

Hormone und Trockenes Auge

(Hormones and Dry Eye)

Erich Knop¹, Nadja Knop¹, Kathleen S. Kunert², Frank Schirra³

Berlin, Erfurt, Saarbrücken

Zusammenfassung: Die wesentlichen Risikofaktoren eines Trockenen Auges sind vor allem höheres Alter und weibliches Geschlecht, ungünstige Umweltfaktoren wie trockene Umgebungsluft sowie seltener Lidschlag bei Bildschirmarbeit. Alter und Geschlecht weisen auf die wichtige Rolle der Geschlechtshormone für die Regulation der Augenoberfläche und die Entstehung des Trockenen Auges hin. Androgene wirken hierbei förderlich für die Sekretion von Tränenbestandteilen und anti-inflammatorisch, während Östrogene eher die Funktion hemmen, Entzündungen fördern und ein Trockenes Auge begünstigen. Dieser Zusammenhang bildet den Schwerpunkt des vorliegenden Artikels.

Beim Trockenen Auge sollte daher immer auch an die Möglichkeit einer gestörten Hormonwirkung gedacht werden. Besonders bei therapieresistenten trockenen Augen, beim weiblichen Geschlecht, im Alter sowie beim Sjögren-Syndrom und bei starker Ausprägung einer Meibomdrüsendysfunktion (MGD) könnte es nützlich sein, Hormonspiegel zu bestimmen. Bei Patienten mit iatrogenen Hormonänderung durch postmenopausale Östrogensubstitution oder anti-androgene Therapie ist die Prävalenz des Trockenen Auges signifikant erhöht und dies muss gegen den möglichen Nutzen der Therapie abgewogen werden. Darüber hinaus kann in allen Fällen, in denen eine Hormonstörung vermutet oder nachgewiesen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Endokrinologen, Gynäkologen, Urologen oder Dermatologen nützlich sein.

Z. prakt. Augenheilkd. 35: 31–42 (2014)

Summary: Advanced age and female sex are the main risk factors of dry eye disease, apart from adverse environmental effects, dry air and low blinking frequency due to video display terminal work. This points to the important role of sex hormones for ocular surface integrity and disease development. Androgens promote the secretion of tear film components and an anti-inflammatory environment whereas estrogens tend to impair glandular function, promote inflammatory reactions and development of dry eye disease. These interrelations are in the focus of the present review.

In dry eye disease a possible endocrine dysregulation should always be considered. Particularly when it is therapy-refractory, in female patients and with advanced age, in Sjögren's syndrome, and in severe meibomian gland dysfunction (MGD) it may be useful to check hormone levels. Dry eye prevalence is significantly increased in patients with iatrogenic hormonal intervention e.g. postmenopausal estrogen substitution or anti-androgen therapy and this must be considered versus the intended action. In all cases where a hormonal disturbance is supposed or verified, interdisciplinary collaboration with endocrinology, gynecology, urology or dermatology can be advantageous.

Z. prakt. Augenheilkd. 35: 31–42 (2014)

¹ Ocular Surface Center Berlin (OSCB), Dept. für Zell- und Neurobiologie, Fächergruppe Anatomie, Charite-Universitätmedizin Berlin

² Augenklinik, Helios Klinikum Erfurt GmbH, Erfurt

³ Augenzentrum im Medizeum, Saarbrücken

Schlüsselwörter: Trockenes Auge, Risikofaktoren, Geschlechtshormone, Hormonstörung, Meibomdrüsendysfunktion (MGD)

Keywords: Dry eye disease, risk factors, sex hormones, meibomian glands dysfunction (MGD)

Unabhängigkeitserklärung der Autoren: Die Autoren versichern, dass sie keine Verbindungen zu einer der Firmen, deren Namen oder Produkte in dem Artikel aufgeführt werden, oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, unterhalten. Die Autoren unterlagen bei der Erstellung des Beitrages keinerlei Beeinflussung. Es lagen keine kommerziellen Aspekte bei der inhaltlichen Gestaltung zugrunde.

Das Trockene Auge betrifft zwischen zirka 5–15 % der Bevölkerung in Europa und Nordamerika

Herrn Professor Dr. med. Horst Brewitt zum 70. Geburtstag gewidmet.

Das Trockene Auge, auch unter dem älteren Begriff „Keratokonjunktivitis sicca“ bekannt, ist eine komplexe Störung der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche (Abbildung 1), die vor allem zu Trockenheitsgefühl, instabilem Visus und Reizungen der Augenoberfläche führt [58]. Es ist die häufigste Erkrankung in der ophthalmologischen Praxis und betrifft, je nach Schweregrad, Alter, Geschlecht und Ethnizität, zwischen zirka 5–15 % der Bevölkerung in Europa und Nordamerika sowie bis zu über 30 % in Asien [1]. In Deutschland wird der Anteil der Patienten mit Symptomen des Trockenen Auges auf mindestens 25 % geschätzt [22].

Das Trockene Auge wurde lange als Befindlichkeitsstörung verkannt, obwohl es ein vielgestaltiges Krankheitsbild darstellt [20] und bei vielen Betroffenen deutliche Einschränkungen der Lebensführung und der Arbeitsfähigkeit nach sich zieht, sich die Erkrankungs-

schwere mit zunehmender Erkrankungsdauer typischerweise verstärkt und zu einem chronisch-progredienten Entzündungsprozess fortschreiten kann [1, 58]. Typisch ist ebenfalls, dass die objektiven klinischen Zeichen nicht immer mit der subjektiven Symptomatik des Patienten überein stimmen und das Trockene Auge somit klinisch oft schlecht greifbar erscheint [1, 58]. Hierdurch ist auch die Therapie oft schwierig und nicht immer zufrieden stellend [16–20, 23]. Gleichzeitig ist das Trockene Auge mit verschiedenen systemischen Erkrankungen assoziiert und kann als Nebenwirkung verschiedener topischer und systemischer Pharmaka entstehen, unter anderem solcher, die in das endokrine System eingreifen [20, 21]. Da das Trockene Auge generell häufiger beim weiblichen Geschlecht auftritt und eine erhöhte Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter zeigt, weist dies auf einen erheblichen Einfluss der Geschlechtshormone auf die Pathogenese des Trockenen Auges hin. Dieser Zusammenhang bildet den Schwerpunkt des vorliegenden Artikels.

Definition

Das Trockene Auge ist nach der aktuellen Definition des DEWS Report (2007) der Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) [1] eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen, Sehstörungen und Träneninstabilität mit möglicher Beschädigung der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet. Bereits in der älteren Definition des NHH/Industrie Workshop [74] wurde festgehalten, dass das Trockene Auge auf den Mangel an Tränenflüssigkeit zurückzuführen sein, wie dies z. B. beim Sjögren-Syndrom der Fall ist oder auf die vermehrte Verdunstung der Tränenflüssigkeit (hyperevaporativ). Letzteres wird als evaporatives Trockenes Auge bezeichnet und wird typischerweise bei einer Dysfunktion der Meibomdrüsen (MGD) beobachtet

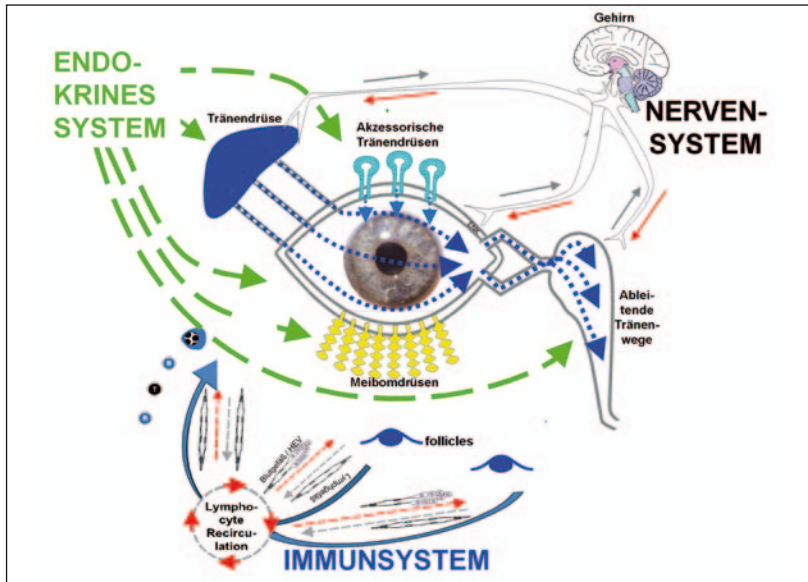


Abbildung 1: Die funktionelle Anatomie und Regulation der Augenoberfläche mit ihren Drüsen zur Tränenfilmproduktion. Die intakte Funktion der Augenoberfläche wird stark beeinflusst durch das endokrine System, vor allem die Geschlechtshormone, und weiterhin durch das Nervensystem und das Immunsystem (modifiziert nach [51, 58]).

[33, 60 112]. Ein wesentliches Ergebnis des TFOS-MGD-Report (2011) war dann, dass die evaporative Form bisher in ihrer Häufigkeit unterschätzt wurde und mit zirka 80 % der Trockenen Augen bei weitem dominiert [82, 65] (Abbildung 2).

Lebensalter und Geschlecht weisen auf die Bedeutung von Geschlechtshormonen für das Trockene Auge hin

Große epidemiologische Studien, die das Trockene Auge genau und reproduzierbar definieren, sind immer noch relativ selten. Die meisten Daten liegen aus dem englischsprachigen Raum, vor allem USA, und aus Asien vor. Wesentliche Ergebnisse der bisherigen epidemiologischen Studien weisen darauf hin, dass Alter und hormonelle Einflussfaktoren die Prävalenz des Trockenen Auges deutlich beeinflussen.

Höheres Lebensalter ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Trockene Auge

Das Trockene Auge nimmt generell mit ansteigendem Lebensalter zu, das daher auch als wesentlicher Risikofaktor gilt [1, 25, 79, 92, 93, 106]. Aus den Daten der „Womens Health Study“ mit knapp 40 000 US amerikanischen Frauen ergibt sich eine knappe Verdoppelung der Prävalenz bei Frauen in der Altersgruppe über 75 Lebensjahre verglichen mit denen unter 50 Jahren [92]. Eine knappe Verdoppelung der Prävalenz ergab sich bei über 80-jährigen Männern im Vergleich zu 50-Jährigen in der „Physicians Health Study“ mit mehr als 22 000 männlichen US amerikanischen Ärzten als Probanden [91]. Die „Beaver Dam Study“ mit knapp 4 000 Probanden ergab mehr als eine Verdopplung der Prävalenz bei Patienten im Alter über 80 Lebensjahre im Vergleich zu Jüngeren unter 60 Jahren [81]. Eine generelle Zunahme mit höherem Lebensalter deutet sich auch in zwei großen asiatischen Studien an, von denen in der Population mit geringerem durchschnittlichem

Ein wesentliches Ergebnis des TFOS-MGD-Report (2011) war, dass die evaporative Form bisher in ihrer Häufigkeit unterschätzt wurde und mit zirka 80 % der Trockenen Augen bei weitem dominiert.

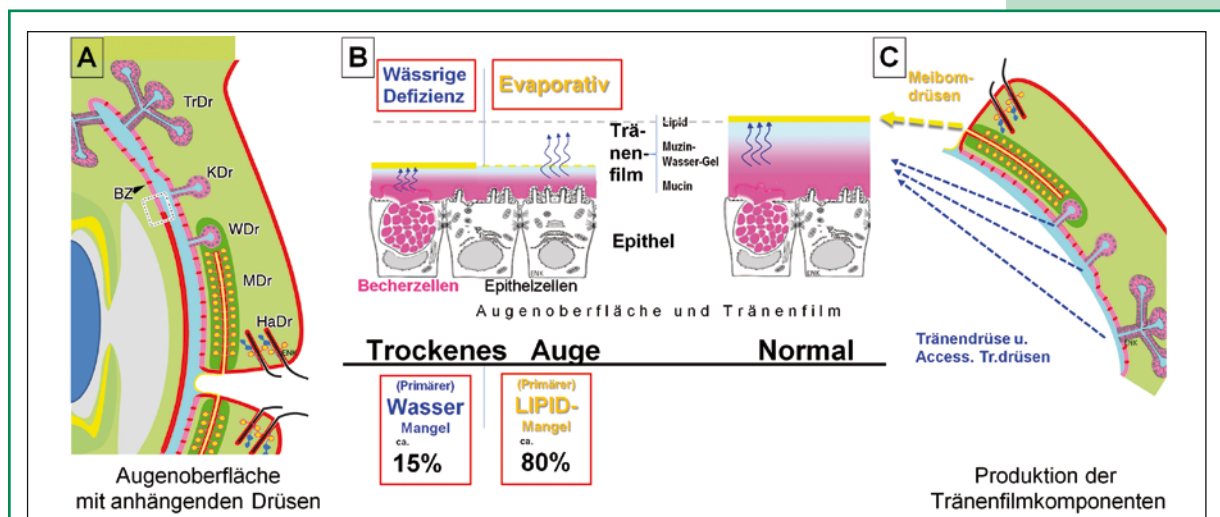


Abbildung 2: Tränenfilm und Hauptformen des Trockenen Auges. Beide pathogenetischen Hauptformen des Trockenen Auges sind durch Störungen der okulären Drüsen bedingt. (A) Augenoberfläche mit Tränenrüse (TrDr) und akzessorischen Tränenrüsen (KDr = Krause Drüsen, WDr = Wolfring Drüsen) für die wässrige Sekretion und den lipidproduzierenden Meibomdrüsen (MDr). Sie produzieren die Tränenfilmkomponenten (C), die vom Lidschlag zum dünnen präokularen Tränenfilm auf dem Oberflächenepithel ausgezogen werden („Normal“ in B). Das evaporative Trockene Auge mit erhöhter Verdunstung durch Lipidmangel bei Meibomdrüsendysfunktion ist die bei weitem häufigste Form („evaporativ“ in B) während ein primär wässriger Tränenmangel wesentlich seltener ist („Wässrige Defizienz“ in B).

Frauen sind dabei nach verschiedenen Studien etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Mit zunehmendem Lebensalter sinkt der Androgenspiegel bei Männern und Frauen, was als wesentlicher Erklärungsansatz für die Pathogenese der Störung okulärer Drüsen angesehen wird.

Lebensalter eine niedrigere Prävalenz beobachtet wurde [1]. Eine andere Studie auf der Basis von 10 Millionen US-amerikanischer Krankenversicherungsdaten ergibt einen Erkrankungshöhepunkt im hohen Lebensalter (Frauen 75–79 Jahre; Männer 80–84 Jahre) [121]. Der Anstieg der Prävalenz des Trockenen Auges und seiner Hauptursache, der Meibomdrüsendysfunktion, ist durch ein kompliziertes Netzwerk von altersabhängigen Regulationsfaktoren, vor allem Wachstumsfaktoren und Hormonen, erklärbar [30].

Weibliches Geschlecht ist ein weiterer Risikofaktor für das Trockene Auge

Unabhängig vom Alter spielt das Geschlecht ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Prävalenz des Trockenen Auges – was als weiterer Hinweis auf einen endokrinen Hintergrund gewertet werden kann. Das weibliche Geschlecht ist im Rahmen der „Canadian Dry Eye Epidemiology Study“ (CANDEES) als dezidiertes „Risikofaktor“ identifiziert worden [25]. Frauen sind dabei nach verschiedenen großen Studien etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, so dass sich die Patienten mit Trockenem Auge zu etwa 2/3 auf Frauen und zu 1/3 auf Männer verteilen [1, 121]. Beim Vergleich der Daten in der „Womens Health Study“ mit denen der „Physicians Health Study“ ergibt sich nach einer Bereinigung der Daten von Alterseinflüssen ebenfalls etwa eine Verdoppelung der Prävalenz des Trockenen Auges bei Frauen (7,8 %) gegenüber Männern (4,34 %). Die insgesamt geringere Prävalenz von unter 10 % der Bevölkerung in diesen Studien ist vermutlich Folge der strengeren Definition des Trockenen Auges, das entweder durch klinische Diagnose bestätigt oder durch schwere und häufige bis andauernde Symptomatik charakterisiert sein musste, während leichte und nur gelegentliche Symptome ausgeschlossen wurden. Allerdings können, wie oben dargestellt, abhängig von individuellen Parametern, auch leichtere Beschwerden einen Patienten zur Vorstellung beim Augenarzt bewegen.

Meibomdrüsendysfunktion steigt drastisch mit zunehmendem Alter

Geschlecht und Alter spielen auch bei der Meibomdrüsendysfunktion eine wichtige Rolle. Diese zeigt noch deutlicher als das Trockene Auge im Allgemeinen eine Zunahme mit ansteigendem Lebensalter [1, 60, 65, 82]. So wurde eine Reduzierung der aktiv lipidproduzierenden Meibomdrüsen um die Hälfte vom 20. bis zum 80. Lebensjahr gezeigt [83]. Etwa während derselben Lebensspanne erfolgt auch eine drastische Abnahme der Sichtbarkeit normalen Drüsengewebes (sogenanntes „drop out“) im Augenlid, das man mit Hilfe der Meibographie zeigen kann [7].

Mit zunehmendem Lebensalter sinkt der Androgenspiegel bei Männern und Frauen, was als wesentlicher Erklärungsansatz für die Pathogenese der Störung okulärer Drüsen angesehen wird [106]. Auch das Muster der polaren und apolaren Lipide im Meibomsekret ändert sich mit zunehmendem Lebensalter [102].

Die Funktionsabnahme der Meibomdrüsen korreliert mit dem Ausmaß der im Alter zunehmenden Veränderungen des Lidrandes wie Teleangiektasien, ansteigender Epithelverhornung, Unregelmäßigkeit und Obstruktion der Drüsenöffnungen, Protrusion von verhärtetem und trübem Meibomsekret aus den Meibomdrüsenöffnungen, Kolaretten um die Wimpernbasis sowie der Abrundung der hinteren Lidkante [44, 70].

Hormonveränderungen und Nebenwirkungen von Pharmaka, die mit der Geschlechtshormonwirkung interagieren

Ein weiterer Risikofaktor des Trockenen Auges, der durch Studien mit hohem Evidenzlevel abgesichert ist, ist nach dem TFOS-DEWS-Report neben zunehmendem Lebensalter eine Pharmakotherapie, die die Geschlechtshormone beeinflusst, wie z. B. eine Östrogen-Substitutionstherapie in der Postmenopause. Anhand der Daten der „Womens Health Study“ konnte gezeigt wer-

den, dass bei Frauen in der Postmenopause, die einen Hormonersatz mit reinen Östrogenpräparaten erhalten, eine deutlich höhere Prävalenz eines Trockenen Auges (69 %) auftritt, wobei sich das Risiko für ein Trockenes Auge pro 3 Jahre Anwendungsdauer statistisch um jeweils 15 % erhöhte. Die Substitution mit kombinierten Östrogen-Progesteron-Präparaten korrelierte mit einer geringer erhöhten Prävalenz (29 %), unabhängig von der dabei verwendeten Dosis des Progesteron [90]. Studienergebnisse der „Physicians Health Study“ zeigten, dass eine anti-androgene Therapie, z. B. bei benigner Prostatahyperplasie die Prävalenz des Trockenen Auges erhöht. Patienten mit anti-androgener Therapie bei benigner Prostatahyperplasie zeigten ein evaporatives Trockenes Auge mit allen Zeichen einer Meibomdrüsendysfunktion sowie Veränderungen des Lipidmusters [70, 103, 112]. Auch andere topische und systemische Medikamente (z. B. Antihistaminika, Antidepressiva) und auch mangelnde Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren sind mit einer erhöhten Prävalenz des Trockenen Auges korreliert [20, 21]. Weiterhin auch entzündliche Bindegewebs- und Gelenkerkrankungen oder operative Maßnahmen die die Integrität der Hornhaut und damit die Innervation stören wie z. B. LASIK-Operationen [29, 77].

Geschlechtshormone sind ein wesentlicher Regulationsfaktor an der Augenoberfläche

Von besonderer Bedeutung bei der endokrinen Regulation sind die männlichen Geschlechtshormone (Androgene) und die weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene, Gestagene insbesondere Progesteron) [48, 89, 109, 110]. Als komplexes interagierendes System steuern sie verschiedenste Körperfunktionen (Abbildung 3). Neben der Bildung und Ausreifung der primären Geschlechtsorgane mit den Keimzellen und den sekundären Geschlechtsmerkmalen regulieren sie die Struktur und Funktion praktisch aller Organe, wie z. B. das Wachstum der Haare, die Ver-

hornung der Haut und die Funktion der Hautdrüsen. Geschlechtshormone und zahlreiche andere Faktoren, wie z. B. Glukokortikoide, Mineralokortikoide, Retinoide, Prolaktin, Thyroxin, Insulin und Glukagon wirken auch auf die Schleimhaut der Augenoberfläche und die damit assoziierten Drüsen, die in ihrer Gesamtheit die Komponenten des Tränenfilms bilden (Abbildung 2) [58, 65, 67, 96, 106, 112]. Struktur und Funktion der Augenoberfläche unterscheiden sich bei Männern und Frauen bereits physiologisch geringfügig, was vermutlich durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Geschlechtshormone insgesamt bedingt ist. Vor dem 40. Lebensjahr haben Männer höhere Konzentrationen von epidermalem Wachstumsfaktor (EGF), des anti-entzündlichen Zytokins TGF-beta und weiterer Tränenfilmproteine sowie eine erhöhte Tränenfilmmolarität im Vergleich zu den Frauen. Vor dem 50. Lebensjahr ist bei Männern die Menge des aus den Meibomdrüsen auf den Lidrand freigesetzten Lipids höher als bei Frauen [27].

Studienergebnisse der „Physicians Health Study“ zeigten, dass eine anti-androgene Therapie die Prävalenz des Trockenen Auges erhöht.

Struktur und Funktion der Augenoberfläche unterscheiden sich bei Männern und Frauen bereits physiologisch geringfügig, was vermutlich durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Geschlechtshormone insgesamt bedingt ist.

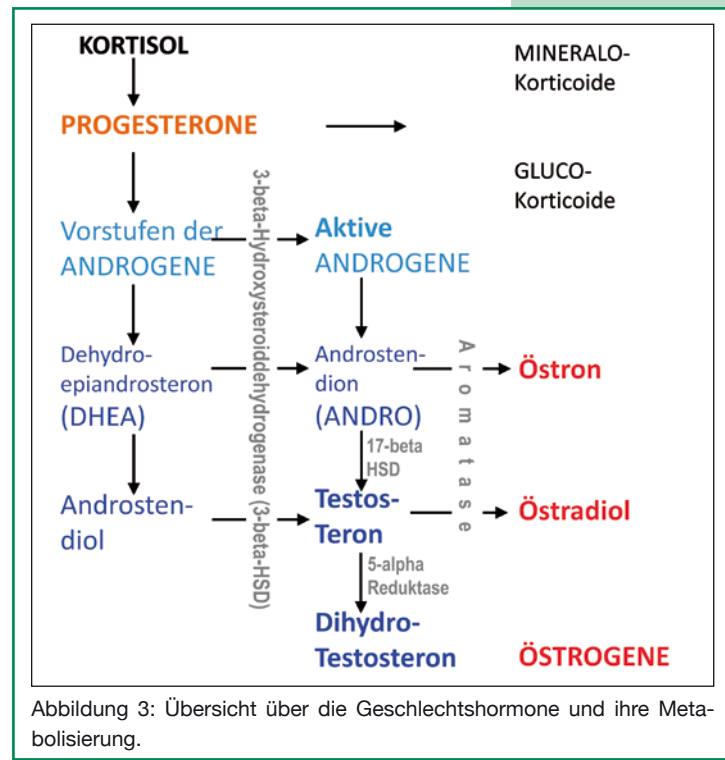


Abbildung 3: Übersicht über die Geschlechtshormone und ihre Metabolisierung.

(Abbildung überarbeitet und übersetzt von E. Knop aus Wikipedia, nach [10].)

Ganz allgemein lässt sich feststellen, dass Androgene eine förderliche und protektive Funktion auf die Augenoberfläche und ihre Drüsen haben, während Östrogene und Progesteron eher negativ wirken.

Sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Geschlechtshormone die Transkription zahlreicher Gene der Augenoberfläche regulieren.

Bei Frauen nimmt die protektive Peroxydaseaktivität früher ab als bei Männern. Sie haben eine kürzere Tränenfilmaufrisszeit, eine höhere Tränenfilmosmolarität im Alter, eine geringere Lipidmenge am Lidrand und eine höhere Prävalenz des Trockenen Auges insgesamt. Bei den meisten Labortieren lassen sich histologisch auch deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Feinstruktur z. B. der Tränendrüse nachweisen [106].

Geschlechtshormone sind sowohl am wässrigen Tränenmangel als auch beim evaporativen Trockenen Auge beteiligt

Fehlender oder pathologisch regulierter Hormoneinfluss betrifft sowohl den primären wässrigen Tränenmangel durch Funktionsstörung der Tränendrüse [106], vor allem beim Sjögren-Syndrom, als auch die häufigere Form des Trockenen Auges, das evaporative Trockene Auge, durch Dysfunktion der Meibomdrüsen [113]. Ganz allgemein und in grober Vereinfachung lässt sich feststellen, dass Androgene eine förderliche und protektive Funktion auf die Augenoberfläche und ihre Drüsen haben, während Östrogene und Progesteron eher negativ wirken. Dieser einfache Zusammenhang erklärt bereits die beobachtete Epidemiologie des Trockenen Auges mit einer erhöhten Prävalenz beim weiblichen Geschlecht und im Alter, also bei Zuständen mit einem absoluten oder relativen Androgenmangel (Abbildung 6).

Geschlechtshormone wirken über ihre spezifischen Rezeptoren in den okulären Geweben

Die betrachteten Geschlechtshormone sind Steroidhormone, abgeleitet vom Cholesterin. Sie gelangen durch ihre hohe Fettlöslichkeit direkt durch die Zellmembran in die Zellen und binden dort typischerweise an zytoplasmatische, spezifische, hochaffine Rezeptoren (Abbildung 4). Dieser Hormon-Rezeptor-Komplex gelangt in den Zellkern, bindet an die DNA bzw. einen Transkriptionsfaktor und reguliert somit die Transkription und damit

verbunden die Proteinsynthese. Auf diese Weise wird die Bildung von Strukturproteinen, Enzymen oder sezernierten Drüsenprodukten, z. B. für die Tränenfilmbestandteile, induziert oder auch gehemmt und damit die Struktur und Funktion der Augenoberfläche reguliert. In den Geweben der Augenoberfläche (Tränendrüse, Konjunktiva, Kornea, Meibomdrüsen) konnten sowohl Boten-RNA (mRNA) von Androgen-, Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren nachgewiesen werden als auch die entsprechenden Rezeptorproteine [8, 87, 119].

Neben diesem klassischen, rezeptorvermittelten Weg der Regulation können Steroidhormone auch direkten Einfluss auf die Eigenschaften von Zellmembranen oder Membranrezeptoren nehmen oder vorhandene Androgenrezeptoren können über andere Liganden wie z. B. Wachstumsfaktoren (insulin-like-growth factor, epidermal growth factor, keratinocyte growth factor) stimuliert werden [106].

Sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Geschlechtshormone die Transkription zahlreicher (Hunderte bis Tausende) Gene der Augenoberfläche regulieren [49, 75, 86, 95, 98, 114, 120]. Dies betrifft den Aufbau der Drüsenarchitektur ebenso wie die Sekretion von Wasser, Proteinen und Lipiden wie auch die Dynamik des Zellwachstums (zitiert nach [49]).

Geschlechtshormone werden zu einem Großteil im Zielgewebe in ihre aktive Form überführt

Die Geschlechtshormone Androgen, Östrogen und Progesteron sowie auch die Glukokortikoide und Mineralokortikoide werden durch untereinander verbundene Metabolisierungswege aus Cholesterin erzeugt (Abbildung 3). Die aktiven Formen der Geschlechtshormone werden nicht primär durch die Keimdrüsen gebildet, sondern zu großen Teilen in den Zielorganen – z. B. in Epithelzellen von Deckgeweben und in Drüsengewebe – aus inaktiven Vorstufen synthe-

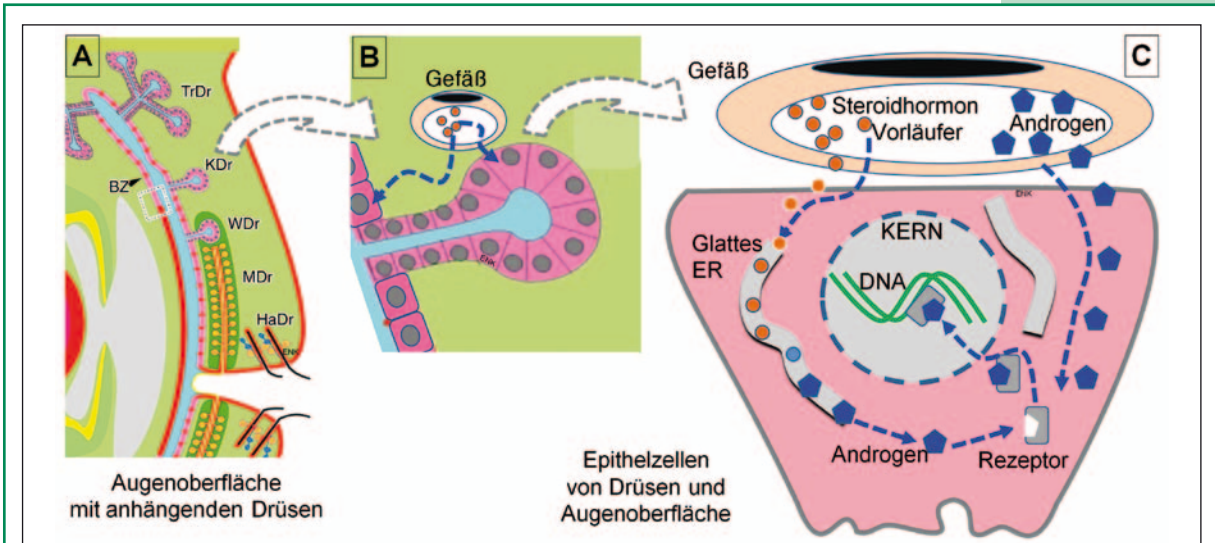


Abbildung 4: Aktive Wirkformen der Geschlechtshormone werden lokal in der Augenoberfläche synthetisiert. Die Biosynthese der Geschlechtshormone erfolgt aus Vorläufern der Nebennierenrinde. Vorformen sowie auch bereits aktive Hormone werden über die Blutzirkulation verteilt und gelangen in die Zellen der Augenoberflächengewebe (hier eine Drüse). Vorstufen werden lokal im glatten endoplasmatischen Retikulum (ER) durch steroidogene Enzyme zu aktiven Hormonen metabolisiert. Diese binden spezifische Rezeptoren im Zytoplasma und regulieren nach dem Transport in den Zellkern die Genexpression und damit Aufbau und Funktion der Augenoberfläche.

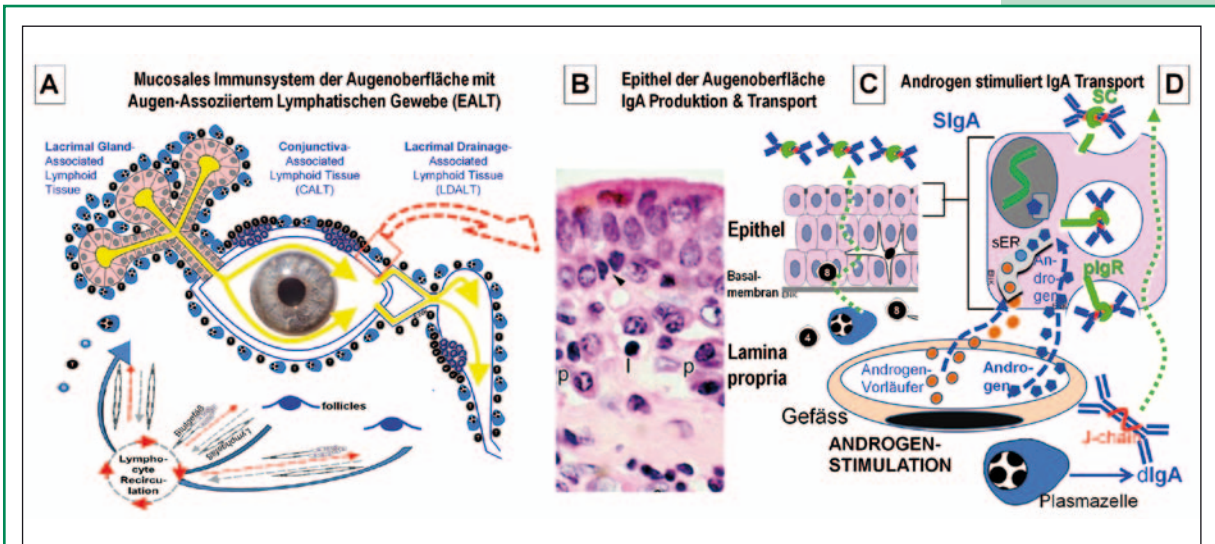


Abbildung 5: Androgen fördert die anti-inflammatorische IgA Produktion im protektiven mukosalen Immunsystem. Das Schleimhautimmunsystem der Augenoberfläche (EALT) erstreckt sich von der Tränendrüse über die Konjunktiva in die ableitenden Tränenwege (A). Es enthält neben anderen immunaktiven Zellen auch viele Plasmazellen (p in B), die als Teil des lokalen sekretorischen Immunsystems das Immunglobulin A (IgA) bilden. IgA wird aktiv durch die Epithelzellen in den Tränenfilm transportiert (grüne geschlängelte Pfeillinie in C und D). Der Transport erfolgt über Transzytose in Vesikeln (D). Aktive Androgene werden direkt aus dem Blut aufgenommen oder lokal aus Hormonvorformen im glatten ER (sER) zu aktiven Androgenen metabolisiert, (vergl. Abbildung 3). Androgene stimulieren die Produktion des wichtigen Transportproteins für IgA (plgR) in den Epithelzellen und fördern so die Immunabwehr mit anti-inflammatorischem IgA.

(modifiziert A nach [54], B nach [68], C, D nach [64])

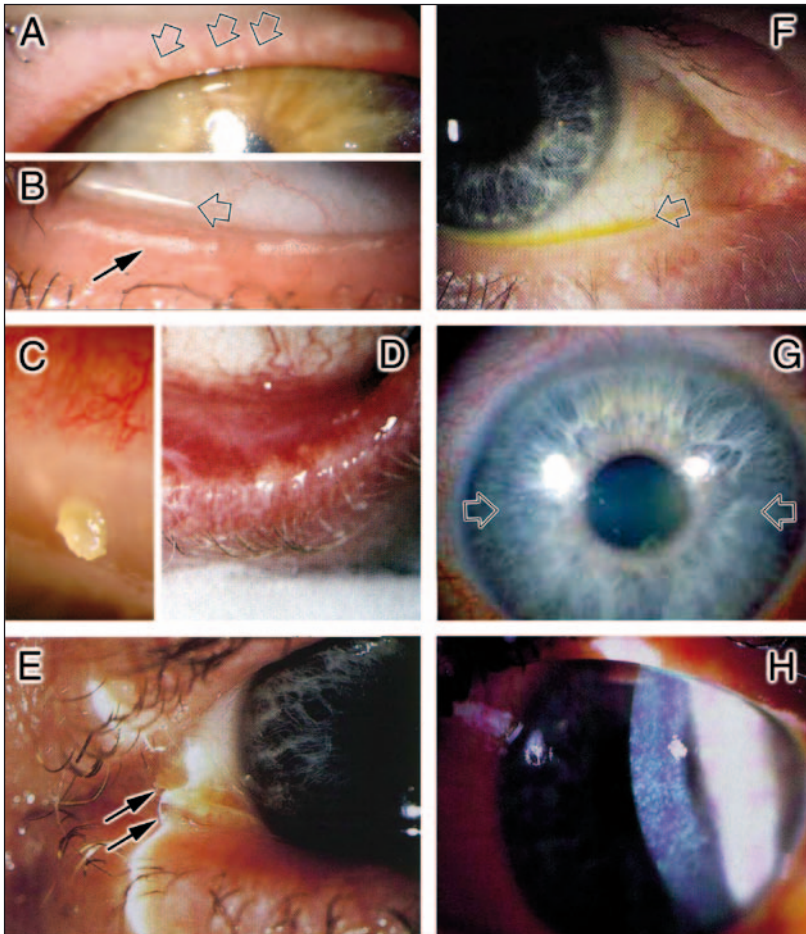


Abbildung 6: Typische klinische Bilder des Trockenen Auges.*

(A – D) Obstruktive Dysfunktion der Meibomdrüsen:

(A) Die Meibomdrüsendysfunktion zeigt typischerweise verstopfte vorgewölbte Drüsenöffnungen (A, offene Pfeile). Bei beginnender Meibomdrüsendysfunktion ist die Tränenmeniskushöhe (B, offener Pfeil) oft noch ausreichend.

(B) weiterhin Schaumbildung auf Lidrand und Tränenfilm (B, Pfeil, als typisches Zeichen einer Lipidstörung).

(C) Oft ragen verhärtete Sekretpröpfe aus den Drüsenöffnungen.

(D) Schwere hintere Blepharitis mit dickflüssigen Schleimpröpfen an den Ausgängen der Meibomdrüsen.

(E-F) Allgemeine Zeichen eines Trockenen Auges:

(E) LIPCOF-Falten der Bindehaut (Pfeile) als Zeichen einer erhöhten mechanischen Reibung an der Augenoberfläche.

(F) Reduzierter Tränenmeniskus (F, offener Pfeil, vergl. mit B) angefärbt mit Fluoreszein. (G) Austrocknungszone des Hornhautepithels mit Fluoreszein-Vitalfärbung (G, zwischen offenen Pfeilen), hier bei einem Trockenen Auge durch wässrigen Tränenmangel (Hypovolämie).

(H) Vital mit Fluoreszein anfärbbare Hornhautepitheldefekte als Zeichen der Oberflächenschädigung.

* Abbildung 5: A, B aus [21] mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages, C aus [60] mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages, D-H [20]). Abbildungen modifiziert und montiert von E. Knop.

tisiert, die aus der Nebennierenrinde stammen (Abbildung 4) [72, 96, 97]. Bei Männern werden etwa 40 % der aktiven Androgene in peripheren Geweben aufgebaut, bei Frauen vor der Menopause 75 % der Östrogene und nach der Menopause alle Östrogene [72].

Hormonaktivierung findet lokal an der Augenoberfläche statt

Das Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird in der Nebenniere aus Cholesterin gebildet und ist eine metabolische Zwischenstufe der Androgene und, nach weiterer Metabolisierung, auch der Östrogene. DHEA wird über Androstendion oder über Androstendiol mittels sogenannter „steroidogener Enzyme“ in Testosteron, das wichtigste Androgen umgewandelt (Abbildung 3). Zur Metabolisierung von DHEA in Androstendion und von Androstendiol in Testosteron wird das steroidogene Enzym 3-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase (3-beta-HSD) benötigt und die Umwandlung von Androstendion in Testosteron erfolgt durch 17-beta-HSD. Durch das Enzym 5-alpha-Reduktase wird Testosteron in Dihydrotestosteron umgewandelt, das durch eine höhere Affinität zum Testosteronrezeptor noch stärker wirkt. Metabolisierung durch das Enzym Aromatase wandelt Androstendion bzw. Testosteron schließlich in die aktiven Östrogene Östron bzw. Östradiol um. Die für die Proteinsynthese dieser Enzyme wichtigen mRNA konnten in humanen Zellen der mukosalen Augenoberfläche sowie der anhängenden Drüsen (Tränendüse und Meibomdrüsen) nachgewiesen werden [97], ebenso die mRNA und Proteine der Hormonrezeptoren [8, 87, 119]. Damit verfügen die Gewebe der Augenoberfläche über die zellbiologische Basis um aktive Geschlechtshormone herzustellen und ihre Wirkung über Rezeptoren zu vermitteln. Die Dysfunktion dieser Komponenten der Geschlechtshormonwirkung führt in der Folge zu einem Trockenen Auge.

Hormoneinfluss auf das Trockene Auge

Androgene: Fördern Struktur und Funktion der Tränendrüse, reduzieren Entzündungsreaktionen

Androgene fördern entscheidend die Erhaltung von Struktur und Funktion der Augenoberflächengewebe. Entsprechend führte bei Labortieren die Senkung der Androgenspiegel durch Orchiektomie und/oder Reduzierung der Androgenwirkung durch anti-androgene Therapie zu einer Degeneration des Gewebes der Tränendrüse und zu einer verminderten Sekretion, während die Substitution von Androgen diese pathologischen Veränderungen aufhielt und die Regeneration förderte [106]. Bei Kaninchen wurde außerdem beobachtet, dass Androgenmangel zur Immigration von Makrophagen und Lymphozyten in das degenerierte Drüsengewebe führte und dabei ein morphologisch ähnliches Bild wie bei der autoimmun bedingten Entzündung der Tränendrüse beim Sjögren-Syndrom entstand [10, 106]. Es wird angenommen, dass bei diesen degenerativen Prozessen in Verbindung mit Entzündungsreaktionen Autoantigene des Gewebes dem Immunsystem präsentiert und dadurch Autoimmunreaktionen ausgelöst werden können [10, 80]. Nach therapeutischer Androgensubstitution können die Gewebeschäden regenerieren [6]. Bei anderen Tiermodellen ließen sich diese Befunde nicht uneingeschränkt wiederholen, so dass man davon ausgehen muss, dass Androgenmangel allein nicht ausreicht um eine Entzündung zu triggern, eine bereits bestehende Entzündung aber verschlimmern kann [111]. Umgekehrt kann eine therapeutische Substitution von Androgen eine bereits bestehende Entzündung im Sjögren-Mausmodell [88] und im Hundemodell [35] vermindern.

Androgene fördern den Transport von sekretorischem IgA an die Augenoberfläche

Der entzündungshemmende Einfluss der Androgene kann möglicherweise unter anderem dadurch erklärt werden, dass sie eine Wirkung auf das sekretorische Immunsystem haben und durch die Induktion seines Transportproteins in den Epithelzellen den Transport von sekretorischem IgA an die Augenoberfläche fördern.

Es wurde gezeigt, dass nicht nur die Tränendrüse, sondern alle Gewebe der Augenoberfläche von der Tränendrüse über die Konjunktiva bis in die ableitenden Tränenwege lokal IgA produzieren [64, 68] (Abbildung 5). Diese Gewebe bilden insgesamt eine funktionelle Einheit, das sogenannte augenassoziierte lymphatische Gewebe (Eye-Associated Lymphoid Tissue, EALT) [51, 52]. EALT hat einen wichtigen Einfluss auf die Immunabwehr und damit auch auf das Trockene Auge, indem sich bei Dysregulation dieses mukosalen Immunsystems eine chronische Entzündung entwickeln kann ähnlich wie z.B. bei einer chronischen Darmerkrankung [53, 58]. Da das sekretorische Immunglobulin A, im Gegensatz zu anderen Immunglobulinklassen, anti-entzündlich wirkt, können Androgene auf diesem Weg zur Vermeidung von Entzündungsreaktionen beitragen.

Östrogenwirkung auf die Funktion der Augenoberfläche: Negative Einflüsse scheinen zu dominieren

Östrogene regulieren ebenfalls zahlreiche Gene in der Tränendrüse und den Meibomdrüsen, insgesamt ist deren Zahl aber geringer [96]. Die Östrogenwirkung auf die Funktion der Augenoberfläche ist bisher unzureichend untersucht. Neben einigen Studien, die über positive Wirkungen auf die Differenzierung okulären Gewebes berichten, scheinen Östrogene in vielen wesentlichen Aspekten negativ auf die Funktion

Man muss davon ausgehen, dass Androgenmangel allein nicht ausreicht, um eine Entzündung zu triggern, eine bereits bestehende Entzündung aber verschlimmern kann.

Das sogenannte augenassoziierte lymphatische Gewebe hat einen wichtigen Einfluss auf die Immunabwehr und damit auch auf das Trockene Auge, indem sich bei Dysregulation dieses mukosalen Immunsystems eine chronische Entzündung entwickeln kann.

Erhöhte Östrogenspiegel werden in Verbindung gebracht mit der Förderung von Entzündungsreaktionen.

Der Mangel an Hormonvorstufen im Blut ist vermutlich auch ein Grund für das Nachlassen der Tränenfunktion und der erhöhten Prävalenz des Trockenen Auges mit zunehmendem Alter.

der Augenoberfläche zu wirken [96, 98, 106, 112]. Ihre Wirkung scheint auch in den okulären Geweben weitgehend antagonistisch zur Androgenfunktion zu sein. Dieses betrifft sowohl die Funktion der Tränendrüse als auch die der Meibomdrüsen.

Erhöhte Östrogenspiegel werden in Verbindung gebracht mit der Förderung von Entzündungsreaktionen, wobei inflammatorische Mediatoren über eine Erhöhung des steroidogenen Enzyms Aromatase wiederum die Bildung von Östrogenen aus Androgenen steigern können (Abbildung 3). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Aromatasekonzentration in Drüsen beim Sjögren-Syndrom erhöht ist [96].

Progesteron schwächt negative Wirkung von Östrogen auf die Augenoberfläche teilweise ab

Über die genaue Wirkung von Progesteron auf die Augenoberfläche ist wenig bekannt, obwohl es, zumindest im Maus-Modell, einige Hundert Gene reguliert [115]. Aus den Daten der „Womens Health Study“ ergibt sich, dass bei einer postmenopausalen Hormonersatztherapie die Kombination von Östrogen mit Progesteron die Erhöhung des Risikos für die Entwicklung des Trockenen Auges deutlich reduziert [90, 106]. Weitere Studien sind hier notwendig, um ein klareres Bild der Wirkungen von Progesteron auf die Augenoberfläche und das Trockene Auge zu ermöglichen [96, 106].

Bedeutung von Hormonen für die Tränendrüse und die wässrige Tränendefizienz

Es wurde gezeigt, dass Frauen mit der autoimmunologischen Entzündung der Tränendrüse mit zunehmendem Funktionsverlust beim Sjögren-Syndrom, der klassischen Form der primären wässrigen Tränendefizienz, einen Mangel des Gesamt-Androgenspiegels im Blutserum haben. Dies betrifft allerdings vor allem die inaktiven Androgenvorstufen, während der Spiegel der aktiven Geschlechtshormone (Testosteron, Andros-

tendon, Östron, oder 17beta-Östradiol), die aber nur einen kleinen Teil der Gesamthormonmenge ausmachen, dabei unverändert ist [108]. Offenbar ist durch einen Mangel der Vorstufen im Blut die lokale Produktion aktiven Hormons an der Augenoberfläche vermindert. Weiterhin können die bei Entzündungen im Gewebe vorliegenden inflammatorischen Zytokine die lokale Metabolisierung der Steroide verändern und die Bildung von Östrogenen beschleunigen [96, 97, 106, 108] (Abbildung 3). Das Sjögren-Syndrom ist allerdings relativ selten (zirka 0,2–0,5 % Prävalenz) und nur für ein kleinen Anteil der trockenen Augen ursächlich. Auch bei Frauen mit wässriger Defizienz ohne Sjögren-Syndrom liegt häufig ein niedriger Androgenpiegel vor, allerdings betrifft dies den Serumspiegel der aktiven Androgenform Testosteron [96, 106].

Obwohl wesentliche Anteile der aktiven Geschlechtshormone lokal in den okulären Geweben gebildet werden, scheint ein systemischer Mangel an Androgenvorstufen auch seine lokale Umwandlung in aktives Androgen und damit seine protektive und anti-inflammatorische Wirkung an der Augenoberfläche zu limitieren. Der Mangel an Hormonvorstufen im Blut ist vermutlich auch ein Grund für das Nachlassen der Tränenfunktion und der erhöhten Prävalenz des Trockenen Auges mit zunehmendem Alter.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms könnte eine Bestimmung des Serumspiegels für Androgene und Vorstufen einer aufwändigeren Suche nach möglichen Autoantigenen vorausgehen [1, 106].

Da die Funktion der Östrogene und Progesterone für die Augenoberfläche nur unzureichend untersucht ist, lassen sich die Auswirkungen auf das Trockene Auge nur schwer abschätzen. Bei erhöhten Östrogenspiegeln muss man von einem erhöhten Risiko für Entzündungen ausgehen. Dies ist vermutlich vor allem für das Sjögren-Syndrom von Bedeutung. Weiterhin sollte bei einer angestrebten postmenopausalen Östrogenersatztherapie die Anwendung eines Kombinationspräparates aus Östrogen

mit Progesteron erwogen werden, da hier das Risiko für die Entstehung eines Trockenen Auges weniger erhöht ist [90, 106].

Bedeutung von Hormonen für die Meibomdrüsen und das evaporative Trockene Auge

Androgen ist ein wichtiger Regulator für die Differenzierung der Talgdrüsen im Bereich der gesamten Haut. Als hautassoziierte Drüsen, die noch in der Epidermis des freien Lidrandes münden [62, 66], betrifft dies auch die Meibomdrüsen des Auges [45, 56, 93]. Eine verminderte Androgenwirkung ist daher ein wichtiger Faktor bei der Entstehung pathologischer Veränderungen der Meibomdrüsen. Dies ist insbesondere bei einer anti-androgenen Therapie zu berücksichtigen, die mit einer deutlichen Pathologie der Meibomdrüsen einhergeht: Es kommt zu Veränderungen des Lipidmusters mit Sekreteindickung [103] sowie zu Lidrandveränderungen wie verstärkte Verhornung, Obstruktion der Meibomdrüsenöffnungen, Liderythem und Teleangiectasien. Außerdem besteht die Symptomatik eines ausgeprägten evaporativ Trockenen Auges mit reduziertem Tränenmeniskus, verminderter Tränenfilmaufbruchzeit/BUT und vitaler Anfärbbarkeit der Augenoberfläche [70, 112] (Abbildung 6). Eben solche Störungen treten auch bei verminderter Androgenwirkung im Rahmen einer kompletten Androgen-Insensitivität auf, einem seltenen Krankheitsbild, bei dem die Androgenrezeptoren funktionslos sind [26, 101]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass bei 22 Frauen in der Postmenopause mit schwerem evaporativem Trockenen Auge (nachgewiesen durch detaillierten klinischen Befund und starke Symptomatik nach OSDI-Fragebogen), interessanterweise die Blutspiegel männlicher und weiblicher Geschlechtshormone (17- β -Östradiol, Östrogen und Gesamt-Testosteron) im Vergleich zur altersgleichen Kontrollgruppe ohne Trockenes Auge vermindert waren. Diese Hormonverminderung war negativ korreliert mit der Tränenfilmosmolarität [34]. Diese Befunde zeigen,

dass Interaktion der Geschlechtshormone an der Augenoberfläche komplex und bisher ungenügend verstanden ist. Sie sind vermutlich als weitere Bestätigung zu werten, dass die lokale Produktion von Geschlechtshormonen an der Augenoberfläche von der ausreichenden Versorgung mit Hormonvorstufen im Blut abhängt – wobei ein schweres Trockenes Auge mit reduzierten Hormonwerten korreliert. Androgene beeinflussen die Aktivität von mehr als 3000 Genen in Zellen der menschlichen Meibomdrüse und Konjunktiva [49]. Dies betrifft vor allem protektive Funktionen wie die Förderung der Lipidbildung (in Meibozyten), die Immunabwehr und Entzündungsvermeidung sowie die Zellteilung und Zelldifferenzierung.

Im Tiermodell hemmt Androgen ebenfalls die Verhornung – was durch Verhinderung überschießender Verhornung bei gleichzeitiger Förderung der Lipidbildung den beiden Hauptursachen der Meibomdrüsendifferenzierung entgegenwirkt.

Allerdings ist vermutlich ein fein reguliertes Gleichgewicht der Androgenwirkung wichtig. Erhöhte Androgenspiegel, z. B. bei Akne vulgaris in der Pubertät oder bei hyperandrogenen Syndromen wie z. B. polyzystischen Ovarien, zählen zu den aknogenen Faktoren. Es kommt zu den bekannten Störungen der haarassoziierten Talgdrüsen [71] und auch zu Störungen der Meibomdrüsen betreffend [60]. Eine topische Androgensubstitution beim Trockenen Auge scheint prinzipiell wirksam, befindet sich aber noch im Versuchsstadium und steht bisher nicht zur Verfügung [122].

Fazit

Bei der Therapie des Trockenen Auges sollte immer auch an die Möglichkeit einer gestörten Hormonwirkung gedacht werden, da die Augenoberfläche insgesamt und besonders ihre Anhangsdrüsen in ihrer Funktion stark abhängig sind von Geschlechtshormonen. Androgene wirken hierbei anti-inflammatorisch und der Entwicklung eines Trockenen

Androgen ist ein wichtiger Regulator für die Differenzierung der Talgdrüsen im Bereich der gesamten Haut.

Androgene beeinflussen vor allem protektive Funktionen wie die Förderung der Lipidbildung (in Meibozyten), die unspezifische Immunabwehr sowie die Zellteilung und Zelldifferenzierung.

Auges entgegen, während Östrogene, Endzündungen fördern und ein Trockenes Auge begünstigen. Besonders bei anderweitig therapieresistentem Trockenem Auge bei Frauen in fortgeschrittenem Alter sowie beim Sjögren-Syndrom oder starker Ausprägung einer Meibomdrüsendysfunktion kann es nützlich sein, den Serum-Hormonspiegel zu bestimmen. Bei Patienten mit iatrogener Hormonänderung durch postmenopausale

Östrogensubstitution oder anti-androgene Therapie ist die Prävalenz des Trockenem Auges signifikant erhöht. Dies muss gegen den möglichen Nutzen der Therapie abgewogen werden.

Darüber hinaus ist in allen Fällen, in denen eine Hormonstörung vermutet oder nachgewiesen wird, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Endokrinologen, Gynäkologen, Urologen oder Dermatologen sinnvoll.

Literaturauswahl

Das komplette Literaturverzeichnis ist einzu-sehen unter www.kaden-verlag.de Verlagsprogramm → Downloads

1. *Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS) (2007)* Ocul Surf 5: 1–142
2. Management and therapy of dry eye disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 5: 163–178
3. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 5: 108–152
9. *Auw-Haedrich C, Reinhard T (2007)* Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. Ophthalmologie 104: 817–828
20. *Brewitt H, Höh H, Kaercher T, Stolze HH (1997)* Das „Trockene Auge“ – Diagnostik und Therapie. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Trockenes Auge im BVA. Z prakt Augenheilkd 18: 371–379
21. *Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F (2008)* Trockenes Auge und Blepharitis. Klin Monatsbl Augenheilkd 225: 15–36
28. *Dausch D et al (2006)* Vergleichende Studie zur Therapie des Trockenem Auges bedingt durch Lipid-Phasenstörung mit lipidhaltigen Tränenpräparaten. Klin Monatsbl Augenheilkd 223: 974–983
31. *Doan S et al (2013)* Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. Br J Ophthalmol 38–43
33. *Foulks GN, Bron AJ (2003)* Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. Ocul Surf 1: 107–126
36. *Geerling G, Tauber J, Baudouin C et al (2011)* The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. Investigative Ophthalmology & Visual Science 52: 2050–2064
37. *Greiner JV (2012)* A Single LipiFlow. Thermal pulsation system treatment improves Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. Curr Eye Res 37: 272–278
40. *Heiligenhaus A (1994)* Therapie von Benetzungstörungen. Klin Monatsbl Augenheilkd 204: 162–168
47. *Kaercher T, Brewitt H. (2004)* Blepharitis. Ophthalmologie 101: 1135–1147
52. *Knop E, Knop N (2003)* Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe (EALT) durchzieht die Augenoberfläche kontinuierlich von der Tränenrüse bis in die ableitenden Tränenwege. Ophthalmologie 100: 929–942
56. *Knop E, Knop N (2011)* Meibomdrüsendysfunktion. Lipidmangel und Trockenes Auge – Neue Optionen für Diagnostik und Therapie. Augenspiegel 9: 50–54
58. *Knop E, Knop N, Brewitt H (2003)* Das Trockene Auge als komplexe Dysregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Konzepte zum Verständnis des Trockenem Auges. Ophthalmologie 100: 917–928
60. *Knop E, Knop N, Brewitt H et al (2009)* Meibomdrüsen. Teil III. Meibomdrüsen Dysfunktionen (MGD) – Plädoyer für ein eigenständiges Krankheitsbild und wichtige Ursache für das Trockene Auge. Ophthalmologie 106: 966–979
65. *Knop E et al (2011)* The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the Meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 1938–1978
94. *Schaumberg DA et al (2011)* The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on the epidemiology of and associated risk factors for MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 1994–2005
96. *Schirra F, Seitz B, Knop N, Knop E (2009)* Sexualhormone und Trockenes Auge. Ophthalmologie 106: 988–994
98. *Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al (2005)* Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 3666–3675
106. *Sullivan DA (2004)* Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueousdeficient dry eye. Ocul Surf 2: 92–123
112. *Sullivan DA et al (2002)* Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction. Ann N Y Acad Sci 966: 211–222
117. *Tomlinson A et al (2011)* The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 52: 2006–2049
124. *Zimmermann N, Erb C (2012)* Altbewährte und innovative Therapie der Volkskrankheit Blepharitis. Augenspiegel 2: 40–43

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. Erich Knop
 Ocular Surface Center Berlin (OSCB)
 Dept. für Zell- und Neurobiologie
 Fächergruppe Anatomie
 Charite-Universitätsmedizin Berlin
 Philippstr. 12, 10115 Berlin
 Email: Erich.Knop@Charite.de

Fragen zum Artikel „Hormone und Trockenes Auge“

Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort möglich. An der zertifizierten Fortbildung der ZPA können **ausschließlich Abonnenten** teilnehmen. Im Zweifelsfall ist dies anhand der Kundennummer auf dem Adressaufkleber zu erkennen, die sich zwischen zwei * über der Adresse befindet. Die Kennzeichnung für Abonnenten ist ein vorangestelltes A. Weitere Einzelheiten können auf der Fortbildungsseite im Internet cme.kaden-verlag.de unter der Rubrik „Registrieren“ eingesehen werden.

1 Welche Aussagen ist richtig? Die Prävalenz des Trockenen Auges in westlichen Industrienationen mit überwiegend kaukasischer Bevölkerung liegt bei zirka

- I. 1–5%
- II. 5–15%
- III. 30–50%
- IV. 50–70%
- V. 50–85%.

- a) I ist richtig
- b) II ist richtig
- c) III ist richtig
- d) IV ist richtig
- e) V ist richtig

2 Welches ist nach neueren Erkenntnissen die primäre Hauptursache des Trockenen Auges und welchen ungefähren prozentualen Anteil hat sie?

- I. zirka 80% wässriger Tränenmangel durch Mindersekretion der Tränendrüse
- II. zirka 50% wässriger Tränenmangel durch Mindersekretion der Tränendrüse
- III. zirka 15% Lipidmangel und Hyperevaporation bei Meibomdrüsendysfunktion (MGD)
- IV. zirka 50% Lipidmangel und Hyperevaporation bei Meibomdrüsendysfunktion (MGD)
- V. zirka 80% Lipidmangel und Hyperevaporation bei Meibomdrüsendysfunktion

- a) I ist richtig
- b) II ist richtig
- c) III ist richtig
- d) IV ist richtig
- e) V ist richtig

3 Welcher der Aussagen ist richtig? Folgende Risikofaktoren weisen auf einen endokrinen Hintergrund beim Trockenen Auge hin?

- I. mangelnde Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren
- II. das Tragen von Kontaktlinsen
- III. eine Therapie mit Antihistaminika
- IV. ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Frauen und im Alter
- V. eine LASIK-Operation

- a) I ist richtig
- b) II ist richtig
- c) III ist richtig
- d) IV ist richtig
- e) V ist richtig

4 Welche der Aussagen zur Meibomdrüsendysfunktion sind richtig?

- I. Geschlecht und Alter spielen auch bei der Meibomdrüsendysfunktion eine wichtige Rolle.
- II. Die aktiv Lipid produzierenden Meibomdrüsen reduzieren sich vom 20. bis zum 80. Lebensjahr um die Hälfte
- III. Das Muster der polaren und apolaren Lipide im Meibomsekret ändert sich mit zunehmendem Lebensalter.
- IV. Im Alter kommt es vermehrt zu Veränderungen am Lidrand.
- V. Es kommt zu einer Abrundung der hinteren Lidkante.

- a) I und II sind richtig
- b) III und IV sind richtig
- c) II und V sind richtig
- d) Alle Aussagen sind richtig
- e) Keine der Aussagen ist richtig

5 Welche der Aussagen ist falsch?

- I. Die medikamentöse Gabe von Östrogen erhöht die Prävalenz eines Trockenen Auges.
- II. Die Gabe eines Östrogen-Progesteron-Präparats korrelierte mit einer geringer erhöhten Prävalenz.
- III. Eine anti-androgene Therapie erhöht die Prävalenz des Trockenen Auges.
- IV. Patienten mit anti-androgener Therapie bei benigner Prostatahyperplasie zeigen ein evaporatives Trockenes Auge.
- V. Antihistaminika, Antidepressiva, mangelnde Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren haben keinen Einfluss auf das Trockene Auge.

- a) I ist falsch
- b) II ist falsch
- c) III ist falsch
- d) IV ist falsch
- e) V ist falsch

6 Welche Aussage zur Physiologie des Tränenfilms ist falsch? Frauen haben im Vergleich zu Männern eine:

- I. kürzere Tränenfilmaufriszeit
- II. niedrigere Konzentration epidermaler Wachstumsfaktoren
- III. höhere Konzentration des antientzündlich wirksamen Zytokins TGF-beta
- IV. frühzeitige Abnahme protektiver Peroxydasen mit dem Alter
- V. geringere Lipidmenge auf dem Lidrand.

- a) I ist falsch
- b) II ist falsch
- c) III ist falsch
- d) IV ist falsch
- e) V ist falsch

7 Welcher der Aussagen ist falsch? Folgender Befund spricht für einen Androgenmangel

- I. Veränderungen des Lipidmusters
- II. Teleangiektasien im Bereich der Lidkante
- III. Liderythem
- IV. ein erhöhte Osmolarität des Tränenfilms
- V. eine Chemosis der Bindehaut

- a) I ist falsch
- b) II ist falsch
- c) III ist falsch
- d) IV ist falsch
- e) V ist falsch

8 Welche Aussagen bezüglich der Wirkung von Androgenen auf die Augenoberfläche sind richtig?

- I. Fördern Struktur und Funktion der Tränendrüse
- II. reduzieren Entzündungsreaktionen
- III. Androgenmangel führt zu einer vermehrten Sekretion der Tränendrüsen.
- IV. Androgenmangel allein reicht aus um eine Entzündung zu triggern.
- V. Nach therapeutischer Androgensubstitution können die Gewebeschäden regenerieren.

- a) I und III sind richtig
- b) I, II und V sind richtig
- c) I, II IV und V sind richtig
- d) Alle Aussagen sind richtig
- e) Keine der Aussagen ist richtig

9 Welche Aussage bezüglich der Gewebe der Augenoberfläche ist falsch?

- I. Sie produzieren von der Tränendrüse über die Konjunktiva bis hin zu den ableitenden Tränenwegen alle IgA.
- II. Man nennt diese funktionelle Einheit auch augenassoziiertes lymphatisches Gewebe (EALT).
- III. EALT ist das physiologische mukosale Immunsystem der Augenoberfläche.
- IV. Immunglobulin A ist Teil des sekretorischen Immunsystems.
- V. Immunglobulin A wirkt entzündlich.

- a) I ist falsch
- b) II ist falsch
- c) III ist falsch
- d) IV ist falsch
- e) V ist falsch

10 Welche Aussage zum Einfluss auf die Meibomdrüsen und das evaporative Trockene Auge ist falsch?

- I. Androgen ist ein wichtiger Regulator für die Differenzierung der Meibomdrüsen.
- II. Eine Androgen-Therapie geht mit einer deutlichen Pathologie der Meibomdrüsen einher.
- III. Unter anti-androgener Therapie kommt es zu einem ausgeprägten evaporativ Trockenen Auge.
- IV. Eine Hormonverminderung der Geschlechtshormone wirkt sich auf die Tränenfilmosmolarität aus.
- V. Eine topische Androgensubstitution beim Trockenen Auge scheint prinzipiell wirksam.

- a) I ist falsch
- b) II ist falsch
- c) III ist falsch
- d) IV ist falsch
- e) V ist falsch

Die oben aufgeführten Fragen können **ausschließlich von ZPA-Abonnenten** und nur online über unsere Internetseite www.kaden-verlag.de oder <http://cme.kaden-verlag.de> beantwortet werden.

Der Teilnahmechluss ist der 3. September 2014.

Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingedachte Antworten nicht berücksichtigt werden können.