischen dem Öffnen des Auges nach einem kompletten Lidschlag bis zum ersten Aufriss des Tränenfilms [121, 122]. Die Fluoreszein-BUT wird mithilfe des Farbstoffs Fluoreszein bestimmt. Der Farbstoff Fluoreszein kann mithilfe von Mikropipetten als

auch mittels eines mit Kochsalz benetzten imprägnierten Streifens auf die Augenoberfläche aufgebracht werden. So kann der Tränenfilm an der Spaltlampe und durch einen Blaufilter sichtbar gemacht und beurteilt werden [123].

1.7.3.2. Nicht Invasive BUT (NIBUT)

Die Bestimmung der nicht invasiven BUT erfolgt durch ein Hornhauttopographiesystem. Dabei werden Placido-Scheiben auf die Hornhautoberfläche projiziert, die von der vorderen Augenoberfläche reflektiert werden [124]. Mit Hilfe einer Software werden diese Spiegelbilder mit einem Referenzwert verglichen und so Veränderungen verrechnet. Diese Veränderungen sind ein Zeichen für Irregularitäten der Hornhautoberfläche und des Tränenfilms. Somit wird ein objektiver Wert für den ersten Tränenfilmaufriss, den mittleren Tränenfilmaufriss im Zeitverlauf und den Ort des ersten Tränenfilmaufrisses ermittelt [125-128] [129, 130].

1.7.3.3. Messung der Lipidschichtdicke - Interferometrie

Die Lipidschichtdicke kann nicht invasiv mithilfe der Interferometrie beurteilt werden. [131] Hierbei wird die Zeit zwischen dem Öffnen des Auges nach vollständigem Lidschluss und dem ersten Auftreten einer Diskontinuität der Lipidschicht gemessen. [132-136] [137, 138]. Die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Lipidschicht-Interferometrie zur Diagnose eines Trockenen Auges liegt bei 65,8% und 64,3% [138].

1.7.4. Tränenvolumen

1.7.4.1. Tränenfilm – Meniskometrie

Die Tränenmenisci sind ein Reservoir von Tränenflüssigkeit des präkornealen Films. [139]

Bei der Meniskometrie wird der Tränenmeniskus geschätzt oder gemessen. Hierbei kann die Höhe oder auch das Querschnittsvolumen angegeben werden.

Beim hyposekretorischen trockenen Auge ist die Höhe des Tränenfilmmeniskus, die mittels Spaltlampenuntersuchung gemessen werden kann, erniedrigt. [140].

Mithilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) kann der Vorderabschnitt des Auges dargestellt und somit auch der Tränenmeniskus objektiv vermessen werden [141]. Durch die optischen Kohärenztomographie kann sowohl der Krümmungsradius, die Höhe, die Breite und die Querschnittsfläche des Tränenmeniskus bestimmt werden. Mainstone J.C. et al berichten in ihrer Studie, dass der Tränenfilmmeniskus bei Patienten mit trockenem Auge eine Höhe von $0,2 \pm 0,09$ mm versus $0,5 \pm 0,02$ mm bei der Kontrollgruppe betrug. [142] In der klinischen Praxis gilt eine Höhe des Tränenmeniskus unter 0,2 mm als sicher pathologisch.

1.7.4.2. Schirmer Test

Mithilfe des Schirmer-Tests kann die Sekretionsleistung der Tränendrüse gemessen werden. Man unterscheidet zwischen dem Schirmer-I-Test und dem Basalsekretionstest nach Jones. Beim Schirmer-I-Test werden dem Patienten standardisierte Filterpapierstreifen (35×5 mm) im Bereich des temporalen Unterlids in den Bindehautsack eingesetzt und nach 5 Minuten die Befeuchtung dieses Streifens bei geschlossenen Augen gemessen. Allerdings sollte die Bewertung der Trä-

nenstrecke mit Vorsicht erfolgen, da bedeutsame intra- und interindividuelle Unterschiede bestehen. Beim hyposekretorischen trockenen Auge verringern sich jedoch die Variationsbreite und die absoluten Werte am ehesten durch das Vorliegen einer reduzierten reflektorischen Tränensekretion [32]. Werte ≤ 5 mm/5 Minuten gelten in der klinischen Praxis als sicher hoch pathologisch [32]. Der Basalsekretionstest nach Jones entspricht dem Vorgehen wie beim Schirmer-I-Test, nur dass vor der Testdurchführung lokalanästhetische Augentropfen appliziert werden. Mittels des Jones-Tests kann also die Basalsekretion ohne zusätzliche reflektorisch stimulierte Tränensekretion gemessen werden. Die Testergebnisse sind etwa 40 % geringer als beim Schirmer-I-Test [143] und unterliegen ebenfalls deutlichen inter- und intraindividuellen Schwankungen.

1.7.5. Schädigung der okulären Oberfläche

1.7.5.1. Evalaluirung der Hornhautstippung

Die Augenoberfläche kann an der Spaltlampe mit Hilfe von Vitalfärbungen untersucht werden. In der Praxis durchgesetzt haben sich Fluoreszein und Lissamingrün. Fluoreszein färbt sowohl den präkornealen Tränenfilm als auch Epitheldefekte der Binde- und Hornhaut an. Mittels Lissamingrün lassen sich oberflächlich geschädigte Zellen mit defekter Muzinschicht anfärben [144].

Die punktförmige Stippung der Hornhaut und der Bindehaut und deren Ausprägung und Lokalisation ist eine anerkannte klinische Methode, mit der man nicht nur den Schweregrad des Krankheitsbildes bestimmen, sondern auch Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung erhalten kann [145].

Die Beurteilung der Hornhaut- und Bindehautverfärbung im Verlauf kann durch die Verwendung einer Stufenskala, das kontrollierte Einträufeln von Farbstoffen und Standardbewertungstechniken erheblich verbessert werden. Ein Beispiel dafür ist das Oxford-Grading-Scale (siehe Methoden Punkt 4.) [18].

1.7.5.2.. Temporale lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPKOFs)

Temporale lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPKOFs) entstehen vor allem durch erhöhter Reibungskräfte zwischen den Augenlidern und der Konjunktiva. Sie geben einen wichtigen Hinweis auf das Trockene Auge mit einer Sensitivität von 84,9 % sowie einer Spezifität von bis zu 90 %. [146] Sie sind einfach und schnell an der Spaltlampe zu beurteilen.

1.7.5.3..*Detektion von Entzündung an der Augenoberfläche*

Das Vorliegen inflammatorischer Prozesse ist eine wichtige Komponente in der Pathogenese des Trockenen Auges. [37] Entzündungszeichen wurden als ein wertvoller und verlässlicher Indikator zur Bestimmung des Schweregrades des Trockenen Auges beschrieben [147].

1.7.5.3.1. Konjunktivale Injektion

Eine der häufigsten klinischen Zeichen der konjunktivalen Inflammation (bzw. Inflammation der okulären Oberfläche) ist eine konjunktivale Rötung. Diese Rötung entsteht durch eine Dilatation der konjunktivalen Gefäße. Es handelt sich hierbei um eine Reizantwort, die durch inflammatorische Prozesse getriggert wird [148-150]. Das Trockene Auge geht jedoch selten mit einer klinisch sichtbaren Entzündung der Bindehaut einher. Eine subklinische Entzündung ist deutlich häufiger.

1.7.6. Osmolarität

Die Hyperosmolarität des Tränenfilms ist ein indirektes Zeichen für eine Entzündung der Augenoberfläche. Tomlinson et al. zeigten, dass bei einem Referenzwert von 316 mOsmol/L die Messung der Osmolarität zur Diagnostik des Trockenen Auges die effektivste Methode darstellt und anderen Tests (Schirmertest, Bengalrosatest, Laktatbestimmung) überlegen ist. [131]

Die Tränenfilm-Osmolarität nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu. [80] Sie beträgt bei einem gesunden Auge 302 ± 8 mOsm/L, bei einem milden Trockenen Auge 315 ± 10 mOsm/L und bei einem schweren Trockenen Auge 336 ± 22 mOsm/L.

Patienten mit Trockenem Auge weisen sowohl eine erhöhte Tränenfilm-Osmolarität als auch höhere Schwankungen der Osmolarität im Tagesverlauf auf. [151, 152] Mittels tragbarer Osmometer kann die Tränenfilmosmolarität in einer winzigen Menge Tränenflüssigkeit gemessen werden [153, 154]. Die Bestimmung der Tränenfilmosmolarität wurde von der „American Society of Cataract and Refractive Surgery“ präoperativ vor Kataraktchirurgie und Hornhaut-refraktiver Chirurgie als orientierender Test zur Diagnose eines präoperativen Trockenen Auges empfohlen [155] .

1.7.6.1. Bestimmung von Matrix Metallproteinasen (MMPs) an der Augenoberfläche

Matrix Metalloproteinasen sind Proteasen, die von aktivierten Entzündungszellen in die Tränenflüssigkeit sezerniert werden. Das Vorkommen von MMPs im Tränenfilm dient als wichtiger Hinweis auf eine Entzündungsreaktion [80, 156-158]. Der InflammADry® (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL, USA) ist ein

Schnelltest, mit dem die Konzentration von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit innerhalb von 10 Minuten bestimmt werden kann. [159] Der MMP-9-Test wurde aktuell ebenso wie die Bestimmung der Tränenfilm-Osmolarität von der „American Society of Cataract and Refractive Surgery als essentieller Test vor Kataraktchirurgie oder refraktiver Hornhautchirurgie empfohlen [155]. Jae Yong Park et al. [160] verwendeten in Ihrer prospektiven Studie den InflammADry erfolgreich in der Therapieüberwachung bei Patienten mit Trockenem Auge. Hier zeigte sich bei MMP-positiven Patienten mit Trockenem Auge unter topischer Therapie mit CsA 0,05% eine signifikante Verbesserung der objektiven klinischen Zeichen sowie der subjektiven Beschwerden im Vergleich zu MMP-negativen Patienten.

1.7.7. Veränderung der Lidschlagfrequenz und der Lidränder

1.7.7.1. Lidschlagfrequenz

Der Lidschlag dient der Verteilung des Tränenfilms auf der Augenoberfläche sowie der Abgabe des Meibomdrüsensekrets an die Augenoberfläche. Die normale Lidschlagfrequenz beträgt während des Sprechens 15,5 +/- 13,7 Lidschläge/Minute, ist aber sehr variabel. Beim Lesen und während der Computerarbeit sinkt die Lidschlagfrequenz signifikant auf 5,3 +/- 4,5 Lidschläge/Minute [161, 162]. Hierdurch wird eine Verdunstung der Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche begünstigt. Bei Patienten mit Trockenem Auge ist ein reduziertes Zeitintervall zwischen den Lidschlägen von etwa 6 Sekunden bei Augengesunden auf 2,6 Sekunden bei Trockenem Auge zu beobachten. Die Zeit des Lidschlusses/Minute ist bei Patienten mit Trockenem Auge mit 4,5% zudem signifikant länger als in der Normalbevölkerung mit 0,7%. Die Anzahl überlanger Lidschlusszeiten von >0,5 Sekunden ist darüber hinaus signifikant höher mit einem signifikant verringerten Intervall zwischen den Lidschlägen [163].

Zudem ist ein inkompletter Lidschlag bei diesen Patienten typisch [164].

1.7.7.2. Beurteilung des Lidrandes

Eine detaillierte Untersuchung des Lidrandes kann Aufschlüsse über das Vorliegen einer Entzündung oder einer Dysfunktion der Meibomdrüsen mit einer assoziierten hyperevaporativen Störung geben. An der Spaltlampe können sowohl die Lidkanten als auch die Funktion der Meibomdrüsen untersucht werden. Mit der

Non-Kontakt Infrarot-Meibographie können die Meibomdrüsen, sowie deren Ausführungsgängen direkt dargestellt werden [81].

Die Lidrandentzündung (Blepharitis) kann in eine vordere und hintere Form unterteilt werden. Die vordere Blepharitis ist meist durch Staphylokokken bedingt und tritt vorwiegend bei jungen Menschen auf, wobei die hintere Blepharitis, welche für das Trockene Auge bedeutend ist, auf einer Dysfunktion der Meibomdrüsen beruht. Sie tritt vor allem im höheren Lebensalter auf [165].

Liegt eine Blepharitis/Meibomitis vor, ist dies eine Blickdiagnose aufgrund des Inspektionsbefundes: Die Lidkanten stellen sich gerötet, ödematös und/oder ulzeriert dar. Man sollte auf etwaige Gefäßanomalien auf den Lidrändern achten (z.B. Teleangiektasien) sowie den Reizzustand des Lides beurteilen (gerötet, irregulär). Zur Diagnose einer Meibomdrüsendysfunktion muss eine detaillierte Untersuchung der Lidränder mit Expression der Meibomdrüsen und Beurteilung des exprimierten Meibums erfolgen.

Bron et. al teilten mit Hilfe eines Stufenschemas die Qualität des Meibums wie folgt ein:

In Stufe 1 zeigt sich eine klare Flüssigkeit bei der Expression der Meibomdrüsen. In Stufe 2 ist das Meibum trübe und milchig, und in Stufe 3 erscheint es milchig verdickt. In Stufe 4 ist das exprimierte Meibomsekret zahnpastartig verdickt oder nicht mehr exprimierbar. [166]

Ein Sekretstau in den Drüsen zeigt sich durch Absonderung von verdicktem, trübem Meibum beim Auspressen der Meibomdrüsen. Bei Patienten mit Meibomdrüsenstau kann eine Ansammlung von wachsartigem Sekret, das kappenartig die Meibomschen Drüsen verschließt, beobachtet werden. Im Tränenmeniskus findet

sich häufig ein schaumiges Sekret, der sogenannte Meibom-Schaum, welcher durch eine Mizellenbildung der freien Fettsäuren entsteht [165, 167].

1.8. Therapie des Trockenen Auges

Ein Aufklärungsgespräch bezüglich der Chronizität der Erkrankung, sowie der Notwendigkeit einer Langzeittherapie und deren langsamer Wirkungseintritt ist zu Beginn der Behandlung notwendig. Die Therapie soll mittels eines Stufenkonzeptes, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, erfolgen. Eine Berücksichtigung der ursächlichen Pathomechanismen spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Auswahl der Therapie. In der folgenden Tabelle wird die Stufentherapie, die vom Dry Eye Workshop 2017 sowie von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und dem Berufsverband der Augenärzte (BVA) empfohlen wurde, dargestellt [168]. Die Therapien können kombiniert und je nach Ätiologie und Pathogenese angepasst werden.

Empfehlungen für das Management und die Behandlung der KCS in Stufen

Schritt 1:

- Schulung bezüglich der Erkrankung, deren Management, deren Behandlung und Prognose
- Modifikation der lokalen Umgebung
- Ausbildung bezüglich potentieller Ernährungsmodifikationen (einschließlich orale Supplementierung von essenziellen Fettsäuren)
- Identifikation und potentielle Modifikation/Elimination von systemischen und topischen Medikamenten, die eine KCS auslösen können
- Tränenersatzmittel verschiedener Form (wenn MGD vorliegt, lipidhaltige Tränenersatzmittel in Erwägung ziehen)
- Lidhygiene und warme Kompressen verschiedener Form

Schritt 2:

Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:

- Tränenersatzmittel ohne Konservierungsstoffe, um eine Konservierungsmittel-induzierte Toxizität zu vermeiden
- Teebaumöl-Behandlung gegen Demodex (falls vorliegend)
- Erhaltung der vorhandenen Tränenflüssigkeit
 - Okklusion des Tränenpunktes
 - Feuchtkammerbrillen
 - Übernacht-Behandlungen (wie Salben oder Feuchtkammerprodukte)
- In der Praxis physikalisches Wärmen und Ausdrücken der Meibom-Drüsen (einschließlich geräteunterstützter Therapien wie z. B. Lip-iFlow)
- In der Praxis intensive Impulslichttherapie für MGD
- Rezeptpflichtige Medikamente für das KCS-Management
- Topische Antibiotika oder Kombination von Antibiotika/Steroiden, die auf die Lidränder aufgetragen werden, gegen anteriore Blepharitis (falls vorhanden)
 - Topische Kortikosteroide (über einen begrenzten Zeitraum)
 - Topische Sekretagoga
 - Topische nicht-Glukokortikoid-Immunmodulatoren (z. B. Cyclosporin)
 - Topische LFA-1-Antagonisten (z. B. Lifitegrast)
 - Orale Makrolid- oder Tetrazyklinantibiotika

Schritt 3:

Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:

- Orale Sekretagoga
- Autologe/allogene Serum-Augentropfen
- Therapeutische Kontaktlinsen-Optionen
 - Weiche Verbandkontaktlinsen
 - Formstabile Sklerallinsen

Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:

- Topische Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum
 - Amnionmembrangrafts
 - Chirurgische Okklusion des Tränenpunktes
 - Andere chirurgische Ansätze (z. B. Tarsorrhaphie, Speicheldrüsentransplantation)
-

MGD – Meibom-Drüsen-Dysfunktion; KCS – Keratoconjunctivitis sicca.

^a Es wird anerkannt, dass potentielle Variationen innerhalb des Krankheitsspektrums zwischen den Patienten bestehen, und die oben genannten Management-Optionen sollten nicht als ausschließlich angesehen werden. Die Schwere und die Ätiologie des KCS-Status geben die Palette und die Zahl der Managementoptionen vor, die aus einem oder mehr Schritten ausgewählt werden.

^b Innerhalb eines Schrittes des KCS-Status können in jeder Kategorie eine oder mehrere gleichzeitige Optionen in Erwägung gezogen werden. Die Optionen in einer Kategorie sind nicht nach ihrer Bedeutung geordnet und können gleichwertig sein.

^c Es ist zu beachten, dass die verfügbare Evidenz, die die verschiedenen Managementmöglichkeiten unterstützt, unterschiedlich ist und für neuere Managementoptionen zwangsläufig geringer sein wird. Somit sollte jede Behandlungsmöglichkeit gemäß dem Evidenzgrad in Betracht gezogen werden, der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns verfügbar ist.

^d Die Anwendung von verschreibungspflichtigen Medikamenten muss im Kontext des Erscheinungsbildes des individuellen Patienten und des relativen Evidenzgrades erfolgen, der die Nutzung bei dieser spezifischen Indikation unterstützt, da diese Wirkstoffgruppe sich hinsichtlich des Wirkmechanismus stark unterscheidet.

Abb. 8: Empfehlungen für das Management und die Behandlung des Trockenen Auges in Stufen - [168]

1.8.1. Umweltbedingungen/Ernährung/Medikamente

1.8.1.1. Verbesserung der Umgebungsverhältnisse

Die okuläre Oberfläche ist eine der am meisten exponierten Mukosaoberflächen im menschlichen Körper. Die Exposition mit Wind, einer niedrigen Luftfeuchtigkeit, Schadstoffen wie z.B. Tabakrauch, aber auch extreme Temperaturveränderungen führen zu einer Instabilität des Tränenfilms und damit verbundenen extrinsischen Evaporation [169]. Die oben beschriebenen Umgebungsfaktoren können zu einer Entwicklung aber auch zur Symptomverschlechterung des Trockenen Auges führen [170-172].

Im Rahmen von verschiedenen Studien wurde beobachtet, dass die Wirkung therapeutischer Maßnahmen durch den Einfluss von negativen Umgebungsfaktoren verringert werden kann. Diese Effektivitätsminderung kann sowohl bezüglich der Wirksamkeit von Tränenersatzmitteln als auch im Rahmen von einer topischen antiinflammatorischen Therapie beobachtet werden [173]. Aus diesen Gründen ist es wichtig eventuelle Störfaktoren aus der Umwelt, wie z.B. Rauch oder Klimaanlage Luft zu vermeiden.

Beim Lesen und bei der Computerarbeit ist die Lidschlagfrequenz signifikant auf 5,3 +/- 4,5 Lidschläge/Minute reduziert, was eine Verdunstung der Tränenflüssigkeit begünstigt. Durch Pausen, bewusste Lidschläge und eine vermehrte Applikation von Tränenersatzmittel während der Computerarbeit können Betroffene dem entgegen wirken. [161, 162].

1.8.1.2. Ernährungsmaßnahmen

1.8.1.2.1. Körperhydratation

Die Ganzkörperhydratation spielt eine potenziell wichtige Rolle in der Regulation des Tränenfilms. Die Osmolarität des Tränenfilms nimmt mit einer moderaten Ganzkörperdehydratation während körperlicher Anstrengung, wie beispielsweise Sport, zu. Dieser Effekt kann mit mittels einer gezielten Flüssigkeitszufuhr jedoch leicht beeinflusst werden [42, 174]. Auch Walsh et al. konnten in Ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Trockenen Auges und einer erhöhten Plasmaosmolarität beobachten. Dieses Phänomen spricht für einen Einfluss des Hydrationsstatus auf die Entstehung und/oder Verschlechterung eines Trockenen Auges [175].

1.8.1.2.2. Andere Ernährungsmaßnahmen

Ein weiterer wichtiger Mechanismus in der Pathologie des Trockenen Auges ist oxidativer Stress und die damit verbundene Zellschädigung [176]. In einer randomisierten, Placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die orale Verabreichung antioxidativer Nahrungsergänzungsmittel bei Patienten mit einem mittelgradigen Trockenen Auge zu einer Verbesserung der Tränenfilmstabilität und der konjunktivalen Becherzellendichte kam. Die in dieser Studie verwendeten Nahrungsergänzungsmittel beinhalteten Zink, Beta-Carotine und Vitamine E, C, B, D und B6 [177].

1.8.3. Essentielle Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren (EF) sind bedeutsam beim Ablauf von metabolischen Stoffwechselprozessen [178]. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage EF selbst herzustellen. Aus diesem Grund müssen diese zusammen mit der Nahrung aufgenommen werden. Zwei essentielle Fettsäuren, die eine Schlüsselrolle im menschlichen Metabolismus spielen, sind 18-carbon omega-3 (u-3) und omega-6 (u-6). Omega-3-Fettsäuren vervollständigen Enzyme, die den Stoffwechsel der Eicosanoide regulieren und damit auch die systemische Inflammation modulieren. Eicosanoide, die von den Omega-6-Fettsäuren und dem Ascorbinsäureaufbauweg hergeleitet sind, spielen eine proinflammatorische Rolle. Zu ihnen gehören Prostaglandin-E2, Thromboxan-A2 und Leukotrin-B4. [179] Außerdem besitzen die Omega-3 EF ein breites antiinflammatorisches Spektrum, in dem sie die Produktion von entzündlichen Zytokinen (wie Interleukin-1, -2, sowie Tumornekrose Faktor Alpha) inhibieren [180] [181-183]. Die Proliferation von T-Lymphozyten kann durch Omega-3 EF ebenso gehemmt werden [184, 185]. In klinischen Studien zeigte sich, dass die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit EF eine positive Auswirkung auf die Break-up-Time, die Oberflächenanfärbung- und Entzündung sowie auf die Tränenproduktion im Schirmer Test haben kann [186]. In der großen randomisierten Studie zur Evaluierung von oralen Omega-Fettsäuren in der Therapie des Trockenen Auges (DREAM Studie) von Asbell et al. wurde allerdings gezeigt, dass die Gabe von Omega-Fettsäuren in der Therapie des Trockenen Auges lediglich gleichwertig der Einnahme von Olivenöl ist [187].

1.8.2. Tränenersatzmittel und autologe Serumaugentropfen

1.8.2.1. Tränenersatz

Tränenersatz in Form von Tropfen- und/oder Gelapplikation stellt die Basistherapie bei allen Formen des trockenen Auges dar. Obwohl Tränenersatzmittel als Standard gelten, gibt es keine großen, randomisierten kontrollierten klinischen Studien, die das vielfältige Angebot an künstlichen Tränen weiter evaluieren. So basiert die Zulassung der meist als CE-Produkte vermarkteten Tränenersatzprodukte meist nicht auf einer nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit [36]. Kleine randomisierte Studien zeigen jedoch, dass mittels Tränenersatzmitteln die Tränenfilmstabilität erhöht, der Oberflächenstress verringert, die Kontrastsensitivität und optische Qualität der Oberfläche verbessert sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöht werden können [188-193]. In der klinischen Praxis steht eine Vielzahl von Präparaten, basierend auf Polyvinylalkohol, Polyvidon, Hydroxypropyl-Guar, Zellulosederivaten oder Hyaluronsäure zur Verfügung. Je nach Schweregrad des Trockenen Auges werden niedrig-visköse Präparate bei leichten Formen bis hin zu hochviskösen Gelen (Carbomere) und Salben bei schwereren Formen eingesetzt [115]. Prinzipiell ist darauf zu achten, dass bei Oberflächenstörungen ausschließlich Produkte ohne epitheltoxische Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid verwendet werden [194].

1.8.2.2. Autologe Serumaugentropfen

Eine weitere therapeutische Option für die Behandlung des schweren Trockenen Auges sind autologe Serumaugentropfen. Sie werden nach DEWS II in Stufe 3 der Behandlung empfohlen. Aufgrund des ähnlichen Aufbaus der Serumaugentropfen

zur eigenen Tränenflüssigkeit (im Sinne von pH, Vitaminen, Fibronectin, epithelialen Wachstumsfaktoren usw.) wird die epitheliale Wundheilung unterstützt und verbessert. [195-198] In klinischen Studien haben Serumaugentropfen eine Verbesserung der Symptome des Trockenen Auges bei 60% der Patienten mit einem therapierefraktären Befund innerhalb von 10 Tagen bewirkt. Nach 2 Monaten lag ein Effekt bei 79% der untersuchten Studienteilnehmern vor. [199]

Studien beschrieben eine unterschiedliche Wirksamkeit von Serum-Augentropfen bei trockenen Augen, die gegenüber einer konventionellen Behandlung refraktär sind. Dies kann teilweise auf Abweichungen im Herstellungsprotokoll von Serum-Augentropfen zurückgeführt werden. Derzeit können zudem aus medicolegalen Gründen Serum-Augentropfen nur nach Erteilung einer Herstellungserlaubnis über Blutbanken hergestellt werden. Die generelle Verordnung ist daher stark limitiert.

1.8.3. Lidkanten- und Meibomdrüsenorientierte Therapie

Der Schmelzpunkt der Meibomlipide liegt bei 28–32°C. Bei Meibomdrüsendysfunktion ist dieser Schmelzpunkt auf 35° erhöht [200]. Die freigesetzte Lipidmenge ist abhängig von der Lidtemperatur. Die Lidkantenpflege ist die Basistherapie der Meibomdrüsendysfunktion und ist Teil der Stufe 1 des Behandlungsschemas für das Trockene Auge [201]. Heiße Kompressen, Wärmemasken/-brillen, Infrarotstrahler sowie Lidmassage wurden in Evidenzgrad-II/III klinischen Studien untersucht.

1.8.3.1. Lidrandhygiene

Am Anfang der Durchführung der Lidrandhygiene sollten zunächst heiße Kompressen auf das Augenlid gelegt werden. Hierdurch kommt es zu einer Erwärmung und Verflüssigung des in den Meibomdrüsen befindlichen obstruktiven Materials. Mittels der Lidrandmassage kann dieses Material aus den Drüsengängen massiert und entfernt werden, was zu einer Verbesserung der Lidkantenmorphologie, der BUT, sowie der Lipidschicht führt [202-205]. In der Studie von Korb DR et al. wurde die Effektivität der Lidmassage in Kombination mit warmen Kompressen untersucht [206]. Die Anzahl von den exprimierbaren Meibomdrüsen, Lipidschichtdicke sowie die subjektiven Beschwerden zeigten eine signifikante Verbesserung nach einer 6-monatigen Therapie [206].

Laut Blackie et al. sollte die Temperatur des Tuches auf dem Augenlid 45 Grad betragen und für mindestens 5 Minuten belassen werden [207].

1.8.3.2. Mikroblepharoxfoliation der Lidränder

Die Mikroblepharoxfoliation der Lidränder dient der professionellen Lidreinigung durch den Augenarzt. Durch einen rotierenden Schaumstoffapplikator und Lidreinigungsgel wird eine Tiefenreinigung der Lider mit Entfernung von Verkrustungen, Schuppen, Microbiota und Demodex-Milben erreicht. In der Studie von Byeon et al. zeigte sich eine Verbesserung der Symptome des Trockenen Auges bei Patienten mit MDD. Die Break-up-Time sowie die Dicke der Lipidschicht zeigten eine signifikante Verbesserung nach Mikroblepharoxfoliation der Lidränder [208].

1.8.3.3. Thermale Pulsationstherapie

Bei der automatisierten Thermopulsationsbehandlung erfolgt eine maschinelle Erwärmung der Lider und simultane Massage und Expression der Meibomdrüsen. Die Behandlung wird durch einen Arzt unter Lokalanästhesie der Augenoberfläche durchgeführt. Einweg-Aktivatoren werden eingesetzt und jedes Augenlid wird 12 Minuten lang mit Wärme und Druck behandelt. [209]. Eine prospektive klinische Studie von Blackie A et al. zeigte, dass bereits eine einmalige Therapie die Meibomdrüsenfunktion verbessert und die Zeichen des Trockenen Auges vermindert. Diese Verbesserung hielt bis zu 12 Monaten an [210].

Finis et al. zeigten, dass eine thermale Pulsationstherapie einen Therapieerfolg entsprechend der Wirkung einer über 3 Monate zweimal täglich durchgeführten Lidrandhygiene aufweist [211].

1.8.3.4. Lokale antibakterielle Therapie auf den Lidkanten

Durch die topische kurzzeitige Applikation von antibiotischen Tropfen/Salben (wie z.B. Fusidinsäure) zusätzlich zur Lidrandhygiene kann der antibakterielle Effekt verstärkt werden [212]. Eine lokale Therapie mit Azithromycin hat ebenso eine große Bedeutung in der Therapie des Trockenen Auges. Azithromycin wirkt nicht nur antibiotisch, sondern auch antientzündlich. In der Studie von Liu et al. wurde gezeigt, dass Azithromycin zudem eine direkte Wirkung auf die Epithelzellen der Meibomdrüsen besitzt. In in-vitro-Experimenten stimulierte das Antibiotikum die Differenzierung der Drüsenzellen und steigerte die Bildung des fettigen Sekrets [213]. In der Studie von Haque et al. zeigte sich eine Verbesserung der Symptome, sowie der klinischen Zeichen des Trockenen Auges unter der topischen Therapie mit Azithromycin 1% [214].

1.8.4. Antiinflammatorische Therapie

Die Entzündungsreaktion spielt in der Pathogenese des Trockenen Auges eine wesentliche Rolle. Daher werden antientzündliche Therapieansätze zunehmend bedeutsam. Austrocknungsstress kann eine Schädigung der Augenoberfläche sowie eine Immunantwort induzieren. Durch die oben beschriebenen inflammatorischen Kaskaden kommt es beim Trockenen Auge zu einer weiteren Schädigung der Augenoberfläche und somit zur Induktion eines entzündlichen Teufelskreises. Eine Neuroinflammation mit Alterationen der neurobiologischen Eigenschaften der Augenoberfläche spielt eine zusätzliche Rolle in der Pathogenese des Trockenen Auges. [44]

1.8.4.1. Topische Kortikosteroide

Multiple topische Kortisonpräparate wurden zur Modulation der Inflammation der okulären Oberfläche in verschiedenen Studien untersucht. Viele dieser Studien zeigen einen klinisch positiven Effekt einer kurzfristigen Applikation von topischen Kortikosteroiden in der Therapie des Trockenen Auges [3, 215-224]. Eine Langzeitherapie mit topischen Kortikosteroiden ist aufgrund der bekannten Nebenwirkungen obsolet. Die häufigsten Komplikationen sind eine okuläre Hypertension, ein Glaukom, opportunistische Infektionen und Linsentrübungen [3]. Daher sind Kortison-sparende Immunmodulatoren in der Therapie des Trockenen Auges von großer Bedeutung.

1.8.4.2. Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein Fungiderivat, das eine hemmende Wirkung auf die Expression und Aktivierung von Interleukin-2 der Lymphozyten besitzt [225]. Es handelt sich um einen Calcineurin-Inhibitor und Modulator der T-Zellen. Wegen seines lipophilen Charakters kann das Präparat die Membran der T-Zellen leicht überwinden. Durch eine Transduktion von Tumornekrosefaktor-Antigen sowie eine Inhibition von Calcineurin kommt es zu einer Reduktion von Interleukin-2, was wiederum zu einer Abnahme von anderen Zytokinen, wie Interleukin-3 und -4 sowie Tumornekrosefaktor, führt. Durch eine topische Anwendung von Ciclosporin A wird somit die Immunantwort an der Augenoberfläche moduliert [225]

Ciclosporin A besitzt zudem einen anti-apoptischen Effekt auf die Epithelzellen der Konjunktiva [226]. In einer Studie von Tsubota et al. zeigte sich durch den

antientzündliche Effekt von Ciclosporin A auch eine positive Auswirkung auf die Funktion der Tränendrüsen [227]. Ein weiterer positiver Effekt von topischem Ciclosporin A ist die Regeneration und Erhöhung der konjunktivalen Becherzellendichte.[228, 229].

Seit Juli 2015 ist eine kationische, 0,1%-ige Ciclosporin A (CSA) Öl-in Wasser-Emulsion (Ikervis®) zur Therapie der „schweren Keratitis“ bei therapierefraktärem Trockenen Auge des Erwachsenen in Europa zugelassen. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte man Ciclosporin A Augentropfen nur off-label in speziellen Apotheken anmischen lassen. Diese Präparate waren zumeist sehr schlecht verträglich und führten häufig zum Therapieabbruch.

1.8.4.3. Tetracycline

Tetracycline sind bakteriostatische Antibiotika mit antiinflammatorischer Wirkung. Sie hemmen die Synthese und Aktivität von Matrixmetalloproteinasen, Interleukin-1-(IL-1-) und Tumor-Nekrose-Faktor-Produktion und die B-Zell-Aktivierung. [230, 231] Tetracycline sind Antibiotika, deren Wirkung mit der Inhibition der Proteinbiosynthese durch Hemmung der Bindung von Aminoacyl-tRNS an den mRNS-Ribosomkomplex zusammenhängt. Tetracyclinanaloga wurden in kontrollierten Studien erfolgreich bei Meibomdrüsendifunktion und Rosazea eingesetzt. [232, 233] Eine Hypothese für die Wirkung von Tetracyclinen auf die Meibomdrüsen ist, dass eine Abnahme der bakterienproduzierenden lipolytischen Exoenzyme sowie eine Hemmung der Produktion von Lipase besteht.

Zandian et al. zeigten, dass topisches Azithromycin und orales Doxycyclin eine gleichwertige Wirkung und einen ähnlichen Erfolg in der Therapie von MDD haben [234].

1.8.5. Tränenpunktokklusion mittels Punctum Plugs

Das Ziel einer Tränenpunktokklusion ist die Retention von Tränenflüssigkeit auf der okulären Oberfläche durch eine Blockierung der natürlichen Abflussgänge, der puncta lacrimalia. Besonders bei Trockenem Auge nach Hornhaut-refraktivem Eingriff und/oder einem Schirmertest von unter 5 mm/5 Minuten (im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie z.B. beim Sjögren Syndrom) kann eine Okklusion der Tränenpünktchen sinnvoll sein [235-240]. Zur Okklusion der Tränenpünktchen werden sogenannte Tränenstöpsel („Punctum Plugs“) aus Silikon verwendet. Diese werden an der Spaltlampe in das Tränenpünktchen eingesetzt. Die häufigste Komplikation, die hierbei auftreten kann, ist eine Extrusion des Punctum Plugs im Verlauf. Dies tritt in bis zu 60% der Fälle auf [241-243]. Infektionen im ableitenden Tränensystem, die Entstehung eines pyogenen Granuloms im Bereich des punctum lacrimale oder eine Migration des Stöpsels in den Canaliculus wurden ebenfalls als seltene Komplikation berichtet. [244-246].

1.8.6. Weitere Therapieoptionen für MDD – Intensive Pulsed Light (IPL-) Therapie

IPL wird schon seit vielen Jahren in der Dermatologie bei der Behandlung von Rosazea, einer Form von Akne vulgaris sowie bei Sonnenschäden der Haut eingesetzt [247].

IPL-Geräte verwenden Impulse von polychromatischem Licht mit einer Wellenlänge von 515 bis 1200 nm und hoher Strahlenintensität. Hierdurch kommt es zu einer Koagulation kleiner Gefäße durch Thrombusbildung und daraus resultierend

zu einer verminderten Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen. Weiterhin ermöglicht die IPL-Behandlung einen besseren Abfluss des Meibomsekrets (247). Klinisch können Tränenfilmaufreisszeit, Oberflächenanfärbung, Lidrandmorphologie sowie subjektive Beschwerden durch die Behandlung mit IPL signifikant verbessert werden. IPL ist daher eine wirksame und sichere Therapiemöglichkeit für Patienten mit MDD, die als unterstützende Behandlungsoption eingesetzt werden kann. [248]

2. Fragestellung und Zielsetzung

Ciclosporin A 0,1% ist ein seit 2015 zugelassenes Medikament zur Behandlung des therapierefraktären Trockenen Auges. Zu Beginn unserer Arbeit existierten keine „Real-World-Daten“ und keine Daten zur Parallelbehandlung (sogenanntes „Bridging“) von Ciclosporin A 0,1% Augentropfen mit topischen Kortikosteroiden. Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Erhebung von ersten Real-World-Daten im klinischen Alltag, sowie die Evaluierung des Einflusses eines „Bridgings“ mit Kortikosteroid-Augentropfen. Unsere Untersuchungsergebnisse wurden mit den Daten aus der Zulassungsstudie verglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeiner Untersuchungsablauf

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde der Patient umfassend über die Erfassung der klinischen Daten im Rahmen einer Studie, die Standarduntersuchungen und

die medikamentösen Therapiemöglichkeiten (inklusive Tränenersatz und antiinflammatorische Therapie mit topischen Kortikosteroiden bzw. Ciclosporin A 0,1% aufgeklärt. Einschlusskriterien für unsere Studie waren das Vorliegen eines schweren Trockenen Auges mit Keratopathie oder ein therapierefraktäres Trockenes Auge. Wurden diese erfüllt, erfolgte zunächst die Erhebung des bestkorrigierten Visus (BCVA). Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Anamnese bezüglich subjektiver Beschwerden, der Krankheitsgeschichte, Vorerkrankungen sowie eingenommener Medikamente. Danach wurde eine allgemeine Untersuchung des Vorderabschnitts an der Spaltlampe, eine Bestimmung der Break-up-Time und eine korneale Färbung mittels Fluoreszeins durchgeführt. Handelte es sich um die Erstvorstellung des Patienten, wurde zudem ein Schirmer-Test veranlasst. Mittels der Spaltlampe wurden Kornea, Iris, Vorderkammer und die Augenlider beurteilt. Die Patienten erhielten zudem vor Beginn der Untersuchung den OSDI- und SPEED-Fragebogen (siehe Erläuterung unten). Diese wurden zu Beginn jedes Untersuchungstermins selbstständig vom Patienten ausgefüllt.

3.2. Erhebung der subjektiven Beschwerden

Laut Bericht des Tear Film Ocular Surface Dry Eye Workshops II (TFOS DEWSII) präsentiert sich das Trockene Auge mit typischen klinischen Zeichen und Symptomen, die aufgrund der beschriebenen Oberflächenstörung auftreten [162]. Ein wichtiger Bestandteil unserer Studie war das Beantworten der Fragen des OSDI-Fragebogens (Ocular Surface Disease Index, siehe Anhang 1) und des SPEED-Bogens, um eine standardisierte Bewertung und Dokumentation der subjektiven Beschwerden durchführen zu können.

3.2.1. Ocular Surface Disease Index Fragebogen (OSDI – Fragebogen)

Der OSDI-Fragebogen ist einer der am häufigsten verwendeten und etabliertesten Fragebögen in klinischen Studien des Trockenen Auges. Er besteht aus zwölf Fragen und soll den Schweregrad des Trockenen Auges beurteilen. Sechs der 12 Fragen dienen zur Bewertung einer visuellen Dysfunktion (schlechte oder verschwommene Sicht, Probleme beim Lesen, beim Autofahren in der Nacht, beim Fernsehen oder bei der Bildschirmarbeit). Drei der Fragen dienen zur Eruiierung von Augensymptomen (Brennen, Fremdkörpergefühl und Photophobie) und weitere drei Fragen dienen der Detektion von Umweltauslösern. Beurteilt wurde der Zeitraum von bis zu einer Woche vor dem Untersuchungstermin. Folgende Antwortmöglichkeiten standen dem Patienten dabei zur Verfügung (die Anzahl der dafür vergebenen Punkte steht in eckigen Klammern dahinter): Nie [0], manchmal [1], die Hälfte der Zeit [2], die meiste Zeit [3], die ganze Zeit [4].

Ist der Patient beschwerdefrei, liegt also ein Score von 0 Punkten vor, bei ausgeprägter Symptomatik kann maximal ein Score von 4 Punkten pro Frage erreicht werden (Anhang 2).

Nach Erhebung der Punktzahl wird mittels der untenstehenden Formel der endgültige Score berechnet:

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

Insgesamt können beim OSDI-Symptomfragebogen zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden. Je höher der Wert, desto schwerwiegender sind die subjektiven Beschwerden des Patienten. Erreichte der Proband eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 12 Punkten, handelte es sich um einen Normalbefund. Betrug die erreichte Punktzahl zwischen 13 und 22 Punkten, wurde dies als mildes Trockenes Auge gewertet. Bei einer Punktzahl zwischen 23 und 32 Punkten lag ein moderates Trockenes Auge und bei einer Punktzahl zwischen 33 und 100 Punkten ein Schweres Trockenes Auge vor.

3.2.2. Standard patient evaluation of eye dryness (SPEED-Fragebogen)

Als zweiter Fragebogen zur Evaluierung von subjektiven Symptomen des Trockenen Auges wurde der SPEED-Symptomfragebogen eingesetzt. Hierbei handelte es sich ebenfalls um eine etablierte Methode in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Trockenen Auges. Der SPEED Fragebogen enthält 8 Fragen, die sich nicht nur mit der Häufigkeit der Beschwerden, sondern auch mit deren Schweregrad beschäftigen. Die abgefragten Beschwerden sind Trockenheit, Sandkorngefühl, Augenschmerzen, Irritationen, Augenbrennen, tränendes Auge sowie müde Augen. Bei der Bewertung der Häufigkeit der Beschwerden kann der Patient zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen. So konnten die Probanden bezüglich des Auftretens der Symptome zwischen nie (0 Punkte), manchmal (1 Punkt), häufig (2 Punkte) und ständig (3 Punkte) entscheiden.

Bei der Gradierung des Schweregrades der Beschwerden konnten pro Kategorie maximal 4 Punkte erreicht werden. Lagen keine Beschwerden vor, erhielt der Proband 0 Punkte. Wurden die Beschwerden als erträglich aber störend beschrieben, erhielt der Proband einen Punkt. Wurden die Symptome als missbehaglich (irritierend, den Tagesablauf aber nicht beeinflussend) empfunden, wurde dies mit zwei Punkten bewertet. Waren die Beschwerden unangenehm (irritierend mit Beeinflussung des Tagesablaufs), wurden drei Punkte vergeben. Als schwerwiegendste Symptomatik konnte der Patient die Option „unerträglich“ (starke Beeinträchtigung im täglichen Leben) auswählen und damit vier Punkte erreichen. Insgesamt kann beim SPEED-Fragebogen eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 28 Punkten erreicht werden. Der SPEED-Fragebogen ist dem Anhang 1 zu entnehmen.

3.3. Sehschärfe

In dieser Studie wurde sowohl der objektive Visus als auch der bestkorrigierte Visus mit der eigenen Brille bestimmt. Eine subjektive Refraktion erfolgte nur bei Bedarf.

3.4. Fluoreszein-Tränenfilmaufreisszeit

Die Bestimmung der Tränenfilmaufreisszeit (Break-up-Time (BUT)) dient zur Beurteilung der Tränenfilmstabilität. Hierbei wird das Zeitintervall gemessen, das zwischen einem kompletten Lidschluss und dem ersten Aufreißen des Tränenfilms nach Öffnen des Auges liegt.

Meist wird die Break-up-Time mit einem Tropfen unkonserviertem Fluoreszein bestimmt, um den Tränenfilm sichtbar zu machen. Wir verwendeten einen mit Fluoreszein imprägnierten Teststreifen, der mit einem Tropfen 0,9%-iger Kochsalzlösung im Bereich der bulbären Bindehaut appliziert wurde. Der Patient wurde instruiert, nach Applikation des Farbstoffes dreimal zu blinzeln, und dann das Auge offen zu halten. Mit Hilfe der Spaltlampe und vorgeschaltetem blauen Kobaltfilter wurde die Break-up-Time in Sekunden bestimmt.

Die Messung wurde insgesamt jeweils 3-mal durchgeführt und der Mittelwert dieser Messung als Ausgangswert erfasst.

Falls nötig, wurde das Oberlid vorsichtig mit einem Wattestäbchen fixiert, um ein vorzeitiges Blinzeln zu vermeiden.

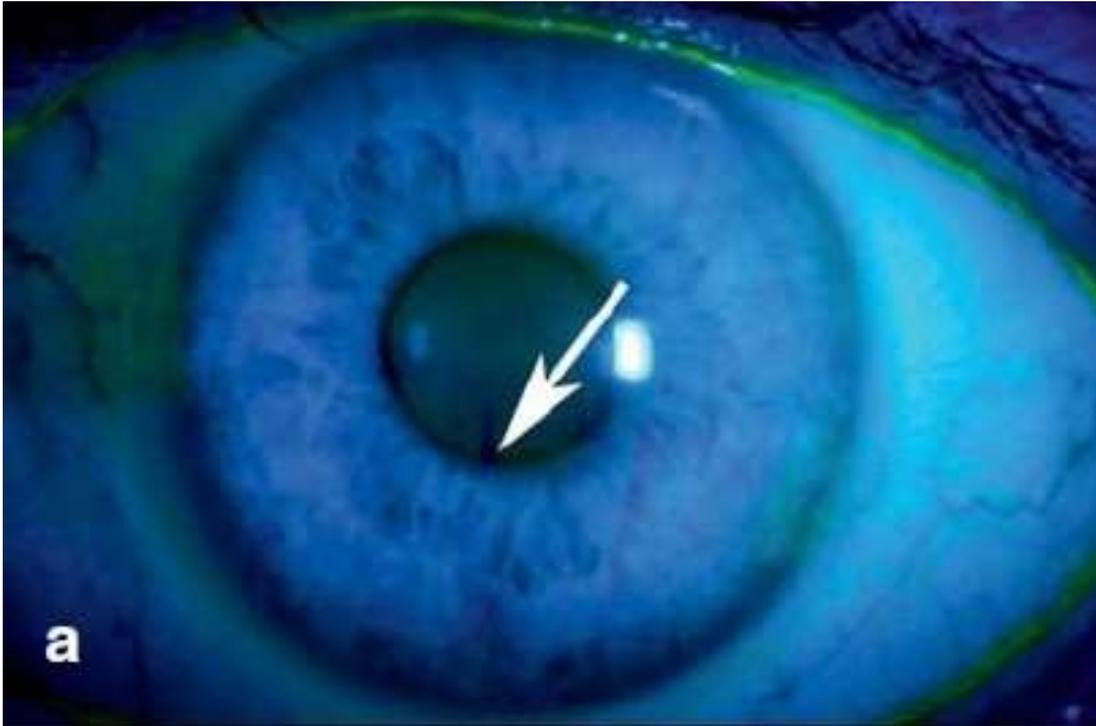


Abb. 9: Tränenfilmaufreisszeit mit Fluoreszein und Kobalt-Blau-Filter zur Bestimmung der Tränenstabilität. Der Pfeil zeigt den Aufriss des Tränenfilms.

Bei der Verwendung von Fluoreszein zur Beurteilung der Tränenfilmaufreisszeit betrug der Normwert 10 Sekunden. Als pathologisch galt jeder Wert unter 10 Sekunden. Bei Werten unter 5 Sekunden lag eine schwere Tränenfilmstörung vor.

3.4. Hornhautanfärbung

Die Anfärbung der Augenoberfläche mit Fluoreszein ist ein Zeichen der Oberflächenschädigung durch das Trockene Auge und spielt eine wesentliche Rolle in der Diagnosestellung und Therapieüberwachung des Trockenen Auges.

Beim Trockenen Auge stellt sich der Oberflächenschaden meist als punktförmige Epithelanfärbung (Keratitis superficialis punctata) dar.

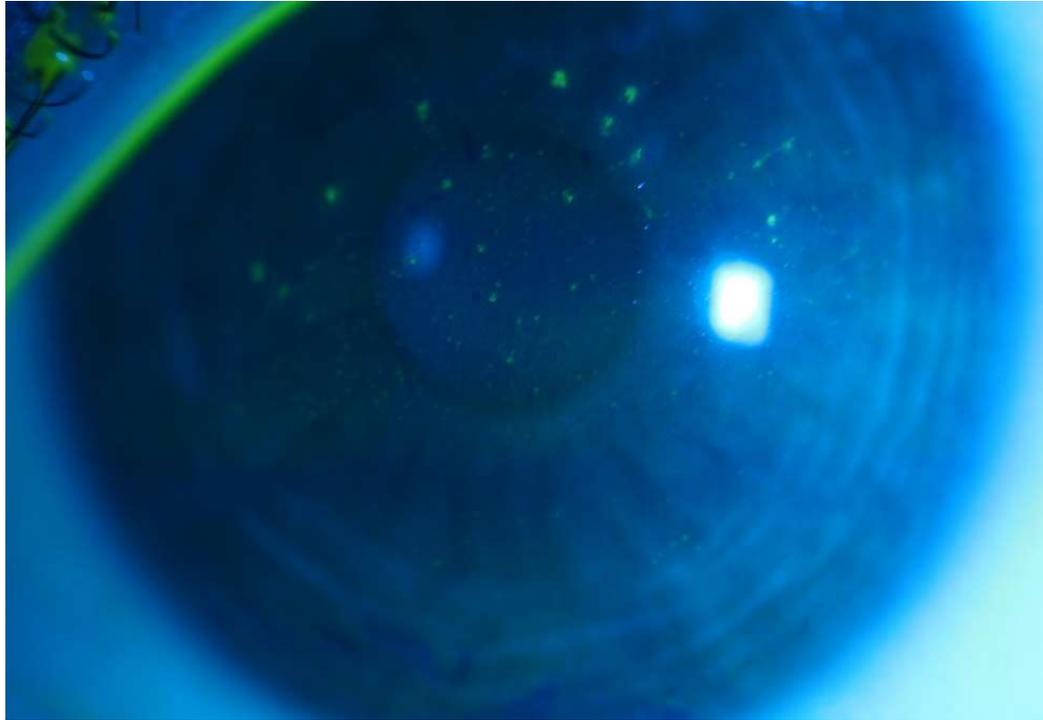


Abb. 10: Hornhautstippung Grad II nach Oxford Grading Scale (Datenbank der Universität München)

Die Anfärbung der Hornhaut mit Fluoreszein wurde parallel zur Anfärbung zur Bestimmung der Tränenfilmaufreisszeit an beiden Augen mittels eines mit 0,9%-iger Kochsalzlösung benetzten Fluoreszeinstreifens durchgeführt. Durch mehrmaliges Blinzeln wurde die Flüssigkeit gleichmäßig auf der Augenoberfläche verteilt. Die Bewertung erfolgte nach dem Oxford Schema (siehe Abb. X). Dieses Schema wurde von Bron et al. entwickelt, um den epithelialen Oberflächenschaden beim Trockenem Auge zu quantifizieren, welches die Epithelläsionen in Grad 0-5 ein-

teilt[249] (Jede Fluoreszeinanfärbung der Hornhaut (≥ 1) wurde von uns als pathologisch im Sinne eines Trockenen Auges gewertet.

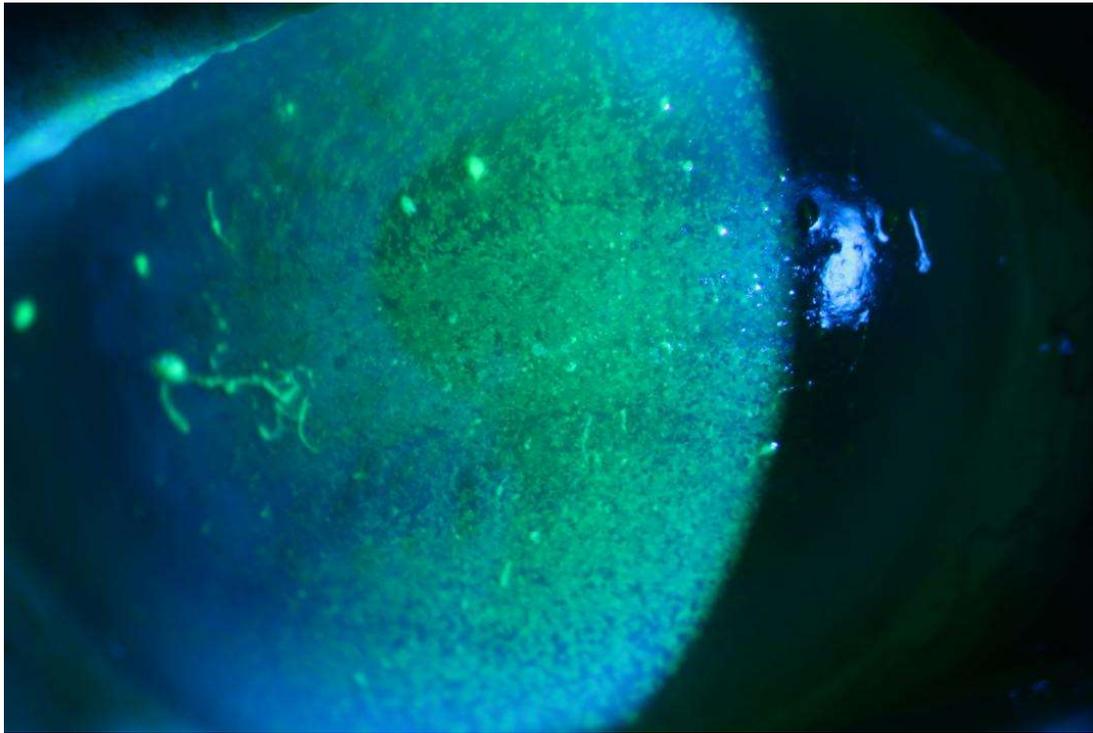


Abb. 11: Hornhautstippung Grad V nach Oxford Grading Scale mit massiver diffuser Fluoreszein-Anfärbung der Hornhautoberfläche und filiformen Läsionen (Datenbank der Universität München)

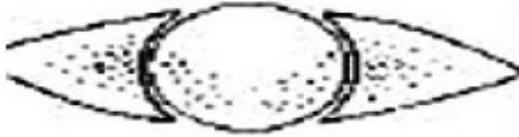
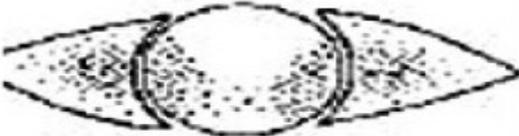
	Grade	Verbal Descriptor
	0	Absent
	I	Minimal
	II	Mild
	III	Moderate
	IV	Marked
	V	Severe

Abb 12: Oxford grading scale [18]

Als Grad 5 wurde das Auftreten einer massiven Hornhautanfärbung oder das Vorhandensein einer filiformen Keratopathie bezeichnet. Bei dieser massiven Form der Oberflächenstörung haften feine Fäden von degenerierten epithelialen Zellen vermischt mit Schleim an der Hornhautoberfläche.

3.5. Schirmertest

Es existieren mehrere Tests, anhand derer das Tränenvolumen bestimmt werden kann. Hierzu zählt unter anderem der Schirmer-Test, der auch in unserer Studie verwendet wurde. Ein standardisierter Lackmuspapierstreifen (35 mm x 5 mm) wurde in das temporale Drittel des Bindehautsacks am Unterlid eingelegt. Hierdurch wird ein Kontakt zur empfindlichen Hornhaut und damit eine falsch hohe Tränensekretion verhindert. Nach 5 Minuten wurde der Teststreifen entfernt und ausgewertet. Es wurde die Länge der Feuchtigkeitslinie in mm gemessen, in der sich der Lackmusstreifen angefärbt hatte. Der Schirmertest wurde zunächst ohne Applikation anästhetischer wirksamer Augentropfen zur Beurteilung der Reizsekretion durchgeführt. Im Anschluss erfolgte der Test mit vorheriger Applikation von Tropfanästhesie (1 Tropfen Conjuncaïn® EDO®), um die basale Tränensekretion zu erfassen.



Abb. 13: Schirmertest zur Messung des Tränenvolumens. Lackmuspapierstreifen im temporalen Drittel der Umschlagfalte des Unterlids

3.6. Lidkantenbeurteilung

Es wurden die Augenlider und Lidränder mit Hilfe der Spaltlampe auf Zeichen einer Blepharitis und/oder Meibomdrüsendysfunktion untersucht. Es erfolgte eine detaillierte Untersuchung der Lidränder bei jeder klinischen Vorstellung. Die Beurteilung des Lidrandes gibt Information über dessen Entzündung oder eine Dysfunktion der Meibomdrüsen, die mit einer assoziierten hyperevaporativen Störung einhergehen. Der Lidrand wurde auf einen möglichen Reizzustand, eine Verdickung, Irregularitäten oder bestehende Teleangiectasien untersucht. Als zweiter Schritt der Untersuchung wurde die Expression des Sekrets auf Druck, und damit die Funktion der Meibomdrüsen beurteilt. Das Sekret kann leicht oder schwer exprimierbar sein. Zuletzt wurde die Qualität des Sekrets beurteilt. Das Sekret kann ölig (Normalbefund), milchig-flüssig, verdickt oder zahnpasteartig sein. Ein Sekretstau in den Drüsen zeigte sich durch Absonderung von trübem und/oder verdicktem Meibum auf Druck. Bei allen untersuchten Patienten konnte Meibomdrüsenstau beobachtet werden.

Zeichen einer Blepharitis/Meibomitis/Meibomdrüsendysfunktion wurden als ein Hinweis auf ein hyperevaporatives Trockenes Auge gewertet.

3.7. Einschlusskriterien

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, erfüllten die Indikationskriterien zur Therapie mit der verschreibungspflichtigen kationischen, 0,1%-igen Ciclosporin A (CSA) Öl-in Wasser-Emulsion (Ikervis®).

Die offizielle Indikation zur Anwendung von Ikervis® lautet: Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen mit trockenen Augen, wenn trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist.

Es bestand kein Off-Label-Use.

Alle eingeschlossenen Patienten wiesen ein Trockenes Auge mit schwerer Oberflächenstörung (Grad II bis V nach Oxford Grading Scale) auf, das entweder therapierefraktär war oder im Verlauf eine Besserung auf eine topische Kortikosteroidtherapie (subjektive und objektive Besserung mit Abnahme der Oberflächenanfärbung) gezeigt hatte. Dadurch erklärt sich, dass auch Patienten mit einer Hornhautanfärbung unter Oxford Grading Score II rekrutiert wurden.

Bei Aufnahme in die Studie wurde eine ausführliche Anamnese (inklusive Allgemeinerkrankungen) sowie eine vollständige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Die Tränenfilmaufreisszeit wurde bestimmt und eine Graduierung der Oberflächenschädigung anhand der Fluoreszeinanfärbung (Oxford Grading Scale) sowie ein Schirmer-Test durchgeführt. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die Indikation zur Therapie mit Ciclosporin A 0,1% erfüllt war. Nach der Erstvorstellung (Baseline) wurden zwei Folgeuntersuchungen im Abstand von jeweils drei Monaten durchgeführt.

Bei jeder Vorstellung vervollständigten die Patienten die subjektiven Beschwerde-Fragebögen (OSDI- und SPEED-Fragenbogen), um die subjektiven Beschwerden im Verlauf analysieren zu können.

3.8. Statistische Auswertung

Es wurden insgesamt 52 Augen von 52 Patienten prospektiv ausgewertet. Es wurde immer nur ein Auge evaluiert, und das Auge ausgewählt, das bei Erstvorstellung die ausgeprägteren klinischen Zeichen aufwies. Waren beide Augen gleich stark betroffen, ging das rechte Auge in die Analyse ein. Für die Auswertung wurden die gesammelten Testergebnisse mit Hilfe des Programms Microsoft Excel erfasst. Die Datenerfassung beinhaltete Probandennummer, Alter, Geschlecht, objektive Untersuchungsergebnisse sowie die in den Fragebögen erreichte Punktzahl der subjektiven Beschwerden. Anschließend erfolgte die statische Auswertung sowohl in Excel als auch mit dem Software Programm SPSS 25. Diese Programme wurden auch zur Erstellung von Tabellen und Boxplots verwendet. Da die erhobenen Daten zu keinem Zeitpunkt normal verteilt waren, erfolgte der Signifikanztest stets anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests.

Ein signifikantes Ergebnis lag vor, wenn der p-Wert kleiner 0,05 war, lag dieser zwischen 0,05 und 0,1 wurde dies als Tendenz beschrieben. Von hochsignifikant sprach man erst, wenn der p-Wert kleiner als 0,001 war.

4. Ergebnisse

4.1. Alter und Geschlecht

Es wurden die Daten von 52 Patienten prospektiv analysiert, von denen sechs männlich (11,5%) und 46 weiblich (88,5%) waren. Die Mehrheit der Patienten war älter als 50 Jahre. Das mittlere Patientenalter betrug 57,61 (+/- 14.57) Jahre. Das Alter des jüngsten Patienten, der in dieser Studie untersucht wurde, betrug 27 Jahre, das des ältesten Patienten 86 Jahre.

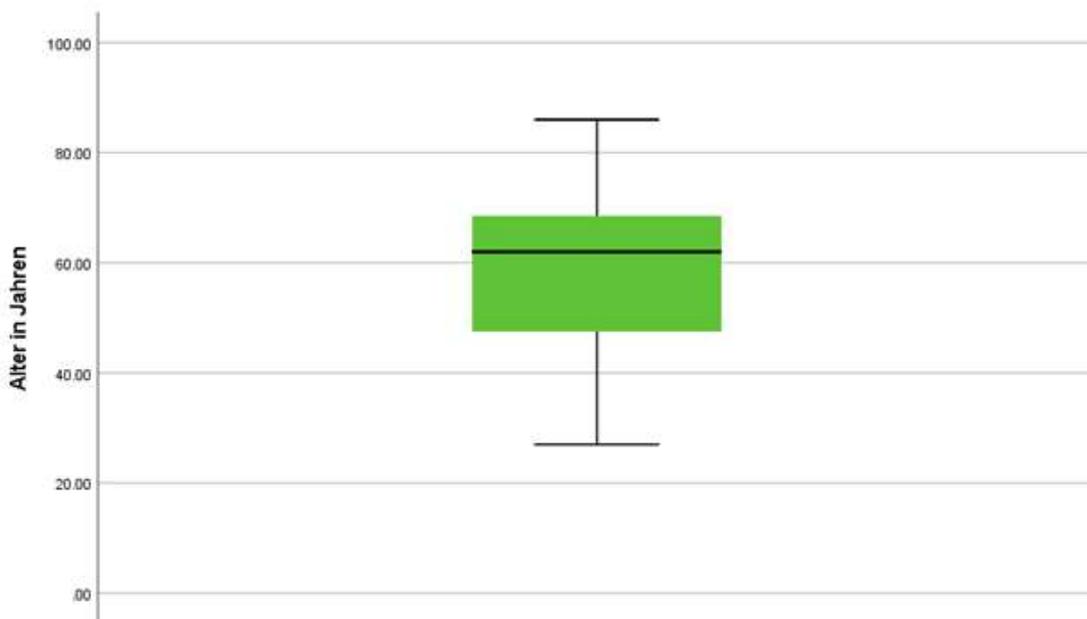


Abb. 14: Alter der Studienpatienten, Darstellung als Box-Plot: Medianes Patientenalter: 57,61 (+/- 14.57) Jahre, Minimum 28 Jahre und Maximum 86 Jahre.

4.2. Anamnese

Von den 52 untersuchten Patienten, wiesen 17 Patienten Nebendiagnosen, die mit einem Trockenen Auge assoziiert sind, auf. 10 Patienten berichteten über einen refraktiven Hornhauteingriff (LASIK = Laser-in-situ-Keratomileusis) in der Vorgeschichte. Bei 2 Patienten lag eine Hypothyreose im Rahmen einer Hashimoto-Erkrankung (1 Patient) bzw. nach Bestrahlung der Schilddrüse (1 Patient) und bei 2 weiteren Patienten eine Fibromyalgie vor. Zudem zeigte sich bei 5 Patienten nebenbefundlich ein primäres Sjörger-Syndrom.

4.3. Die Sehschärfe

Die Sehschärfe wurde in dieser Studie anhand des bestkorrigierten dokumentierten Fernvisus erhoben. Hierbei zeigte sich bei der Baseline-Untersuchung ein Mittelwert von 0,74 (+/- 0,28). Bei der ersten Kontrolluntersuchung lag er im Mittel bei 0,7468 (+/- 0,27), bei der zweiten Kontrolluntersuchung bei 0,7723 (+/-

0,30). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungen (Abb. 15).

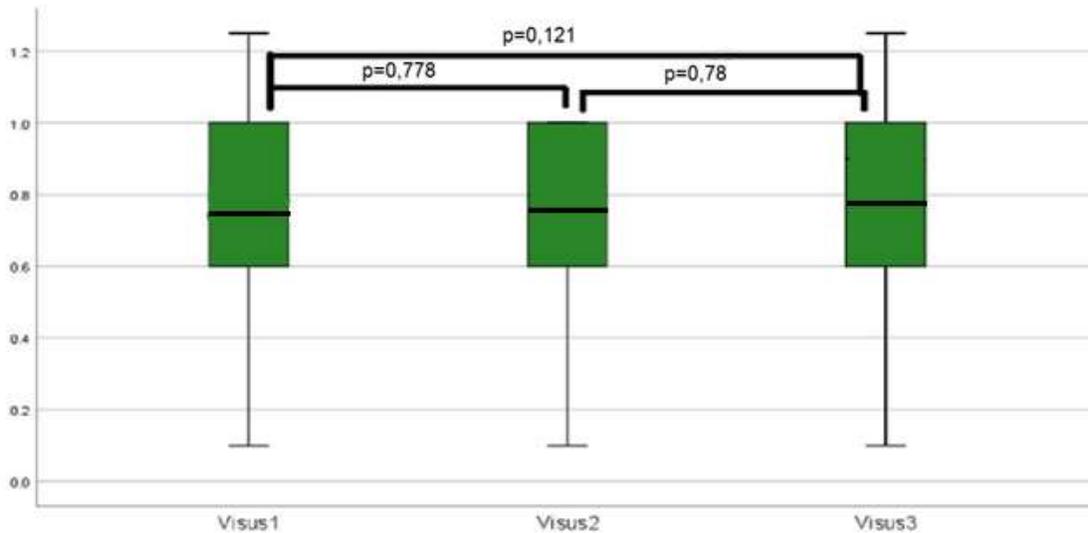


Abb. 15: Visus bei Baseline-Untersuchung (Visus1) sowie bei den Kontrolluntersuchungen nach Monat 3 (Visus2) und nach Monat 6 (Visus 3). Darstellung der Ergebnisse als Box-Plot: die Y-Achse bezeichnet die Sehkraft in dezimalen Visuseinheiten. Bei der ersten Kontrolluntersuchung lag der Visus im Mittel bei 0,7468 (+/- 0,27), bei der zweiten Kontrolluntersuchung bei 0,7723 (+/- 0,30) und bei der dritten Untersuchung bei 0,7801 (+/- 0,29).

4.4. Subjektive Beschwerden

4.4.1. Ocular Surface Disease Index

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) Fragebogen ist, wie bereits erläutert, einer der zwei Fragebögen, die am Anfang der Untersuchung von den Patienten

hinsichtlich der subjektiven Beschwerden ausgefüllt wurde. Hier konnten zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden.

Unsere Patienten wiesen bei der Baseline Untersuchung Werte von 10 bis 93,7 Punkte auf. Der Mittelwert betrug 55,9 (+/- 19,0) Punkte.

Die Ergebnisse der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigten einen mittleren Punktwert von 46,59 (+/- 20,09).

Verglichen mit der Baseline Untersuchung lag hierbei eine statistisch signifikante Verbesserung der Resultate, im Sinne einer Abnahme um 9,31 Punkte, vor ($p < 0,001$).

Der mittlere Punktwert lag bei der sechsmonatigen Kontrolle bei 39,2 (+/- 19,7) Punkten. Es wurden zwischen 4,1 und maximal 87,1 Punkten erreicht.

Vergleicht man die Ergebnisse der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten mit denen der zweiten Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten, zeigt sich eine erneute statistisch signifikante Verbesserung um 6,39 Punkte ($p = 0,002$).

Beim Vergleich der Baseline-Untersuchung mit der zweiten Kontrolluntersuchung ergab sich eine hochsignifikante Abnahme um 16,7 Punkte ($p < 0,001$) (Abb.16).

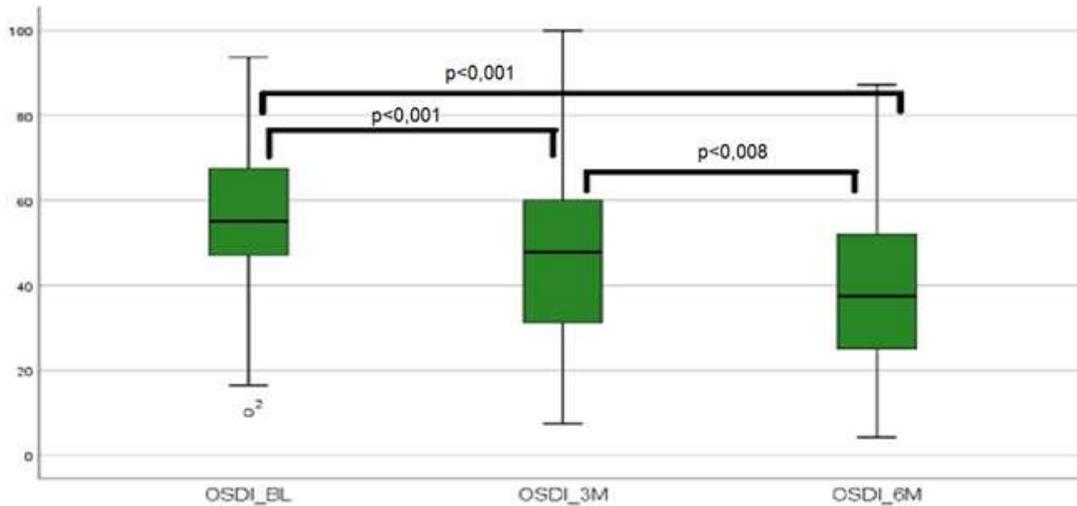


Abb. 16: OSDI-Symptomfragebogen. Darstellung aller drei Untersuchungen als Box-Plot: (Baseline - BL, nach 3 Monaten 3M und nach 6 Monaten – 6M). Die Y-Achse ist die Anzahl der Punkte im OSDI-Fragebogen (je höher, desto ausgeprägter die Symptomatik). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der Symptome zwischen allen Untersuchungszeitpunkten. Baseline Untersuchung: 55,9 (+/- 19,0), 3 Monatsuntersuchung 46,59 (+/- 20,09), 6 Monatsuntersuchung: 39,2 (+/- 19,7).

4.4.2. SPEED Fragebogen

Der zweite Test, der zur Bestimmung der subjektiven Beschwerden in dieser Studie durchgeführt wurde, ist der SPEED-Fragebogen. Hier konnten zwischen 0 und 28 Punkten erreicht werden.

In der Baseline Untersuchung zeigten sich die Ergebnisse des SPEED-Fragebogens wie folgt: Die maximal erreichte Gesamt-Punktzahl betrug 28 Punkte und die minimale Punktzahl lag bei 4 Punkten. Der mittlere Punktwert betrug 20,5 (+/- 5,4) Punkte.

Bei der 3 Monatskontrolle zeigte sich ein Mittelwert von 14,97 (+/- 6,09) Punkten. Es wurden zwischen 4 und maximal 28 Punkte erreicht.

Wenn man die Ergebnisse der ersten Kontrolluntersuchung mit der Baseline-Untersuchung vergleicht, zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung mit einer Abnahme um 5,53 Punkte ($p < 0,01$).

Die Punktzahl der Erhebung nach 6 Monaten zeigte einen Mittelwert von 13,61 (+/- 5,2) Punkten (von 4 bis 24 Punkte). Vergleicht man die Ergebnisse der ersten und zweiten Kontrolluntersuchung zeigte sich bereits eine statistisch signifikante Verbesserung um 1,36 Punkte ($p = 0,028$). Auch beim Vergleich der Ergebnisse der Baseline- mit der zweiten Kontrolluntersuchung, konnte eine statistisch signifikante Verbesserung um 6,89 Punkte ($p < 0,01$) beobachtet werden.

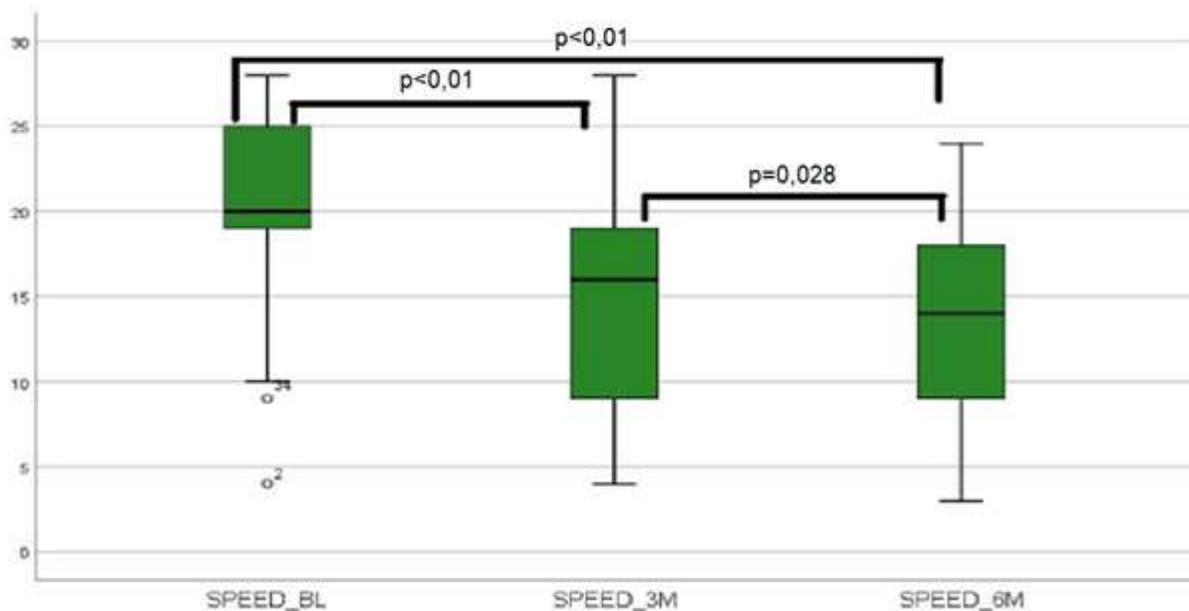


Abb. 17: SPEED-Symptom-Fragebogen. Darstellung aller drei Untersuchungen als Box-Plot: (Baseline - BL, nach 3 Monaten 3M und nach 6 Monaten – 6M). Die Y-Achse ist die Anzahl der Punkte im SPEED-Fragebogen (je höher, desto ausgeprägter die Symptomatik). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Besserung der Symptome zwischen allen Untersuchungszeitpunkten. Baseline Untersuchung: 20,5 (+/- 5,4), 3 Monatsuntersuchung 14,97 (+/- 6,09), 6 Monatsuntersuchung: 13,61 (+/- 5,2).

4.5. Tränenfilmaufreisszeit

Bei der Baseline Untersuchung der Tränenfilmaufreisszeit wurden Werte von 0 Sekunden (Minimum) bis 11 Sekunden (Maximum) erhoben. Die mittlere Tränenfilmaufreisszeit lag bei der Erstuntersuchung bei 3,512 (+/- 2,17) Sekunden.

Bei der ersten Kontrolluntersuchung zeigte sich ein Mittelwert von 3,791 (+/- 2,24) Sekunden. Verglichen mit dem Mittelwert der Baseline Untersuchung zeigte sich hierbei keine statistisch signifikante Veränderung ($p=0,258$).

Die mittlere Tränenfilmaufreisszeit nach 6 Monaten betrug 4,00 (+/- 1,81) Sekunden. Auch hier zeigte sich weder im Vergleich zur Erstkontrolluntersuchung ($p=0,408$) noch im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ($p=0,088$) eine statistisch signifikante Veränderung. Vergleicht man jedoch den Punktwert der Baseline-Untersuchung mit dem erhobenen Wert nach 6 Monaten, zeigte sich eine Verbesserungstendenz im Sinne einer Zunahme der Break-up Time um 0,488 Sekunden ($p=0,088$) (Abb. 20).

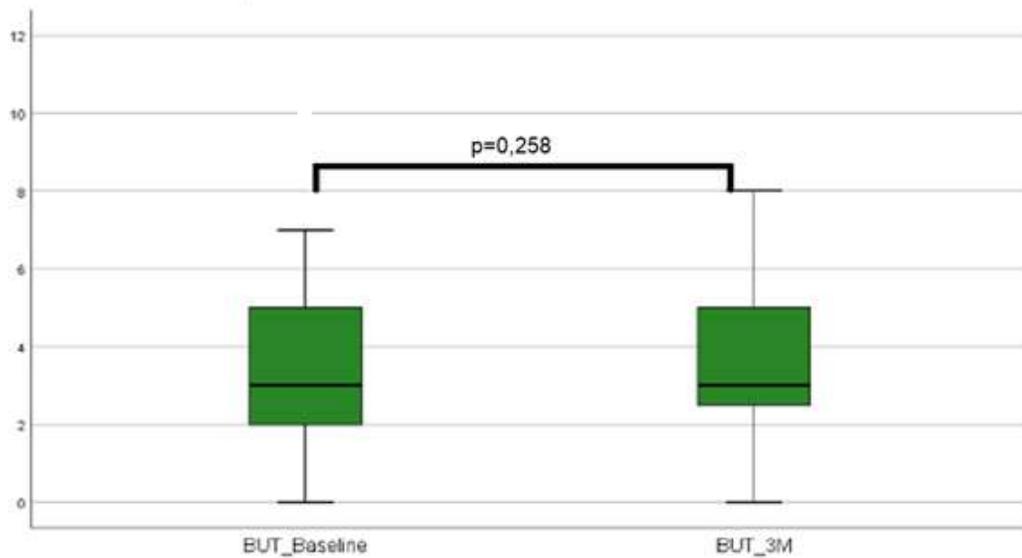


Abb. 18: Tränenfilmaufreisszeit (Break Up Time – BUT) Darstellung der Untersuchungen als Box-Plot bei Baselin-Untersuchung (BUT_Baseline) und nach 3 Monaten (BUT_3M). Die Y-Achse bezeichnet die Sekunden bis zum Aufriss des Tränenfilms. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Mittelwert bei Baseline-Untersuchung 3,512 (+/- 2,17) Sekunden und Mittelwert bei der Kontrolle nach 3 Monaten 3,791 (+/- 2,24) Sekunden.

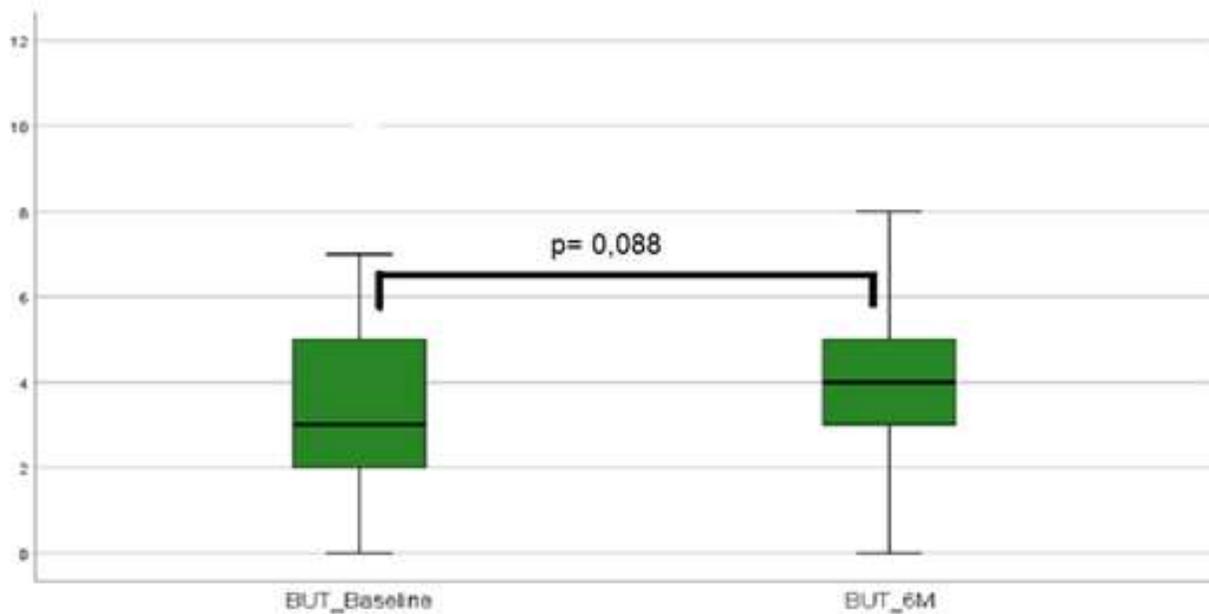


Abb. 19: Der Vergleich zwischen der Tränenfilmauflöszeit (Break Up Time – BUT) in Sekunden bei Baseline-Untersuchung verglichen mit der 6 Monatskontrolle. Darstellung als Box-Plot: Die Y-Achse bezeichnet die Sekunden bis zum Aufriss des Tränenfilms. Es zeigt sich eine Tendenz zur Verbesserung. Der Mittelwert der Baselineuntersuchung liegt bei 3,512 (+/- 2,17) und bei der Kontrolle nach 6 Monaten bei 4,00 (+/- 1,81) Sekunden.

4.6. Oberflächenanfärbung

Die Hornhutanfärbung wurde mit Hilfe der Spaltlampe bei jeder Untersuchung evaluiert und mittels standardisierter Oxford Grading Scale bewertet.

Vergleicht man die Ergebnisse der Baselineuntersuchung mit denen nach 3 Monaten zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Sinne einer Abnahme der Hornhautstippung von 2,16 (+/- 1,32) auf 1,17 (+/- 1,26) ($p < 0,01$).

Nach 6 Monaten lag der Oxford Grading Score im Mittel bei 0,79 (+/- 1,04) und hatte sich damit um 0,39 signifikant weiter verbessert ($p < 0,01$) (Abb. 20).

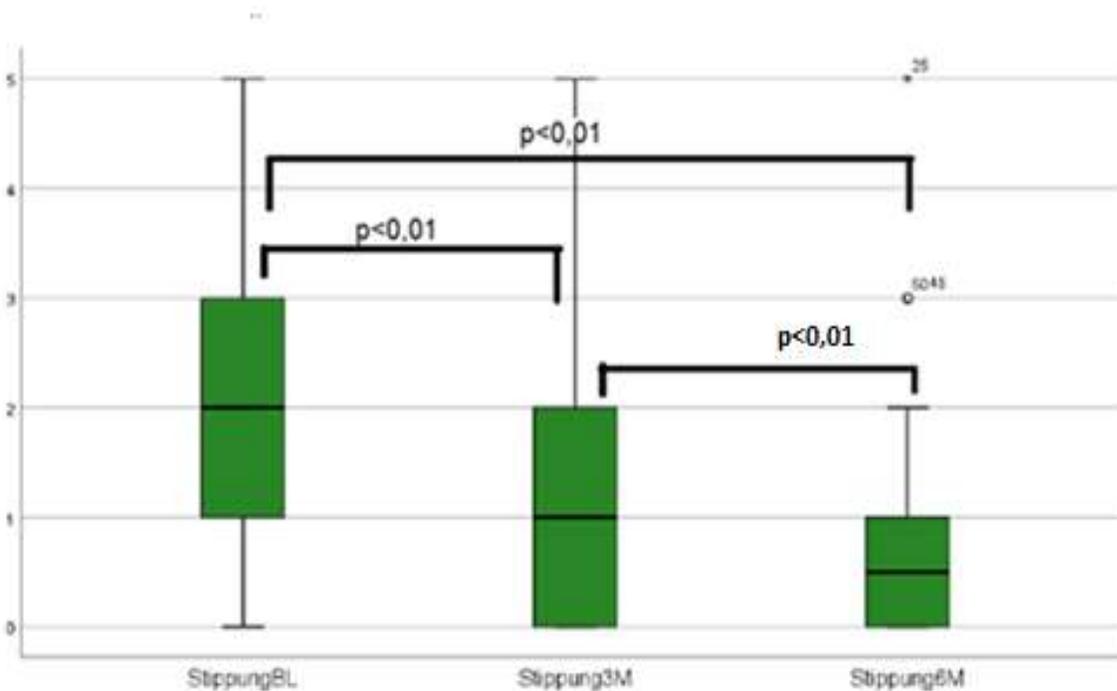


Abb. 20: Hornhautoberflächenanfärbung (Hornhautstippung). Darstellung aller drei Untersuchungen als Box-Plot: Stippung BL bei Baseline-Untersuchung, Stippung3M nach 3 Monaten und Stippung 6M nach 6 Monaten. Die Y-Achse bezeichnet die Punktzahl des Oxford-Grading-Scores zwischen 0 und 5. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme der Oberflächenschädigung zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Baseline Untersuchung: 2,16 (+/- 1,32), 3 Monatsuntersuchung 1,17 (+/- 1,26), 6 Monatsuntersuchung: 0,79 (+/- 1,04).

4.7. Schirmer Test

Bei der Erstvorstellung wurde bei jedem Patienten ein Schirmer Test ohne Applikation von Lokalanästhetika durchgeführt. Lag der Test bei ≥ 5 mm/5 Minuten, wurde ein Schirmertest mit topischer Anästhesie angeschlossen. Der niedrigste Schirmerwert ging in die Beurteilung ein. Dieser diente der Bestimmung der Tränenquantität und somit der Schweregradeinteilung des Trockenen Auges als eines der Einschlusskriterien für diese Studie. Die mittlere Tränenstrecke auf dem Lackmussstreifen betrug $3,44 \pm 2,93$ mm. (Abb. 21). Es wurden keine weiteren Untersuchungen des Schirmertests im Rahmen der Beobachtungsdauer durchgeführt.

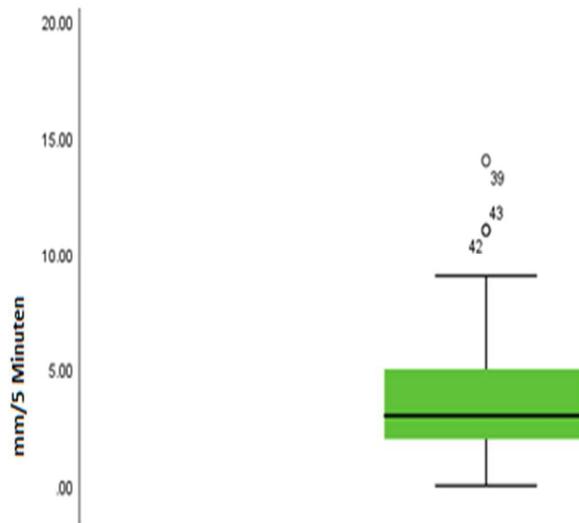


Abb. 21: Darstellung der Ergebnisse des Schirmertests in Millimetern (mm) in 5 Minuten als Box-Plot zur Bestimmung der Tränenquantität. Der Mittelwert lag bei 3,4 mm/5 Minuten (+/- 2,93 mm). Es gab 3 Ausreißer mit Schirmertest Werten von 10 mm/5min bis 14 mm/5min.

5. Diskussion

Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der ein hyperosmolarer Tränenfilm, neurosensorische Veränderungen und eine Entzündung der Augenoberfläche und der Tränendrüse pathogenetisch bedeutsam sind. Besonders die Therapie der entzündlichen Komponente des Trockenen Auge hat in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit erlangt. Eine Langzeittherapie mit topischen Kortikosteroiden zwar effizient aber aufgrund des Nebenwirkungsspektrums nicht möglich. Nebenwirkungen wie okuläre Hypertension, Katarakt oder opportunistische Infektionen sind bereits nach kurzer Applikationszeit dokumentiert [3]. Daher befinden sich derzeit eine Vielzahl von antientzündlichen Wirkstoffen in klinischer Testung für die Behandlung des Trockenen Auges.

2015 wurde Ciclosporin A (CSA) 0,1% für das Therapierefraktäre Trockene Auge mit Keratopathie zugelassen. Wir untersuchten in dieser prospektiven Beobachtungsstudie „real world“ data in der Behandlung von Patienten mit Trockenem Auge mit Ciclosporin A Augentropfen 0,1% in einer Applikation 1x/d abends und vergleichen unsere Ergebnisse mit den Daten aus der Zulassungsstudie für CSA A 0,1%. Entsprechend der Indikation für das Medikament wurden erwachsene Patienten mit Trockenem Auge und dokumentierter schwerer Keratopathie eingeschlossen, die unter Tränenersatztherapie allein keine Besserung der Erkrankung zeigten. Allerdings war die Oberflächenstörung in unserem Patientenkollektiv bei Aufnahme in die Studie durch eine vorangegangene antientzündliche Therapie mit topischen Kortikosteroiden oft bereits gebessert und im Schnitt bei 2,6 auf einer

Skala von 0-4. Tränenersatztherapie und Lidkantenpflege sowie andere notwendigen Augentropfen (z.B. antiglaukomatöse Therapie) durften in unserer Beobachtungsstudie zusätzlich zur CSA-Therapie weiter fortgeführt werden.

Als Sicherheitskriterium wurde in unserer Beobachtungsstudie der bestkorrigierte Fernvisus sowie der intraokulare Druck erhoben [250]. Wie in der Zulassungsstudie zeigte sich unter Therapie mit CSA 0,1% über 6 Beobachtungsmonate keine signifikante Visusminderung oder Veränderung des Augendrucks [251]. Wie in der Zulassungsstudie wurden auch in unserer Beobachtungsstudie lokale Nebenwirkungen wie Brennen beim Eintropfen beobachtet, die jedoch von uns nicht explizit ausgewertet wurden. Leonardi et al beobachteten meist milde Beschwerden bei der Tropfenapplikation bei 29,2% der Patienten unter CSA 0,1% CE (dem von uns verwendeten Produkt) verglichen mit 8,9% in der Plazebogruppe. [251] Anionisches CSA 0,05% (ein in den USA zugelassenes CSA) führte zu okulären Nebenwirkungen bei 25,3% der Patienten verglichen zu 19,5% unter Vehikel. Lediglich 1,7% der Studienpatienten unter CSA 0,05% brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab [228]. Unter nanomizellärem CSA 0,09% (ebenfalls nur in den USA zugelassen) fanden sich Schmerzen nach Applikation bei 22% und eine Bindehauthyperämie bei 6% der Patienten. CSA 0,09% wurde aufgrund von Nebenwirkungen von 4,6% der Studienpatienten abgesetzt [252].

Die berichteten lokalen Nebenwirkungen führten in unserer Studie bei keinem Patienten zum Absetzen des Medikaments.

Da speziell beim Krankheitsbild des Trockenen Auges häufig eine Diskrepanz zwischen subjektiven Symptomen und objektiven Befunden besteht [253], ist sowohl die Erfassung von Symptomen als auch von objektiven Zeichen zur Beurteilung der Effizienz von neuen Therapieoptionen von größter Relevanz. Wir benutzten

zwei standardisierte Symptom-Fragebögen zur objektiven Erfassung der okulären Beschwerden und Visussympptome, den Ocular Surface Disease Index (OSDI-) Fragebogen und den SPEED-Fragebogen [254] [119, 137]. Der Mittelwert des (OSDI)-Fragebogens lag bei Therapiebeginn bei 56 Punkten und bestätigte hiermit ein im Schnitt schweres Trockenes Auge vor Therapie. Beide Symptomfragebögen zeigten eine signifikante Symptomverbesserung bereits nach 3-monatiger Therapie mit CSA 0,1%. Nach 6 Therapiemonaten war eine weitere signifikante Verbesserung der Beschwerden zu beobachten. Interessanterweise zeigt die Zulassungsstudie für CSA 0,1% eine signifikante Verbesserung der Symptome erst nach 6-monatiger Applikation des Medikaments im OSDI-Fragebogen. Der SPEED-Fragebogen wurde in der Zulassungsstudie von Leonardi et al. nicht benutzt [251] Der Grund für die frühere Symptom-Verbesserung in unserer Studie im Vergleich zur Zulassungsstudie, ist wahrscheinlich die kurzzeitige Vorbehandlung und/oder Parallelbehandlung mit topischen Kortikosteroiden in unserem Studienkollektiv [224]. Auch mit anderen Präparationen von CSA z.B. als 0,09%ige nanomizelläre Augentropfen-Lösung konnte eine signifikante okuläre Symptomverbesserung um 30% am Studientag 84 beobachtet werden [252]. Eine anionische 0,05%ige CSA-Lösung, die seit 2003 in den USA für die Behandlung des Trockenen Auges zugelassen ist, zeigte v.a. eine Verbesserung des Schleiersehens ab Behandlungsmonat 3. Andere Symptome waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zum Vehikel [228]. Eine 0,1%ige wasserfreie CSA-Lösung, die derzeit in klinischen Studien ist, fand keine Verbesserung des Gesamt-Symptomfragebogens OSDI nach 4 Wochen, jedoch eine signifikante Verbesserung von Schweregrad und Häufigkeit der subjektiven Augentrockenheit [255].

Die objektiven Befunde, die im Rahmen unserer Studie untersucht wurden, beinhalten die Tränenfilmstabilität (Tränenfilmaufreisszeit mit Fluoreszein, Break Up Time, BUT), die Produktion wässriger Tränen im Schirmertest, und die Beurteilung der Schädigung an der Augenoberfläche mit Fluoreszein. Diese Untersuchungen sind sowohl von der EMA (European Medicines Agency) als auch der FDA (Food and Drug Administration) als klassische Untersuchungen zur Prüfung von Medikamenten in der Behandlung des Trockenen Auges akzeptiert.

Zur Analyse der Stabilität des Tränenfilms mittels Fluoreszein wurde von uns der Mittelwert von 3 Messungen herangezogen. Eine signifikante Verbesserung der Tränenfilmstabilität wurde durch die Behandlung mit CSA 0,1% in unserer Studie nicht gesehen, allerdings zeigte sich im Vergleich der Basisuntersuchung zur 6-Monatskontrolle eine eindeutige Tendenz zur Verbesserung.

Auch in der Zulassungsstudie für CSA 0,1% Augentropfen wurde über 6 Behandlungsmonate keine signifikante Verbesserung der Tränenfilmstabilität beobachtet. Die Autoren erwägen, dass möglicherweise bei einer längeren Nachbeobachtungszeit eine signifikante Verbesserung zu erwarten gewesen sei [251]. Eine Verbesserung der Tränenfilmstabilität wäre durch CSA theoretisch jedoch nicht durch einen direkten Effekt auf die maßgeblich für die Stabilität verantwortliche Muzin- und/oder Lipidschicht, sondern einen indirekten Effekt durch Verbesserung des wässrigen Tränenfilms und/oder Stabilisierung der Augenoberfläche zu erwarten.

Da die Tränenfilmaufreißzeit Untersucher-abhängig ist und durch verschiedene Faktoren, wie die Menge des Fluoreszeins, die Umgebungstemperatur sowie die

Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden kann, wurden in den letzten Jahren zunehmend objektive Messmethoden zur Messung der Tränenfilmstabilität entwickelt. [30, 120]

Eine solche objektive Methode ist die nicht-invasive Tränenfilmreißzeit (NIBUT). Diese Messung beruht auf der Beobachtung der Reflexion des Tränenfilms mit Hilfe eines beleuchteten Gittermusters ohne Fluoreszenz [256] [249, 257]. Eine weitere objektive nicht-invasive Methode zur Analyse der Tränenfilmstabilität ist die Infrarot-Thermographie, die jedoch noch keinen Eingang in die Praxis gefunden hat. Die Grundlage für diese Untersuchung ist, dass die Evaporation des Tränenfilms zu einer Erniedrigung der Temperatur auf der okulären Oberfläche führt [258]. Aufgrund dessen kann die Messung der Temperatur der Augenoberfläche, sowie die Messung der Temperaturveränderung als Index für die Tränenfilmstabilität genutzt werden. [259]. Eventuell hätte die objektive Messung der Tränenqualität durch NIBUT oder Infrarot-Thermographie einen Unterschied zur Basisuntersuchung detektieren und eine signifikante Verbesserung zeigen können.

Der Tränensekretionstest Schirmer Test (ohne und mit Anästhesie) unterscheidet zwischen einem hyposekretorischen und einem hyperevaporativen Trockenen Auge. Bei einer Tränenlaufstrecke unter 5 mm liegt ein schwerer Tränenmangel und somit ein schweres Trockenes Auge vor. In unserer Studie wurde der Schirmer Test als Basisuntersuchung vor Studienbeginn durchgeführt. Der Mittelwert der Schirmertest-Werte ohne Anästhesie in unseren Studienpatienten lag bei 3,4 mm (SD +/- 2,93 mm). Diese Werte demonstrieren, dass unser Patientenkollektiv an einem schweren Tränenmangel litt. Im Beobachtungszeitraum wurden von uns routinemäßig keine weiteren Schirmer-Test-Messungen durchgeführt. In der Zulassungsstudie für CSA 0,1% war der Schirmertest ohne Anästhesie zusätzlich Verlaufsparameter, konnte jedoch über den 6-monatigen Behandlungszeitraum

keine signifikante Verbesserung der Tränenproduktion zeigen. [251]. Dies steht im Widerspruch zu Berichten über 0,09%ige nanomizelläre CSA-Augentropfen, die nach 84 Tagen zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Schirmertests mit Anästhesie und einer signifikant höheren Patientenzahl mit einer Zunahme des Schirmertests um ≥ 10 mm führten [252, 260]. Auch unter anionischem CSA 0,05% 2x/d kam es zu einem signifikanten Anstieg des Schirmertests ohne Anästhesie nach 3 und 6 Behandlungsmonaten im Vergleich zum Vehikel [228]. Der Schirmertest gilt als Standardtest für die Messung der Tränensekretion obwohl er störanfällig und für den Patienten etwas unangenehm in der Durchführung ist. [58]. Daher wurden in den letzten Jahren weitere objektive Methoden zur Bestimmung des Tränenvolumens entwickelt wie die Meniskometrie. Hier werden Höhe und Querschnittsvolumen der Tränenmenisci mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie objektiv vermessen [141]. Mainstone et al. zeigten dass die Höhe des Tränenmeniskus mit $0,2 \pm 0,09$ mm bei Patienten mit trockenem Auge signifikant unterschiedlich ist zu gesunden Augen mit $0,5 \pm 0,02$ mm [261]. Allerdings ist die Vermessung der Höhe des Tränenfilmmeniskus, sowie seiner Querschnittsfläche und seiner Krümmung komplex. Die notwendige Software ist zur Zeit noch nicht im OCT-Gerät implementiert, so dass Messungen derzeit noch händisch durchgeführt werden

Die Indikation zur Therapie des Trockenen Auges mittels CsA 0,1% ist ein „therapierefraktäres Trockenes Auge bei Erwachsenen mit schwerer Keratopathie“. Die Keratopathie, die sich klinisch durch eine Bindehaut- bzw. Hornhautanfärbung mit Fluoreszein zeigt, wird als indirekter Entzündungsmarker gewertet und korreliert gut mit anderen Entzündungsmarkern an der Augenoberfläche [262].

In unserer Studie bestand bei allen Patienten ein schwerer Tränenmangel, die Keratopathie war bei Verschreibung des CsA im Mittel jedoch bereits durch die vorausgegangene topische Kortikosteroidtherapie deutlich gebessert wie von Marsh et al. bereits 1999 und einigen anderen Autoren im Verlauf gezeigt [224][263] [264].

Wie in der Zulassungsstudie für CSA 0,1% [251] zeigte sich in unserer Studie bereits nach 3 Therapiemonaten unter CSA 0,1% eine hochsignifikante Besserung der Hornhautschädigung . Auch unter anderen Augentropfen-Formulierungen mit CSA zeigte sich in Studien eine signifikante Besserung der Bindehaut- und/oder Hornhautanfärbung nach 4 Wochen [251] bzw. nach 4 Monaten [228].

Um die antientzündliche Wirkung von CSA 0,1% in der Behandlung des Trockenen Auges zu attestieren wurden in der Zulassungsstudie für Ciclosporin 0,1% Impressionszytologien der Bindehaut durchgeführt und die Konzentration von (Human leukocyte Antigen)-DR an der Augenoberfläche bestimmt. CSA 0,1% führte bereits 3 Monate nach Therapiebeginn zu einer signifikanten Abnahme des HLA-DR an der Augenoberfläche [251],

Ein weiterer indirekter Entzündungsmarker, die Osmolarität des Tränenfilms, wurde ebenso in der Zulassungsstudie mitberücksichtigt. Es zeigte sich eine Abnahme der Osmolarität nach 3 Monaten. Dieser Wert war zunächst statistisch nicht signifikant. Jedoch konnte nach 6-monatiger Applikation von Ciclosporin A 0,1% Augentropfen eine statistisch signifikante Abnahme der Tränenfilmosmolarität in den Normalbereich beobachtet werden [251]

Beide Untersuchungen wurden in unserer Beobachtungsstudie im Rahmen der regelmäßigen Klinikvisiten nicht durchgeführt.

Eine weitere Methode, um die Entzündung an der Augenoberfläche und die Wirkung anti-entzündlicher Medikamente zu beurteilen, ist die Bestimmung der Matrix-Metalloproteinase 9 an der Augenoberfläche und im Tränenfilm. MMP-9 ist ein inflammatorischer Biomarker, der im Tränenfilm der Patienten mit Trockenem Auge nachgewiesen werden kann. [153, 265]. Der Matrix-Metalloproteinase-9-Test ist ein Immunoassay, der bei Konzentrationen von MMP-9 > 40 ng/ml ein positives Ergebnis zeigt. In einer Studie von Messmer et al. fand sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Vorliegen eines positiven MMP-9-Tests an der Augenoberfläche und den Symptomen und klinischen Zeichen eines Trockenen Auges wie erniedrigter Tränenproduktion im Schirmertest, reduzierte Tränenfilmaufreisszeit, Meibomdrüsendysfunktion und Keratopathie. Der MMP-9-Immunoassay identifizierte das Vorliegen einer Augenoberflächenentzündung bei ca. 40% des gemischten Patientenkollektivs mit Trockenem Auge. Die Verifizierung einer Entzündung an der Augenoberfläche kann hilfreich sein bezüglich der Indikation zur anti-entzündlichen Therapie beim Trockenem Auge [266]

Interessanterweise zeigte die Studie von Lanza et al. Im untersuchten Patientenkollektiv keinen Unterschied hinsichtlich der klinischen Zeichen und Symptome des Trockenen Auges zwischen Patienten mit positivem und negativem MMP-9-Test im Tränenfilm. Auch ohne typische Symptome und Zeichen eines Trockenen Auges konnte bei einigen Patienten eine Entzündung an der Augenoberfläche detektiert werden. [267]

Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine alleinige klinische Untersuchung Patienten mit einer signifikanten Entzündungsreaktion im Bereich der Augenoberfläche nicht immer erkennen kann. Leider konnte auch der MMP-9-Test in unserer Studie nicht als Standardtest durchgeführt werden, da es sich um eine Selbstzahlerleistung handelt.

In Zukunft werden anti-entzündliche Marker an der Augenoberfläche nicht nur ein Standard für die Diagnosestellung des Trockenen Auges werden, sondern auch für die Verlaufskontrollen und Therapieüberwachung von Patienten unter lokaler anti-inflammatorischer Therapie. Unter Therapie des Trockenen Auges mit Ciclosporin A konnte bereits in mehreren Studien beobachtet werden, dass der MMP-9-Spiegel an der Augenoberfläche absinkt [268-270]. Park et al. konnte zeigen, dass Patienten, die positiv auf MMP-9 im Tränenfilm getestet wurden, besser auf die topische Ciclosporintherapie ansprachen. [160]

Derzeit werden weitere Methoden zur zeitgleichen Bestimmung multipler Biomarker entwickelt. Diese Methoden sind vielversprechend für die Therapieüberwachung nicht nur des Trockenen Auges, sondern auch von assoziierten Systemerkrankungen. Somit könnten diese Technologien auch Bedeutung für andere Fachrichtungen gewinnen [271].

Unter anionischem CSA 0,05% fand sich eine statistisch signifikante Reduktion in der Anwendung von Tränenersatz nach 3, 4 und 6 Behandlungsmonaten im Vergleich zu Placebo. [228]. Diese Informationen wurden in unserer Studie nicht explizit ausgewertet, zeigen jedoch, dass es durch Reduktion der Entzündung an der Augenoberfläche auch zu einer Reduktion der Tränenersatztherapie kommen kann.

Wir beobachteten unsere Patienten in dieser Studie über insgesamt 6 Monate. Bei der Therapie mit topischem Ciclosporin A 0,1% in der Behandlung des therapieresistenten Trockenen Auges mit Oberflächenstörung handelt es sich typischerweise um eine Langzeittherapie [272]. Labetoulle et al. untersuchte Patienten nach Absetzen von Cyclosporin 0,1% nach einer Therapiedauer von 6 bzw. 12

Monaten. Es wurde die Verschlechterung der Keratopathie im Verlauf nach Beendigung der Therapie beurteilt. Die Mehrheit der Patienten (65%) wiesen nach einer 12-monatigen Therapiedauer über einen Nachbeobachtungszeitraum von weiteren 2 Jahren keine erneute Verschlechterung der Hornhautsituation auf. Im Vergleich hierzu konnte bei den Patienten nach 6-monatiger Therapie eine Verschlechterung der Keratopathie nach Therapieende in 47% der Fälle beobachtet werden [250]. Diese Daten zeigen, dass die Therapie mit Ciclosporin A für mindestens 6, besser 12 Monate Jahr erfolgen sollte, um eine langfristige Stabilität auch nach Therapieende zu gewährleisten.

6. Zusammenfassung

Das Trockene Auge ist eine häufige Erkrankung mit einer global variablen Prävalenz zwischen 5 % und 34 %. Ein hyperosmolarer Tränenfilm, eine Entzündung der Augenoberfläche und Tränendrüse sowie neurosensorische Veränderungen werden als Pathomechanismen diskutiert.

Noch heute unterliegt unser pathophysiologisches Verständnis des Trockenen Auges sowie seine Diagnostik und Therapie einer andauernden Weiterentwicklung. In unserer prospektiven klinischen Beobachtungs-Studie untersuchten wir die Wirkung von Ciclosporin A 0,1% in der Behandlung des Trockenen Auges in der täglichen klinischen Praxis und verglichen unsere Daten mit den unter kontrollierten Bedingungen durchgeführten Untersuchungen und Ergebnissen der Zulassungsstudie für dieses Medikament.

Es wurden 52 Patienten in unserer prospektiven Studie erfasst und u.a. folgende standardisierten ophthalmologischen Untersuchungen durchgeführt: Erfragung der subjektiven Symptome des Trockenen Auge mittels zwei standardisierter

Symptomfragebögen: Ocular Surface Disease Index (OSDI) Fragebogen, Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) Fragebogen. Untersuchung der Oberflächenstörung/Stippung mit Hilfe der „Oxford Grading Scale“, Tränenfilmaufreisszeit in Sekunden (Break up time - BUT), Zudem wurden Sicherheitskriterien wie Visus und intraokulärer Augendruck erfasst.

Alle Patienten litten an einem schweren Trockenen Auge mit Keratopathie und entsprachen somit der zugelassenen Indikation für die Therapie des Trockenen Auges mit Ciclosporin A 0,1% Augentropfen.

Die Untersuchungen wurden bei Baseline und darauffolgend in einem Abstand von 3 Monaten durchgeführt. Jeder Patient wurde mindestens drei Mal untersucht. Unter Therapie mit Ciclosporin A 0,1% Augentropfen zeigte sich ein signifikanter Rückgang der subjektiven Symptome sowohl im OSDI- als auch im SPEED Fragebogen bereits nach 3 Monaten. Die subjektiven Symptome nahmen bis zum sechsten Beobachtungsmonat weiter signifikant ab. Dies stand im Gegensatz zur Zulassungsstudie für Ciclosporin A 0,1%, in der eine Verbesserung der Symptome erst nach 6 Monaten gezeigt wurde. Grund könnte die Vorbehandlung bzw. Parallelbehandlung unserer Patienten mit kurzzeitigen topischen Kortikosteroiden sein. Zudem fand sich eine signifikante Verbesserung des Hornhautoberflächen-Schadens bereits 3 Monate nach Behandlung mit Ciclosporin A 0,1%. Dieser Befund nahm bei der Kontrolle nach 6 Monaten weiter ab. Diese Verbesserung der Hornhautoberfläche konnte auch in der Zulassungsstudie bereits nach 3 Monaten beobachtet werden.

Weitere Langzeitstudien insbesondere unter Berücksichtigung entzündlicher Marker an der Augenoberfläche sind notwendig, um die Wirksamkeit über Zeit und die ideale Behandlungsdauer zu eruieren.

6. Quellenverzeichnis

1. Plüger, E., *Zur Ernährung der Cornea*. Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde, 1882: p. 69-81.
2. Straub, M., *Fluoreszeinlösung als ein diagnostisches Hilfsmittel für Hornhauterkrankungen*. Centralblatt Augenheilkunde, 1888. **12**: p. 75-77.
3. Marsh, P. and S.C. Pflugfelder, *Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome*. Ophthalmology, 1999. **106**(4): p. 811-6.
4. Sharma, A., *Breakup and dewetting of the corneal mucus layer. An update*. Adv Exp Med Biol, 1998. **438**: p. 273-80.
5. Dean, C., et al., *Bmp7 regulates branching morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation*. Development, 2004. **131**(17): p. 4155-65.
6. Grishina, I. and B. Lattes, *A novel Cdk2 interactor is phosphorylated by Cdc7 and associates with components of the replication complexes*. Cell Cycle, 2005. **4**(8): p. 1120-6.
7. Dartt, D.A., *Regulation of tear secretion*. Adv Exp Med Biol, 1994. **350**: p. 1-9.
8. Dartt, D.A., *Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review*. Curr Eye Res, 1989. **8**(6): p. 619-36.
9. Jumblatt, M.M., et al., *MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva*. Cornea, 2003. **22**(1): p. 41-5.
10. Paulsen, F., et al., *Human lacrimal gland mucins*. Cell Tissue Res, 2004. **316**(2): p. 167-77.
11. Schaefer, G.F., et al., *Detection of MUC16 in the Lacrimal Apparatus and Regulation by Inflammatory Mediators at the Ocular Surface*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2007. **48**(13): p. 2688-2688.
12. Makarenkova, H.P. and D.A. Dartt, *Myoepithelial Cells: Their Origin and Function in Lacrimal Gland Morphogenesis, Homeostasis, and Repair*. Curr Mol Biol Rep, 2015. **1**(3): p. 115-123.
13. Botelho, S.Y., *TEARS AND THE LACRIMAL GLAND*. Sci Am, 1964. **211**: p. 78-86.
14. Sibony, P.A., et al., *Vasoactive intestinal polypeptide and the innervation of the human lacrimal gland*. Arch Ophthalmol, 1988. **106**(8): p. 1085-8.
15. Dartt, D.A., *Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases*. Prog Retin Eye Res, 2009. **28**(3): p. 155-77.
16. Hodges, R.R. and D.A. Dartt, *Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium*. Int Rev Cytol, 2003. **231**: p. 129-96.
17. Gupta, A., T. Heigle, and S.C. Pflugfelder, *Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production*. Cornea, 1997. **16**(6): p. 645-8.
18. Bron, A.J., V.E. Evans, and J.A. Smith, *Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests*. Cornea, 2003. **22**(7): p. 640-50.
19. Knop, N. and E. Knop, *Ultrastructural anatomy of CALT follicles in the rabbit reveals characteristics of M-cells, germinal centres and high endothelial venules*. J Anat, 2005. **207**(4): p. 409-26.

20. Bron, A.J., *The Doyne Lecture. Reflections on the tears*. Eye (Lond), 1997. **11 (Pt 5)**: p. 583-602.
21. Mantelli, F., et al., *The cellular mechanisms of dry eye: from pathogenesis to treatment*. J Cell Physiol, 2013. **228(12)**: p. 2253-6.
22. Pellegrini, G., et al., *Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface*. J Cell Biol, 1999. **145(4)**: p. 769-82.
23. Kessing, S.V., *Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1968: p. Suppl 95:1+.
24. Perez-Vilar, J. and R.L. Hill, *The structure and assembly of secreted mucins*. J Biol Chem, 1999. **274(45)**: p. 31751-4.
25. Gipson, I.K., *Distribution of mucins at the ocular surface*. Exp Eye Res, 2004. **78(3)**: p. 379-88.
26. Argüeso, P. and I.K. Gipson, *Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function*. Exp Eye Res, 2001. **73(3)**: p. 281-9.
27. Mantelli, F. and P. Argüeso, *Functions of ocular surface mucins in health and disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8(5)**: p. 477-83.
28. Knop, E., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52(4)**: p. 1938-78.
29. Cox, S.M. and J.J. Nichols, *The neurobiology of the meibomian glands*. Ocul Surf, 2014. **12(3)**: p. 167-77.
30. Sullivan, B.D., et al., *Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management*. Cornea, 2012. **31(9)**: p. 1000-8.
31. Stern, M.E., et al., *The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye*. Exp Eye Res, 2004. **78(3)**: p. 409-16.
32. *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)*. Ocul Surf, 2007. **5(2)**: p. 75-92.
33. Chia, E.M., et al., *Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study*. Clin Exp Ophthalmol, 2003. **31(3)**: p. 229-32.
34. Heiligenhaus, A., et al., *[Diagnosis and and differentiation of dry eye disorders]*. Ophthalmologe, 1995. **92(1)**: p. 6-11.
35. Tong, L., et al., *Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51(7)**: p. 3449-54.
36. Messmer, E.M., *Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des trockenen Auges*. Dtsch Arztebl International, 2015. **Heft 5**: p. 71-82.
37. Craig, J.P., et al., *TFOS DEWS II Definition and Classification Report*. The ocular surface, 2017. **15(3)**: p. 276-283.
38. Shimazaki, J., et al., *Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome*. Ophthalmology, 1998. **105(8)**: p. 1485-8.
39. Shimazaki, J., M. Sakata, and K. Tsubota, *Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction*. Arch Ophthalmol, 1995. **113(10)**: p. 1266-70.
40. Pflugfelder, S.C., *Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture*.

- Am J Ophthalmol, 2011. **152**(6): p. 900-909.e1.
41. Baudouin, C., et al., *Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting*. Ocul Surf, 2013. **11**(4): p. 246-58.
 42. Walsh, N.P., M.B. Fortes, and M. Esmaelpour, *Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection*. Cornea, 2011. **30**(12): p. 1517; author reply 1517-8.
 43. Szalai, E., et al., *Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system*. Cornea, 2012. **31**(8): p. 867-71.
 44. Baudouin, C., [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. J Fr Ophtalmol, 2007. **30**(3): p. 239-46.
 45. Li, D.Q., et al., *Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(12): p. 4302-11.
 46. De Paiva, C.S., et al., *Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye*. Exp Eye Res, 2006. **83**(3): p. 526-35.
 47. Baudouin, C., *The pathology of dry eye*. Surv Ophthalmol, 2001. **45 Suppl 2**: p. S211-20.
 48. Yeh, S., et al., *Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(1): p. 124-9.
 49. Brignole, F., et al., *Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(6): p. 1356-63.
 50. Kunert, K.S., A.S. Tisdale, and I.K. Gipson, *Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(3): p. 330-7.
 51. Helmick, C.G., et al., *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 15-25.
 52. Nocturne, G. and X. Mariette, *Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome*. Nat Rev Rheumatol, 2013. **9**(9): p. 544-56.
 53. Aguilar, A.J., L. Fonseca, and J.O. Croxatto, *Sjogren's syndrome: a comparative study of impression cytology of the conjunctiva and buccal mucosa, and salivary gland biopsy*. Cornea, 1991. **10**(3): p. 203-6.
 54. Raphael, M., et al., *Conjunctival biopsy in Sjögren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features*. Histopathology, 1988. **13**(2): p. 191-202.
 55. Pflugfelder, S.C., et al., *Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation*. Ophthalmology, 1997. **104**(2): p. 223-35.
 56. Carragher, D.M., J. Rangel-Moreno, and T.D. Randall, *Ectopic lymphoid tissues and local immunity*. Semin Immunol, 2008. **20**(1): p. 26-42.
 57. Lessard, C.J., et al., *Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome*. Nat Genet, 2013. **45**(11): p. 1284-92.
 58. Vitali, C., et al., *Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(6): p. 554-8.

59. Chen, X., et al., *Meibomian gland features in a Norwegian cohort of patients with primary Sjögren's syndrome*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0184284.
60. Stefanski, A.L., et al., *The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(20): p. 354-361.
61. Ruprecht, K.W., W. Giere, and K.G. Wulle, [*Statistical contribution on symptomatic dry eye*]. Ophthalmologica, 1977. **174**(2): p. 65-74.
62. Bron, A.J., et al., *Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications*. Ocul Surf, 2014. **12**(2 Suppl): p. S1-31.
63. Rocha, E.M., et al., *The aging lacrimal gland: changes in structure and function*. Ocul Surf, 2008. **6**(4): p. 162-74.
64. Boberg-Ans, J., *On the corneal sensitivity*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1956. **34**(3): p. 149-62.
65. Acosta, M.C., et al., *Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva*. Exp Eye Res, 2006. **83**(4): p. 932-8.
66. Bourcier, T., et al., *Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(7): p. 2341-5.
67. McGill, J.I., et al., *Normal tear protein profiles and age-related changes*. Br J Ophthalmol, 1984. **68**(5): p. 316-20.
68. Seal, D.V., *The effect of ageing and disease on tear constituents*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1985. **104** (Pt 4): p. 355-62.
69. Kojima, T., et al., *Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu,Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice*. Am J Pathol, 2012. **180**(5): p. 1879-96.
70. Chao, C., B. Golebiowski, and F. Stapleton, *The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye*. Ocul Surf, 2014. **12**(1): p. 32-45.
71. Benitez-del-Castillo, J.M., et al., *Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis*. Cornea, 2001. **20**(1): p. 30-2.
72. Garg, P., et al., *Dry Eye Disease after Cataract Surgery: Study of its Determinants and Risk Factors*. Turk J Ophthalmol, 2020. **50**(3): p. 133-142.
73. Baudouin, C., et al., *Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly*. Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(4): p. 312-34.
74. Pisella, P.J., P. Pouliquen, and C. Baudouin, *Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(4): p. 418-23.
75. Jaenen, N., et al., *Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications*. Eur J Ophthalmol, 2007. **17**(3): p. 341-9.
76. Gomes, J.A.P., et al., *TFOS DEWS II iatrogenic report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 511-538.
77. Wong, J., et al., *Non-hormonal systemic medications and dry eye*. Ocul Surf, 2011. **9**(4): p. 212-26.
78. Hegab, S.M., et al., *Congenital alacrima without associated manifestations (AD). An affected father and son*. Ophthalmic Paediatr Genet, 1991. **12**(4): p. 161-3.
79. Kim, S.H., et al., *Two cases of lacrimal gland agenesis in the same family--clinikoradiologic findings and management*. Can J Ophthalmol, 2005. **40**(4): p. 502-5.

80. Willcox, M.D.P., et al., *TFOS DEWS II Tear Film Report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 366-403.
81. Arita, R., et al., *Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(5): p. 911-5.
82. Villani, E., et al., *In Vivo Confocal Evaluation of the Ocular Surface Morpho-Functional Unit in Dry Eye*. *Optometry and Vision Science*, 2013. **90**(6).
83. Den, S., et al., *Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function*. *Cornea*, 2006. **25**(6): p. 651-5.
84. Khandelwal, P., S. Liu, and D.A. Sullivan, *Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells*. *Mol Vis*, 2012. **18**: p. 1055-67.
85. Schiffman, R.M., et al., *A Multi-Center, Double-Masked, Randomized, Vehicle-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Testosterone Ophthalmic Solution in Patients With Meibomian Gland Dysfunction*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006. **47**(13): p. 5608-5608.
86. Worda, C., et al., *Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen*. *Maturitas*, 2001. **37**(3): p. 209-12.
87. Sullivan, D.A., et al., *Androgen influence on the meibomian gland*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. **41**(12): p. 3732-42.
88. Nelson, J.D., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(4): p. 1930-7.
89. Foulks, G.N. and A.J. Bron, *Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading*. *Ocul Surf*, 2003. **1**(3): p. 107-26.
90. Bron, A.J. and J.M. Tiffany, *The contribution of meibomian disease to dry eye*. *Ocul Surf*, 2004. **2**(2): p. 149-65.
91. Blackie, C.A. and D.R. Korb, *A novel lid seal evaluation: the Korb-Blackie light test*. *Eye Contact Lens*, 2015. **41**(2): p. 98-100.
92. McCulley, J.P., J.M. Dougherty, and D.G. Deneau, *Classification of chronic blepharitis*. *Ophthalmology*, 1982. **89**(10): p. 1173-80.
93. McCulley, J.P. and G.F. Sciallis, *Meibomian keratoconjunctivitis*. *Am J Ophthalmol*, 1977. **84**(6): p. 788-93.
94. Reddy, V.C., et al., *Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease*. *Cornea*, 2013. **32**(5): p. 631-5.
95. Labbé, A., et al., *Increased Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) Expression in the Conjunctival Epithelium Exposed to Antiglaucoma Treatments*. *Current Eye Research*, 2015. **40**(1): p. 40-47.
96. Nichols, K.K., et al., *The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Definition and Classification Subcommittee*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013. **54**(11): p. TFOS14-TFOS19.
97. Bielory, L., *Ocular allergy and dry eye syndrome*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004. **4**(5): p. 421-4.
98. Enríquez-de-Salamanca, A., S. Bonini, and M. Calonge, *Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012. **12**(5): p. 523-33.

99. Fuchs, E. and H. Green, *Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A*. *Cell*, 1981. **25**(3): p. 617-25.
100. Checkley, W., et al., *Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(19): p. 1784-94.
101. Semba, R.D., et al., *Risk Factors for Xerophthalmia Among Mothers and Their Children and for Mother-Child Pairs With Xerophthalmia in Cambodia*. *Archives of Ophthalmology*, 2004. **122**(4): p. 517-523.
102. Demissie, T., et al., *Magnitude and distribution of vitamin A deficiency in Ethiopia*. *Food Nutr Bull*, 2010. **31**(2): p. 234-41.
103. Darby, W.J., et al., *Bitot's spots and vitamin A deficiency*. *Public Health Rep*, 1960. **75**(8): p. 738-43.
104. Rodger, F.C., et al., *A REAPPRAISAL OF THE OCULAR LESION KNOWN AS BITOT'S SPOT*. *Br J Nutr*, 1963. **17**: p. 475-85.
105. Sommer, A., N. Emran, and T. Tamba, *Vitamin A-responsive punctate keratopathy in xerophthalmia*. *Am J Ophthalmol*, 1979. **87**(3): p. 330-3.
106. Sommer, A. and N. Emran, *Tear production in vitamin A-responsive xerophthalmia*. *Am J Ophthalmol*, 1982. **93**(1): p. 84-7.
107. Hatchell, D.L. and A. Sommer, *Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency*. *Arch Ophthalmol*, 1984. **102**(9): p. 1389-93.
108. Rao, V., et al., *Conjunctival goblet cells and mitotic rate in children with retinol deficiency and measles*. *Arch Ophthalmol*, 1987. **105**(3): p. 378-80.
109. Sommer, A. and W.R. Green, *Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia*. *Am J Ophthalmol*, 1982. **94**(2): p. 213-5.
110. Abetz, L., et al., *Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients*. *Health Qual Life Outcomes*, 2011. **9**: p. 111.
111. Henrich, C.F., P.Y. Ramulu, and E.K. Akpek, *Association of dry eye and inflammatory systemic diseases in a tertiary care-based sample*. *Cornea*, 2014. **33**(8): p. 819-25.
112. Schiffman, R.M., et al., *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. *Arch Ophthalmol*, 2000. **118**(5): p. 615-21.
113. Tang, F., et al., *Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients*. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0153047.
114. Chao, C., et al., *Development of a chinese version of the ocular comfort index*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(6): p. 3562-71.
115. Sullivan, B.D., et al., *Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications*. *Acta Ophthalmol*, 2014. **92**(2): p. 161-6.
116. Begley, C.G., et al., *The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. **44**(11): p. 4753-61.
117. Li, M., et al., *Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(9): p. 5722-7.
118. Asiedu, K., et al., *Symptomatic Dry Eye and Its Associated Factors: A Study of University*

- Undergraduate Students in Ghana*. Eye Contact Lens, 2017. **43**(4): p. 262-266.
119. Finis, D., et al., [Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine]. Ophthalmologie, 2014. **111**(11): p. 1050-6.
 120. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf, 2007. **5**(2): p. 108-52.
 121. Lemp, M.A., et al., The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. Arch Ophthalmol, 1970. **83**(1): p. 89-94.
 122. Norn, M.S., Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh), 1969. **47**(4): p. 865-80.
 123. Johnson, M.E. and P.J. Murphy, Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(10): p. 4451-8.
 124. Liu, Z. and S.C. Pflugfelder, Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. Ophthalmology, 1999. **106**(5): p. 939-43.
 125. Goto, T., et al., Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. Cornea, 2004. **23**(8 Suppl): p. S65-70.
 126. Goto, T., et al., A new method for tear film stability analysis using videokeratography. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 607-12.
 127. Kojima, T., et al., A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(5): p. 1369-74.
 128. Gumus, K., et al., Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(1): p. 456-61.
 129. Best, N., L. Drury, and J.S. Wolffsohn, Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. Cont Lens Anterior Eye, 2012. **35**(4): p. 171-4.
 130. Hong, J., et al., Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. Cornea, 2013. **32**(5): p. 716-21.
 131. Craig, J.P. and A. Tomlinson, Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci, 1997. **74**(1): p. 8-13.
 132. Doane, M.G., An instrument for in vivo tear film interferometry. Optom Vis Sci, 1989. **66**(6): p. 383-8.
 133. Guillon, J.P., Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. Cont Lens Anterior Eye, 1998. **21 Suppl 1**: p. S31-40.
 134. Maïssa, C. and M. Guillon, Tear film dynamics and lipid layer characteristics--effect of age and gender. Cont Lens Anterior Eye, 2010. **33**(4): p. 176-82.
 135. Yokoi, N. and A. Komuro, Non-invasive methods of assessing the tear film. Exp Eye Res, 2004. **78**(3): p. 399-407.
 136. Nichols, J.J., et al., Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. Optom Vis Sci, 2002. **79**(6): p. 363-9.
 137. Blackie, C.A., et al., The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. Cornea, 2009. **28**(7): p. 789-94.
 138. Finis, D., et al., Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. Cornea, 2013. **32**(12): p. 1549-53.
 139. Wang, J., et al., Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper

- and lower eyelids*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(10): p. 4349-55.
140. García-Resúa, C., et al., *Clinical assessment of the lower tear meniscus height*. Ophthalmic Physiol Opt, 2009. **29**(5): p. 487-496.
 141. Werkmeister, R.M., et al., *Measurement of Tear Film Thickness Using Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013. **54**(8): p. 5578-5583.
 142. Mainstone, J.C., A.S. Bruce, and T.R. Golding, *Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye*. Curr Eye Res, 1996. **15**(6): p. 653-61.
 143. Jacobi, C. and C. Cursiefen, [*Ophthalmological complications in Sjögren's syndrome*]. Z Rheumatol, 2010. **69**(1): p. 32-40.
 144. Bron, A.J., et al., *A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line*. Ocul Surf, 2011. **9**(2): p. 70-91.
 145. Bron, A.J., et al., *Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations*. Prog Retin Eye Res, 2015. **44**: p. 36-61.
 146. Németh, J., et al., *Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(11): p. 1380-5.
 147. Wei, Y. and P.A. Asbell, *The core mechanism of dry eye disease is inflammation*. Eye Contact Lens, 2014. **40**(4): p. 248-56.
 148. Papas, E.B., *Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(3): p. 687-91.
 149. Fieguth, P. and T. Simpson, *Automated measurement of bulbar redness*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(2): p. 340-7.
 150. Amparo, F., et al., *The Ocular Redness Index: A Novel Automated Method for Measuring Ocular Injection*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013. **54**(7): p. 4821-4826.
 151. Keech, A., M. Senchyna, and L. Jones, *Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity*. Curr Eye Res, 2013. **38**(4): p. 428-36.
 152. Sullivan, B.D., et al., *An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010. **51**(12): p. 6125-6130.
 153. Lemp, M.A., et al., *Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(5): p. 792-798.e1.
 154. Messmer, E.M., M. Bulgen, and A. Kampik, *Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome*. Dev Ophthalmol, 2010. **45**: p. 129-138.
 155. Gupta, P.K., et al., *Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation*. J Cataract Refract Surg, 2018. **44**(9): p. 1090-1096.
 156. Acera, A., et al., *Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease*. Ophthalmic Res, 2008. **40**(6): p. 315-21.
 157. Chotikavanich, S., et al., *Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(7): p. 3203-9.
 158. Hadassah, J., et al., *Evaluation of succinylated collagen bandage lenses in corneal healing by the expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in tear fluid*. Ophthalmic Res, 2009. **42**(2): p. 64-72.

159. Kaufman, H.E., *The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications*. *Cornea*, 2013. **32**(2): p. 211-6.
160. Park, J.Y., et al., *Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Immunoassay Result Predicts Response to Topical Cyclosporine Treatment in Dry Eye Disease*. *Transl Vis Sci Technol*, 2018. **7**(5): p. 31.
161. Bentivoglio, A.R., et al., *Analysis of blink rate patterns in normal subjects*. *Mov Disord*, 1997. **12**(6): p. 1028-34.
162. Freudenthaler, N., et al., *Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003. **241**(11): p. 914-20.
163. Ousler, G.W., 3rd, et al., *Blink patterns and lid-contact times in dry-eye and normal subjects*. *Clin Ophthalmol*, 2014. **8**: p. 869-74.
164. Johnston, P.R., et al., *The interblink interval in normal and dry eye subjects*. *Clin Ophthalmol*, 2013. **7**: p. 253-9.
165. Knop, E., et al., *[Meibomian glands : part III. Dysfunction - argument for a discrete disease entity and as an important cause of dry eye]*. *Ophthalmologie*, 2009. **106**(11): p. 966-79.
166. Bron, A.J., L. Benjamin, and G.R. Snibson, *Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes*. *Eye (Lond)*, 1991. **5 (Pt 4)**: p. 395-411.
167. Bron, A.J., L. Benjamin, and G.R. Snibson, *Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes*. *Eye*, 1991. **5**(4): p. 395-411.
168. Jones, L., et al., *TFOS DEWS II Management and Therapy Report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 575-628.
169. McCulley, J.P., et al., *Impact of evaporation on aqueous tear loss*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2006. **104**: p. 121-8.
170. Abusharha, A.A. and E.I. Pearce, *The effect of low humidity on the human tear film*. *Cornea*, 2013. **32**(4): p. 429-34.
171. Alex, A., et al., *Factors Predicting the Ocular Surface Response to Desiccating Environmental Stress*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013. **54**(5): p. 3325-3332.
172. López-Miguel, A., et al., *Clinical and Molecular Inflammatory Response in Sjögren Syndrome Associated Dry Eye Patients Under Desiccating Stress*. *American Journal of Ophthalmology*, 2016. **161**: p. 133-141.e2.
173. De Paiva, C., et al., *Resolvin E1 (RX-10001) Reduces Corneal Epithelial Barrier Disruption and Protects Against Goblet Cell Loss in a Murine Model of Dry Eye*. *Cornea*, 2012. **31**: p. 1299-303.
174. Fortes, M.B., et al., *Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status*. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. **43**(8): p. 1590-7.
175. Walsh, N.P., et al., *Is whole-body hydration an important consideration in dry eye?* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(10): p. 6622-7.
176. Dogru, M., et al., *The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Dry Eye Disease*. *Cornea*, 2009. **28**(11): p. S70-S74.
177. Blades, K.J., S. Patel, and K.E. Aidoo, *Oral antioxidant therapy for marginal dry eye*. *Eur J Clin Nutr*, 2001. **55**(7): p. 589-97.

178. Simopoulos, A.P., *Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects*. World Rev Nutr Diet, 2009. **99**: p. 1-16.
179. Calder, P.C., *N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic*. Lipids, 2003. **38**(4): p. 343-52.
180. Barabino, S., et al., *The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment*. Prog Retin Eye Res, 2017. **61**: p. 23-34.
181. Endres, S., et al., *The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells*. N Engl J Med, 1989. **320**(5): p. 265-71.
182. Khan, N.A., et al., *N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia*. J Autoimmun, 2006. **26**(4): p. 268-77.
183. Meydani, S.N., et al., *Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women*. J Nutr, 1991. **121**(4): p. 547-55.
184. Purasiri, P., et al., *Modulation in vitro of human natural cytotoxicity, lymphocyte proliferative response to mitogens and cytokine production by essential fatty acids*. Immunology, 1997. **92**(2): p. 166-72.
185. Zurier, R.B., et al., *Human peripheral blood T lymphocyte proliferation after activation of the T cell receptor: effects of unsaturated fatty acids*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 1999. **60**(5): p. 371-375.
186. Buckley, M.S., A.D. Goff, and W.E. Knapp, *Fish oil interaction with warfarin*. Ann Pharmacother, 2004. **38**(1): p. 50-2.
187. Asbell, P.A., et al., *Dry Eye Assessment and Management (DREAM©) Study: Study design and baseline characteristics*. Contemp Clin Trials, 2018. **71**: p. 70-79.
188. Barabino, S., et al., *The effect of an artificial tear combining hyaluronic acid and tamarind seeds polysaccharide in patients with moderate dry eye syndrome: a new treatment for dry eye*. Eur J Ophthalmol, 2014. **24**(2): p. 173-8.
189. Cohen, S., A. Martin, and K. Sall, *Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 157-64.
190. Diaz-Valle, D., et al., *Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye*. J Cataract Refract Surg, 2012. **38**(7): p. 1192-7.
191. Doughty, M.J., *Fluorescein-tear breakup time as an assessment of efficacy of tear replacement therapy in dry eye patients: a systematic review and meta-analysis*. Ocul Surf, 2014. **12**(2): p. 100-11.
192. Lee, J.H., et al., *Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease*. Cornea, 2011. **30**(2): p. 175-9.
193. Zhang, Y., R. Potvin, and L. Gong, *A study of the short-term effect of artificial tears on contrast sensitivity in patients with Sjögren's syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(13): p. 7977-82.
194. Messmer, E.M., [Preservatives in ophthalmology]. Ophthalmologe, 2012. **109**(11): p. 1064-70.
195. Freire, V., et al., *Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo*

- comparative study. Cornea*, 2014. **33**(6): p. 614-20.
196. Akyol-Salman, I., *Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. Cornea*, 2006. **25**(10): p. 1178-81.
 197. Hartwig, D., et al., *Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? Transfusion*, 2004. **44**(12): p. 1724-31.
 198. Hartwig, D., et al., *Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. Transfus Med*, 2005. **15**(2): p. 107-13.
 199. Mondy, P., et al., *Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptoms and vision-related quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects. Transfus Apher Sci*, 2015. **53**(3): p. 404-11.
 200. McCulley, J.P. and W.E. Shine, *Meibomian secretions in chronic blepharitis. Adv Exp Med Biol*, 1998. **438**: p. 319-26.
 201. Geerling, G., et al., *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011. **52**(4): p. 2050-2064.
 202. Guillon, M., C. Maissa, and S. Wong, *Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. Eye Contact Lens*, 2012. **38**(5): p. 319-25.
 203. Matsumoto, Y., et al., *Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. Cornea*, 2006. **25**(6): p. 644-50.
 204. Olson, M.C., D.R. Korb, and J.V. Greiner, *Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. Eye Contact Lens*, 2003. **29**(2): p. 96-9.
 205. Purslow, C., *Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. Cont Lens Anterior Eye*, 2013. **36**(5): p. 226-31.
 206. Korb, D.R. and J.V. Greiner, *Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. Adv Exp Med Biol*, 1994. **350**: p. 293-8.
 207. Blackie, C.A., et al., *Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. Optom Vis Sci*, 2008. **85**(8): p. 675-83.
 208. Byeon, H., et al., *Clinical Efficacy of Microblepharoexfoliation in Meibomian Gland Dysfunction Patients. Journal of Korean Ophthalmological Society*, 2020. **61**: p. 603-609.
 209. Lane, S.S., et al., *A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea*, 2012. **31**(4): p. 396-404.
 210. Blackie, C.A., C.A. Coleman, and E.J. Holland, *The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. Clin Ophthalmol*, 2016. **10**: p. 1385-96.
 211. Finis, D., et al., *Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. Ocul Surf*, 2014. **12**(2): p. 146-54.
 212. Jackson, W.B., *Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. Can J*

- Ophthalmol, 2009. **44**(4): p. 385-94.
213. Liu, Y., et al., *Effect of azithromycin on lipid accumulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(2): p. 226-8.
 214. Haque, R.M., et al., *Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis*. Cornea, 2010. **29**(8): p. 871-7.
 215. Sainz De La Maza Serra, M., C. Simón Castellvi, and O. Kabbani, [Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2000. **75**(11): p. 751-756.
 216. Avunduk, A.M., et al., *The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(4): p. 593-602.
 217. Pflugfelder, S.C., et al., *A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(3): p. 444-57.
 218. Lee, H.K., et al., *Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients*. Ophthalmology, 2006. **113**(2): p. 198-205.
 219. Yang, C.Q., W. Sun, and Y.S. Gu, *A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye*. J Zhejiang Univ Sci B, 2006. **7**(8): p. 675-8.
 220. Jonisch, J., A. Steiner, and I.J. Udell, *Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy*. Cornea, 2010. **29**(7): p. 723-6.
 221. Sheppard, J.D., et al., *Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%*. Eye Contact Lens, 2014. **40**(5): p. 289-96.
 222. Kheirkhah, A., et al., *Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease*. Ophthalmology, 2015. **122**(4): p. 662-8.
 223. Lin, T. and L. Gong, *Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome: a randomized clinical trial in China*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(7): p. e551.
 224. Pinto-Fraga, J., et al., *Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress: A Randomized Controlled Clinical Trial*. Ophthalmology, 2016. **123**(1): p. 141-53.
 225. Matsuda, S. and S. Koyasu, *Mechanisms of action of cyclosporine*. Immunopharmacology, 2000. **47**(2-3): p. 119-25.
 226. Gao, J., et al., *Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(7): p. 4717-33.
 227. Tsubota, K., et al., *Improvement of Lacrimal Function by Topical Application of CyA in Murine Models of Sjögren's Syndrome*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2001. **42**(1): p. 101-110.
 228. Sall, K., et al., *Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine*

- ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology*, 2000. **107**(4): p. 631-9.
229. Pflugfelder, S.C., et al., *Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. Cornea*, 2008. **27**(1): p. 64-9.
230. Kuzin, II, et al., *Tetracyclines inhibit activated B cell function. Int Immunol*, 2001. **13**(7): p. 921-31.
231. Solomon, A., et al., *Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. **41**(9): p. 2544-57.
232. Shine, W.E., J.P. McCulley, and A.G. Pandya, *Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. Exp Eye Res*, 2003. **76**(4): p. 417-20.
233. Yoo, S.E., D.C. Lee, and M.H. Chang, *The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol*, 2005. **19**(4): p. 258-63.
234. Zandian, M., N. Rahimian, and S. Soheilifar, *Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. Int J Ophthalmol*, 2016. **9**(7): p. 1016-9.
235. Alfawaz, A.M., et al., *Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. Curr Eye Res*, 2014. **39**(3): p. 257-62.
236. Yung, Y.H., et al., *Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. Japanese Journal of Ophthalmology*, 2012. **56**(3): p. 208-213.
237. Ambrósio, R., Jr., T. Tervo, and S.E. Wilson, *LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. J Refract Surg*, 2008. **24**(4): p. 396-407.
238. Yaguchi, S., et al., *Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. Bone Marrow Transplant*, 2012. **47**(11): p. 1465-9.
239. Sabti, S., et al., *Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GoHD. Bone Marrow Transplantation*, 2012. **47**(7): p. 981-984.
240. Kaido, M., et al., *Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. Cornea*, 2012. **31**(9): p. 1009-13.
241. Horwath-Winter, J., et al., *Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. Am J Ophthalmol*, 2007. **144**(3): p. 441-444.
242. Kaido, M., et al., *Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease. Am J Ophthalmol*, 2013. **155**(4): p. 648-653, 653.e1.
243. Sakamoto, A., K. Kitagawa, and A. Tatami, *Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. Cornea*, 2004. **23**(3): p. 249-54.
244. Rumelt, S., H. Remulla, and P.A. Rubin, *Silicone punctal plug migration resulting in dacryocystitis and canaliculitis. Cornea*, 1997. **16**(3): p. 377-9.
245. Scheepers, M., A. Pearson, and M. Michaelides, *Bilateral canaliculitis following SmartPLUG insertion for dry eye syndrome post LASIK surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007. **245**(6): p. 895-7.

246. Yokoi, N., et al., *Acute Conjunctivitis Associated with Biofilm Formation on a Punctal Plug*. Japanese Journal of Ophthalmology, 2000. **44**(5): p. 559-560.
247. Goldberg, D.J., *Current trends in intense pulsed light*. J Clin Aesthet Dermatol, 2012. **5**(6): p. 45-53.
248. Schuh, A., S. Priglinger, and E.M. Messmer, [*Intense pulsed light (IPL) as a therapeutic option for Meibomian gland dysfunction*]. Ophthalmologe, 2019. **116**(10): p. 982-988.
249. Mengher, L.S., et al., *A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability*. Curr Eye Res, 1985. **4**(1): p. 1-7.
250. Labetoulle, M., et al., *Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study*. Clin Ther, 2018. **40**(11): p. 1894-1906.
251. Leonardi, A., et al., *Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial*. Eur J Ophthalmol, 2016. **26**(4): p. 287-96.
252. Tauber, J., et al., *A Phase II/III, randomized, double-masked, vehicle-controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of OTX-101 in the treatment of dry eye disease*. Clin Ophthalmol, 2018. **12**: p. 1921-1929.
253. Nichols, K.K., G.L. Mitchell, and K. Zadnik, *The Repeatability of Clinical Measurements of Dry Eye*. Cornea, 2004. **23**(3): p. 272-285.
254. Begley, C.G., et al., *The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003. **44**(11): p. 4753-4761.
255. Sheppard, J.D., et al., *A Water-free 0.1% Cyclosporine A Solution for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase 2B/3 ESSENCE Study*. Cornea, 2021. **40**(10): p. 1290-1297.
256. Wang, M.T., et al., *Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques*. Clin Exp Optom, 2018. **101**(1): p. 13-17.
257. Hirji, N., S. Patel, and M. Callander, *Human tear film pre-rupture phase time (TP-RPT)--a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire*. Ophthalmic Physiol Opt, 1989. **9**(2): p. 139-42.
258. Craig, J.P., et al., *The role of tear physiology in ocular surface temperature*. Eye (Lond), 2000. **14 (Pt 4)**: p. 635-41.
259. Tan, J.-H., et al., *Infrared thermography on ocular surface temperature: A review*. Infrared Physics and Technology, 2009. **52**: p. 97.
260. Mandal, A., et al., *Ocular Pharmacokinetics of a Topical Ophthalmic Nanomicellar Solution of Cyclosporine (Cequa®) for Dry Eye Disease*. Pharm Res, 2019. **36**(2): p. 36.
261. Golding, T.R., A.S. Bruce, and J.C. Mainstone, *Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup*. Cornea, 1997. **16**(6): p. 649-61.
262. Baudouin, C., A. Bron, and M. Dogru, *Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS)*. Ocular Surf, 2007. **5**: p. 65-204.
263. Sheppard, J.D., S.V. Scoper, and S. Samudre, *Topical loteprednol pretreatment reduces cyclosporine stinging in chronic dry eye disease*. J Ocul Pharmacol Ther, 2011. **27**(1): p. 23-7.

264. Byun, Y.J., et al., *Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye*. *Cornea*, 2012. **31**(5): p. 509-13.
265. Sambursky, R., et al., *Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye*. *JAMA Ophthalmol*, 2013. **131**(1): p. 24-8.
266. Messmer, E.M., et al., *Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(11): p. 2300-2308.
267. Lanza, N.L., et al., *Dry Eye Profiles in Patients with a Positive Elevated Surface Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Test Versus Negative Patients*. *Ocul Surf*, 2016. **14**(2): p. 216-23.
268. Brignole, F., et al., *Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. **42**(1): p. 90-5.
269. Gürdal, C., et al., *Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression*. *Curr Eye Res*, 2010. **35**(9): p. 771-7.
270. Turner, K., et al., *Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion*. *Cornea*, 2000. **19**(4): p. 492-6.
271. von Thun Und Hohenstein-Blaul, N., S. Funke, and F.H. Grus, *Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases*. *Exp Eye Res*, 2013. **117**: p. 126-37.
272. Wilson, S.E. and H.D. Perry, *Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(1): p. 76-9.

7. Anhänge

7.1. Anhang 1

S.P.E.E.D. Fragebogen (Standard Patient Evaluation Eye Dryness)

Patient-ID: _____

Geschlecht: m w Tragen Sie Kontaktlinsen? Ja Nein

Benutzen Sie Augentropfen und/oder Salben? Ja Nein

Wenn ja, welche Tropfen/Salben wenden Sie an und wie oft?
Evo Tears, Cationomax, Thealoz Duo

Wann haben Sie das letzte Mal Tropfen/Salben angewendet? Evo Tears

Welche Symptome treten/traten bei Ihnen auf und wann?	Heute		Innerhalb der letzten 72 Stunden		Innerhalb der letzten 3 Monate	
	JA	NEIN	JA	NEIN	JA	NEIN
Trockenheit, Sandkorngefühl	X		X		X	
Augenschmerzen, Irritationen		X	/	X	X	
Augenbrennen, tränende Augen		X		X	X	
Müde Augen	X	X	X		X	

Diese Symptome treten auf, ...

...wenn ich KEINE Tropfen / Salben angewendet habe ...auch wenn ich Tropfen / Salben angewendet habe.

Wie oft leiden Sie an den Symptomen trockener Augen?	Nie (0)	manchmal (1)	häufig (2)	Ständig (3)
Trockenheit, Sandkorngefühl				X
Augenschmerzen, Irritationen		X		
Augenbrennen, tränende Augen		X		
Müde Augen				X

Bitte kreuzen Sie die Symptome an, wie Sie auftreten, wenn Sie keine Augentropfen / Salben angewendet haben.

Wie schwerwiegend sind Ihre Symptome?	keine Probleme (0)	erträglich (nicht perfekt, aber störend) (1)	missbehaglich (irritierend, beeinflusst aber nicht meinen Tagesablauf) (2)	Unangenehm (irritierend, beeinflusst meinen Tagesablauf) (3)	unerträglich (Tägliche Aktivitäten können nicht ausgeübt werden.) (4)
Trockenheit, Sandkorngefühl				X	
Augenschmerzen, Irritationen				X	
Augenbrennen, tränende Augen				X	
Müde Augen				X	

Bitte kreuzen Sie die Symptome an, wie Sie sie empfinden, wenn Sie keine Augentropfen / Salben angewendet haben.

7.2. Anhang 2

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

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

Ist in der letzten Woche Folgendes bei Ihnen aufgetreten:

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie
1 Lichtempfindliche Augen?					<input checked="" type="checkbox"/>
2 Das Gefühl von Sand in den Augen?			<input checked="" type="checkbox"/>		
3 Schmerzende oder brennende Augen?				<input checked="" type="checkbox"/>	
4 Verschwommenes Sehen?				<input checked="" type="checkbox"/>	
5 Schlechtes Sehen?				<input checked="" type="checkbox"/>	

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

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie	Nicht zutreffend
6 Lesen?				<input checked="" type="checkbox"/>		
7 Nachts Auto fahren?				<input checked="" type="checkbox"/>		
8 An einem Computer arbeiten oder einen Geldautomaten bedienen?				<input checked="" type="checkbox"/>		
9 Fernsehen?				<input checked="" type="checkbox"/>		

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

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Die Hälfte der Zeit	Von Zeit zu Zeit	Nie	Nicht zutreffend
10 Bei Wind?			<input checked="" type="checkbox"/>			
11 An Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit (sehr trocken)?			<input checked="" type="checkbox"/>			
12 Wenn eine Klimaanlage in Betrieb war?			<input checked="" type="checkbox"/>			

Publikationsliste:

Posterpräsentation

Hristov N., Kortüm K., Priglinger S., Messmer E.M; Topisches Ciclosporin A 0,1% in der Therapie des Trockenen Auges mit schwerer Keratopathie; PSa03-10: Abstractband DOG 2018. *Ophthalmologe* **115** (Suppl 1), 1–194 (2018).

Eidesstattliche Versicherung von Nikolay Hristov

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Therapie des Trockenen Auges mit Ciclosporin A 0,1% Augentropfen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Folgende Personen haben an der Durchführung dieser Arbeit mitgewirkt:

- Frau Professor Dr. med. Elisabeth Messmer - klinische Betreuung, Korrektur der Dissertation

Würzburg, 15.05.2023
Ort, Datum

Nikolay Hristov