

Das Trockene Auge: Update anhand des DEWS-II-Reports

Teil I: Definition, Klassifikation und Epidemiologie

(New DEWS-Report on Dry Eye Disease)

ERICH KNOP^{1,2}, NADJA KNOP², ANDREAS FRINGS^{1,3},
STEFAN SCHRADER¹, GERD GEERLING¹
BERLIN, DÜSSELDORF, LONDON

Zusammenfassung: Die mit diesem Artikel beginnende dreiteilige Übersichtsarbeit hat das Ziel, die einige hundert Seiten umfassenden Ergebnisse des „Dry Eye Workshop (DEWS) II Report“ aus dem Jahr 2017 zusammenzufassen und zu diskutieren. Es handelt sich dabei um einen aktuellen Konsensusreport der internationalen „Tear Film and Ocular Surface Society“ (TFOS) zum Trockenen Auge. Im „DEWS-II-Report“ wird der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand zum Trockenen Auge in seinen verschiedenen Aspekten dargestellt, die von der Pathophysiologie über die Diagnostik bis zur Therapie reichen. Im ersten Teil dieses Beitrages werden ein Schema zur Klassifikation vorgestellt und Details zur Epidemiologie einschließlich wichtiger Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht, Hormonwirkung, systemische Erkrankungen und Umwelteinflüsse diskutiert.

Z. prakt. Augenheilkd. 39: 477–487 (2018)

Summary: This article starts a review series in three parts on the main results of the TFOS DEWS Report from 2017 that covers several hundred pages. The report is a recent consensus paper of the international „Tear Film and Ocular Surface Society“ (TFOS) on Dry Eye Disease. It describes the up-to-date scientific knowledge on Dry Eye Disease that reaches from pathophysiology over diagnostics to therapy. The first part of this review series will introduce a diagnostic scheme as well as details on the epidemiology of dry eye disease and important risk factors for the condition, such as advancing age as well as sex, hormonal influence, systemic disease and environmental factors.

Z. prakt. Augenheilkd. 39: 477–487 (2018)



Schlüsselworte: Trockenes Auge, Keratoconjunctivitis sicca, Sicca Syndrom, Augenoberfläche, Definition, Klassifikation, Epidemiologie

Keywords: Dry Eye Disease, Keratoconjunctivitis sicca, Sicca Syndrome, Ocular Surface, Definition, Classification, Epidemiology

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.

Sofern in dieser Zeitschrift eingetragene Warenzeichen, Handelsnamen und Gebrauchsnamen verwendet werden, auch wenn diese nicht als solche gekennzeichnet sind, gelten die entsprechenden Schutzbestimmungen.

¹ Universitätsaugenklinik Düsseldorf, ² Ocular Surface Center, Berlin, ³ Institute of Ophthalmology, London

Der NIH/Industry-Workshop teilte das Trockene Auge grundlegend in zwei Kategorien ein: eine Form mit Mangel der wässrigen Tränensekretion und eine mit erhöhter Verdunstung der Tränenflüssigkeit.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse des DEWS-II-Report ist, dass sich die Grundformen des Trockenen Auges gegenseitig negativ beeinflussen können und so ein Mischbild entsteht.

Das Trockene Auge (Keratoconjunctivitis sicca, Sicca-Syndrom) ist die häufigste Diagnose in der ophthalmologischen Praxis, wenngleich es vielleicht nicht immer die Hauptdiagnose ist [14, 22, 23, 24]. Es ist eine weit verbreitete, komplexe Störung der Physiologie und Anatomie der Augenoberfläche, die typischerweise mit Benetzungstörungen, Trockenheit, Fremdkörpergefühl und Schädigung der Augenoberfläche einhergeht [13]. Vor allem in Anfangsstadien führt sie durch den chronischen Reizzustand aber auch nicht selten zu einer reflektorischen Hypersekretion [21].

Vom Syndrom zur Krankheit

Intensive wissenschaftliche Anstrengungen haben zu einem besseren Verständnis von Ursachen, Verlauf und Pathomechanismen des Trockenen Auges geführt. Dadurch wurde deutlich, dass es sich dabei nicht um eine Befindlichkeitsstörung, sondern um eine Krankheit handelt. Im englischsprachigen Schrifttum wird dies in der zunehmend benutzten Kategorisierung als „Ocular Surface Disease“ deutlich.

Eine frühe Definition erfolgte 1994/95 durch den „National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes“ (NIH/Industry Workshop), bei dem Experten aus Wissenschaft und Industrie ein Bündnis eingingen, um zu neuen Erkenntnissen zu gelangen. Die erarbeitete Definition lautete: „Das Trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms aufgrund eines Tränenmangels oder übermäßiger Verdunstung, was eine Beschädigung der interpalpebralen Augenoberfläche verursacht und mit Symptomen von Augenbeschwerden verbunden ist“ [17].

Die Bezeichnung der Störung als „Trockenes Auge“ implizierte einen Wassermangel und so dominierten lange Zeit primär wäss-

rige Tränenersatzmittel das therapeutische Spektrum. In den letzten Jahren wurden von der „Tear Film and Ocular Surface Society“ (TFOS) zwei umfangreiche Konsensusreports in Form internationaler Workshops mit zahlreichen Spezialisten zum jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand durchgeführt. Die Ergebnisse dieser mehrjährigen „Dry Eye Work Shops (DEWS)“ wurden jeweils in einem Report publiziert, dem „DEWS-Report“ im Jahre 2007 [30] und dem aktuellen „DEWS-II-Report“, der im Jahr 2017 publiziert wurde [31].

Vom NIH/Industry-Workshop zum DEWS-II-Report

Der NIH/Industry-Workshop teilte das Trockene Auge grundlegend in zwei Kategorien ein: eine Form mit Mangel der wässrigen Tränensekretion und eine mit erhöhter Verdunstung der Tränenflüssigkeit (Evaporation). Im DEWS-Report aus dem Jahr 2007 wurde die Schädigung des Gewebes der Augenoberfläche näher betrachtet sowie zusätzlich Entzündungsreaktionen, die als selbstverstärkende Regelkreise das Fortschreiten der Erkrankung erklären, in die Definition mit aufgenommen.

Der aktuelle DEWS-II-Report bietet vor allem Verfeinerungen im Detail. Eine der wichtigsten Erkenntnisse ist, dass sich die im NIH/Industry-Workshop genannten Grundformen im weiteren Verlauf der Erkrankung gegenseitig negativ beeinflussen können und so ein Mischbild entsteht, bei dem sowohl ein Mangel an Tränenflüssigkeit als auch eine erhöhte Verdunstung durch eine gestörte Lipidphase des Tränenfilms auftreten können. Als weiteres Novum wird „Schmerz“ als wichtiges Symptom mit in die Betrachtung des Trockenen Auges aufgenommen, und Störungen der Schmerzverarbeitung werden

als eigenständiger Krankheitsfaktor wahrgenommen [2]. Das iatrogene, also das durch ärztliche Tätigkeit verursachte Trockene Auge wird als weitere Krankheitsform formuliert [10].

Als Konsensuspapier liefert der DEWS-II-Report typischerweise keine originär neuen wissenschaftliche Erkenntnisse, sondern zeichnet sich durch die Sammlung, Einordnung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes aus. Danach wird das Trockene Auge als eine „symptomatische Erkrankung“ bezeichnet, als ein „Teufelskreis, der durch die Kombination von Tränenfilminstabilität und Hyperosmolarität zu einer verstärkten Beschädigung und Entzündung der Augenoberfläche und zu neurosensorischen Anomalien“ führt [7]. Laut DEWS-II-Report ist „ein moderates bis schweres Trockenes Auge verbunden mit erheblichen Schmerzen, Einschränkungen in der täglichen Lebensführung, mit reduzierter Vitalität sowie generell abnehmender Gesundheit und oft auch einer Depression“.

Durchführung und Ziele des DEWS-II-Workshops

Der dem aktuellen DEWS-II-Report zugrundeliegende Workshop wurde von der „Tear Film and Ocular Surface Society“ von 2015–2017 durchgeführt. Ziele waren:

- die Definition und Klassifizierung des Trockenen Auges zu aktualisieren,
- die Epidemiologie, Pathophysiologie, Mechanismen und den Einfluss der Erkrankung zu analysieren,
- Empfehlungen auszusprechen für die Diagnose, Handhabung und Therapie der Erkrankung
- Empfehlungen auszusprechen für die Durchführung klinischer Studien und zukünftiger Interventionen.

Im Rahmen des DEWS-II-Workshop waren mehr als 150 klinische und basiswissenschaftliche Spezialisten aus allen Teilen der Welt tätig, die sich in einem evidenzbasierten Prozess bemühten, die vorliegende wissenschaftliche Literatur auszuwerten, um das Verständnis für das Trockene Auge zu verbessern.

Der gesamte DEWS-II-Prozess dauerte von seinem Start Anfang 2015 bis zum Abschluss im Sommer 2017 mehr als 2 Jahre. Der komplette DEWS-II-Report wurde im Juli 2017 in der Zeitschrift „The Ocular Surface“ publiziert [7]. Auf der Internetseite der TFOS kann der DEWS-II-Report kostenlos online bezogen werden [31]. Außerdem steht auch Zusatzmaterial zur Verfügung, einschließlich Videos zu diagnostischen und therapeutischen Techniken.

Ähnlich wie bei vorangegangenen Reports der TFOS, z.B. über die Meibomdrüsendysfunktion (MGD Report 2011) [15] und über Kontaktlinsenstörungen (Contact Lens Discomfort, CLD Report 2013) [8] gibt es auch für den DEWS-II-Report eine etwa zehneitige Kurzfassung, die als „Executive Summary“ bezeichnet wird und ebenfalls kostenlos bezogen werden kann [7].

Definition des Trockenen Auges nach dem DEWS-II-Report

Definition

Die vom DEWS-II-Workshop vorgeschlagene, aktualisierte Definition des Trockenen Auges lautet folgendermaßen [7]: „Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, die charakterisiert ist durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet wird von oku-

Als Konsensuspapier zeichnet sich der DEWS-II-Report durch die Sammlung, Einordnung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes aus.

Der dem aktuellen DEWS-II-Report zugrundeliegende Workshop wurde von der „Tear Film and Ocular Surface Society“ von 2015–2017 durchgeführt.

Unter „multifaktorieller Erkrankung“ wird eine erhebliche, komplexe, funktionelle Störung, verstanden, die nicht durch einen einzelnen Prozess, Befund oder ein Symptom erklärt werden kann.

Der Begriff „Homöostase“ beschreibt ein dynamisches Gleichgewicht im Körper – die Aufrechterhaltung weitgehend konstanter Verhältnisse in einem offenen System.

lären Symptomen, bei denen Tränenfilminstabilität, Hyperosmolarität, Entzündung und Beschädigung der Augenoberfläche sowie neurosensorische Anomalien eine ursächliche Rollen spielen.“

Der Text dieser Definition ist stark komprimiert. Ziel dabei war es, eine international akzeptierte Definition zu erzielen. Es wird sich zeigen, ob diese Definition sich allgemein durchsetzen wird, da es weltweit durchaus unterschiedliche wissenschaftliche Meinungen zu dieser Funktionsstörung gibt. Japan z. B. verwendet eine eigene, etwas abweichende Definition, bei der Störungen des Tränenfilms im Vordergrund stehen, während Entzündungsreaktionen ein geringerer Wert beigemessen wird.

Die DEWS-II-Definition wird im Weiteren des Reports genauer ausgeführt. Unter „multifaktorieller Erkrankung“ wird eine erhebliche, komplexe, funktionelle Störung, verstanden, die nicht durch einen einzelnen Prozess, Befund oder ein Symptom erklärt werden kann. Damit folgt der DEWS-Workshop dem seit langem etablierten Stand der Forschung [13].

Unter dem Begriff der „Augenoberfläche“ werden seit langem die Strukturen der Augenoberfläche und der okulären Adnexe, einschließlich des Tränenfilms, der Tränen-drüse, der Meibomdrüsen der Kornea, der Konjunktiva und der Augenlider zusammengefasst [11].

Der Begriff „Homöostase“ beschreibt ein dynamisches Gleichgewicht im Körper – die Aufrechterhaltung weitgehend konstanter Verhältnisse in einem offenen System.

Bei einer Vielzahl von pathologischen Befunden des Tränenfilms und der Gewebe der Augenoberfläche wird beim Trockenen Auge eine gestörte Homöostase als verbindendes Charakteristikum angesehen.

Der Begriff „Symptome“ umfasst einen weiten Bereich von Beschwerdebildern, die

von Patienten mit Trockenem Auge berichtet werden, einschließlich von Befindlichkeitsstörungen und Einschränkungen der Sehkraft.

Klassifikation

Die Klassifikation des Trockenen Auges basiert weiterhin grundlegend auf zwei Krankheitsformen – der primären Störung der wässrigen Phase des Tränenfilms (hyposekretorische Form) und der primären Störung der Lipidphase des Tränenfilms (hyperevaporative Form), die kontinuierlich ineinander übergehen, und Mischformen bilden können (Abbildung 1). Entsprechend müssen daher Aspekte beider Störungen bei der Diagnose und Therapie des Trockenen Auges beachtet werden. Es wird ein Diagnoseschema vorgeschlagen, dessen diagnostisches „Abarbeiten“ dazu dient, die Verdachtsdiagnose „Trockenes Auge“ zu verifizieren, einzuordnen oder zu verwerfen (Abbildung 1). Dabei ist zu beachten, dass es aber durchaus asymptomatische Frühformen des Trockenen Auges gibt.

Diagnoseschema bei Verdacht auf Keratoconjunctivitis sicca

Das Trockene Auge ist per definitionem immer symptomatisch und sollte typischerweise pathologische klinische Befunde aufweisen. Im aktuellen Diagnoseschema des DEWS-II-Report wird daher bei der Betrachtung der Patienten mit möglichem Trockenem Auge von vornherein zwischen symptomatischen von asymptomatischen Individuen unterschieden (Abbildung 1).

Bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf ein Trockenes Auge, die aber keine entsprechenden pathologischen klinischen Zeichen aufweisen, wird angenom-

men, dass sie entweder rein neuropathische Schmerzen, also Schmerzen durch Fehlfunktion des Nervensystems ohne entsprechendes morphologisches Korrelat haben, oder, dass sie sich noch in einem präklinischen Stadium des Trockenen Auges befinden, bei dem zwar bereits eine Nervenirritation auftritt, aber die Störung noch nicht stark genug ist, um auch pathologische Veränderungen zu erzeugen.

Asymptomatische Patienten sind entweder normal, haben eine sensorische Störung oder eine prodromale Störung, die erst später

zu Symptomen führt. Wenn trotz fehlender Symptome dennoch pathologische klinische Befunde vorliegen, bieten sich zwei Erklärungsmuster an. Zum einen könnte das Fehlen von Symptomen darauf hinweisen, dass eine neurosensorische Störung mit reduzierter Sensitivität der Kornea vorliegt und daher die Schmerzverarbeitung gestört ist. Zum anderen könnte eine prodromale Störung (Prädisposition) vorliegen, die sich mit der Zeit, oder bei zusätzlichem Vorkommen weiterer störender Ereignisse, zu einem manifesten Trockenen Auge entwickeln könnte.

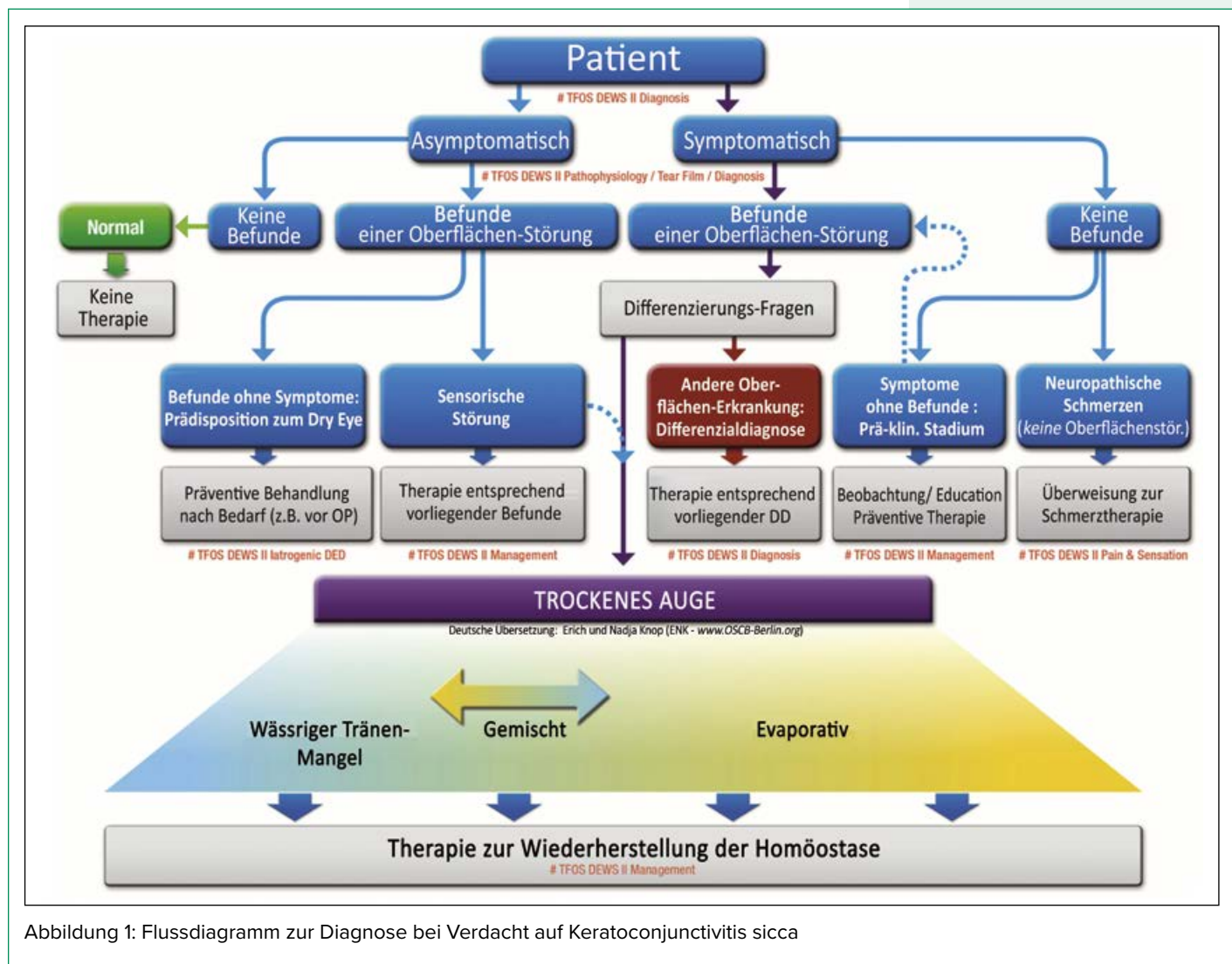


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Diagnose bei Verdacht auf Keratoconjunctivitis sicca

Bei der Meibomdrüsendysfunktion kann eine asymptomatische Frühform vorliegen, die im Deutschen als „Verborgene MDD“ bezeichnet wird.

Nach heutiger Erkenntnis kommt es beim Fortschreiten des Trockenen Auges, unabhängig von der primären Ursache, zu einer zunehmenden Schädigung des Gewebes der gesamten Augenoberfläche einschließlich der Drüsen und der verbindenden Nervenfasern.

Beginnende Meibomdrüsendysfunktion: Prodromalstadium des Trockenen Auges

Wichtig ist zu beachten, dass bei der Hauptursache des Trockenen Auges, der Dysfunktion der lipidproduzierenden Meibomdrüsen (Meibomdrüsendysfunktion = MDD, im Englischen MGD) [9, 15, 29], eine asymptomatische Frühform vorliegen kann. Diese „Non-Obvious MGD“, im Deutschen als „Verborgene MDD“ bezeichnet, stellt vermutlich sogar die häufigste Form der Meibomdrüsenstörung dar, die ohne spezifische Diagnostik nicht bemerkt wird [3].

Bei diesem ersten Stadium der Meibomdrüsendysfunktion [9, 29] besteht bereits eine obstruktive Störung einzelner Meibomdrüsen, aber es liegt noch ein ausreichender Lipidfilm auf dem Lidrand und Tränenfilm vor. Daher ist der Tränenfilm (noch) grenzwertig normal. Sobald aber weitere negative Einflüsse hinzukommen, die typischerweise erhöhte Anforderungen an Menge und Qualität des Tränenfilms stellen – z.B. in Form einer Kontaktlinse – kann es zu einem manifesten Trockenen Auge kommen.

Auf diese Weise wurde Ende der 1970er Jahre von Donald Korb und Kollegen in Boston die Dysfunktion der Meibomdrüsen bei Patienten mit grenzwertig normalem Tränenfilm entdeckt, die nach Anpassung einer Kontaktlinse Symptome eines Trockenen Auges entwickelten [16]. Auch durch eine chirurgische Intervention, wie z.B. durch eine perforierende Keratoplastik oder durch eine refraktive Chirurgie (z.B. LASIK), können die Nerven der Kornea so stark geschädigt werden, dass die neurosekretorische Rückkopplung zwischen der Kornea und der Tränendrüse stark genug gestört wird, um zumindest vorübergehend ein Trockenes Auge mit mangelnder wässriger Tränenbildung zu erzeugen [3a].

Bei zunehmender Erkrankungsschwere Entwicklung einer gemischten Tränenstörung

Der untere Teil des Diagnoseschemas weist darauf hin, dass es nach neueren Erkenntnissen beim Trockenen Auge ein gewisses Kontinuum von Störungen der wässrigen Tränensekretion und Störungen durch erhöhte Verdunstung gibt (Abbildung 1). Dies steht in gewissem Gegensatz zu der ursprünglichen scharfen und alternativen Trennung zwischen einem wässrigen Tränenmangel durch Mindersekretion einerseits oder einer hyperevaporativen Störung, meist durch Lipidmangel bei Störung der Meibomdrüsen, andererseits.

Sie geht noch auf die erste Definition des Trockenen Auges im NIH/Industry Workshop 1994/95 [17] zurück und wurde auch im DEWS-Report 2007 [30] beibehalten. Diese beiden prinzipiellen, primären Ursachen eines Tränenmangels (Abbildung 2) entsprechen auch der klinischen Erfahrung und bleiben wichtig, um eine geeignete Therapie zu identifizieren, wie dies bereits in früheren Artikeln des „Arbeitskreises Trockenes Auge“ im Berufsverband der Augenärzte Deutschlands beschrieben wurde [4].

Nach heutiger Erkenntnis kommt es beim Fortschreiten des Trockenen Auges, unabhängig von der primären Ursache, zu einer zunehmenden Schädigung des Gewebes der gesamten Augenoberfläche einschließlich der Drüsen und der verbindenden Nervenfasern. Dadurch wird die Funktion des Gesamtsystems der Augenoberfläche, das zuerst einmal auf einer ausreichenden Feuchtigkeit beruht, immer weiter beeinträchtigt. Zu einem primären evaporativen Trockenen Auge durch Lipidmangel kann sich dann eine Störung der wässrigen Sekretion der Tränendrüse gesellen und umgekehrt. Je weiter der Schweregrad eines Trockenen Auges fortschreitet,

desto wahrscheinlicher wird das Auftreten einer gemischten Form des Trockenen Auges mit wässrigem Tränenmangel plus einer Störung der Meibomdrüsen und umgekehrt.

Störungen der Formation des äußerst wichtigen, dünnen Tränenfilms durch einen veränderten Lidschlag finden im DEWS-II-Report weniger Beachtung, sind aber in der klinischen Praxis vor allem bei älteren Patienten von großer Bedeutung, da mit zunehmendem Lebensalter verschiedene Degenerationen des Lidapparates häufiger auftreten [19].

Trotz eines faktischen Kontinuums von wässrigem und evaporativem Tränenmangel erleichtert die getrennte Betrachtung dieser zwei Ursachen das Verständnis der Pathophysiologie und des Krankheitsmechanismus beim Trockenen Auge (Abbildung 2)

sowie eine gezielte Diagnostik und effektive Therapie. Diese orientiert sich an den pathophysiologischen Problemen, die beim individuellen Patienten im Vordergrund stehen.

Epidemiologie

Eine genaue Feststellung der weltweiten Verbreitung des Trockenen Auges wird erschwert durch das Fehlen einer akzeptierten einheitlichen Definition mit einheitlichen Kriterien für die Diagnose der Erkrankung [23, 24, 30]. Daher basieren epidemiologische Untersuchungen hilfsweise auf einigen typischen und üblicherweise verwendeten Befunden und Symptomen, die aber leider nicht notwendigerweise exakt ein Trockenes

Eine genaue Feststellung der weltweiten Verbreitung des Trockenen Auges wird erschwert durch das Fehlen einer akzeptierten einheitlichen Definition mit einheitlichen Kriterien für die Diagnose der Erkrankung.

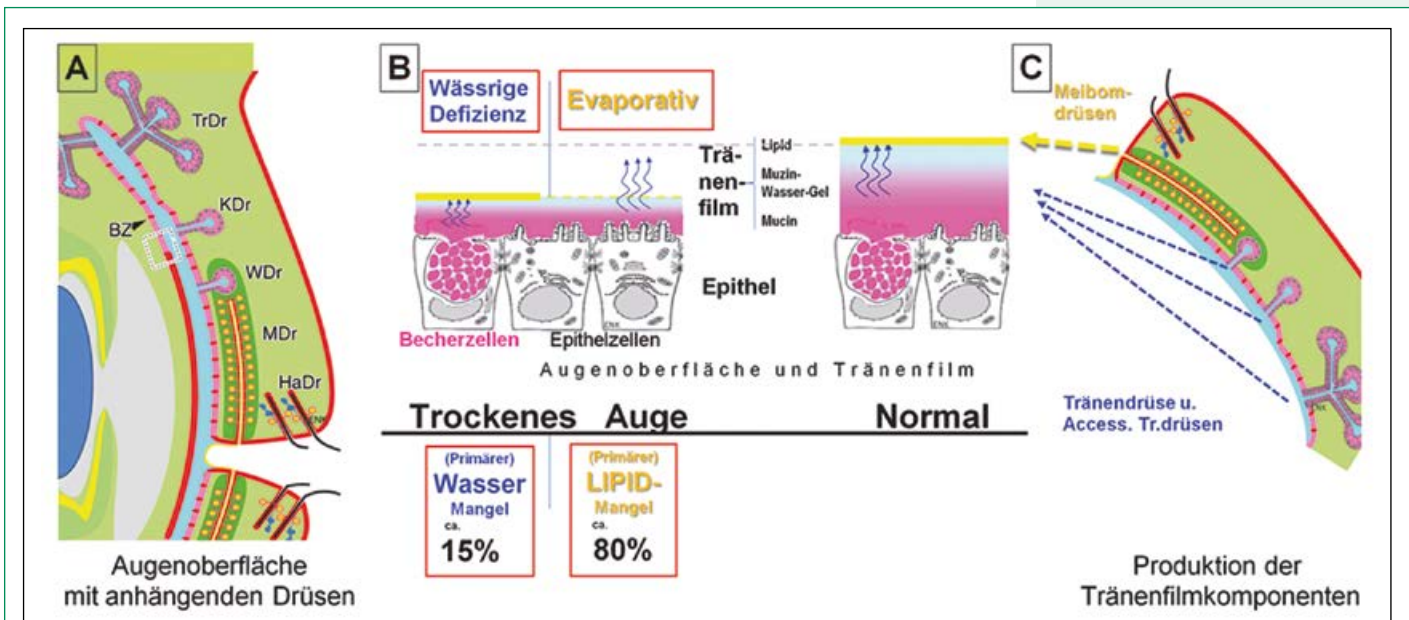


Abbildung 2: Tränenfilm und Hauptformen des Trockenen Auges. Beide pathogenetischen Hauptformen des Trockenen Auges sind durch Störungen der okulären Drüsen bedingt: Augenoberfläche mit Tränenrüse (TrDr) und akzessorischen Tränenrüsen (KDr = Krause Drüsen, WDr = Wolfring Drüsen) für die wässrige Sekretion und den lipidproduzierenden Meibomdrüsen (MDr) und Haarbalgdrüsen der Wimpern (HaDr). 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). Die restlichen 5% ergeben sich aus Muzinstörungen [10a] (Abbildung verwendet mit Erlaubnis aus [14]).

Auge definieren. Dies ist bis heute ein prinzipieller Mangel in der epidemiologischen Analyse des Trockenen Auges, der auch einen Ansatz für mögliche zukünftige Verbesserungen im Studiendesign liefert.

Prävalenz des Trockenen Auges zeigt eine erhebliche Variabilität

Die Angaben zur Prävalenz des Trockenen Auges liegen zwischen 5% und 50% der Bevölkerung und variieren damit stark. Bei der Anwendung klinischer Befunde als

Diagnosekriterium ergibt sich laut DEWS-II-Report generell eine niedrigere Prävalenz als bei einer Diagnose nach den Symptomen des Patienten. Eine symptomabhängige Identifizierung des Trockenen Auges konnte in einigen untersuchten Populationen bis zu 75% der untersuchten Bevölkerung als Betroffene erfassen [7].

Die hohe Variabilität in der Diagnose eines Trockenen Auges hängt von verschiedenen Faktoren ab. In verschiedenen Regionen der Welt tritt das Trockene Auge häufiger auf, in Asien beispielsweise deutlich häufiger. Bis-

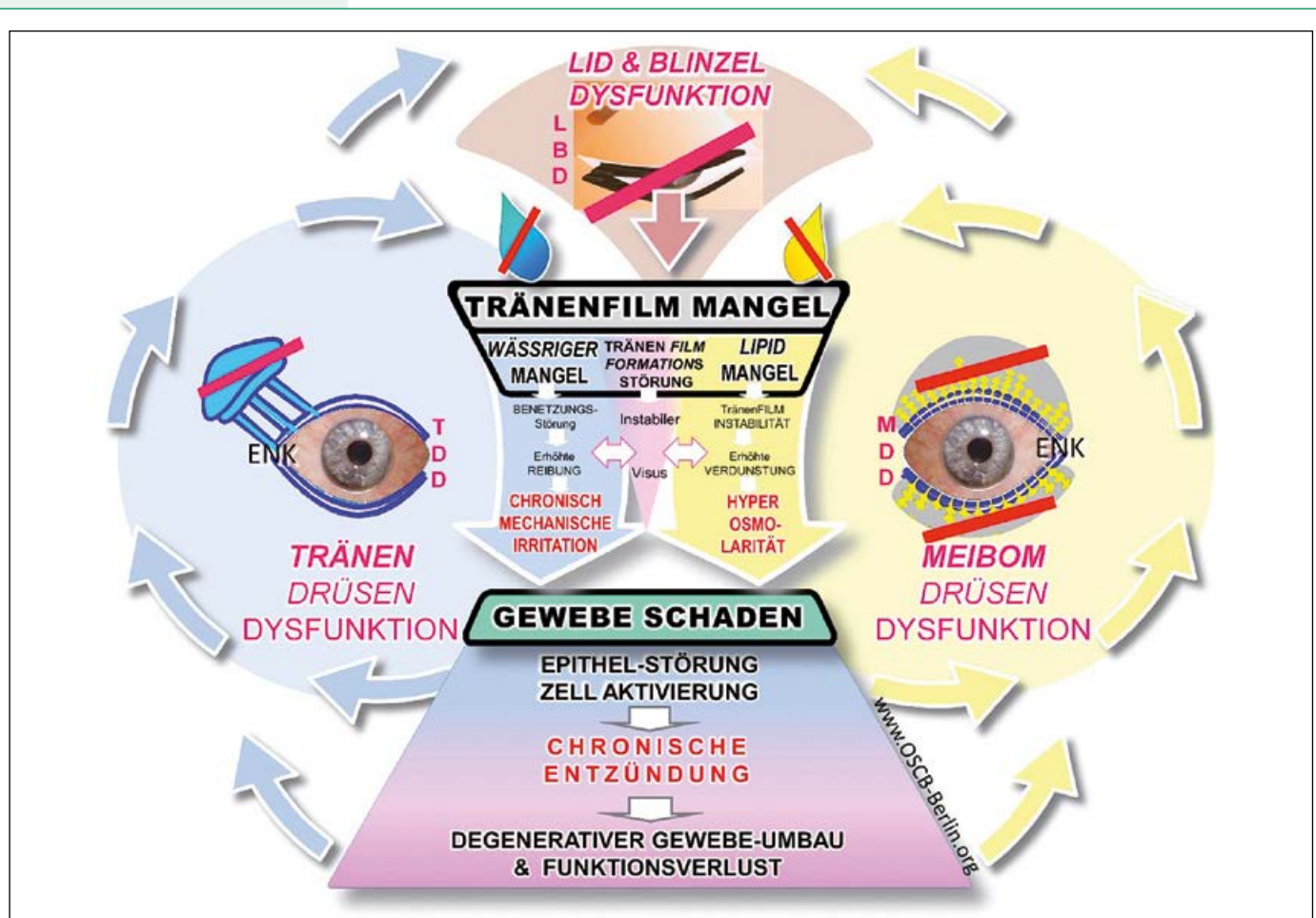


Abbildung 3: Das dynamische holistische Modell des Trockenen Auges führt wesentliche Einflussfaktoren und ihre Interaktion zusammen, die für die Entstehung einer kombinierten Tränenfilmmangelstörung und ihren Einfluss auf den entstehenden Gewebeschaden von Bedeutung sind (mit Erlaubnis aus: www.OSCB-Berlin.org).

her ist unklar, ob dies primär an genetischen oder ethnischen Ursachen liegt oder eher an klimatischen Einflüssen. Der Einfluss klimatischer Faktoren auf die Entstehung eines Trockenen Auges ist generell bekannt, aber es ist unklar, ob und auch wie ethnische Aspekte eine Rolle spielen könnten. Weiterhin ist unklar, inwieweit normale Altersvorgänge bei der Entstehung des Trockenen Auges wichtig sind. Daher gibt es einen bisher unbekanntem Grad von Überlappung eines (hypothetisch normalen) Altersprozesses mit dem Krankheitsprozess des Trockenen Auges.

Ursachen und Risikofaktoren

Lebensalter ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese

Das Lebensalter hat eine seit langem bekannte Bedeutung für die Häufigkeitszunahme des Trockenen Auges. Dies betrifft zum Beispiel altersabhängige degenerative Veränderungen des Lidrandes [11a] und der Meibomdrüsen [15]. Deren Menge, als Anzahl funktionierender, also flüssiges Öl abgebender Drüsen, nimmt von der zweiten bis zur achten Lebensdekade um die Hälfte ab [20]. Auch die wässrige Tränensekretion nimmt mit dem Alter ab. Die Neigung zu entzündlichen Veränderungen der Drüsen und der Augenlider dagegen nimmt generell zu [1, 5, 12].

Allerdings ist die Abgrenzung eines mutmaßlich „normalen“ Alterungsprozesses von einem nicht mehr normalen pathologischen Prozess des Trockenen Auges nicht immer ganz einfach. Da die Mehrzahl der vorhandenen Studien eher eine ältere Bevölkerung untersuchte und nur wenige Studien Populationen unterhalb von 40 Lebensjahren analysierten, bleibt der genaue Einfluss des Alters auf die Prävalenz des Trockenen Auges bis heute unklar.

Zahlreiche weitere Risikofaktoren

Für die Bewertung der Epidemiologie werden auch Risikofaktoren für die Entstehung oder das Fortschreiten eines Trockenen Auges herangezogen. Diese werden nach einem Evidenzstandard entweder als „verlässliche“, „mögliche“ oder als „unwahrscheinliche“ Risikofaktoren bewertet [2].

Verlässliche Risikofaktoren

Verlässliche Risikofaktoren sind z.B. das zunehmende Lebensalter. Hinzu kommen z.B. weibliches Geschlecht, ethnische Herkunft z.B. Asiaten, Meibomdrüsendysfunktion, Bindegeweberkrankungen, Sjögren-Syndrom, Androgenmangel, Bildschirmarbeit, Kontaktlinsentragen, Östrogensatz, Knochenmarkstammzell-Transplantation, einige Umwelteinflüsse wie Luftverschmutzung und niedrige Luftfeuchtigkeit sowie verschiedene Medikamente wie z.B. Antihistaminika, Antidepressiva, Anxiolytika und Isotretinoin.

Mögliche Risikofaktoren

Mögliche Risikofaktoren sind z.B. Diabetes mellitus, Rosazea, virale Infektionen, Schilddrüsenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Pterygium, geringe Aufnahme von Fettsäuren mit der Nahrung, refraktive chirurgische Maßnahmen, allergische Konjunktivitis sowie zusätzliche Medikation wie die Gabe von Anticholinergika, Diuretika, Betablocker.

Unsichere Risikofaktoren

Unsichere Risikofaktoren sind z.B. hispanische Ethnizität, Menopause, Akne, Sarkoidose, Rauchen, Alkohol, Schwangerschaft, Demodexinfestation, Botulinumtoxininjektionen, die Einnahme von Multivitaminpräparaten und orale Kontrazeptiva.

Es ist weiterhin unklar, inwieweit normale Altersvorgänge bei der Entstehung des Trockenen Auges wichtig sind.

Altersabhängige degenerative Veränderungen betreffen z.B. den Lidrand und die Meibomdrüsen.

Die Geschlechtshormone sind von großer Bedeutung für die normale Funktion der Augenoberfläche und deren Beeinträchtigung bei der Entwicklung eines Trockenen Auges.

Eine verminderte Androgenwirkung durch sinkende Androgenspiegel im Alter oder die therapeutische Zuführung von Östrogen nach der Menopause befördern die Entstehung eines Trockenen Auges.

Der natürliche Verlauf des Trockenen Auges ohne Therapie sowie der genaue Einfluss der veränderbaren Risikofaktoren sind nicht sicher bekannt.

Einfluss von Hormonen

Die unterschiedlichen Geschlechtshormone der männlichen und weiblichen Geschlechter haben erheblichen Einfluss auf viele normale Körperfunktionen und deren Veränderung bei Erkrankungen, einschließlich des Trockenen Auges [14]. Dabei ist allerdings zu beachten, dass natürlich bei beiden Geschlechtern „männliche“ (Androgene) und „weibliche“ (Östrogene und Progesteron) Hormone vorkommen. Die unterschiedliche Hormonwirkung wird durch die unterschiedliche Menge dieser Hormone und ihrer Rezeptoren im Körper bestimmt. Es gibt aber auch Einflüsse des genetischen Geschlechts, die nicht über Hormonspiegel, sondern auf anderen Wegen vermittelt werden [28].

Die Geschlechtshormone sind von großer Bedeutung für die normale Funktion der Augenoberfläche und deren Beeinträchtigung bei der Entwicklung eines Trockenen Auges. Die Wirkung von Androgenen wird dabei generell als förderlich für die Funktion der Augenoberfläche einschließlich der Drüsen angesehen [25]. Dies wird durch zahlreiche Studien gestützt [26, 27]. Androgene fördern die Reifung und Funktion der Gewebe und helfen in gewissem Maße dabei, ein entzündungshemmendes Mikromilieu herzustellen.

Vor allem Östrogene scheinen nach bisherigen Studien zumindest beim Erwachsenen eher negativ auf die Funktion der Augenoberfläche zu wirken.

Eine verminderte Androgenwirkung durch sinkende Androgenspiegel im Alter oder die therapeutische Zuführung von Östrogen nach der Menopause befördern die Entstehung eines Trockenen Auges [24]. Es scheint die Störung des hormonellen Gleichgewichts zu sein, die ein Trockenes Auge auslöst. So

zeigen beispielsweise Menschen mit einem Defekt des Androgenrezeptors trotz normaler Androgenproduktion und ausreichender Hormonmengen im Blut eine Störung der okulären Drüsenfunktion und nachfolgend eine Sicca-Symptomatik [6, 26, 27]. Allerdings ist die Hormonwirkung bisher teils noch unklar, denn beim weiblichen Geschlecht sind Östrogene während der Embryonalentwicklung und während des Körperwachstums bis zur Pubertät durchaus förderlich für die Bildung und Reifung der Augenoberfläche und der Tränendrüse [26, 27].

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige wesentliche Aspekte des Trockenen Auges bisher nur unzureichend erfasst sind, obwohl bereits zahlreiche epidemiologische Studien zum Trockenen Auge vorliegen und man daher eigentlich annehmen sollte, dass inzwischen alles Wesentliche bekannt ist. Sie können daher auch im aktuellen TFOS DEWS-II-Report nicht umfassend benannt werden.

Dies führt dazu, dass immer noch ungenügende Informationen vorliegen z. B. über die genaue Prävalenz des Trockenen Auges in verschiedenen Populationen, die sich nach Alter, Ethnizität sowie nach geographischen und klimatischen Einflussfaktoren oder nach den verschiedenen Schweregraden des Trockenen Auges unterscheiden. Weiterhin ist letztlich auch der natürliche Verlauf der Erkrankung ohne Therapie sowie der genaue Einfluss von veränderbaren Risikofaktoren nicht sicher bekannt [18]. Hierdurch ergeben sich interessante Fragestellungen für zukünftige Studien.

LITERATUR

1. *Auw-Haedrich C, Reinhard T (2007)* Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 104: 817–828
2. *Belmonte C et al (2017)* TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 15: 404–437
3. *Blackie CA et al (2010)* Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29: 1333–1345
- 3a. *Breil P, Frisch L, Dick HB (2002)* Diagnose und Therapie der LASIK-induzierten neurotrophen Epitheliopathie. *Ophthalmologie* 99: 53–57
4. *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
5. *Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F (2008)* Trockenes Auge und Blepharitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*: 225: R15–R36
6. *Cermak JM (2003)* Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 22: 516–521
7. *Craig JP et al (2017)* TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 15: 802–812
8. *Efron N et al (2013)* The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: TFOS98–TFOS122
9. *Geerling G (2011)* The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2050–2064
10. *Gomes JA et al (2017)* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 15: 511–538
- 10a. *Heiligenhaus A et al (1994)* Therapie von Benetzungsstörungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 204: 162–168
11. *Holly FJ, Lemp MA (1977)* Tear physiology and dry eyes. *Survey Ophthalmol* 22: 69–87
- 11a. *Hykin PG, Bron AJ (1992)* Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 11: 334–342
12. *Kaercher T, Brewitt H (2004)* Blepharitis. *Ophthalmologie* 101: 1135–1147
13. *Knop E, Knop N, Brewitt H (2003)* Das Trockene Auge als komplexe Dysregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Konzepte zum Verständnis des Trockenen Auges. *Ophthalmologie* 100: 917–928
14. *Knop E, Knop N, Kunert KS, Schirra F (2014)* Hormone und Trockenes Auge. *Z prakt Augenheilkd* 35: 35–44
15. *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
16. *Korb DR, Henriquez AS (1980)* Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 51: 243–251
17. *Lemp MA (1995)* Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 21: 221–232
18. *Lienert JP (2016)* Long-term natural history of dry eye disease from the patient's perspective. *Ophthalmology* 123: 425–433
19. *Morax S, Herdan M L (1990)* Das alternde Augenlid. *Schweiz Rundsch Med Prax* 79: 1506–1511
20. *Norn M (1985)* Meibomian orifices and Marx's line. Studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 63: 698–700
21. *Schargus M, Geerling G (2009)* Das „feuchte“ trockene Auge. *Ophthalmologie* 106: 235–241
22. *Schaumberg A (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
23. *Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR (2002)* Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 506: 989–998
24. *Stapleton F (2017)* TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 15: 334–365
25. *Sullivan DA (2000)* Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3732–3742
26. *Sullivan DA (2002)* Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Adv Exp Med Biol* 506: 389–399
27. *Sullivan DA (2004)* Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2: 92–123
28. *Sullivan DA (2017)* TFOS DEWS II Sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 15: 284–333
29. *Tomlinson A (2011)* The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2006–2049
30. *Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS) (2007)* *Ocul Surf* 5: 1–142; www.tearfilm.org/dewsreport/pdfs/TOS-0502-DEWS-noAds.pdf
31. *Trockenes Auge neu definiert: TFOS DEWS II Bericht (2017)* www.tfosdewsreport.org/index.php?lng=de

KORRESPONDENZADRESSE:



**Prof. Dr. med.
Erich Knop**

Universitätsaugenklinik
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

KnopErich19@gmail.com

Fragen zum Artikel „Das Trockene Auge: Update anhand des DEWS-II-Reports“

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 Aussage zum Trockenen Auge ist **falsch**?

1. **Es ist eine weit verbreitete, komplexe Störung der Augenoberfläche.**
 2. **Die Störung betrifft die Physiologie der Augenoberfläche.**
 3. **Die Störung betrifft die Anatomie der Augenoberfläche.**
 4. **Typischerweise treten Trockenheit und Fremdkörpergefühl auf.**
 5. **Sie führt in seltenen Fällen zu einer reflektorischen Hypersekretion.**
- a) 1. ist falsch
 - b) 2. ist falsch
 - c) 3. ist falsch
 - d) 4. ist falsch
 - e) 5. ist falsch

2 Welche Aussage ist richtig? Nach dem DEWS-II-Report

1. **handelt es sich beim Trockenen Auge um eine Befindlichkeitsstörung.**
 2. **ist die Grundlage des Trockenen Auges immer ein primärer Wassermangel.**
 3. **gibt es zwei wesentliche Grundformen: Erhöhte Verdunstung der Tränenflüssigkeit und Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente**
 4. **sind die beiden Grundformen des Trockenen Auges stets klar voneinander zu trennen.**
 5. **ist Schmerz kein Symptom des Trockenen Auges**
- a) 1. ist richtig
 - b) 2. ist richtig
 - c) 3. ist richtig
 - d) 4. ist richtig
 - e) 5. ist richtig

3 Welche Aussage ist richtig? Ziele des DEWS-II-Reports waren:

1. **aktualisieren der Definition und Klassifizierung des Trockenen Auges.**
2. **analysieren der Daten zur Epidemiologie und Pathophysiologie etc.**
3. **erfassen und auswerten der aktuellen wissenschaftlichen Literatur**
4. **erarbeiten von Empfehlungen zu Diagnose und Therapie des Trockenen Auges.**

5. **erarbeiten von Empfehlungen für die Durchführung von Studien**

- a) 1. ist richtig
- b) 2. ist richtig
- c) 3. ist richtig
- d) 4. ist richtig
- e) Alle Aussagen sind richtig

4 Welche Aussage zur Definition des Trockenen Auges ist nach dem DEWS-II-Report **falsch**?

1. **Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche.**
 2. **Neurosensorische Anomalien spielen keine Rolle bei der Erkrankung.**
 3. **Charakteristisch ist der Verlust der Homöostase.**
 4. **Begleitend treten Entzündungen der Augenoberfläche auf.**
 5. **Schädigungen der Augenoberfläche spielen eine ursächliche Rolle.**
- a) 1. ist falsch
 - b) 2. ist falsch
 - c) 3. ist falsch
 - d) 4. ist falsch
 - e) 5. ist falsch

5 Welche Aussage zum Diagnoseschema des Trockenen Auges ist richtig?

1. **Von vorneherein wird zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden.**
 2. **Symptomatische Patienten weisen immer pathologische klinische Zeichen auf.**
 3. **Beim Vorliegen von neuropathischen Schmerzen liegt immer ein morphologisches Korrelat vor.**
 4. **Asymptomatische Patienten haben immer eine sensorische Störung.**
 5. **Die präventive Behandlung asymptomatischer Patienten mit einer Oberflächenstörung ist nicht indiziert.**
- a) 1. ist richtig
 - b) 2. ist richtig
 - c) 3. ist richtig
 - d) 4. ist richtig
 - e) 5. ist richtig

- 6** Welche der Aussagen zur Meibomdrüsendifunktion ist **falsch**?
1. Die Meibomdrüsendifunktion ist die Hauptursache des Trockenen Auges.
 2. Die asymptomatische Frühform der Meibomdrüsendifunktion tritt sehr selten auf.
 3. Die Frühform führt bei zusätzlichen negativen Einflüssen zu einem manifesten Trockenen Auge.
 4. Im ersten Stadium der Meibomdrüsendifunktion ist noch ein ausreichender Lipidfilm auf den Lidrändern vorhanden.
 5. Ohne spezifische Diagnostik wird die „verborgene MDD“ nicht bemerkt.
- a) 1. ist falsch
 - b) 2. ist falsch
 - c) 3. ist falsch
 - d) 4. ist falsch
 - e) 5. ist falsch
- 7** Welche der Aussagen zum Diagnoseschema ist **falsch**?
1. Bei zunehmender Schwere der Erkrankung entwickelt sich eine gemischte Tränenstörung.
 2. Es gibt eine scharfe Trennung zwischen wässrigem Tränenmangel durch Mindersekretion und einer hyperevaporativen Störung durch Lipidmangel.
 3. Unabhängig von der Ausgangsursache kommt es im Verlauf zu einer Schädigung der Drüsen und der Nervenfasern.
 4. Ein primär wässriger Tränenmangel ist wesentlich seltener als eine hyperevaporative Störung.
 5. Bei etwa 5% der Patienten ist Hauptursache des Trockenen Auges vermutlich ein Muzinmangel.
- a) 1. ist falsch
 - b) 2. ist falsch
 - c) 3. ist falsch
 - d) 4. ist falsch
 - e) 5. ist falsch
- 8** Welche der Aussagen ist richtig? Die Prävalenz des Trockenen Auges liegt nach verschiedenen Studien weltweit bei etwa:
1. 10%
 2. 8–30%
 3. 5–50%
 4. 27–40%
 5. 50%
- a) 1. ist richtig
 - b) 2. ist richtig
 - c) 3. ist richtig
 - d) 4. ist richtig
 - e) Alle Aussagen sind richtig.
- 9** Welche Aussage ist richtig? Verlässliche Risikofaktoren für ein Trockenes Auge sind:
1. zunehmendes Lebensalter
 2. männliches Geschlecht
 3. afroamerikanische Herkunft
 4. übermäßiger Alkoholkonsum
 5. Menopause
- a) 1. ist richtig
 - b) 2. ist richtig
 - c) 3. ist richtig
 - d) 4. ist richtig
 - e) 5. ist richtig
- 10** Welche Aussage zum Einfluss von Hormonen beim Trockenen Auge ist **falsch**?
1. Sowohl Östrogene als auch Androgene haben eine große Bedeutung für die normale Funktion der Augenoberfläche.
 2. Androgenen wird generell eine fördernde Wirkung für die Funktion der Augenoberfläche zugeschrieben.
 3. Androgene fördern ein anti-entzündliches Milieu der Gewebe.
 4. Sinkende Östrogenspiegel nach der Menopause befördern das Trockene Auge
 5. Es wird die Störung des hormonellen Gleichgewichts als eine Ursache des Trockenen Auges diskutiert.
- a) 1. ist falsch
 - b) 2. ist falsch
 - c) 3. ist falsch
 - d) 4. ist falsch
 - e) 5. ist falsch

Die oben aufgeführten Fragen können **ausschließlich von ZPA-Abonnenten** und nur online über unsere Internetseite www.kaden-verlag.de oder cme.kaden-verlag.de beantwortet werden. Der Teilnahmeabschluss ist der **31. Juli 2019**. Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.