

## Methoden zur Diagnose und zum Monitoring des Trockenen Auges: *Bericht des Diagnostic Methodology Subcommittee des International Dry Eye WorkShop (2007)*

**ZUSAMMENFASSUNG** Das Diagnostic Methodology Subcommittee des DEWS (Dry Eye Workshop) hatte folgende Ziele: 1) Identifikation von Tests für Screening, Diagnose und Überwachung des Trockenen Auges, 2) Etablierung von Leistungskriterien für diese Tests und 3) Betrachtung des Nutzens von Tests in einer Vielzahl klinischer Situationen. Das Komitee erstellte eine Datenbank mit Tests zur Verwendung bei der Diagnose und Überwachung des trockenen Auges. Die einzelnen Tests wurden von Experten des jeweiligen Bereichs (den Berichterstellern) zusammengestellt und mit Hilfe einer Standardvorlage präsentiert. Die Vorlagen wurden schrittweise durch den Vorsitzenden des Subkomitees, den Berichtersteller, und zeitweilig durch eine weitere Expertengruppe entwickelt. Dieser Prozess dauert immer noch an. Jeder Berichtersteller wurde mit Hilfe einer Proforma-Vorlage und am Beispiel einer vollständig ausgefüllten Vorlage in die korrekte Bearbeitung von Vorlagen eingewiesen. Die Berichtersteller erstellten die ihnen zugewiesenen Vorlagen auf der Basis von Literaturberichten und anderen verfügbaren Quellen. Der Vorsitzende des Subkomitees modifizierte diese Vorlage und prüfte die daraus resultierende standardisierte Version gemeinsam mit dem Berichtersteller. Die fertiggestellte Datenbank kann anhand einer alphabetischen Liste

Zur Veröffentlichung angenommen im Januar 2007.

Mitglieder des Subkomitees für diagnostische Methodologie: **Anthony J. Bron, FCOphth, FMedSci (Chair)**, Abteilung diagnostische Tests: **Anthony J. Bron, FCOphth (Leitung)**; Mark B. Abelson, MD; George Ousler, BS; E. Pearce, PhD; Alan Tomlinson, PhD, DSc; Norihiko Yokoi, MD, PhD. Abteilung Symptome: **Janine A. Smith, MD (Leitung)**; Carolyn Begley, OD; Barbara Caffery, OD; Kelly Nichols, PhD; MD; Debra Schaumberg, PhD; Oliver Schein, MD, MPH, MBA. Abteilung neue Technologien: **Margarita Calonge, MD (Leitung)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Eiki Goto, MD; Franz Grus, MD, PhD; Jerry Paugh, PhD, OD.

Koordination des Autorenteam: Debra Schaumberg, PhD.

Besonderer Dank gilt Prof. Alan Tomlinson für seine wertvolle Mitarbeit an diesem Bericht.

Die eigentumsrechtlichen Beziehungen der Subkomiteemitglieder werden auf Seite 202 und 204 offengelegt.

Kein Nachdruck verfügbar. Die Artikel sind unter [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org) abrufbar.

Ansprechpartner in Verbindung mit diesem Kapitel des DEWS-Berichts: Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, UK. E-Mail: [anthony.bron@eye.ox.ac.uk](mailto:anthony.bron@eye.ox.ac.uk)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Keine Autorenaufzählung). Methoden zur Diagnose und zum Monitoring des Trockenen Auges: Bericht des Diagnostic Methodology Subcommittee des International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):108-152.

von Testnamen sowie nach funktionellen Gruppierungen wie z. B. Tests der Kammerwasserdynamik, Lipidfunktionen etc. durchsucht werden. Auf diese Vorlagen kann über die Website der Tear Film and Ocular Surface Society zugegriffen werden ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)). Der vorliegende Bericht gibt einen allgemeinen Überblick über die bei der Entwicklung von Screening-Tests und diagnostischen Tests angewandten Kriterien.

**SCHLÜSSELWÖRTER** Diagnose, Trockenes Auge, Dry Eye Workshop, Methoden zur Auswertung von Tests bei Trockenem Auge, Fragebögen, Tests bei Trockenem Auge, Screening, Sjögren-Syndrom

### I. EINLEITUNG

Das Subkomitee für diagnostische Methodologie befasste sich mit der Erstellung eines detaillierten Registers diagnostischer Tests für die Diagnose und Überwachung des Trockenen Auges. Folgende Ziele wurden verfolgt: umfassende Durchsicht der Literatur und anderer verfügbarer Quellen, Zusammenfassung der Ergebnisse nach standardisierten Methoden und Bereitstellung einer durchsuchbaren Datenbank von Tests für Forschungszwecke, einschließlich der Auswertung ihrer diagnostischen Effizienz. Das Komitee berücksichtigte die Durchführbarkeit und operative Verwendung von Tests und Fragebögen für eine Vielzahl von Situationen, wie z. B. Kliniken für allgemeine Augenheilkunde, Spezialkliniken für Trockenes Auge, klinische Studien des Trockenen Auges sowie klinische Forschung auf dem Gebiet Trockenes Auge außerhalb von klinischen Studien. Ziel des Komitees war zudem die Identifizierung von Bereichen, in denen neue Tests erforderlich sind, sowie die Beratung, wie solche Tests in den klinischen Alltag integriert werden könnten.

Das Erreichen dieser Zielsetzungen wird durch das langjährige Fehlen von einheitlichen Kriterien für die Diagnose des Trockenen Auges erschwert, bei der bislang kein allgemein akzeptierter „Goldstandard“ zur Verfügung stand. Bei Studien der Testwirksamkeit und/oder -leistung besteht oft das Problem, dass die Auswahl der Studienteilnehmer auf denselben Tests basiert, die Gegenstand der Untersuchungen sind. In ähnlicher Weise ist die Leistung eines „neuen“ Tests immer dann fraglich, wenn dieser Test in einer Population von Patienten ausgewertet wird, bei denen ein Trockenes Auge auf der Basis nicht-etablierter Kriterien diagnostiziert wurde.

**ÜBERBLICK**

- I. Einleitung
- II. Ziele des Diagnostic Methodology Subcommittee
- III. Entwicklung der Vorlagen
- IV. Definition des Trockenen Auges
- V. Klassifikation des Trockenen Auges
- VI. Tests für die Diagnose und Überwachung des Trockenen Auges
  - A. Anwendungen für Tests
  - B. Schwächen von Tests bei Trockenem Auge
    1. Selektions-Bias
    2. Spektrum-Bias
  - C. Bewertung von Screeningtests
  - D. Bewertung von Tests zur Diagnosestellung
    1. Auswahl eines Grenzwerts
    2. Likelihood Ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis)
    3. Berechnung des OAPR-Werts
- VII. Protokoll zur Auswertung diagnostischer Tests für das Trockene Auge
- VIII. Empfehlungen des Diagnostic Methodology Subcommittee: Bevorzugte Tests für Screening und Diagnose des Trockenen Auges
  - A. Aktuelle Tests
    1. Symptom-Fragebögen
    2. Auswertung der Färbung der Augenoberfläche
    3. Tear Film Stability—Tear Film Break-Up Time TFBUT (Tränenfilmstabilität—Tränenfilm-Aufrisszeit)
    4. Tränen-Reflex—der Schirmer-Test
    5. Osmolarität der Tränenflüssigkeit
    6. Gegenwärtig verwendete kombinierte Tests
  - B. Zukünftige Tests
    1. Screeningtests auf Trockenes Auge
    2. Screeningtests auf Trockenes Auge
  - C. Neue Technologien
- IX. Zusammenfassung der Empfehlungen
  - A. Diagnose des Trockenen Auges
  - B. Überwachung des Trockenen Auges
- X. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Vielfalt von Situationen, in denen diagnostische Tests verwendet werden, stellt eine weitere Herausforderung dar. Tests werden zum Beispiel in der täglichen klinischen Praxis angewendet oder dienen zur Ermittlung der Eignung von Patienten für den Einschluss in klinische Studien. Darüber hinaus werden Tests bei der Erfassung der klinischen Vorgeschichte der Erkrankung oder bei der quantitativen Erfassung klinischer Veränderungen im Verlauf einer klinischen Studie (also zur Überwachung) eingesetzt. Tests, die in einer bestimmten Situation hilfreich sind, unterscheiden sich möglicherweise von denen, die in anderen Situationen angewendet werden.

**Tabelle 1.** Ziele und Zielsetzungen des Diagnostic Subcommittee

**Erstellung eines Registers diagnostischer Tests zur Diagnose des Trockenen Auges mit folgenden Eigenschaften:**

*Durchsuchbare Auflistung der aufgeführten Tests*  
*Variable Sortierung wie z. B.*

Alphabetisch nach Testbezeichnung  
 Nach getestetem Organsystem  
 Dynamik der Tränenflüssigkeit  
 Stabilität des Tränenfilms  
 Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit  
 Funktion der Meibom-Drüsen etc.

Nach Nützlichkeit etc.  
 Diagnostische Klassifikationskriterien  
 Klinische Studien

Rekrutierung—Einschlusskriterien  
 Ergebnisparameter  
 Überwachung spezifischer  
 Arzneimittelwirkungen, z. B.  
 entzündungshemmende Mittel;  
 Sekretagoga

Natürliche Vorgeschichte

*Identifizierung der Evidenzstufe*

[in einer zweiten Entwicklungsphase]

—Validierung/Präzision und Testgenauigkeit

—benutztes System

**Berücksichtigung der Anwendung von Tests in unterschiedlichen klinischen Situationen**

*In allgemeinen Praxen*

Welche Tests sind durchführbar?

Welche Fragebögen können verfügbar gemacht werden?

*In Kliniken zur Behandlung des Trockenen Auges*

Welche Tests sind durchführbar?

Welche Fragebögen können verfügbar gemacht werden?

*In klinischen Studien*

Auswahl der Tests

Testsequenz

*In der nicht-klinischen Forschung*

**Gebrauchsanleitungen für individuelle Tests**

Für ausgewählte Schlüsseltests erwägen

Dialog mit der Industrie

**Zukunftsperspektiven**

Welche neuen Tests werden benötigt?

Wie können diese in den allgemeinen Praxen eingeführt werden?

**II. ZIELE DES DIAGNOSTIC METHODOLOGY SUBCOMMITTEE**

Es war das Ziel des Diagnostic Methodology Subcommittee, Tests zu identifizieren, die für Screening, Diagnose und Überwachung des Trockenen Auges eingesetzt werden können, sowie Kriterien für die Leistungsfähigkeit (Effizienz) von Tests zu etablieren und deren praktischen Nutzen im klinischen Alltag zu beurteilen (Tabelle 1).

Um diese Ziele zu erreichen, erstellte das Komitee eine Datenbank mit Tests zur Verwendung bei der Diagnose und Überwachung des trockenen Auges. Die einzelnen Tests wurden von Experten des jeweiligen Bereichs (den Berichterstattern)

zusammengestellt und mit Hilfe einer Standardvorlage präsentiert. Anhang 1 enthält eine alphabetische Liste der Tests, und Anhang 2 stellt sie in funktionellen Gruppen zusammen, zum Beispiel Tests der Kammerwasserdynamik, Lipidfunktionstests etc.

### III. ENTWICKLUNG DER VORLAGEN

Die Vorlagen wurden schrittweise durch den Vorsitzenden des Subkomitees und den Berichtersteller entwickelt. Jeder Berichtersteller erhielt neben einer Proformavorlage (Anhang 3) und einer vollständig ausgefüllten Beispielvorgabe eine ausführliche Anleitung zum Ausfüllen einer Vorlage. Die Berichtersteller sendeten anschließend ihre fertiggestellten Vorlagen dem Vorsitzenden des Subkomitees zu, der die Originalversion speicherte und dann modifizierte, um eventuelle Idiosynkrasien zu korrigieren und eine Standardversion zu erstellen. An einigen wenigen Tests war mehr als ein Berichtersteller beteiligt. Anschließend wurden die Vorlagen erneut formatiert, um nicht benötigtes Material zu entfernen oder neue Abschnitte hinzuzufügen, die in die Auflistung in Anhang 1 eingearbeitet werden. Zur Erleichterung der Suchprozesse werden Vorlagendateien nach dem Test benannt, den sie beschreiben. Mit Hilfe der Tabelle der funktionalen Gruppen können Prüfarzte eine Reihe von Tests identifizieren, die den Einfluss des Trockenen Auges auf unterschiedliche physiologische Indizes untersuchen (Anhang 2).

Alle Vorlagen sind über die Website der Tear Film and Ocular Surface Society ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)) zugänglich. Es ist zu erwarten, dass diese Vorlagen im Laufe der Zeit, sobald neue Informationen vorliegen, modifiziert werden.

Beispiele für Überschriften in Vorlagen (von denen einige gegenwärtig keine Daten enthalten), sind:

- 1) Name des ursprünglichen Berichterstatters;
- 2) Namen weiterer Reviewer, falls verfügbar;
- 3) Name des Tests;
- 4) Zweckbestimmung des Tests;
- 5) Testversion;
- 6) Kurze Beschreibung des Tests;
- 7) Details von Studien, die unter Benutzung des Tests durchgeführt wurden, falls relevant;
- 8) Details der Testdurchführung;
- 9) Aussage über die Studienergebnisse, falls relevant;
- 10) Aussage über die Verfügbarkeit eines Webvideos, falls relevant;
- 11) Auflistung der für die Durchführung des Tests erforderlichen Materialien;
- 12) Variationen der Methode, falls relevant;
- 13) Standardisierung — Benennung von Faktoren, die Einfluss auf die Testergebnisse haben können und die nach Standardisierung die Wirksamkeit des Tests erhöhen könnten (z. B. Tageszeit, Luftfeuchtigkeit, Temperatur, Luftstrom/Wind, Stärke des Tageslichts, Anweisung des Patienten etc.).

Die nächsten Abschnitte beziehen sich auf die Leistungsfähigkeit des Tests:

- 14) „Diagnostischer Wert des Tests“ in der Praxis (wird zum Beispiel in Verbindung mit anderen Tests verwendet);

- 15) Wiederholbarkeit des Tests;
- 16) Sensitivität des Tests bei einem vorgegebenen Grenzwert;
- 17) Spezifität des Tests bei gleichem Grenzwert (100 — Falschpositiv-Rate);
- 18) Andere statistische Informationen, falls verfügbar.

Nun folgt:

- 19) Ein Kasten mit der Überschrift „Evidenzgrad“ für die zukünftige Anwendung. Zur Zeit enthält dieses Feld in keiner der Vorlagen einen Eintrag, da zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels keine Evidenzkriterien für die Klassifizierung von Tests vorliegen, wie sie in klinischen Studien angewendet werden.

Im letzten Abschnitt wurde der Berichtersteller gebeten, folgende Angaben zu machen:

- 20) Aufgetretene Probleme mit dem Test;
- 21) Lösungsvorschläge;
- 22) Der Abschnitt „Blick nach vorn“, in dem um Verbesserungsvorschläge gebeten wird; und
- 23) Ein letztes Feld mit einem Glossar verschiedener Begriffe.

Der Abschnitt „Webvideo“ gibt Auskunft darüber, ob derzeit ein Videoclip per Weblink zur Verfügung steht; dieser Abschnitt ist gegenwärtig noch im Aufbau. Es soll damit die Verwendung des Tests unter Feldbedingungen dargestellt werden, um mögliche Forschungsprojekte zu unterstützen. Langfristig sollen ebenfalls Links zu anderen Materialien wie z. B. Prüfplanschemata, Dokumentationsbögen (CRFs) und Durchführungsanweisungen für bestimmte Tests hinzugefügt werden. Es ist zu hoffen, dass die Industrie dies als Gelegenheit betrachten wird, nicht-sensibles, nicht-proprietäres Material zur Aufnahme in das Programm zur Verfügung zu stellen.

### IV. DEFINITION DES TROCKENES AUGES

Um die Tests im passenden Kontext zu präsentieren, musste das Diagnostic Methodology Subcommittee von einer klaren Definition und Klassifikation des Trockenen Auges ausgehen. Wie an anderer Stelle in dieser Beilage aufgeführt, definierte das Definitions- und Klassifikationskomitee das Trockene Auge wie folgt:

*Trockenes Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränenfilm- und Augenoberfläche, bei der als Symptome Unbehagen, Sehstörungen und ein instabiler Tränenfilm auftreten und die mit einer Schädigung der Augenoberfläche einhergehen kann. Sie wird von einer erhöhten Osmolarität des Tränenfilms und von Entzündungen der Augenoberfläche begleitet.<sup>1</sup>*

Derzeit enthalten die international bestehenden Definitionen des Trockenen Auges okuläre Symptome, obwohl bekannt ist, dass es asymptomatische Patienten gibt, die einige der objektiven Eigenschaften des Trockenen Auges aufweisen und auf die diese Diagnose ebenfalls zutreffen könnte. Die einzige Ausnahme bilden die japanischen Kriterien,<sup>2</sup> die jedoch 2005 überarbeitet wurden und in Anhang 4 zusammengefasst sind.

Die Frage der Symptomatologie bei der Diagnose des Trockenen Auges ist von Bedeutung, da sich eine

der Vorgehensweisen bei der Diagnose des Trockenen Auges ausschließlich auf validierte Fragebögen stützt, deren Anwendung sowohl bei Populationsstudien wie auch in der ärztlichen Praxis dem allgemeinen Ophthalmologen ebenso wie dem Spezialisten für Trockenes Auge ein einfach zugängliches diagnostisches Instrument zur Verfügung stellt.

## V. KLASSEKATION DES TROCKENEN AUGES

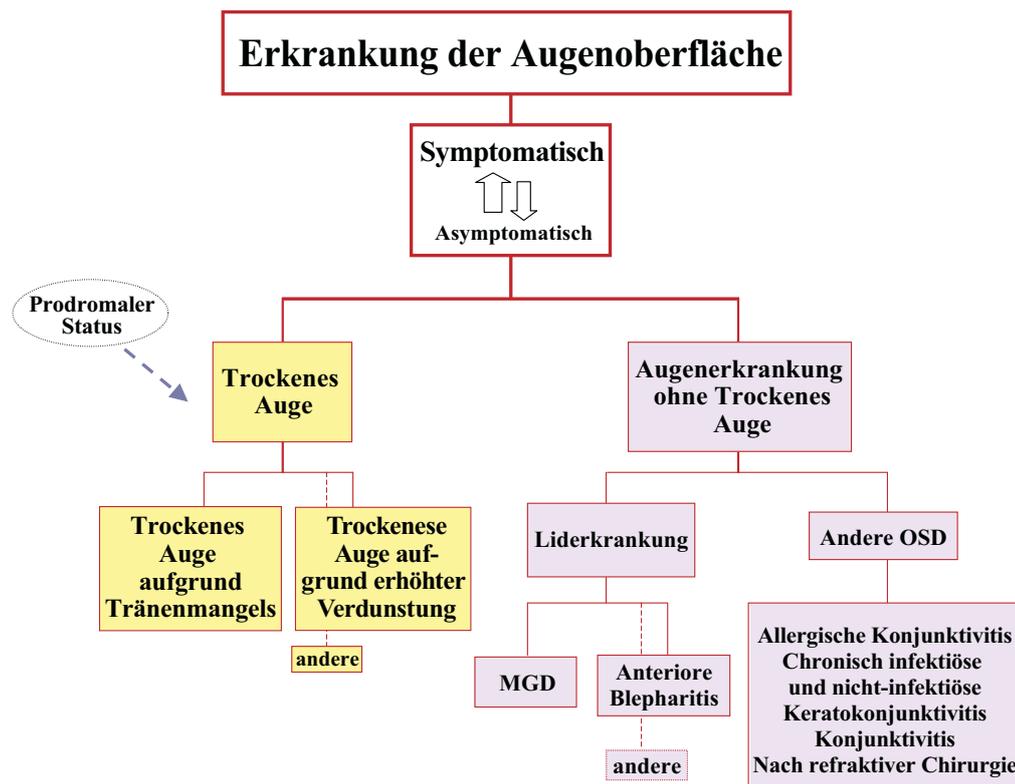
Im Rahmen der Aufgabenstellung betrachtete das Diagnostic Methodology Subcommittee das Trockene Auge als chronische, symptomatische Krankheit der Augenoberfläche, die jedoch gelegentlich asymptomatisch verläuft. Der Begriff asymptomatisches Trockenes Auge impliziert, dass trotz Abwesenheit von Symptomen einige objektive Kriterien des Trockenen Auges erfüllt sind. Beispiele sind Hyperosmolarität des Tränenfilms, interpalpebrale Färbung der Augenoberfläche, reduzierte Tränenproduktion oder instabiler Tränenfilm. Die Anwesenheit von Symptomen ist nicht immer eindeutig, insbesondere dann, wenn sie sich heimtückisch entwickeln. Es ist möglich, dass ein Patient die Entwicklung von Reizungen oder visuellen Symptomen als gegeben hinnimmt (z. B. als normales Zeichen des Alterungsprozesses), so dass die Symptome erst mit Hilfe eines entsprechend strukturierten Fragebogens offensichtlich werden.

*Symptomatic ocular surface disease (SOSD; Symptomatische Augenoberflächenkrankung)*, ist ein Überbegriff, der Folgendes einschließt:

1) Klassisches, *symptomatisches Trockenes Auge*, wie oben definiert, d. h. die Patienten zeigen die Symptome des Trockenen Auges und weisen ebenso objektive Anzeichen des Trockenen Auges auf, unabhängig von der Untersuchungsmethode. Nach der derzeit gültigen Klassifikation würde dies sowohl das *Aqueous-Deficient Dry Eye (ADDE)* und das *Evaporative Dry Eye (EDE)*, die weiter oben bereits beschrieben wurden, einschließen.<sup>3</sup>

2) Die *symptomatische Liderkrankung*, einschließlich Meibom-Dysfunktion (MGD) und anteriore Blepharitis bei Abwesenheit eines Trockenen Auges;

3) Die *symptomatische Konjunktivitis und Keratitis* (z. B. allergische Konjunktivitis, infektiöse und nicht-infektiöse Keratitis und Konjunktivitis) bei Abwesenheit eines Trockenen Auges.



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Trockenem Auge und anderen Erkrankungen der Augenoberfläche. Erkrankungen der Augenoberfläche sind entweder symptomatisch oder asymptomatisch, doch ihre zahlreichen Untergruppen können gleichzeitig vorhanden sein und interagieren. Daher ist es möglich, dass ein Patient gleichzeitig an ADDE (Trockenes Auge aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel) und EDE (Trockenes Auge aufgrund erhöhter Evaporation) leidet und insgesamt ernster erkrankt ist als wenn eine Krankheit isoliert auftritt. Darüber hinaus kann ein Trockenes Auge auch dann auftreten, wenn eine andersartige Augenerkrankung besteht (weitere Einzelheiten im Text; siehe ebenfalls Kapitel 1: Definition and Klassifikation<sup>4</sup>). OSD = Ocular surface disease (Augenoberflächenkrankheit); MGD = Meibomian gland dysfunction (Meibom-Dysfunktion).

Der Begriff *Symptomatische Erkrankung der Augenoberfläche* umfasst teilweise die gleichen Eigenschaften wie das *Dysfunctional Tear Syndrome (DTS; Dysfunktionales Tränensyndrom)*, ein von der Delphi-Gruppe geprägter Begriff.<sup>4</sup> Der Begriff DTS wurde jedoch als *Ersatz* für den Begriff Trockenes Auge eingeführt, wohingegen, wie hier diskutiert, das Trockene Auge als eine der Komponenten des SOSD betrachtet wird. Für jede Form einer als SOSD aufgefassten Erkrankung ist eine asymptomatische Gegenform zu erwarten.

Das Trockene Auge ist zumeist eine symptomatische Erkrankung unterschiedlichen Schweregrades, die von anderen SOSD-Formen differenziert werden muss. Die Schwere erstreckt sich von einer leicht irritativen Erkrankung, die für den Patienten hauptsächlich unangenehm ist, bis hin zu einer Erkrankung mit schweren Beeinträchtigungen (wie z. B. beim Sjögren-Syndrom).<sup>1</sup> Obwohl die milden Formen des Trockenen Auges auf Behandlungen ansprechen können, die Symptome lindern, ohne den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, zielen neuere pharmakologische Ansätze darauf ab, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, aufzuhalten oder sogar umzukehren. Aus diesem Grund werden Tests benötigt, die in der Lage sind, zwischen dem Trockenen Auge und dessen verschiedenen Untergruppen zu unterscheiden, die auslösenden Faktoren zu identifizieren, die Schwere der Erkrankung quantitativ zu erfassen und die Auswirkungen der

Krankheit auf die Lebensqualität eines Patienten zu zeigen.

Darüber hinaus ist eine Abgrenzung des Trockenen Auges gegenüber anderen S OSDs notwendig. In jedem Klassifizierungsschema sollte die Differentialdiagnose des Trockenen Auges berücksichtigt werden. Dazu zählen das Auftreten von MGD allein und Erkrankungen wie allergische Augenerkrankungen, chronische Konjunktivitis ohne Trockenes Auge und infektiöse Konjunktivitis und Keratokonjunktivitis. Die Meibom-Dysfunktion und die anderen genannten Erkrankungen können zu Trockenem Auge führen oder zu diesem beitragen, existieren jedoch auch eigenständig als symptomatische oder asymptomatische Erkrankungen.

Weiterhin sollten solche Personen erkannt werden, die gefährdet sind, ein Trockenes Auge zu entwickeln, aber keine Krankheitszeichen aufweisen. Diese Personen zeigen Gemeinsamkeiten mit der S OSD-Gruppe, fallen aber dennoch nicht in diese Gruppe, da sie keine objektiven Anzeichen einer Schädigung der Augenoberfläche zeigen, die auf die Krankheit hindeuten können. Ein Beispiel wären Patienten, die sich einem refraktiven Eingriff unterziehen müssen und einen instabilen Tränenfilm aufweisen, was beispielsweise mit Hilfe des Tear Stability Analysis Systems (TSAS; Tränenfilmstabilitäts-Analysesystem) festgestellt wurde. Diese Patienten weisen gegenüber solchen, die präoperativ keinen instabilen Tränenfilm aufwiesen, ein erhöhtes Risiko einer post-Lasik symptomatischen Keratitis und eine langsamere Erholungszeit auf.<sup>5</sup> Umweltfaktoren können ebenfalls einen Risikofaktor darstellen.<sup>1</sup>

Abbildung 1 zeigt eine allgemeine Klassifikation von Augenoberflächenenerkrankungen, einschließlich des Trockenen Auges.

## VI. TESTS FÜR DIE DIAGNOSE UND ÜBERWACHUNG DES TROCKENEN AUGES

### A. Anwendungen für Tests

Tests werden für die verschiedensten Zwecke eingesetzt:

- 1) Zur Diagnose des Trockenen Auges in der alltäglichen klinischen Praxis.
- 2) Zur Ermittlung der Eignung von Patienten für den Einschluss in klinische Studien (Rekrutierung). Solche bei der Rekrutierung verwendete Tests können in einer klinischen Studie auch als primäre, sekundäre oder tertiäre Endpunkte dienen.
- 3) Zur quantitativen Verfolgung von Veränderungen im Verlauf einer klinischen Studie (Überwachung). Diese Tests und die für die Rekrutierung verwendeten können unterschiedlich sein. Es ist zum Beispiel möglich, dass sie nur die pharmakologische Wirkung eines in einer Studie untersuchten Arzneimittels erfassen, wie z. B. die Stimulation der Mucinproduktion.
- 4) Zur Charakterisierung des Trockenen Auges als Teil eines klinischen Syndroms, wie z. B. in den harmonisierten Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms<sup>6</sup> (siehe Abschnitt VIII, Tabelle 6).
- 5) Zur Nachverfolgung der natürlichen Vorgeschichte der Erkrankung. Diese Möglichkeit ist beim Trockenem Auge begrenzt, da die Behandlung in der Bevölkerung weit verbreitet ist. Trotz der Heterogenität ihrer

Population ist die natürliche Vorgeschichte behandelter Patienten jedoch ebenfalls von Interesse.

### B. Schwächen von Tests bei Trockenem Auge

#### 1. Selektions-Bias

Für die Diagnose des Trockenen Auges existiert kein „Goldstandard“. Daher ist es möglich, dass, wenn ein Test wie z. B. der Schirmer-Test oder die Bengalrosafärbung auf die Wirksamkeit hin ausgewertet wird, die Testpopulation auf der Basis derselben Tests als betroffen oder nicht betroffen klassifiziert wird. In ähnlicher Weise ist die Leistung eines „neuen“ Tests immer dann fraglich, wenn dieser Test in einer Population von Patienten ausgewertet wird, bei denen ein Trockenes Auge auf der Basis nicht-etablierter Kriterien diagnostiziert wurde.

Wenn Wirksamkeitsstudien von Tests beurteilen, wie der Test betroffene und nicht-betroffene Personen definiert, und wenn diese Personen derselben Gruppe entstammen, von der die diagnostischen Grenzwerte abgeleitet wurden, so können die ermittelte Sensitivität und Spezifität höher sein als wenn diese mit Hilfe einer unabhängigen Stichprobe bestimmt würde. Aufgrund des multifaktoriellen Charakters des Trockenen Auges ist weiterhin damit zu rechnen, dass die Testwirksamkeit von Studie zu Studie variiert.

#### 2. Spektrum-Bias

Besteht die Gruppe der Studienteilnehmer aus Patienten mit entweder sehr mildem oder sehr schwerem Krankheitsverlauf, werden die Ergebnisse nachteilig beeinflusst, da die Schwere der Erkrankung in der untersuchten Stichprobe stark selektiert war.

Für die Beurteilung der in der Literatur angegebenen Leistungsfähigkeit von Tests zur Diagnose des Trockenen Auges werden bestimmte Grundregeln vorgeschlagen (Tabelle 2).

- 1) Anerkennung der Wirksamkeitsdaten aus Stichproben, von denen die Grenzwerte für den Tests abgeleitet wurden (was in den meisten Berichten der Fall ist).
- 2) Ausschluss von Daten aus Studien mit Selektions-Bias, die darauf beruhen, dass der Test Teil der ursprünglichen diagnostischen Kriterien für Trockenes Auge war (zur Vermeidung von Studienergebnissen mit falsch-hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten).
- 3) Zur Vermeidung eines Spektrums-Bias sollte die Größe der Studienstichproben so umfangreich sein, dass die Gruppe Patienten mit Trockenem Auge unterschiedlicher Ätiologie einschließt.
- 4) Bei der Auswahl des Grenzwerts für die Diagnose sowie den Test selbst sollten, sofern keine besonderen physiologischen Gründe vorliegen, die relativen Konsequenzen einer zu hohen Zahl falsch-positiver oder falsch-negativer Werte berücksichtigt werden. Im allgemeinen ist es bei einem Screening-Test für ernsthafte oder lebensbedrohliche Erkrankungen wünschenswert, zur Erkennung falsch-negativer Werte einen Test mit hoher Empfindlichkeit (hoher Erkennungsrate) und nur wenigen falsch-negativen Ergebnissen zu haben, da eine zu spät erkannte Erkrankung tödlich verlaufen kann. Für einen

**Tabelle 2.** Merkmale und aktuelle Tests des Trockenen Auges

Test	Referenz	Grenzwert	Sensitivität (%)	FPR (%)	Spezifität (%)	PPV*
<b>Einzeltests</b>						
Fragebögen	†McMonnies <sup>7</sup>	Beliebig	98	3	97	85
PRT	†Patel <sup>8</sup>	≤10mm	86	17	83	47
Bengalrosa	†Goren <sup>9</sup>	Beliebig	25	10	90	31
Schirmer I	†Lucca <sup>10</sup>	<5mm/5min	25	10	90	31
Schirmer I	†Farris <sup>11</sup>	<3mm/5min	10	0	100	100
Schirmer I	†Bijsterveld <sup>12</sup>	<5,5mm/5min	85	17	83	47
Schirmer I	†Vitali <sup>13</sup>	<10mm/5min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali <sup>13</sup>	<10s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher <sup>14</sup>	<10s	83	15	85	49
<b>TMS-BUT</b>	<b>†Goto<sup>15</sup></b>	<b>&lt;5s</b>	<b>98</b>	<b>37</b>	<b>63</b>	<b>32</b>
Evaporationsrate	†Khanal <sup>16</sup>	33 g/m <sup>2</sup> /h	51	4	96	84
Meniskushöhe	†Mainstone <sup>17</sup>	≤0,35 mm	93	33	67	33
<b>Meniskusradius</b>	<b>†Yokoi<sup>18,19</sup></b>	<b>≤0,25mm</b>	<b>89</b>	<b>22</b>	<b>78</b>	<b>42</b>
Tränenfilmindex	†Xu <sup>20</sup>	≤95	67	40	60	23
Tear Turnover Rate	†Khanal <sup>16</sup>	12 %/min	80	28	72	79
Osmolarität	†Farris <sup>21</sup>	>312 mOsm/L	95	6	94	73
Osmolarität	†Tomlinson <sup>22</sup>	>316 mOsm/L	69	8	92	60
Osmolarität	†Tomlinson <sup>22</sup>	>316 mOsm/L	59	6	94	63
Osmolarität	†Tomlinson <sup>22</sup>	>312 mOsm/L	66	16	84	42
Osmolarität	†Tomlinson <sup>22</sup>	>322 mOsm/L	48	1	99	89
Osmolarität	†Khanal <sup>16</sup>	<b>317</b> MOsm/L	78	22	78	86
Osmolarität	†Sullivan B <sup>23§</sup>	>318 mOsm/L	94	5	95	77
<b>Lyozymtest</b>	<b>†van Bijsterveld<sup>12</sup></b>	<b>dia &lt;21,5mm</b>	<b>99</b>	<b>1</b>	<b>99</b>	<b>95</b>
Ferning	†Norn <sup>24</sup>	Fläche<0,06 mm <sup>2</sup> /μl	94	25	75	40
Lactoferrin	†Lucca <sup>10</sup>	<90	35	30	70	17
<b>Kombinierte Tests (Parallel)</b>						
Sch + RB	†Farris <sup>21</sup>	Beliebig/<1mm/min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris <sup>21</sup>	<1 mm/min/<105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris <sup>21</sup>	<1 mm/min/<105/Beliebig	80	51	49	22
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	<12%/>33/ >317	100	34	66	81
<b>Kombinierte Tests (Serie)</b>						
<b>Sch + Osmol</b>	<b>†Farris<sup>21</sup></b>	<b>&lt;1 mm/min; &gt;312</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Lacto + Osmol</b>	<b>†Farris<sup>21</sup></b>	<b>&gt; 90; &gt;312</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	< 12%; >33; >317	38	0	100	100
<b>Diskriminanzfunktion</b>						
Osmol + Evap + Lipid	†Craig <sup>25</sup>	< 0,4	96	13	87	56
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	> -0,4	93	12	88	58

Die Tabelle zeigt die Effektivität einer breiten Palette von Tests, die allein oder in Kombination zur Diagnose des Trockenen Auges eingesetzt werden. Die in die Tabelle aufgenommenen Tests sind diejenigen, für die in der Literatur Sensitivitäts- und Spezifitätswerte angegeben sind. Die prädiktiven Werte dieser Tests (positiv, negativ und Gesamtgenauigkeit) werden für eine 15 %ige Prävalenz des Trockenen Auges in der Studienpopulation berechnet. Die hier aufgelisteten Daten enthalten vermutlich Bias-Fehler. Selektions-Bias tritt bei den Studien auf, die dunkel schattiert sind und bei denen das Testkriterium Teil der ursprünglichen Kriterien zur Definition der Stichprobe mit Trockenem Auge war. Spektrum-Bias tritt bei denjenigen Studien (hell schattiert) auf, in denen die Studienpopulation einen großen Anteil schwerer Fälle einschloss. Diese beiden Formen von Verzerrungen können eine künstlich erhöhte Testempfindlichkeit und -spezifität zur Folge haben. In den meisten oben beschriebenen Studien (durch vorangestelltes † angezeigt) wurden für die Ermittlung der Testwirksamkeit die Daten der Stichprobe zugrunde gelegt, die zur Ableitung des Grenz- oder Referenzwertes für die Diagnose diente, was, wie bereits erwähnt, bei der Diagnosestellung die Sensitivität und Spezifität erhöhen kann. Im Idealfall sollte die Wirksamkeit eines Tests mit einer unabhängigen Patientenstichprobe bestimmt werden. Entsprechende Daten werden für die Studien gezeigt, die durch das Symbol ‡ gekennzeichnet sind.

Die Tabelle 2 wird auf der folgenden Seite fortgesetzt

**Tabelle 2.** Merkmale und aktuelle Tests des Trockenen Auges (Fortsetzung)

**SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSSCHLÜSSEL für Tabelle 2.**

*	Setzt eine Prävalenz von 15 % des Trockenen Auges in der untersuchten Population voraus.
†	Wirksamkeit in der Stichprobe berechnet, von der die Grenzwerte abgeleitet wurden.
‡	Wirksamkeit in einer unabhängigen Stichprobe berechnet.
§	Unveröffentlichte Daten

**Definitionen und Abkürzungen**

BUT	Tränenfilm-Aufrisszeit	PRT	Phenolrot-Fadentest
dia	Durchmesser des mit der Lactoplate-Radialimmunodiffusions-Methode gemessenen Rings	RB	Bengalrosafärbung
Evap	Tränenfilm-Evaporationsrate	Selektions-Bias	Verzerrung innerhalb eines Experiments aufgrund der Methode, die zur Auswahl der Patienten, die behandelt werden sollen, benutzt wurde
F BUT	Fluorescein tear breakup time (Fluorescein-Tränenfilm-Aufrisszeit)	Sensitivität (Empfindlichkeit)	Detektionsrate: Anteil der erkrankten Patienten, die positiv getestet wurden
FPR	Falsch-Positivrate. Der Anteil nicht-erkrankter Patienten, der durch den Test fälschlicherweise als positiv identifiziert wurde (Spezifität = 100-FPR)	Spezifität	Anteil nicht-erkrankter Personen mit negativem Testergebnis
Lacto	Lactoferrin-Test unter Verwendung der Lactoplate-Methode	Spektrum-Bias	Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Kennzeichen verschiedener Populationen, z. B. Geschlecht, Alter, Schwere der Krankheit, welche die Empfindlichkeit und/oder Spezifität eines Tests beeinflussen
NIBUT	Nicht-invasive Tränenfilm-Aufrisszeit	TMS-BUT	Mit dem Topographic Modeling System berechnete Tränenfilm-Aufrisszeit <sup>15</sup>
NPV	Prädiktiver Wert eines negativen Testergebnisses	TTR	Tear Turnover Rate, oft mithilfe eines Fluorophotometers gemessen (Fluorotron)
OA	Gesamtgenauigkeit der Testergebnisse		
PPV	Positiver prädiktiver Wert: die Wahrscheinlichkeit eines Trockenen Auges in der Gruppe positiver Testergebnisse		

Screeningtest auf eine weniger ernsthafte Erkrankung, der mit sehr großen Gruppen durchgeführt werden kann, oder einen Test, bei dem eine frühe Erkennung nicht entscheidend ist, *könnte es vorteilhafter sein*, eine hohe Spezifität zu erzielen, um das Gesundheitssystem nicht durch zu viele falsch-positive Fälle zu überlasten.

5) Für Screeningtests bei Trockenem Auge wird vorgeschlagen, die Empfindlichkeit und den Prädiktivwert eines positiven Tests (PPV, siehe weiter unten) zu maximieren, d. h. hohe falsch-negative Raten aufgrund von „Über-Diagnosen“ des Trockenen Auges durch Auswahl des entsprechenden Grenzwerts/Tests zu vermeiden. Dies ist dann angebracht, wenn bei einem Patienten für eine endgültige Diagnose des Trockenen Auges auch andere Tests verwendet werden. Niedrige falsch-negative Raten (durch Auswahl von Tests und Grenzwert wird maximale Empfindlichkeit erreicht) sollten jedoch durch einen akzeptablen PPV ausgeglichen werden.

6) Optimierung der Gesamtgenauigkeit (OA) diagnostischer Tests in Kombination mit hoher Empfindlichkeit und hohem PPV.

7) Vereinfachung der Vergleiche von Screeningtests und diagnostischen Tests durch Benutzung von einfachen Messbedingungen für die Ermittlung der Testwirksamkeit.

**C. Bewertung von Screeningtests**

Das Screening dient grundsätzlich der Prävention und ebenso der Identifizierung von Personen mit hohem Krankheitsrisiko. Der Screeningprozess setzt voraus, dass eine kosteneffektive Behandlung zur Reduzierung der Morbidität zur Verfügung steht. Für Personen, die noch keine ärztliche Hilfe in Anspruch genommen haben, wurde Screening als die „systematische Applikation eines Tests oder einer Befragung zur Identifizierung von Personen“ definiert, „die so stark krankheitsgefährdet sind, dass sie von weiteren Untersuchungen...oder präventive Maßnahmen profitieren

**Tabelle 3.** Verhältnis von betroffenen und nicht-betroffenen Mitgliedern der Population und erzielte Testresultate

		Bestehende Krankheit		Summe	Population
		Ja	Nein		
Diagnostisches Testergebnis	Positiv +	a	b	a+b	= alle positiven Ergebnisse
	Negativ -	c	d	c+d	= alle negativen Ergebnisse
Gesamtzahl		a+c = alle tatsächlich Betroffenen	b+d = alle tatsächlich nicht Betroffenen	a+b+c+d	= Gesamtpopulation

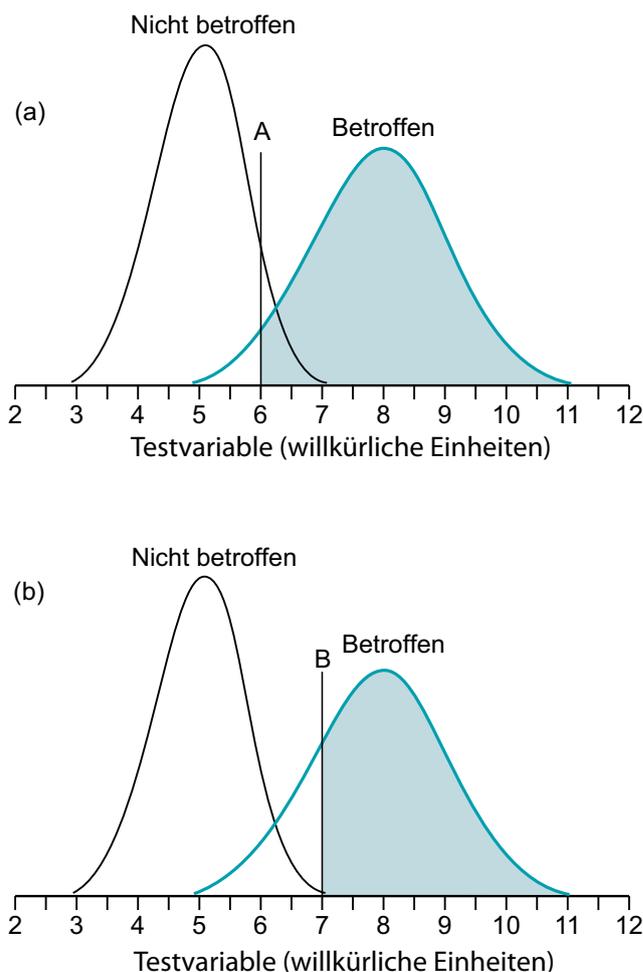
würden.“<sup>26</sup> Dabei wird vorausgesetzt, dass die Erkrankung ernsthafte Folgen hat, und dass eine Behandlungsmethode zur Reduzierung der Morbidität zur Verfügung steht.

Der Einschluss von Symptomen in die Definition des Trockenen Auges hat im Kontext von Screenings eine eigentümliche Implikation. Das Screening zur Identifizierung von Personen mit dem Risiko, zu erkranken oder solcher, bei denen die Krankheit bislang nicht erkannt wurde, wird typischerweise an asymptomatischen Personen durchgeführt, die sich noch nicht zur Diagnose vorgestellt haben; bei symptomatischen Personen ist die Krankheit bereits offensichtlich. Zu dieser „Risikogruppe“ zählen voraussichtlich asymptomatische Patienten, deren pathophysiologischer Hintergrund die Entwicklung eines Trockenen Auges begünstigt. Ihre Tränensekretionsrate oder Lipidsekretion durch die Meibom-Drüsen liegt möglicherweise am unteren Ende der Norm und geht im Laufe der Zeit in das Stadium der Insuffizienz über. Möglicherweise ist ein instabiler Tränenfilm vorhanden oder die Patienten befinden sich in den Prodromalstadien einer Krankheit (sie können z. B. nicht-ophthalmische Befunde des primären Sjörgen-Syndroms aufweisen), deren bekannter natürlicher Verlauf den Schluss zulässt, dass sie irgendwann trockene Augen entwickeln werden. Bei Patienten aus dieser Gruppe unterschiedlicher Personen könnte ein Trockenes Auge durch eine Vielzahl biologischer, pharmakologischer oder umweltbezogener Faktoren wie z. B. hormonale Veränderungen, Arzneimittelaufnahme, hohe Luft- oder Windgeschwindigkeiten, Reizmittel, geringe Luftfeuchtigkeit und hohe Temperaturen ausgelöst werden. Bei Exposition gegenüber derartigen Einflüssen können Risikopatienten bei einem geringeren Grenzwert ein Trockenes Auge entwickeln als Patienten ohne Risiko für Trockenes Auge.

Risikopatienten können durch „Belastungstests“ identifiziert werden. Diese sind zum Teil in den Testvorlagen enthalten, die diesem Bericht beiliegen und/oder sind über die Website [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org) zugänglich. Ob derartige Tests Teil eines „Screeningprogramms“ werden könnten oder sollten, hängt davon ab, ob therapeutische Vorteile existieren, die ökonomisch gerechtfertigt wären. Ein solcher Vorteil wäre, herauszufinden, ob sich bestimmte Personen für eine bestimmte Arbeitsumgebung eignen, oder Informationen über die Veränderung der Umgebung zu erhalten, um das Entstehen symptomatischer Krankheiten zu verhindern.

Ein nützlicher Screeningtest muss einfach, effektiv, auf eine definierbare Population anwendbar und kosteneffektiv sein. In einem effektiven Screeningprogramm führt ein positiver Test letztendlich zu diagnostischen Tests, die bei positivem Ergebnis zur rechtzeitigen Behandlung führen. In Fällen, wo eine definitive Diagnose und die Einleitung einer effektiven Behandlung eine Serie von Tests erfordert, ist es möglich, die Leistungsfähigkeit der Testkombination zu beurteilen. Dies kann eine Reihe von Screeningtests einschließen, auf die ein oder mehrere diagnostische Tests folgen, von denen einige aus Zeitgründen möglicherweise gleichzeitig durchgeführt werden.

Die Leistungsfähigkeit des Screenings (Wirksamkeit) eines Tests kann anhand von 3 Parametern bewertet werden: 1) durch die *Detektionsrate (DR)* oder Empfindlichkeit, 2) die *Falsch-Positiv-Rate (FPR)*; die Spezifität ist:  $100 - \text{FPR}$ ,



**Abbildung 2.** Einfluss der Bestimmung des Grenzwerts auf FPR und DR. Weitere Einzelheiten im Text.

und 3) die *Odds of being Affected in those with a Positive test Result (OAPR)*; Wahrscheinlichkeit, in der Gruppe mit positivem Testergebnis betroffen zu sein). (Bei Angabe als Wahrscheinlichkeit ist dies mit dem PPV identisch). Bevor ein Test angenommen wird, sollten für alle drei Komponenten Schätzwerte vorliegen.

Die Beziehung zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Personen in einer Population und das erzielte Testergebnis können in tabellarischer Form dargestellt werden (Tabelle 3).

Die *Detektionsrate (DR)*; Detection Rate) ist der Prozentsatz der betroffenen Personen mit positivem Testergebnis. Sie wird ebenfalls als *Empfindlichkeit* (Sensitivität) des Tests bezeichnet. Die DR muss mit Hilfe von Werten aus einer konsekutiven Serie von erkrankten Patienten ermittelt werden.

$$\text{DR} = \frac{a}{a+c}$$

Die *Falsch-Positiv-Rate (FPR)* ist der Prozentsatz der nicht-betroffenen Personen in einer Population, deren Testergebnis positiv ist. Die FPR wird in der Regel bei einer größeren Anzahl offensichtlich nicht-betroffener Patienten bestimmt.

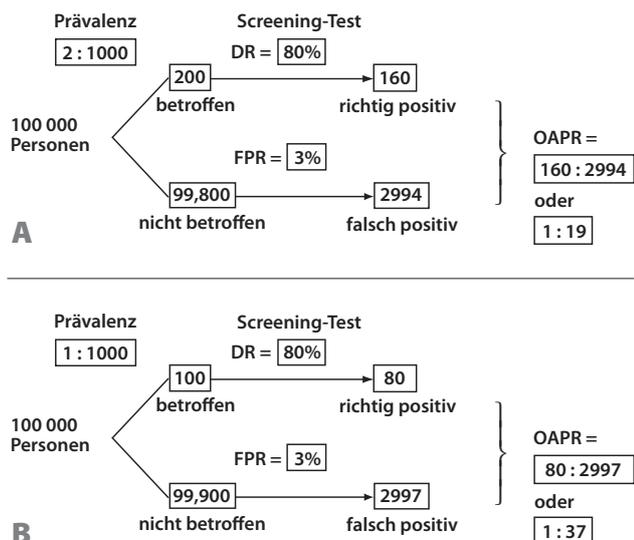


Abbildung 3. Einfluss der Krankheitsprävalenz auf den OAPR-Wert. Weitere Einzelheiten im Text.

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

Durch Subtraktion der FPR von 100 erhält man einen Wert, der auch als *Spezifität* des Tests bekannt ist.

DR und FPR sind die Schlüsselcharakteristika eines Tests. Beide sind zur Beurteilung seiner Wirksamkeit erforderlich. Bei einem idealen Test wäre die DR hoch und die FPR niedrig (d. h. hohe Spezifität). Tabelle 2 zeigt die DRs und FPRs für zahlreiche, bei der Diagnose des Trockenen Auges eingesetzte Tests.

Der dritte Parameter hängt von der Prävalenz der Krankheit in der untersuchten Population ab. Diese wird ausgedrückt als *Odds of being Affected in those with a Positive test Result* (OAPR [oder PPV]). Sie wird als Verhältniswert wie z. B. 1:3 oder 1:100 etc. ausgedrückt, kann aber ebenfalls als prozentuale Wahrscheinlichkeit angegeben werden (die in diesen Fällen wie folgt berechnet würde:  $1/4 \cdot 2 \cdot 100 = 25\%$ , oder  $1/101 \cdot 2 \cdot 100 = 0,99\%$ ).

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

**D. Bewertung von Tests zur Diagnosestellung**

Diagnostische Tests werden bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten angewandt, um eine Diagnose zu erhalten und durch Schlussfolgerungen andere Diagnosen auszuschließen. Eine erfolgreiche Diagnosestellung kann mehrere Zwecke erfüllen; die vorrangigste Bedeutung hat die mögliche Behandlung der Krankheit. Eine Behandlung kann die Symptome einer Krankheit lindern, ihr Fortschreiten verzögern oder zur Heilung führen. Eine erfolgreiche Diagnosestellung kann noch weitere Zwecke erfüllen, zum Beispiel in Zusammenhang mit der natürlichen Geschichte und Prognose der Krankheit, deren Kenntnis sowohl für den Patienten wie auch für den Arzt hilfreich ist. Eine Diagnose, die durch Ausschluss anderer Diagnosen zustande kommt, kann darauf hindeuten, dass eine befürchtete Diagnose nicht

zutrifft und andere Behandlungsoptionen nicht indiziert sind.

**1. Auswahl eines Grenzwerts**

Testdaten können wie folgt klassifiziert werden: qualitativ (kategorisch wie z. B. mit oder ohne Epiphora), semi-quantitativ (ordinal wie z. B. Beurteilung der kornealen Färbung) oder quantitativ (kontinuierlich, wie z. B. das Ergebnis des Schirmer-Tests in mm, Augeninnendruck). Bei Tests, die kontinuierlich Daten liefern, ist es angebracht, einen Grenzwert auszuwählen, um betroffene und nicht-betroffene Teilnehmer voneinander abzugrenzen. Dies kann, je nach Verteilung der Testergebnisse in diesen beiden Gruppen einen Ausgleich zwischen DR und FPR erfordern. DR und FPR sind von den ausgewählten Grenzwerten abhängig. Dabei spielt die Überlappung von Werten der betroffenen und nicht-betroffenen Teilnehmer eine Rolle. Wenn sich z. B. zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Teilnehmern keine Werte überlappen, liegt der Grenzwert zwischen den beiden Datensätzen. Bei einer Überlappung von Werten, wie sie gewöhnlich auftritt, muss jedoch ein Grenzwert im Bereich der Überlappung gewählt werden.

Das Konzept der Auswahl eines Grenzwerts wird in den Abbildungen 2a und 2b illustriert. Hier handelt es sich um eine hypothetische Störung, bei der die Testvariable in der betroffenen Population höher ist als in der nicht-betroffenen.<sup>27</sup>

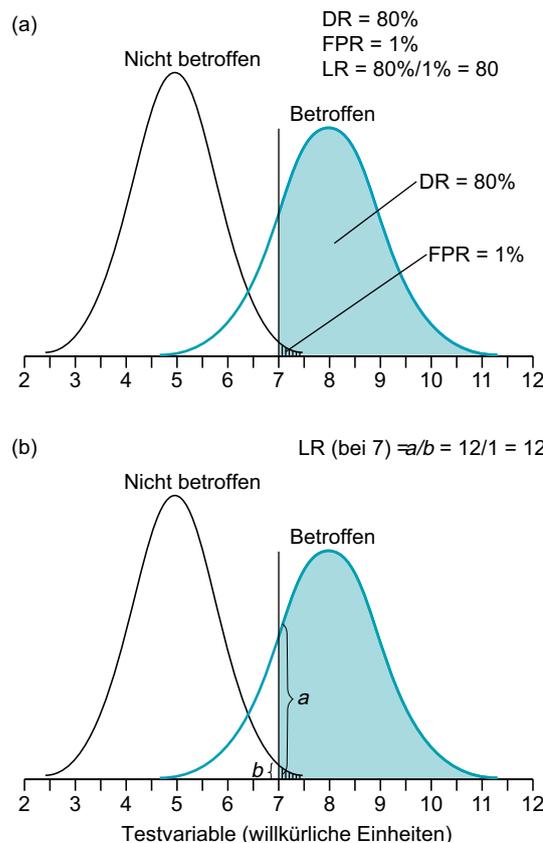


Abbildung 4. Berechnung des OAPR-Werts mithilfe des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses. (a) Für eine Gruppe, (b) für eine Einzelperson. Weitere Einzelheiten im Text.

Ein Beispiel dafür könnte der Ergebniswert einer Färbung sein. Bei einer derartigen Darstellung der Verteilungen lässt sich aus der Fläche unter der *nicht-betroffenen* Kurve rechts vom Grenzwert die FPR ableiten, während die Fläche unter der *betroffenen* Kurve rechts vom Grenzwert die DR liefert. Eine Verschiebung des Grenzwerts nach rechts (wie in Abb. 2b) reduziert die FPR, aber gleichzeitig auch die DR.

## 2. Likelihood Ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis)

Die Interaktion zwischen FPR und DR kann nützlicher Weise durch Berechnung der *Likelihood Ratio (LR)*, d. h. dem Verhältnis dieser beiden Flächen, ausgedrückt werden. Das LR ist ein Maß dafür, wie häufig Personen mit positiven Ergebnissen die Erkrankung mit höherer Wahrscheinlichkeit haben als nicht-getestete Personen. Ein erfolgreicher Screeningtest könnte zum Beispiel einen LR-Wert im Bereich von 5 bis 25 ergeben.

## 3. Berechnung des OAPR-Werts

Der OAPR-Wert stellt einen bedeutenden Parameter dar und reflektiert für alle Personen mit positivem Testergebnis die durchschnittliche Chance, betroffen zu sein. Er gibt das Verhältnis der Anzahl *richtig-positiver* zur Anzahl *falsch-positiver* Ergebnisse an. Für eine bestimmte Population sind die OAPR-Werte verschiedener Tests für die gleiche Erkrankung direkt miteinander vergleichbar. Für die Berechnung des OAPR-Werts stehen zwei Methoden zur Verfügung (Beispiele sind den Arbeiten von Wald<sup>26</sup> und Wald und Cuckle<sup>27</sup> entnommen).

Die erste Methode bedient sich zur Bewertung der Testleistung eines Flussdiagramms.

Von der Gesamtzahl der Personen, die innerhalb einer definierten Population durch einen Test als positiv identifiziert wurden, wird sich ein bestimmter Teil als richtig-positiv (Bestimmung durch die DR des Tests) und der Rest als falsch-positiv (Bestimmung durch die FPR des Tests) erweisen. Der OAPR ist das Verhältnis dieser beiden Zahlen, d. h.  $OAPR = \text{Anzahl Richtig-Positive} : \text{Anzahl}$

**Tabelle 4A.** Testreihenfolge zur Beurteilung des Trockenen Auges nach Kategorien

Gruppe	Beurteilter Parameter	Methode
A	Klinische Anamnese	Fragebogen
	Symptome, z. B. trockenes Auge	Symptom-Fragebogen
B	Evaporationsrate	Evaporimetrie
C	Stabilität des Tränenfilms	Nicht-invasive TFBUT (oder NIBUT)
	Schichtdicke des Tränen-Lipidfilms	Interferometrie
	Radius/Volumen des Tränenmeniskus	Meniskometrie
D	Osmolarität; Protein Lysozym; Lactoferrin	Entnahme von Tränenflüssigkeit
E	Stabilität des Tränenfilms	Fluoreszein BUT
	Schädigung der Augenoberfläche	Auswertung der Fluoreszein-Färbung; Lissamingrün
	Meniskus, Höhe, Volumen	Spaltlampenauswertung des Meniskus
	Tränensekretionsumsatz	Fluorimetrie
F	Meibom-Lipid-Menge am Lidrand	Meibometrie
G	Tränenvolumenindex	Phenolrot-Fadentest
H	Tränensekretion	Schirmer I mit Anästhesie
	Tränensekretion	Schirmer I ohne Anästhesie
	„Reflex“-Tränensekretion	Schirmer II (mit nasaler Stimulation)
I	Anzeichen von MGD	Lid (Morphologie der Meibom-Drüsen)
J	Funktion der Meibom-Drüsen	MG-Expression Expriemierbarkeit von Sekretionen Volumen Qualität
	Physikochemische Zusammensetzung der Meibomlipide	Lipidchemie
K	Schädigung der Augenoberfläche	Bengalrosafärbung
L	Meibomscher Gewebeknoten	Meibographie

Aus: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26. Die Invasivität des Tests nimmt von A. nach L zu. Zwischen den einzelnen Tests sollten ausreichende Intervalle liegen. Die ausgewählten Tests hängen von den Einrichtungen, der Durchführbarkeit und von operativen Faktoren ab.

Falsch-Positive.

Es ist zu beachten, dass die Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Population den OAPR-Wert beeinflusst.

Bei einer DR des Tests von 80 % und einer FPR von 3 % befinden sich in der Testpopulation 160 richtig-positiv ( $80/100 \times 200$ ) und 2994 falsch-positiv ( $3/100 \times 99.800$ ) Fälle. Der OAPR-Wert lässt sich dann wie folgt berechnen:

**Tabelle 4B.** Eine praktische Testsequenz

Klinische Anamnese
Symptom-Fragebogen
Fluoreszein BUT
Auswertung der Färbung der Augenoberflächen mit Fluoreszein und Gelbfilter
Schirmer I-Test ohne Anästhetikum oder I mit Anästhetikum und/oder Schirmer II mit nasaler Stimulation
Morphologie des Lids und der Meibom-Drüsen
Expression der Meibom-Drüsen
Je nach Verfügbarkeit können weitere Tests hinzugefügt werden

Ausführlichere Informationen sind in einer Vorlage mit dem Titel „A sequence of tests“ (Eine Reihenfolge von Tests) auf der DEWS-Website enthalten.  
Aus: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26.

$$\text{OAPR} = \frac{\text{Anzahl Richtig-Positiver} = 160}{\text{Anzahl Falsch-Positiver} = 2994} = 1:19$$

Dies entspricht einem PPV von 5 % [d. h.  $1 / 1+19 = 1/20 = 5\%$ ] (Abb. 3A).

Bei gleichen DR- und FPR-Raten, aber einer Prävalenz von 1:1000, sind 100 Personen betroffen und 99.900 nicht betroffen.

In diesem Fall identifiziert der Test 80 richtig-positive und  $(3/100 \times 99,900 =)$  2297 falsch-positive Personen, woraus sich ein gegenüber dem vorhergehenden Beispiel zweifach höherer OAPR ergibt:

$$\text{OAPR} = \frac{\text{Anzahl Richtig-Positiver} = 80}{\text{Anzahl Falsch-Positiver} = 2997} = 1:37$$

Dies zeigt deutlich, dass der OAPR mit abnehmender Prävalenz abnimmt (Abb. 3B). Die zweite Berechnungsmethode für den OAPR verwendet das Wahrscheinlichkeitsverhältnis. Für eine bestimmte Population wird der OAPR durch Multiplikation der LR mit der (als Verhältnis ausgedrückten) Prävalenz der Krankheit berechnet, d. h.  $\text{OAPR} = \text{LR} \times \text{Prävalenz als Verhältnis}$  [z. B. 1:1000; 1:2000].

In dem in Abbildung 4A dargestellten Beispiel beträgt die DR 80 % bei einem Grenzwert von 7, und die FPR ist 1 %. In diesem Fall beträgt die LR  $(80\% / 1\%) = 80$  und bei einer Prävalenz der Erkrankung von 1 pro 1000 (also einer Odds-Ratio von 1:999 oder praktisch 1:1000) gilt:

$$\text{OAPR} = 80 \times 1:1000 = 80:1000 = 1:1000 = 1:12,5$$

Beide Methoden zur Berechnung des OAPR lassen sich auf Personengruppen anwenden und sind daher für das öffentliche Gesundheitswesen von Bedeutung. Es ist jedoch auch möglich, den OAPR für eine Einzelperson mit einem bestimmten positiven Ergebnis zu berechnen. Dies ist in Abbildung 4B dargestellt. In diesem Fall entspricht die LR für diese Einzelperson der Höhe der Verteilungskurve für die betroffene Population am Punkt des jeweiligen Testwertes, geteilt durch die Höhe der Verteilungskurve für die nicht-betroffene Population am selben Punkt. Im obigen Beispiel, in dem der Testwert 7 willkürlichen Einheiten entspricht, ist das LR-Verhältnis  $a/b = 12/1 = 12$ . Dabei sind die vertikalen Einheiten ebenfalls willkürlich. Daraus berechnet sich der OAPR für diese Person wie folgt:

$$\text{OAPR} = \text{LR} \times \text{Prävalenz als Verhältnis [z. B. 1:1000]} = 12 \times 1:1000 = 12:1000 = 1:1000/12 = 1:83.$$

Für diese Person ist das Risiko, betroffen zu sein, relativ gering.

## VII. PROTOKOLL ZUR AUSWERTUNG DIAGNOSTISCHER TESTS FÜR DAS TROCKENE AUGE

Das folgende Protokoll soll als Modell für die Auswertung diagnostischer Tests bei Trockenem Auge dienen. Es wird Folgendes vorgeschlagen:

1) Der diagnostische Test wird mit einer Stichprobe normaler Teilnehmer aus der Studie sowie einer Stichprobe von Patienten mit Trockenem Auge durchgeführt. Das Trockene Auge war sowohl durch Symptome wie auch die „traditionellen“ ophthalmologischen Tests, Schirmer I, Tear Film Break-Up Time (TFBUT ;Tränenfilm-Aufrisszeit) und Färbung der Augenoberfläche bestätigt worden.

2) In beiden Stichproben werden die für den neuen diagnostischen Test erhaltenen Werte bestimmt und Häufigkeitsverteilungen der Daten kompiliert. Am Schnittpunkt der beiden Häufigkeitskurven wird ein erster Grenzwert festgelegt, durch den die Differenzierung von betroffenen und nicht-betroffenen Personen erfolgt.

3) Für diesen Grenzwert werden Empfindlichkeit, Spezifität und prädiktive Werte eines positiven und negativen Testergebnisses sowie die Gesamtgenauigkeit des Tests bestimmt.

**Tabelle 5.** Gegenwärtig verwendete Symptom-Fragebögen

Bericht	Gestellte Fragen	Referenz
Womens' Health Study (WHS)	3	Schaumberg et al <sup>29</sup>
International Sjogren's Classification	3	Vitali et al <sup>6</sup>
Schein	6	Schein et al <sup>30</sup>
McMonnies	12	McMonnies and Ho <sup>31</sup>
OSDI	12	Schiffman et al <sup>32</sup>
CANDEES	13	Doughty et al <sup>33</sup>
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	Begley et al <sup>34</sup>
IDEEL (3 Module, 6 Skalen)	57	Rajagopalan et al <sup>35</sup>

4) Nun kann ein Bereich unterschiedlicher Grenzwerte für die Teststatistik analysiert werden, indem eine Receiver Operator Characteristic (ROC) -Kurve erstellt wird. Dadurch wird für den diagnostischen Test eine maximale Empfindlichkeit und Spezifität erzielt.

5) Der so festgelegte vorgeschlagene Grenzwert des Tests wird anschließend an einer neuen, unabhängigen Stichprobe normaler Patienten und solcher mit Trockenem Auge auf seine Wirksamkeit hin ausgewertet. Die Ermittlung des endgültigen Grenzwerts erfordert möglicherweise einen iterativen Prozess. Dieses Vorgehen sollte die beste Beurteilung der Testleistung ermöglichen.

## VIII. EMPFEHLUNGEN DES DIAGNOSTIC METHODOLOGY SUBCOMMITTEE: BEVORZUGTE TESTS FÜR SCREENING UND DIAGNOSE DES TROCKENEN AUGES

Die folgenden Empfehlungen basieren auf dem obigen Kommentar und den in Tabelle 2 aufgeführten Testdaten. Die Leser seien daran erinnert, bei der Durchführung einer Serie von Tests die Reihenfolge so zu wählen, dass die Integrität erhalten bleibt (Tabelle 4). Dies wurde für die Präsentation der unten diskutierten Tests berücksichtigt.

### A. Aktuelle Tests

Seit fast einem halben Jahrhundert wurde eine Tetrade diagnostischer Tests universell eingesetzt, um Symptome,

Stabilität der Tränenflüssigkeit, Färbung der Augenoberfläche und Tränen-Reflex zu untersuchen.

### 1. Symptom-Fragebögen

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl von Symptom-Fragebögen entwickelt, die für die Diagnose des Trockenen Auges, epidemiologische Studien und randomisierte Kontrollstudien (RCTs) bestimmt waren und die teilweise psychometrisch oder anderweitig validiert wurden und praktizierenden Ärzten im klinischen Alltag zur Verfügung stehen. Die wichtigsten dieser Tests wurden an anderer Stelle dieser Ausgabe zusammengefasst. Dort wurden die Notwendigkeit der Reproduzierbarkeit und die Fähigkeit der Erfassung von Schwere und Veränderungen (Ansprechrate) ausdrücklich beschrieben und Vorlagen präsentiert.<sup>28</sup> Diese Fragebögen untersuchen je nach Länge und Inhalt verschiedene Aspekte des Trockenen Auges in unterschiedlichem Ausmaß, von der reinen Diagnose bis zur Identifizierung der auslösenden Faktoren und der Beeinflussung der Lebensqualität. Bei der Auswahl eines Fragebogens für die allgemeine klinische Praxis kann die zum Ausfüllen benötigte Zeit eine Rolle spielen. Daher wird in Tabelle 5 für verschiedene Fragebögen die jeweilige Anzahl zu beantwortender Fragen aufgelistet.

Diese Fragebögen wurden in unterschiedlichen Ausmaßen validiert, und sie unterscheiden sich im Umfang, in dem die untersuchten Symptome des Trockenen Auges mit den entsprechenden Anzeichen korrelieren. Derartige Korrelationen wurden zum Beispiel durch den ausführliche Dry Eye Questionnaire (DEQ; Fragebogen zum Trockenen Auge) von Begley et al.<sup>34</sup> identifiziert, nicht aber durch den von Schein et al.<sup>30</sup> entwickelten Fragebogen und nur unwesentlich durch die Studie von McCarty et al.<sup>36</sup>

Das Diagnostic Methodology Subcommittee kam zu dem Schluss, dass der Einsatz eines strukturierten Fragebogens bei Patienten, die eine klinische Praxis aufsuchen, eine ausgezeichnete Möglichkeit des Screenings von Patienten mit Verdacht auf Trockenes Auge darstellt. Die Zeit in der Praxis kann durch Anwendung der Fragebögen durch geschultes Hilfspersonal am effizientesten genutzt werden. Die Auswahl eines bestimmten Fragebogens wird durch praktische Faktoren wie z. B. verfügbares Personal und die beabsichtigte Verwendung der gesammelten Daten bestimmt, d. h. ob diese zum Beispiel nur zur Diagnose, zur Rekrutierung für eine klinische Studie oder als Leitlinie für die Behandlung vorgesehen sind.<sup>1</sup>

Fragebogen zur Symptomatologie sollten, wie unten illustriert, in Kombination mit objektiven klinischen

**Tabelle 6.** Überarbeitete internationale Klassifikationskriterien für die okuläre Manifestation des Sjögren-Syndroms

<b>I. Okuläre Symptome:</b> eine positive Antwort auf mindestens eine der nachfolgenden Fragen:
1. Werden Sie seit mehr als 3 Monaten täglich und anhaltend durch trockene Augen beeinträchtigt?
2. Verspüren Sie wiederholt ein Gefühl, als hätten Sie Sand oder Fremdkörper in den Augen?
3. Benutzen Sie häufiger als 3mal täglich Tränenersatzmittel?
<b>II. Orale Symptome:</b> eine positive Antwort auf mindestens eine der nachfolgenden Fragen:
1. Haben Sie seit mehr als 3 Monaten täglich einen trockenen Mund?
2. Hatten Sie im Erwachsenenalter wiederholt oder dauerhaft geschwollene Speicheldrüsen?
3. Trinken Sie häufig, um trockene Nahrung besser schlucken zu können?
<b>III. Augenbefunde:</b> dies sind objektive Nachweise einer okulären Beteiligung, die durch ein positives Ergebnis bei mindestens einem der beiden folgenden Tests definiert werden:
1. Schirmer I-Test ohne Anästhesie ( $\leq 5$ mm in 5 Minuten)
2. Positiver Bengalrosatest oder anderer Farbstofftest ( $\geq 4$ gemäß dem Bewertungssystem nach van Bijsterveld)
<b>IV. Histopathologie:</b> In kleinen Speicheldrüsen (Probe aus normal erscheinender Mukosa) fokale lymphozytäre Sialoadenitis, von einem erfahrenen Histopathologen ausgewertet, mit einem Fokus-Score von $\geq 1$ , definiert als Zahl der Lymphozytenfoci (die neben den normal erscheinenden mukösen Acini liegen und mindestens 50 Lymphozyten enthalten) pro $4 \text{ mm}^2$ Drüsengewebe
<b>V. Speicheldrüsenbeteiligung:</b> objektiver Nachweis einer Speicheldrüsenmanifestation, die durch ein positives Ergebnis bei mindestens einem der beiden folgenden diagnostischen Tests definiert wird:
1. Unstimulierter Speichelfluss ( $\leq 1,5$ ml in 15 Minuten)
2. Parotis-Sialographie zeigt diffuse Sialektasien (punktförmig, kavernös oder destruktiv) ohne Hinweis auf Obstruktionen in den großen Ausführungsgängen
3. Speicheldrüsenzintigraphie zeigt verzögerte Aufnahme, verminderte Konzentration und/oder verzögerte Ausscheidung des Tracers.
<b>VI. Autoantikörper:</b> Anwesenheit der folgenden Antikörper im Serum:
1. Antikörper gegen Ro(SSA)- oder La(SSB)-Antigene oder beide

Gedruckt mit Erlaubnis von: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *+Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

Bestimmungen des Status des Trockenen Auges verwendet werden.

### 2. Auswertung der Färbung der Augenoberfläche

In einigen Ländern wird in klinischen Studien zur Auswertung der Korneafärbung Fluoreszeinfarbstoff und zur Auswertung der Färbung der Konjunktiva Lissamin benutzt. Grund dafür ist die bessere Sichtbarkeit, was an anderer Stelle im Detail diskutiert wird.<sup>37</sup> Es ist jedoch auch möglich, die Färbung von Kornea und Konjunktiva gleichzeitig zu erfassen und auszuwerten, indem man nur Fluoreszein benutzt und die Fluoreszenz durch einen gelben Barrierefilter (z. B. Wratten 12) betrachtet.<sup>38</sup>

Für die Quantifizierung der Augenoberflächenfärbung werden gegenwärtig drei unterschiedliche Systeme verwendet, das Van-Bijsterveld-System,<sup>12</sup> das Oxford-System,<sup>37</sup> und eine standardisierte Version des NEI/Industry-Workshop-Systems,<sup>3</sup>—zum Beispiel die für die CLEK-Studie entwickelte Version, die bei der Beurteilung klinischer Methoden zur Diagnose des Trockenen Auges verwendet wird (Anhänge 5 und 6).<sup>38</sup> Das Oxford- und das CLEK-System benutzen ein breiteres Spektrum von Score-Werten als das Bijsterveld-

System und können dadurch in einer klinischen Studie bei Änderungen geringere Unterschiede erfassen. Der Vorteil des CLEK-Systems, mit dem verschiedene Korneazonen untersucht werden, ist die Auswertung der Färbung entlang der visuellen Achse. Auf diese Weise können Augenoberflächenänderungen mit Änderungen der Sehfunktion korreliert werden. Bislang wurden keine Studien publiziert, die darauf hindeuten, dass eins dieser Auswertungssysteme den anderen überlegen ist. In einer nicht-veröffentlichten Studie (J. Smith, persönliche Kommunikation) wurde allerdings der Schluss gezogen, dass die Van-Bijsterveld-Scores und die Oxford-Scores austauschbar sind.

Der Auswahl eines diagnostischen Grenzwerts für die Rekrutierung in eine klinische Studie liegt die Notwendigkeit zugrunde, einen Score-Wert zu definieren, der ausreichend hoch ist, um ein Ansprechen auf die Behandlung zu demonstrieren und ausreichend niedrig ist, um die Rekrutierung einer adäquaten Teilnehmerzahl zu ermöglichen. Für klinische Studien wurde mehrfach ein Van-Bijsterveld-Grenzwert von  $\geq 3$  für die Rekrutierung von Patienten mit Trockenem Auge für klinische Studien verwendet. Für die Diagnose eines Trockenem Auges im Rahmen des Sjögren-Syndroms leitete die American-European Consensus Group in einer groß angelegten multizentrischen Studie einen Grenzwert von  $\geq 4$  ab.<sup>6</sup>

### 3. Tear Film Stability (Tränenfilmstabilität)— Tear Film Break-Up Time TFBUT (Tränenfilm- Aufrisszeit)

Einzelheiten über die Testleistung werden in Anhang 7 aufgeführt. Hier wird auch angegeben, dass ein Fluoreszein-Standardvolumen appliziert und ein gelber Barrierefilter verwendet werden muss, um den Aufriss des fluoreszierenden Tränenfilms besser sichtbar zu machen. Der für die Diagnose des Trockenem Auges festgelegte TFBUT-Grenzwert war seit dem Bericht von Lemp und

Hamill in 1973  $< 10$  Sekunden.<sup>39</sup> Kürzlich wurden von mehreren Autoren Werte im Bereich zwischen  $\leq 5$  und  $< 10$  Sekunden übernommen, was möglicherweise auf den Bericht von Abelson et al<sup>40</sup> in 2002 zurückzuführen ist, demnach der diagnostische Grenzwert auf Werte  $< 5$  Sekunden fällt, wenn während der Testdurchführung geringe Volumina Fluoreszein eingeträufelt werden (in der genannten Studie wurden z. B.  $5\mu\text{l}$  2,0 %igen Fluoreszeins verwendet—viele klinische Studien übernehmen diese Methode des Pipettierens von geringen, festen Farbstoffvolumina). Zur Zeit liegen keine Empfindlichkeits- und Spezifitätsdaten vor, die dieses Vorgehen unterstützen. Außerdem wurde die Population in dieser Studie bislang

**Tabelle 7.** Übersicht ausgewählter neuer Technologien

Invasivität	Bemerkung	Referenz
<b>Nicht-invasiv</b>	Symptom-Fragebögen (siehe auch Tabelle 2)	
	Schein	Schein et al <sup>30</sup>
	OSDI	Schiffman et al <sup>32</sup>
	DEQ	Begley et al <sup>34</sup>
	IDEEL	Rajagopalan et al <sup>35</sup>
	Beurteilung der Nützlichkeit	Buchholz et al <sup>45</sup>
<b>Nicht bis minimal</b>	<i>Probenentnahmen am Auge</i>	
	Meniskometrie (Anhang 10)	Yokoi et al <sup>46</sup>
	Lipidschicht-Interferometrie (Anhang 11)	Yokoi et al <sup>47</sup>
	System zur Tränenstabilitätsanalyse (Anhang 12)	Kojima et al <sup>48</sup>
	High-Speed-Video—Tränenfilmdynamik	Nemeth et al <sup>49</sup>
	OCT Tränenfilm und bildgebende Tränenfilddarstellung	Wang et al <sup>50</sup>
	Konfokale Mikroskopie	Erdelyi <sup>51</sup>
	<i>Entnahme einer Tränenflüssigkeitsprobe</i>	
	Streifen-Meniskometrie	Dogru et al <sup>52</sup>
	Probenentnahme für die proteomische Analyse	Grus et al <sup>53</sup>
<b>Mäßig</b>	Osmolarität, z. B. OcuSense (Anhang 9)	Sullivan <sup>54</sup>
	Probenentnahme aus den Meibom-Drüsen; Meibometrie (Anhang 13)	Yokoi et al <sup>55</sup>
<b>Invasiv ohne Belastung</b>	Meibographie (Anhang 14)	Mathers, et al <sup>56</sup>
	Färbung: neue Farbstoffe Digitale Photographie der Oberflächenfärbung	Anmerkung: Diese Techniken können zwar Steady-State-Bedingungen zur Zeit der Probenentnahme reflektieren, sie stören jedoch den Steady-State für anschließende Tests.
	Impressions- und Bürstenzytologie—verbunden mit Durchflusszytometrie (Anhänge 15 und 16)	
<b>Belastungstests</b>	Tränenszintigraphie	
	Funktionelle Sehschärfe	Ishida et al <sup>57</sup>
	Controlled Adverse Environment (CAE)	Ousler et al <sup>58</sup>
	S-TBUD (Flächen-BUT bei weit offenem Auge)	Liu et al <sup>59</sup>
	Forcierter Blinzelttest (Korb)	Korb <sup>60</sup>

DEQ = Dry Eye Questionnaire; IDEEL=Impact of Dry Eye on Everyday Life; OCT =Ocular Coherence Tomography; OSDI =Ocular Surface Disease Index; S-TBUD=Staring Tear Breakup Dynamics.

noch nicht definiert. Eine derartige Verfeinerung der Daten wäre eine begrüßenswerte Bereicherung der Literatur. Bei der Wahl eines Schwellenwertes von  $< 10$  Sekunden ist zu erwarten, dass die Empfindlichkeit des Tests abnimmt und die Spezifität zunimmt.

#### 4. Tränen-Reflex—der Schirmer-Test

Der beim Schirmer-Test resultierende Wert (Länge der befeuchteten Strecke nach 5 Minuten) wird in der Regel als kontinuierliche Variable betrachtet, wird aber besser als pseudo-kontinuierliche Variable bezeichnet, da die Länge der befeuchteten Strecke generell als die nächste ganze oder halbe Zahl, und nicht als kontinuierliche Fraktion eines Millimeters angegeben wird.

Der Schirmer-Test ohne Anästhesie ist ein gut standardisierter Test, bei dessen Durchführung die Patienten derzeit die Augen geschlossen halten (Anhang 8).<sup>6</sup> Es werden deutliche Variationen beim selben Patienten, von Tag zu Tag und von Visite zu Visite beobachtet. Diese Variabilität nimmt aber ebenso wie der Absolutwert bei ADDE ab, wahrscheinlich als Folge der verminderten Reflexantwort bei Versagen der Tränendrüsen. Der diagnostische Grenzwert war bislang  $\leq 5,5$  mm in 5 Minuten, basierend auf der Van-Bijsterveld-Studie.<sup>12,41</sup> Die Studien von Pflugfelder et al.<sup>42,43</sup> und anderen<sup>6</sup> unterstützten die Verwendung eines Wertes von  $\leq 5$  mm. In letzter Zeit übernehmen zahlreiche Autoren und Studienleiter einen Grenzwert von  $< 5$  mm, obwohl die Gründe für diese Umstellung unklar sind. Ein niedrigerer Grenzwert setzt die Detektionsrate (Empfindlichkeit) herab, erhöht jedoch die Spezifität des Tests. Die Van-Bijsterveld-Studie, die zwar in vieler Hinsicht eine Musterstudie war, litt unter einem Selektions-Bias. Aus diesem Grund ist die Verfeinerung dieses Wertes durch geeignete Studien erforderlich (siehe oben). Zwischenzeitlich ist es sinnvoll, den Schirmer-Test mit einem Grenzwert von  $\leq 5$  mm in 5 Minuten zu applizieren.

#### 5. Osmolarität der Tränenflüssigkeit

Die Bestimmung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit bei der Diagnose des Trockenen Auges ist ein gängiges Verfahren, dessen Anwendung verschiedene Vorzüge hat. Die Bestimmung eines direkt am Mechanismus des Trockenen Auges beteiligten Parameters ist von beträchtlichem Wert. Die Osmolarität der Tränenflüssigkeit kann mit gutem Grund als charakteristisches Kennzeichen für die Erkrankung „Trockenheit der Augenoberfläche“ betrachtet werden.<sup>1</sup> Darüber hinaus wurden in verschiedenen Studien, wie in Abbildung 2 illustriert, für die Entwicklung eines diagnostischen osmolaren Schwellenwertes adäquate Methoden angewendet, mit denen eine unabhängige Stichprobe von Patienten mit Trockenem Auge getestet wurden. Damit dürfte der empfohlene Grenzwert von 316 mOsm/l als angemessen validiert gelten.<sup>22</sup>

Obwohl die Bestimmung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit früher als „Goldstandard“ für die Diagnose des Trockenen Auges galt,<sup>11</sup> wurde dessen genereller Nutzen durch die Notwendigkeit eines erfahrenen technischen Kundendienstes eingeschränkt; daher wurde die Durchführung dieser Methode auf eine geringe Anzahl spezialisierter Laboratorien beschränkt. Die Durchführbarkeit dieses

objektiven Tests wird durch die unmittelbar bevorstehende Vermarktung eines kommerziellen Instruments, mit dem diese Technologie allgemein verfügbar wird, signifikant verbessert (siehe unten).<sup>23,45</sup>

#### 6. Gegenwärtig verwendete kombinierte Tests

Verschiedene Autoren haben in unterschiedlichen RCTs mehrere *ad-hoc*-Ansätze für die Rekrutierung von Patienten mit Trockenem Auge gewählt. Dabei mussten die Patienten bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, die ein oder mehrere Symptome zusammen mit einem oder mehreren Anzeichen (positiver TFBUT-Test, Färbungsgrad oder Schirmer-Test) einschlossen.

Das beste Beispiel der validierten Verwendung einer Testkombination zur Diagnose des Trockenen Auges ist in den Klassifizierungskriterien der American-European Consensus Group enthalten.<sup>6</sup> Laut diesen Kriterien ist für die Diagnose des Trockenen Auges als Komponente des Sjögren-Syndroms, wie in Tabelle 6 zusammengefasst, der Nachweis eines einzigen okularen Symptoms und eines einzigen okularen Anzeichens erforderlich.

#### B. Zukünftige Tests

Beim Blick in die Zukunft und auf der Basis der gegenwärtig verfügbaren Daten (Tabelle 2) kann der Gebrauch unterschiedlicher Tests, ob einzeln oder in Kombination, als miteinander verbundene Ansätze für das Screening und die Diagnose des Trockenen Auges betrachtet werden. Diese werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

##### 1. Screening-Tests auf Trockenes Auge

Durch Screening-Tests sollte die Empfindlichkeit und „Überdiagnosen von Trockenem Auge“ maximiert werden. Zu diesen Tests zählen einmalige Messungen der Meniskushöhe (unter Zuhilfenahme adäquater Technologien), Farnkrauttests oder parallele Kombinationen aus Tear Turnover Rate (TTR; Tränensekretionsumsatz) + Evaporation + Osmolarität oder gewichtete Kombinationen (nach Diskriminanzanalyse) aus Osmolarität + Evaporation + Lipidklassifikation oder TTR.

Da ein Screening-Test vorzugsweise schnell und einfach ist, wird möglicherweise die Messung der Meniskushöhe oder des Radius bevorzugt.

##### 2. Diagnostische Tests auf Trockenes Auge

Bei diagnostischen Tests sollte eine hohe Gesamtgenauigkeit mit guter Empfindlichkeit kombiniert sein. Wie oben bereits erwähnt, könnte die Messung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit sich als der weitaus wichtigste, objektive Test bei der Diagnose des Trockenen Auges erweisen. Mögliche alternative objektive Tests sind 1) die parallele Kombination von TTR + Evaporation + Osmolarität oder die gewichtete Kombination (nach Diskriminanzanalyse) von Osmolarität + Evaporation + Lipidklassifikation oder TTR.

Die effektivsten Testoptionen sind komplex und klinisch nicht einfach anzuwenden. Als klinische Alternative könnte hier die nicht-invasive TFBUT erwogen werden.

Bestimmte Kombinationen von mit Trockenem Auge in Zusammenhang stehenden Tests werden benutzt, um bei Patienten, die sich zur Anpassung von

Hydrogelkontaktlinsen vorstellen, das Risiko einer Kontaktlinsenunverträglichkeit vorauszusagen.<sup>1,44</sup>

### C. Neue Technologien

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit jenen diagnostischen Technologien, die im Hinblick auf die zukünftige Weiterentwicklung unserer Fähigkeiten zur Untersuchung, Überwachung und Diagnose des Trockenen Auges vielversprechend sind. Viele dieser Technologien werden im Rahmen der webbasierten diagnostischen Testvorlagen beschrieben, einige sind noch im Entstehen begriffen. Solche Tests werden zunächst im Prototypen-Stadium verwendet und von Prüfärzten innerhalb einer Forschungsinstitution eingesetzt. Einige dieser Tests werden niemals in größerem Umfang als kostengünstige, anwenderfreundliche Hilfsmittel für den klinischen Alltag einsetzbar. Das besondere Interesse gilt Technologien, die sich möglicherweise für den alltäglichen klinischen Gebrauch eignen und dort eingeführt werden könnten. Die hier diskutierten Tests sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die neuen Technologien befinden sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Einige sind Überarbeitungen älterer Technologien und andere sind völlig neu.

Die meisten Technologien beinhalten irgendeine Form der Probenentnahme am Auge. Dabei ist es sinnvoll, zu berücksichtigen, ob dieser Probenentnahmeprozess nicht-invasiv, minimal-invasiv oder invasiv ist. Bei der Untersuchung der Tränenflüssigkeit hat eine nicht-invasive oder minimal-invasive Methode den großen Vorteil, dass Daten der Augenoberfläche ohne eine signifikante Auslösung des Tränen-Reflexes erhoben werden. Der Tränen-Reflex stellt seit Beginn der Tränenforschung ein beträchtliches Hindernis bei der Interpretation von Tränenflüssigkeitsdaten dar. Die Erfassung von sowohl physiologischen wie auch pathologischen Steady-State-Daten ist erwiesenermaßen von Vorteil.

Das Problem des Tränen-Reflexes hat natürlich die Interpretation der Daten über die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit stark beeinflusst. Aus diesem Grund sind Techniken, die mit Hilfe von reflektiertem Licht oder Bildern der Tränenfilmoberfläche Informationen über den Tränenfilm sammeln, von besonderem Interesse, da sie den „wahren“ Status der Augenoberfläche reflektieren. Dazu würden z. B. Techniken wie Interferometrie, Meniskometrie, Hochgeschwindigkeitsvideotopografie und die Optical Coherence Tomography (OCT; optische Kohärenztomografie) zählen. Einige dieser Techniken ermöglichen die Einspeisung von Online-Daten in ein Datenerfassungssystem und damit die Verarbeitung des dynamischen Verhaltens des Tränenfilms. In gleicher Weise scheint die Online-Erfassung von Zellbildern und Bildern anderer Materialien an der Augenoberfläche die Betrachtung des Steady-States zu ermöglichen.

Nach Meinung des Diagnostic Methodology Subcommittee ist die Probenentnahme zur Erfassung des Steady-States ein geringeres Problem, wenn die Daten direkt an der Augenoberfläche erhoben werden (z. B. durch Entnahme von Zell- oder Mucinproben von der Augenoberfläche mit Hilfe der Impressions- oder Bürstenzytologie), da die Probe

eine sofortige Aussage über den Steady-State-Zustand liefert. Hier können jedoch aufgrund der Variabilität und Unvollständigkeit des Entnahmeverfahrens Schwierigkeiten bei der Interpretation der Probe auftreten. Diese Probleme können durch eine Standardisierung teilweise gelöst werden. Darüber hinaus werden, obwohl diese Art der Probenentnahme nur eine Momentaufnahme des Steady-State erfasst, durch derartige Verfahren (Impressionszytologie) wegen deren invasiver Natur die nachfolgenden Probenentnahmen beeinflusst. Aus diesem Grund sollten sie an das Ende einer Testserie gestellt werden.

Es ist zu erwarten, dass die Probe des exprimierten Meibom-Lipids Rückschlüsse auf den Steady-State der Meibom-Drüsen zum Zeitpunkt der Entnahme zulässt. Hier begegnen wir neuen Schwierigkeiten: alles exprimierte Material ist zum Beispiel präsekretorisch und repräsentiert daher die Art der Lipide, die in den Tränenfilm abgesondert werden, nur unvollständig, und im Fall einer Meibom-Dysfunktion ist das exprimierte Material voraussichtlich stärker mit keratinisierten epithelialen Ablagerungen kontaminiert. Aus diesem Grund wird dieses exprimierte Material in vielen Publikationen als „Meibom-Exkret“ oder „Meibum“ bezeichnet. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass derartiges exprimiertes Material, gleichgültig ob es aus Sekret oder Exkret besteht, höchstwahrscheinlich den Steady-State des Meibom- und Ausführungsgang-Systems reflektiert.

Zusammenfassend kommt das Diagnostic Methodology Subcommittee zu dem Schluss, dass die Untersuchung der Augenoberfläche eine adäquate Gelegenheit bietet, Steady-State-Informationen über Augenoberflächenzellen und den Zustand der Meibom-Drüsen und Ausführungsgänge zu erhalten. Zur Untersuchung des Tränenfilms eignen sich insbesondere nicht-invasive Techniken, bei denen die vom Tränenfilm reflektierte optische Strahlung analysiert wird. Es muss jedoch selbst nicht-invasiven Techniken mit Vorsicht begegnet werden, da bei Patienten, die unter offensichtlich stabilen Bedingungen in einem Raum sitzen, im Verlauf mehrerer Minuten eine allmähliche Änderung der durch die Meniskometrie ermittelten Meniskuskrümmung beobachtet wurde, was darauf hindeutet, dass ein schwacher Tränen-Reflex unter „Testbedingungen“ sehr leicht induzierbar ist. Infolgedessen bewegen sich diese Techniken ihrer Natur nach in einer Grauzone zwischen nicht-invasiv und minimal-invasiv. Andererseits rechnen wir damit, dass die Bezeichnung „minimal-invasiv“ vernünftigerweise auf die direkte Probenentnahme aus der Tränenflüssigkeit zutrifft, wenn die Probenvolumina im niedrigen Nanoliterbereich liegen. Dies trifft auf Probenentnahmen für proteomische Analysen sowie auf die Gefrierpunktserniedrigung und „Lab-on-chip“-Methoden zur Bestimmung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit zu.

Bei Betrachtung der Nicht-Invasivität muss betont werden, dass in der Entwicklung von Fragebögen für die Diagnose des Trockenen Auges, die Identifizierung von auslösenden oder Risikofaktoren und für die Untersuchung der Auswirkungen auf die Lebensqualität bedeutende Fortschritte verzeichnet wurden. Dennoch sind auch Fragebögen keineswegs vollkommen nicht-invasiv, da sich Verhalten oder Leistung von Personen, die in einer Studie beobachtet werden, ändert

(„Hawthorne-Effekt“<sup>61</sup>).

Obwohl das Hauptaugenmerk neuerer Technologien auf der Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur Beobachtung des Steady-States beim Trockenen Auge liegt, gibt es dennoch einen Bereich, in dem der invasive Test von Nutzen ist. Hier sind unterschiedliche Belastungstests zur Diagnose des Trockenen Auges zu nennen, mit denen das Auge einer gewissen Belastung ausgesetzt werden soll, die eine Prädisposition für Trockenes Auge erkennen lässt. Zu solchen Stresstests zählen der Staring Tear Breakup Dynamics (**S-TBUD**; Tränenfilmaufriss-Dynamik)-Test, der forcierte Lidschlusstest und der Einsatz von Controlled Adverse Environments (**CAE**; Kontrollierte Umweltherausforderungen).

Die empfohlene Vorgehensweise bevorzugt im Allgemeinen Technologien, mit denen Veränderungen der Tränen an der Augenoberfläche erkennbar sind, ohne die Dynamik des Tränenfilms während der Probenentnahme nennenswert zu beeinträchtigen. Beispiele für diese Technologien sind proteomische und ähnliche Methoden. Solche nicht- oder minimal-invasiven Technologien sind für den Patienten erträglicher und bieten die Möglichkeit der Auswertung eines dem Steady-State sehr nahe kommenden Zustands. Bei Verwendung eines invasiven Tests, der den Tränenfilm aufreißen und die Testgenauigkeit beeinflussen kann, ist darüber hinaus mit Auswirkungen auf die Ergebnisse eines Folgetests, der Teil einer Testserie sein kann, zu rechnen. Einige minimal-invasive Technologien sind bereits etabliert und erfordern nur noch weitere Verfeinerungen, wie z. B. die Entwicklung von mikroprozessorgesteuerten Systemen zur Erfassung und erneuten Darstellung von Daten. Bei anderen Technologien muss noch immer das bekannte Problem der Induktion des Tränen-Reflexes bei der Probenentnahme überwunden werden.

## IX. ZUSAMMENFASSUNG DER EMPFEHLUNGEN

### A. Diagnose des Trockenen Auges

Unsere Empfehlungen von diagnostischen Tests auf Trockenes Auge gründen sich auf zwei Faktoren. Erstens wurden viele potenzielle Tests von Studien abgeleitet, die unterschiedliche Formen von Verzerrungen enthielten (Tabelle 2). Folglich können die dort vorgeschlagenen Grenzwerte unzuverlässig sein. Zweitens steht eine Reihe von Tests mit ausgezeichneten Bewertungen außerhalb von Spezialkliniken nicht zur Verfügung. Deswegen bieten wir hier, basierend auf der Qualität derzeit erhältlicher Tests und deren Einsatzmöglichkeiten in der allgemeinen Praxis, ein pragmatisches Vorgehen bei der Diagnose des Trockenen Auges an. Dabei bitten wir die Leser, sich in Tabelle 2 über die dokumentierten Leistungen und Vorzüge jedes einzelnen Tests zu informieren.

- 1) In Tabelle 5 sind sieben Sätze validierter Fragebögen unterschiedlicher Länge aufgelistet (weitere Einzelheiten sind der Website, [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org), und dem Bericht des Subkomitees für Epidemiologie<sup>28</sup> zu entnehmen). Wir empfehlen den Praktikern, einen dieser Fragebögen unter Berücksichtigung der qualitativen Unterschiede für routinemäßige Screenings in ihre Praxis aufzunehmen.
- 2) Zur Erfüllung des Kriteriums Trockenes Auge der

internationalen Klassifikationskriterien für ein Sjögren-Syndrom ist (von drei möglichen) ein okulares Symptom und (von zwei möglichen) ein okulares Anzeichen erforderlich (Tabelle 6).<sup>6</sup>

### 3) Auswertung der Tränenflüssigkeit

a) Osmolarität der Tränenflüssigkeit: Obwohl den meisten Praktikern gegenwärtig keine Techniken zur Messung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit zugänglich sind, könnte die Entwicklung kommerzieller Geräte derartige Messungen schon sehr bald ermöglichen. Hyperosmolarität, eine objektive Messgröße des Trockenen Auges, wird gern als charakteristisches Kennzeichen zur Beschreibung von Trockenheit verwendet. In einer Anzahl von Studien, einschließlich der Studie einer unabhängigen Stichprobe, wird ein diagnostischer Grenzwert von  $\geq 316$  mOsm/L vorgeschlagen.

b) Nicht-invasive TFBUT: Ignoriert man die in Tabelle 2 aufgeführten Studien, die möglicherweise empfänglich für Selektions- oder Spektrums-Bias sind, so kommen als einfache klinische Alternative zur Diagnose des Trockenen Auges nicht-invasive TFBUT-Messungen in Frage, die eine mittlere Empfindlichkeit (83 %) bei guter Gesamtgenauigkeit (85 %) bieten.

c) Funktion der Tränenflüssigkeit: Der Tear Function Index (**TFI**) wurde für die Diagnose des Trockenen Auges als Teil des Sjögren-Syndroms benutzt. Es ist der Quotient aus Schirmer-Wert und Tränen-Clearance-Rate und wird mit einem kommerziellen Standard-Kit bestimmt (siehe Webvorlage). Die Empfindlichkeit des Tests wird als 100 % mit einem Grenzwert von  $< 40$  angegeben.<sup>62</sup>

- 4) Eine bessere Leistungsfähigkeit des Tests wird erzielt, wenn Testkombinationen, entweder in Serie oder parallel, eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang sollte die Gelegenheit ergriffen werden, einige der oben zitierten, mit großen, unabhängigen Populationen durchgeführten Standardtests zu überprüfen.

### B. Überwachung des Trockenen Auges

Viele Tests, die zur Diagnose des Trockenen Auges eingesetzt werden, dienen ebenfalls zur Überwachung des Krankheitsverlaufs, entweder in der Klinik oder in klinischen Studien. Es gibt weitere Tests, von denen zahlreiche in diesem DEWS-Bericht oder auf der Website ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)) beschrieben werden, mit denen der Verlauf der Erkrankung verfolgt werden kann. Es ist zu erwarten, dass diesen Tests in Zukunft immer höher entwickelte Techniken zugrunde liegen, die minimal-invasiv sind und mit kleinsten Tränenvolumina durchgeführt werden können. Solche Tests werden dazu beitragen, wichtige Veränderungen der nativen und inflammatorischen Tränenkomponenten beim Trockenen Auge zu detektieren.

## X. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der Zweck dieses Berichts war die Durchsicht der Literatur und die anschließende Entwicklung einer Ressource für Tests zur Diagnose und Überwachung des Trockenen Auges.

Vorlagen dieser Tests finden sich auf der TFOS-Website ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)), die von Zeit zu Zeit aktualisiert wird. In diesem Bericht wird eine Auswahl vorgestellt. Als Hilfestellung bei der Testauswahl und -interpretation haben wir auf einige Schwächen und Bias-Faktoren aufmerksam gemacht. Unser Ziel ist es, eine Standardisierung und Validierung zu erleichtern. Generell besteht, mit einigen Ausnahmen, noch immer ein Mangel an Symptom-Fragebögen und objektiven Tests, die innerhalb gut definierter Stichprobenpopulationen adäquat validiert wurden. Diese Mängel sind behebbar und werden einen Ansporn für zukünftige Forschungsarbeiten darstellen. Wie wir bei der Betrachtung neuerer Technologien betont haben, liegt die Zukunft in minimal-invasiven Techniken der Probenentnahme am Auge unter Erhaltung des Steady-State.

### LITERATUR

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92
2. Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome--sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
3. Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8
7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9
8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6
9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12
11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7
12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4
13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47
14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7
15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:S65-S70
16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow-Caledonian University, submitted Dec 2006
17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407
19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269
20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
21. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503
22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004
24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72
25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74
26. Wald NJ. The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004
27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96
28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
29. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
30. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401
31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
33. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
35. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74
36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
38. Nichols, KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85
39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5
40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5
41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
43. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56
44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61
46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 92-97
47. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74
49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1783-90
50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55
51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning

## DEWS DIAGNOSTIC METHODOLOGY

- microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44
52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901
53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76
54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:S31
55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9
56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
57. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30
60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6
61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *J Appl Psychol* 1984;69:334-45
62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99

DEWS DIAGNOSTIC METHODOLOGY

ANHANG 1. LISTE DER TESTS FÜR DIE DIAGNOSE UND ÜBERWACHUNG DES TROCKENEN AUGES IN ALPHABETISCHER REIHENFOLGE		
Allergy: conjunctival eosinophils (Allergie: konjunktivale Eosinophile)	Kombinierte Tests—Pflugfelder 1998	Sjogren Serology—Martin (Sjögren-Serologie - Martin)
Allergy conjunctival provocation test (Allergie: konjunktivaler Provokationstest)	Kombinierte Tests—Shimazaki 1998	Sjogren syndrome—Salivary- scintigraphy (Sjögren-Syndrom - Speicheldrüsenszintigraphie)
Allergy: tear IGE (Allergie: Tränen-IGE-Bestimmung)	Kombinierte Tests—van Bijsterveld 1969	Sjogren syndrome—Sialography (Sjögren-Syndrom - Sialographie)
•••	•••	SSI (Sjogren Syndrome Index)—Bowman (Sjögren-Syndrom-Index - Bowman)
Basal tear volume (Basales Tränenvolumen)	Lacrimal biopsy (Tränendrüsenbiopsie)	Staining exam form-1 from Nichols (Färbungs-Untersuchungsformular 1 von Nichols)
Brush cytology (Bürstenzytologie)	LASIK-induced Neuro-Epitheliopathy (LINE) (LASIK-induzierte Neuroepitheliopathie)	Symptoms DEQ (questionnaire) (Symptome-DEQ-Fragebogen)
•••	Lid margin disease criteria (Kriterien einer Lidranderkrankung)	Symptoms IDEEL (questionnaire) (Symptome-IDEEL-Fragebogen)
CCLRU—Hyperemia and other grading scales (Hyperämie und andere Beurteilungsskalen)	•••	Symptoms McCarty (questionnaire) (Symptome-McCarty-Fragebogen)
Conjunctivochalasis (Konjunktivochalasis)	Meibography (Meibographie)	Symptoms McMonnies (questionnaire) (Symptome-McMonnies- Fragebogen)
•••	Meibomian gland expression (Expression der Meibomdrüsen)	Symptoms NEI-VFQ25 (questionnaire) (Symptome-NEI-VFQ25-Fragebogen)
Endocrine markers report (Bericht über endokrine Marker)	Meibomian lipid analysis (Meibom-Lipidanalyse)	Symptoms OSDI (questionnaire) (Symptome-OSDI-Fragebogen)
EQ-SD (Fragebogen)	Meibomian lipid sampling (Meibom-Lipidgewinnung)	Symptoms Schein (questionnaire) (Symptome-Schein-Fragebogen)
•••	Meibomian microbiology (Meibom-Mikrobiologie)	•••
Ferning (Farnkrauttest)	•••	TBUD
Flow cytometry (Durchflusszytometrie)	NIBUT	Tear evaporation (Tränenverdunstung)
Fluorescein permeability (Fluoreszeinpermeabilität)	Ocular Protection Index (OPI) (Augenschutzindex)	Tear film break-up time (TFBUT) (Tränenfilm-Aufrisszeit)
Forceful blink test (Forcierter Blinzeltest)	Osmolarity—Depression of freezing point (Osmolarität - Gefrierpunktniedrigung)	Tear flow fluorimetry (Tränenflussfluorimetrie)
Functional visual acuity (Funktionelle Sehschärfe)	Osmolarity OcuSense overview (Osmolarität - OcuSense Überblick)	Tear lipid interferometry (Interferometrie der Tränenlipide)
•••	Osmolarity OcuSense—Sullivan (Osmolarität OcuSense - Sullivan)	Tear meniscus height (Höhe des Tränenmeniskus)
Grading staining—Nichols CLEK B (Auswertung der Färbung - Nichols CLEK B)	Osmolarity—Vapor pressure (Osmolarität - Dampfdruck)	Tear meniscus radius (Radius des Tränenmeniskus)
Grading staining—Oxford scheme (Auswertung der Färbung - Oxford- Schema)	•••	Tear protein profiles (Tränenproteinprofile)
Grading staining—van Bijsterveld (Auswertung der Färbung - van Bijsterveld)	Rheumatic criteria (Rheumakriterien)	Tear Stability Analysis System (TSAS) (System zur Tränenstabilitätsanalyse)
•••	•••	Tear turnover fluorimetry (Tränenumsatzfluorimetrie)
Hamano thread test (Hamano-Fadentest)	SBUT	Tear volume fluorimetry (Tränenvolumenfluorimetrie)
•••	Schirmer I European criteria 1994 (Schirmer I europäische Kriterien 1994)	Thermography (Thermographie)
Impression cytology (Impressionszytologie)	Schirmer I Farris	Time-trade-off approaches to dry eye severity (Time-trade-off Ansätze für die Schwere des Trockenen Auges)
•••	Schirmer I Nichols	
Kombiniert verwendete Tests	Schirmer I van Bijsterveld	
Kombinierte Tests—Afonso 1999	Schirmer Pflugfelder A	
Kombinierte Tests—Bjerrum 1997	Schirmer Pflugfelder B	
Kombinierte Tests—Europäische Kriterien 1994	Scintigraphy (Szintigraphie)	
Kombinierte Tests—Nichols 2004	SF-36	
	Sicca index (Sicca-Index)	
	Sjogren syndrome—Direct sialometry (Sjögren-Syndrom - direkte Sialometrie)	
	Sjogren syndrome—Hematology (Sjögren-Syndrom - Hämatologie)	

## ANHANG 2. FUNKTIONELLE GRUPPIERUNG VON TESTS ZUR BEURTEILUNG DES TROCKENEN AUGES

**1. Symptom-Tests***Fragebögen*

NEI-VFQ25

McMonnies

Schein

McCarty

OSDI

DEQ

IDEEL

**Sehfunktion**

LogMar-Sehschärfe

Kontrastempfindlichkeit

Functional visual acuity (Funktionelle

Sehschärfe)

**2. Tränenflüssigkeit****Tränenvolumen**

Fluorimetrie

Hamano-Fadentest

Periotron-Test—„basales Tränenvolumen“

**Tränenmeniskus**

Radius der Krümmung

Höhe

Querschnittsfläche

**Dicke des Tränenfilms****Tränenfluss**

Fluorimetrie

Schirmer-Test

Schirmer I

Dynamischer Schirmer

Schirmer II

Reflex-Schirmer

**Tränenumsatz**

Farbstoffverdünnung

Tränen clearance

Fluorimetrie

**Tear evaporation (Tränenverdunstung)**

Evaporimetrie

**3. Stabilität des Tränenfilms und Sehfunktion****Sehschärfe**

ETDRS

Functional visual acuity (Funktionelle

Sehschärfe)

**Stabilität des Tränenfilms**

Aufrisszeit (BUT)

SBUT: Symptomatische Aufrisszeit

Fluoreszein-Tränenfilm-Aufrisszeit

Nicht-invasive Aufrisszeit (NIBUT)

Tränen-Verdünnungszeit

Topographische Analyse

System zur Tränenstabilitätsanalyse

Wellenfrontanalyse

**4. Tränenzusammensetzung****Biologische Flüssigkeiten**

Tränenflüssigkeit

Lactoferrin

Lysozym

Peroxidase

Immunglobulin A

Ceruloplasmin

Entzündungsmediatoren

Matrixmetalloproteinasen

Andere Proteine

Muzine

Lipide

**Zellen in biologischen Flüssigkeiten**

Entzündungszellen

Epithelzellen

Tränenablagerungen

**Oberflächenzellen**

Impressionszytologie

Durchflusszytometrie

Bürstenzytologie

Konfokale Mikroskopie

**Meibom-Lipide**

Evaporimetrie

Interferometrie

Dicke

Auswertung

Meibometrie

Meibographie

Morphologie bei MGD

Qualität der produzierten Lipide

Lipidchemie

**Tränen: physikalisch**

Osmolarität

Gefrierpunktniedrigung

Dampfdruckosmometrie

OcuSense Leitfähigkeit

Elektrolytzusammensetzung

Tränen-Farnkrauttest

**Oberflächenschädigung**

Auswertung der Färbung

Fluoreszeinfärbung

Bengalrosafärbung

Lissamingrünfärbung

Doppelfärbung

**5. Andere Kriterien**

Tränenfunktionsindex (TFI)

Augenschutzindex (Ocular Protection Index OPI)

Konjunktivochalasis-Score

Blinzeigenschaften

Differenzierung von Allergien

Kriterien einer Lidrandkrankung

Mikrobiologische und Liderkrankung

**6. Sjögren-Syndrom**

Serologische Tests

Anti-Ro

Anti-La

Anti-M3-Rezeptor

Anti-Fodrin

Biopsie der kleinen Speicheldrüsen

Biopsie der Tränendrüsen

Systemische endokrine Ergebnisse

Speichelfunktionstests

Keks-Test

Sialographie

**7. Tests bei bestimmten Erkrankungen**

Morbus Wegener: Positive ANCA

Rheumatoide Arthritis: Positiver Rh-F

Systemischer Lupus erythematodes

LASIK-induzierte Neuroepitheliopathie

DEWS DIAGNOSTIC METHODOLOGY

**ANHANG 3. DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE**

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE TEST-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Tragen Sie bitte Ihren Namen ein	Datum: TT/MM/JJ
<b>REVIEWER</b>	Hier die Namen weiterer Reviewer eintragen	
<b>BEZEICHNUNG des TESTS</b>	z. B. <b>Schirmer 1</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Zur Diagnose verwendeter Test – z. B. Tränenflüssigkeitsmangel (ATD).	LITERATUR
<b>VERSION des TESTS</b>	[V ] Bezeichnen Sie Ihre bevorzugte Version bitte als Version 1. Andere Versionen sollten auf getrennten Vorlagen eingereicht und nummeriert werden, nicht zwingend in der Reihenfolge der Priorität.	Geben Sie bitte die Quelle dieser Version an.
<b>BESCHREIBUNG</b>	Beschreiben Sie hier bitte den Zweck des Tests in ein bis zwei Sätzen.	
<b>ART der STUDIE</b>	Wenn Sie auf eine bestimmte Studie Bezug nehmen möchten, können Sie hier die Einzelheiten eintragen.	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	Beschreiben Sie bitte alle Schritte des Tests ausreichend detailliert, damit dies als Vorlage für einen Ausbilder dienen kann.	
<b>Ergebnisse der Studie</b>	Wenn Sie eine bestimmte Studie detailliert beschrieben haben, tragen Sie bitte hier die Ergebnisse ein.	
<b>Webvideo</b>	Verfügbar [ ] Wenn die Anleitung durch ein Video über die Technik verbessert würde, kreuzen Sie bitte dieses Kästchen an.	
<b>Materialien</b>	Listen Sie bitte Art und Quellen der für den beschriebenen Test verwendeten Materialien auf.	
<b>Variationen der Methode</b>		
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit: [ ] Temperatur: [ ] Luftfeuchtigkeit: [ ] Luftgeschwindigkeit: [ ] Helligkeit: [ ] Sonstiges: [ ] Kreuzen Sie die Kästchen an, wenn Sie glauben, dass eine Standardisierung die Wiederholbarkeit des Tests verbessern würde.	
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version: [ ] Andere Version: [ ] Bitte angeben, ob sich diese Aussagen auf diese Version oder eine andere angegebene Version beziehen. Zitieren Sie bitte Statistiken aus einer aufgeführten Studie, die auf den diagnostischen Wert des Tests hindeuten.	Geben Sie bitte die Referenzen für die verwendeten Statistiken an
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Agreement: [ ] Interobserver-Agreement: [ ]	
<b>Sensitivität</b>	(richtig-positiv): [ ]	
<b>Spezifität</b>	(100 – falsch-positiv): [ ]	
<b>Andere Statistiken</b>	Wenn Sie zu dieser oder zu anderen Versionen des Tests noch weitere Statistiken haben, fügen Sie so viele Zeilen wie nötig ein und geben Sie die Referenz an.	
<b>Evidenzniveau</b>		
<b>Probleme mit dem Test</b>	Sind Probleme mit diesem Test aufgetreten?	
<b>Lösungen für den Test</b>	Können Sie Verbesserungen vorschlagen?	
<b>Ausblick</b>	Welche Entwicklungen sehen Sie für die Zukunft?	
<b>Glossar</b>	Erläutern Sie bitte verwendete Abkürzungen	

LITERATUR  
[Bitte einfügen]

**ANHANG 4. ANMERKUNGEN ZU DEN JAPANISCHEN KRITERIEN DER DIAGNOSE DES TROCKENEN AUGES**

Die früheren japanischen Diagnosekriterien für das Trockene Auge wurden von der Japanischen Forschungsgesellschaft für das Trockene Auge (Japanese Dry Eye Research Society) nach dem NEI/Industry Workshop 1994-95 geändert (Miyawaki S, Nishiyama S. Classification criteria for Sjogren's syndrome—sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993). *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5). Die in der englischen Literatur unveröffentlichten Kriterien ließen seinerzeit Symptome unter den Diagnosekriterien aus, weil objektive und subjektive Ergebnisse nicht zu korrelieren schienen. Nach dem DEWS-Meeting 2004 wurde in Japan die Wichtigkeit von Symptomen akzeptiert und die Kriterien modifiziert.

**Die japanischen Kriterien vor dem DEWS-Meeting 2004 waren:**

- 1) Qualitative oder quantitative Störung des Tränenfilms (Quantität: Schirmer-Test weniger als 5 mm oder Phenolrot-Fadentest weniger als 10 mm; Qualität: Aufrisszeit (BUT) kürzer als 5 Sek.)
- 2) Konjunktivokorneale Epithelschädigung (ausschließlich aller Ätiologien, die nicht unter Nummer 1 aufgelistet sind)
  - Fluoreszeinfärbung höher als 1 Punkt
  - Bengalrosafärbung höher als 3 Punkte

(Die Anwesenheit entweder der Fluoreszein- oder Bengalrosafärbung ist ausreichend, um Kriterium Nummer 2 zu erfüllen)

Wenn sowohl 1, als auch 2 vorhanden sind = definitiv Trockenes Auge. Wenn 1 oder 2 vorhanden sind = wahrscheinlich Trockenes Auge

**Die japanischen Diagnosekriterien wurden von der Japanischen Forschungsgesellschaft für das Trockene Auge (Japan Dry Eye Research Society) im August 2005 überarbeitet und Symptome wurden wie folgt aufgenommen.**

**Neue Diagnosekriterien der Japan Dry Eye Research Society: Überarbeitet im August 2005**

	Definitiv Trockenes Auge		Wahrscheinlich Trockenes Auge	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Symptome	Ja	Nein	Ja	Nein
Tränenfilm Qualität/Quantität—gestört	Ja	Nein	Ja	Ja
Epithelschädigung	Ja	Nein	Ja	Ja

Der Phenolrot-Fadentest wurde aus den Diagnosekriterien entfernt.

Jetzt ist ein Fluoreszeinfärbungsscore von über 3 Punkten für eine positive Färbung erforderlich (anstelle von 1 Punkt).



**ANHANG 5 Fortsetzung**

<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar.																																				
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barnes-Hind Ful-Glo® ophthalmischer Fluoreszein-Natrium-Streifen</li> <li>• Rosets™ ophthalmischer Bengalrosa-Streifen (Chauvin Pharmaceuticals)</li> <li>• Nicht-konservierte gepufferte Kochsalzlösung.</li> </ul>																																				
<b>Standardisierung</b>	Nichts Zusätzliches																																				
<b>Wiederholbarkeit</b>	<p>Intraobserver-Agreement.</p> <p><b>Korneale und konjunktivale Färbung</b>  <b>Summe aller Regionen:</b>  <b>Fluoreszeinfärbung:</b> Das gewichtete <math>\kappa</math> betrug: 0,69 (95 % CI = 0,35, 0,81) und der Intraclass-Korrelationskoeffizient betrug 0,76 (95 % CI = 0,58, 0,87).  <b>Bengalrosafärbung:</b> Das gewichtete <math>\kappa</math> betrug: 0,33 (95 % CI = 0,45, 0,93) und der Intraclass-Korrelationskoeffizient betrug 0,40 (95 % CI = 0,09, 0,64).</p> <p>Es ist zu beachten, dass die Übereinstimmung bei Fluoreszein besser war als bei Bengalrosa, vermutlich wegen der schwächeren Färbung durch den Bengalrosa-Streifen gegenüber dem Fluoreszein-Streifen.</p> <p>Es ist ebenfalls zu beachten, dass die Übereinstimmung bei unabhängig beurteilten individuellen Zonen, wie im Folgenden dargestellt, weniger gut war:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5">Ungewichtetes <math>\kappa</math> für Vorhandensein vs. Abwesenheit einer F- und BR-Färbung. (<math>\kappa</math>-Werte; [% Übereinstimmung])</td> </tr> <tr> <th>Bereich</th> <th>Kornea Fluor</th> <th>Kornea Bengalrosa</th> <th>Konj Fluor</th> <th>Konj Bengalrosa</th> </tr> <tr> <td>Inf</td> <td>0,18 (58,7)</td> <td>0,02 (81,3)</td> <td>0,25 (70,7)</td> <td>0,14 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Nas</td> <td>0,23 (70,7)</td> <td>-0,02(94,7)</td> <td>0,14 (56,0)</td> <td>0,09 (65,3)</td> </tr> <tr> <td>Temp</td> <td>0,47 (82,7)</td> <td>0,49 (97,3)</td> <td>0,10 (54,7)</td> <td>0,46 (92,0)</td> </tr> <tr> <td>Sup</td> <td>0,28 (82,7)</td> <td>k. A.</td> <td>0,31 (90,7)</td> <td>k. A.</td> </tr> <tr> <td>Zentr</td> <td>0,29 (81,3)</td> <td>k. A.</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>k. A. Keine Angabe, weil keine Färbung  K-Werte: 0–0,2 leichte Übereinstimmung; 0,21–0,40 mäßige Übereinstimmung;  0,41–0,60 gute Übereinstimmung; 0,61–&lt;1,0 ausgezeichnet;  1,0 = perfekte Übereinstimmung</p> <p>Beachten, dass auch im Bereich der häufigsten kornealen Färbung <math>\kappa = 0,21</math> beträgt:  Man kam zu dem Schluss, dass vielleicht die Bereichs-Scores zwischen den Untersuchungen variierten, die Gesamtsumme der Scores war aber konstanter.</p>	Ungewichtetes $\kappa$ für Vorhandensein vs. Abwesenheit einer F- und BR-Färbung. ( $\kappa$ -Werte; [% Übereinstimmung])					Bereich	Kornea Fluor	Kornea Bengalrosa	Konj Fluor	Konj Bengalrosa	Inf	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)	Nas	0,23 (70,7)	-0,02(94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)	Temp	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)	Sup	0,28 (82,7)	k. A.	0,31 (90,7)	k. A.	Zentr	0,29 (81,3)	k. A.			Nichols et al 2004
Ungewichtetes $\kappa$ für Vorhandensein vs. Abwesenheit einer F- und BR-Färbung. ( $\kappa$ -Werte; [% Übereinstimmung])																																					
Bereich	Kornea Fluor	Kornea Bengalrosa	Konj Fluor	Konj Bengalrosa																																	
Inf	0,18 (58,7)	0,02 (81,3)	0,25 (70,7)	0,14 (60,0)																																	
Nas	0,23 (70,7)	-0,02(94,7)	0,14 (56,0)	0,09 (65,3)																																	
Temp	0,47 (82,7)	0,49 (97,3)	0,10 (54,7)	0,46 (92,0)																																	
Sup	0,28 (82,7)	k. A.	0,31 (90,7)	k. A.																																	
Zentr	0,29 (81,3)	k. A.																																			
<b>Probleme mit dem Test</b>	<p>Ungefähr 30 % waren Kontaktlinsenträger. Diese wurden anscheinend nicht separat analysiert.  Nur ein einziger Beobachter war an den Wiederholungsmessungen beteiligt.  Haben die Patienten ihre künstlichen Tränenersatztropfen vor der Untersuchung abgesetzt?</p>																																				
<b>Glossar</b>	CLEK = Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (Kollaborative Longitudinalstudie des Keratoconus)																																				

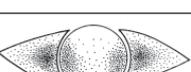
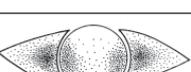
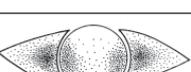
LITERATUR

Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46

Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31

Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85

**ANHANG 6**

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>																						
<b>BERICHTERSTATTER</b>	A.J.Bron	21. Okt. 04																					
<b>TEST</b>	<b>AUSWERTUNG DER FÄRBUNG: Oxford-Schema</b>																						
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Mit Hilfe des Schemas wird die Oberflächenschädigung beim Trockenen Auge abgeschätzt.	LITERATUR																					
<b>TESTVERSION</b>	[ V 1 ]																						
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die Oberflächenschädigung am exponierten Auge wird durch Färbung beurteilt und mit Hilfe von Standardtabellen bewertet.																						
<b>DURCHFÜHRUNG des TESTS</b>	<p><b>Auswertungsschema:</b> Die Färbung wird durch Punkte auf einer Reihe von Tafeln dargestellt (A-E). Färbungsbereiche reichen von 0-5 für jede Tafel und von 0-15 für die gesamte exponierte interpalpebrale Konjunktiva und Kornea. Die Punkte werden auf einer log-Skala angeordnet</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TAFEL</th> <th>Grad</th> <th>Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b> </td> <td>0</td> <td>Gleich oder weniger als Tafel A</td> </tr> <tr> <td><b>B</b> </td> <td>I</td> <td>Gleich oder weniger als Tafel B, mehr als A</td> </tr> <tr> <td><b>C</b> </td> <td>II</td> <td>Gleich oder weniger als Tafel C, mehr als B</td> </tr> <tr> <td><b>D</b> </td> <td>III</td> <td>Gleich oder weniger als Tafel D, mehr als C</td> </tr> <tr> <td><b>E</b> </td> <td>IV</td> <td>Gleich oder weniger als Tafel E, mehr als D</td> </tr> <tr> <td><b>&gt;E</b></td> <td>V</td> <td>Mehr als Tafel E</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Durchführung des Tests:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Farbstoff wird eingeträufelt.</li> <li>• Die Spaltlampe wird vorbereitet (z. B. 16-fache Vergrößerung mit x10 Okularen mit Haag-Streit).</li> <li>• Kornea: Das obere Augenlid wird leicht angehoben, um die gesamte Korneaoberfläche auswerten zu können,</li> <li>• Konjunktiva: Zur Beurteilung des temporalen Bereichs sieht der Proband nach nasal; zur Beurteilung des nasalen Bereichs sieht der Proband nach temporal.</li> <li>• (Die obere und untere Konjunktiva kann ebenfalls beurteilt werden).</li> </ul> <p><b>Auswahl der Farbstoffe:</b> Eine Liste von Farbstoffen und Filtern ist im Originaldokument verfügbar. Bei Fluoreszein muss die Färbung so schnell wie möglich nach dem Einträufeln beurteilt werden, weil der Farbstoff schnell in das Gewebe diffundiert und seine hohe Leuchtkraft die Grenzen der Färbung verwischt. Die Färbung mit Bengalrosa oder Lissamin bleibt mit hohem Kontrast bestehen und kann somit über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Deshalb kann die Beurteilung und Fotografie bequem durchgeführt werden.</p> <p><b>Fluoreszein-Natrium</b> <b>1. Quantifizierte Tropfeneinträufelung</b> z. B. 2 µl 2 %-iges, steriles Fluoreszein wird mit einer Mikropipette (mit steriler Spitze) in beide Konjunktivalsäcke eingeträufelt. Bei sehr trockenen Augen wird durch größere Volumina die Möglichkeit einer inadäquaten Verdünnung in den fluoreszenten Bereich riskiert.</p>	TAFEL	Grad	Kriterien	<b>A</b> 	0	Gleich oder weniger als Tafel A	<b>B</b> 	I	Gleich oder weniger als Tafel B, mehr als A	<b>C</b> 	II	Gleich oder weniger als Tafel C, mehr als B	<b>D</b> 	III	Gleich oder weniger als Tafel D, mehr als C	<b>E</b> 	IV	Gleich oder weniger als Tafel E, mehr als D	<b>&gt;E</b>	V	Mehr als Tafel E	Bron Evans Smith 2003
TAFEL	Grad	Kriterien																					
<b>A</b> 	0	Gleich oder weniger als Tafel A																					
<b>B</b> 	I	Gleich oder weniger als Tafel B, mehr als A																					
<b>C</b> 	II	Gleich oder weniger als Tafel C, mehr als B																					
<b>D</b> 	III	Gleich oder weniger als Tafel D, mehr als C																					
<b>E</b> 	IV	Gleich oder weniger als Tafel E, mehr als D																					
<b>&gt;E</b>	V	Mehr als Tafel E																					

Fortsetzung

**2. Nicht quantifiziertes Einträufeln – imprägnierte Papierstreifen**

Dies stellt eine bequeme Methode für die Klinik dar und wird wie folgt angewendet:

- Ein einzelner Tropfen einer Einmaldosis-Kochsalzlösung wird auf einen fluoreszein-imprägnierten Streifen aufgebracht.
- Wenn der Tropfen die imprägnierte Spitze durchtränkt hat, wird der Überschuss mit einer schnappenden Bewegung in einen Abfallbehälter entleert.
- Dann wird das rechte untere Lid nach unten gezogen und der Streifen durch klopfende Bewegung auf die untere tarsale Konjunktiva aufgebracht. Genauso wird auf der linken Seite vorgegangen.

Wenn ein zu großes Volumen verabreicht wird, ist die Konzentration im Tränenfilm zu hoch und der Tränenfilm und das Färbungsmuster werden nicht fluoreszieren.

**3. Zeitlicher Ablauf**

Die Fluoreszein-Aufrisszeit (FBUT) wird normalerweise vor der Beurteilung der Färbung bestimmt. Nachdem Fluoreszein schnell in das Gewebe diffundiert, wird die punktförmige Färbung nach einem kurzen Zeitraum verwischt. Deshalb ist es unerlässlich, die Färbung im rechten und dann im linken Auge nacheinander schnell zu beurteilen, damit die beobachteten Färbungsmuster gleich scharf sind.

Wenn eine Photographie der Färbungsmuster zu Beurteilungszwecken beabsichtigt ist, sollten die Fotoaufnahmen jeweils unmittelbar nach dem Einträufeln erfolgen.

**Exciter und Barrierefilter**

Die Absorptionsspitze von Fluoreszein-Natrium liegt zwischen 465 - 490 nm und die Emissionsspitze zwischen 520 - 530 nm. Eine empfohlene Filterpaarung für die Detektion der Fluoreszeinfärbung ist ein gelber, Kodak Wratten 12 Barrierefilter (durchlässig über 495 nm) oder ein orangener Wratten 15 Filter (durchlässig über 510 nm) in Kombination mit einem blauen Wratten 47 oder 47A Exciterfilter. Der 47A bietet über dem Absorptionsbereich eine größere Durchlässigkeit als der Wratten 47. Der 'Kobalt'-Filter vieler Spaltlampen kann mit einem Wratten 12 oder 15 Barrierefilter verwendet werden.

Wenn zum Fotografieren mehr Licht erforderlich ist, können Schmalbandpass-Interferenzfilter verwendet werden.

Bei der Anwendung von Exciter und Barrierefiltern ist die Beurteilung von Kornea und Konjunktiva mit nur einer Färbung möglich. Die ist ein großer Vorteil bei klinischen Studien, bei denen es sonst üblich ist, die Kornea-Beurteilung mit Fluoreszein und die Konjunktiva-Beurteilung mit Bengalrosa oder Lissamin vorzunehmen.

**Nachteile der Fluoreszeinfärbung**

Verschwommenes Muster, wenn die Beurteilung zu spät erfolgt. Ein zu spätes Fotografieren der Fluoreszeinfärbung führt zu verschwommenen Bildern der Färbungsmuster.

**Bengalrosa**

Die Intensität der Bengalrosafärbung ist dosisabhängig. Bei verminderter Tropfengröße oder Konzentration (z. B. um ein Stechen zu minimieren) ist die Stärke der Färbung ebenfalls vermindert. Bei Verwendung von imprägnierten Streifen erhält man eine schwächere Färbung als mit einem ganzen Tropfen einer 1 %-igen Lösung. Die besten Ergebnisse werden mit z. B. 25 µl 1 %-iger Lösung erzielt, die in den Konjunktivalsack eingeträufelt werden. Nachdem Bengalrosa ein Gefühl des Stechens verursacht, bringt man vor dem Einträufeln am besten ein topisches Anästhetikum auf.

**Einträufelmethode**

- 1) z. B. ein Tropfen Proxymetacain wird in den Konjunktivalsack eingeträufelt, gefolgt von;
- 2) Einem Tropfen 1,0 %-igem Bengalrosa nach einer Erholungsphase. Dieser wird bei angehobenem oberem Lid auf die obere bulbäre Konjunktiva geträufelt, während der Patient nach unten schaut.
- 3) Da sowohl das Anästhetikum als auch die Tropfen einen Tränenreflex stimulieren, sollte der Test nach dem FBUT und dem Schirmer-Test durchgeführt werden. (Die konjunktivale Färbung durch das Einlegen des Schirmer-Papiers kann normalerweise von der durch ein Trockenes Auge verursachten unterschieden werden).

Beide Augen können vor der Beurteilung gefärbt werden, weil nicht die Gefahr besteht, dass das Färbungsmuster im ersten Auge nicht mehr zu erkennen ist, wenn das zweite Auge ausgewertet wird.

Die zitierte Arbeit gibt Ratschläge zum Vermeiden eines Überschusses.

**Sichtbarkeit**

Die Bengalrosafärbung auf der Konjunktiva hebt sich gut gegen die Sklera ab und kann durch Verwendung einer rot-freien (grünen) Lichtquelle verstärkt werden. Die Korneafärbung kann sich gut gegen eine blaue Iris abheben, ist aber gegen eine dunkelbraune Iris nur schwer zu sehen.

Fortsetzung

**ANHANG 6 Fortsetzung**

	<p><b>Phototoxizität</b> Die Photoaktivierung von Bengalrosa durch das Sonnenlicht erhöht die Symptome nach dem Einträufeln, speziell bei schwerem Trockenem Auge mit starker Färbung. Diese Schmerzen nach dem Einträufeln können durch großzügiges Spülen mit normaler Kochsalzlösung am Ende des Tests minimiert werden.</p> <p><b>Lissamingrün</b> färbt das Auge auf ähnliche Weise wie Bengalrosa, wird aber wie Fluoreszein gut toleriert. Sichtbarkeit und Dosisabhängigkeit sind dieselben wie bei Bengalrosa, und die Färbung ist beständig, so dass die Fotografie nicht unmittelbar nach dem Einträufeln erfolgen muss.</p> <p>Lissamingrün ist in imprägnierten Streifen verfügbar und kann auch als vorbereitete Lösung bestellt werden. Ein 1 %-iger Tropfen von 25 µl führt zu einer intensiveren Färbung. Weil dieser Tropfen gut toleriert wird, ist kein Anästhetikum erforderlich.</p>																												
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<p><b>Sichtbarkeit</b> Die Lissaminfärbung ist wie Bengalrosa gut auf der Konjunktiva sichtbar. Die Korneafärbung kann sich gut gegen eine hellblaue Iris abheben, ist aber gegen eine dunkelbraune Iris nur schwer zu sehen. Bengalrosa und Lissamin haben gemeinsam, dass trotz der Färbung des Tränenfilms die Färbungsmuster gut sichtbar sind, weil der Tränenfilm nur schwach gefärbt wird. Außerdem bleibt das Färbungsmuster länger bestehen, weil beide Farbstoffe nicht in die Substantia propria der Konjunktiva eindringen.</p> <p>Die Sichtbarkeit der Färbung kann durch Verwendung einer weißen Lichtquelle und eines roten Barrierefilters verstärkt werden, wodurch ein schwarzes Muster auf rotem Hintergrund erzeugt wird. Ein geeigneter Filter ist der Hoya 25A, oder der Kodak Wratten 92.</p>																												
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar																												
<b>Materialien</b>	Oxford-Beurteilungstafel; Spaltlampe; Ausgewählter Farbstoff.																												
<b>Standardisierung</b>	Siehe oben.																												
<b>Wiederholbarkeit</b>	<p>Eine kleine Intra-Interobserver-Studie wurde 1986 durchgeführt und präsentiert, aber nicht veröffentlicht:</p> <p><b>Intraobserver-Studie:</b> Für diese Studie wurden zwei erfahrene Ophthalmologen an 2 unterschiedlichen Terminen darum gebeten, eine Reihe von Standarddias mit kornealer und konjunktivaler Fluoreszeinfärbung zu auswerten. [Anmerkung: -diese Studie ist nur für die Beurteilung fotografischer Unterlagen relevant, nicht für Patienten.]</p> <table border="1" data-bbox="395 1182 1286 1361"> <tr> <td colspan="3">Intraobserver κ zur Beurteilung der Färbung von Fotos, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter.</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center"><b>Kornea</b></td> <td align="center"><b>Konjunktiva</b></td> </tr> <tr> <td align="center"><b>Beobachter 1</b></td> <td align="center">0,86</td> <td align="center">0,69</td> </tr> <tr> <td align="center"><b>Beobachter 2</b></td> <td align="center">0,65</td> <td align="center">0,83</td> </tr> </table> <p>Bitte beachten, dass sich die Werte im guten bis ausgezeichneten Bereich befinden.</p> <p><b>Interobserver-Studie:</b> In dieser Studie beurteilten dieselben 2 Beobachter die Fluoreszeinfärbung (blauer Exciter; Gelbfilter) bei 13 DE-Patienten in einem Intervall von 2-3 Wochen.</p> <table border="1" data-bbox="395 1496 1286 1697"> <tr> <td colspan="3">Interobserver κ zur Beurteilung von Patienten mit Trockenem Auge, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter. Fluoreszein; Bengalrosa</td> </tr> <tr> <td></td> <td align="center"><b>Kornea</b></td> <td align="center"><b>Konjunktiva</b></td> </tr> <tr> <td align="center"><b>Beobachter 1 vs. 2</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td align="center"><b>Fluoreszein</b></td> <td align="center">0,88</td> <td align="center">0,48</td> </tr> <tr> <td align="center"><b>Bengalrosa</b></td> <td align="center">0,87</td> <td align="center">0,54</td> </tr> </table> <p>Es ist interessant, dass die Beobachtungen der Kornea bei beiden Färbungen in die Kategorie ausgezeichnet fallen und in die Kategorie mäßig für die Konjunktiva.</p>	Intraobserver κ zur Beurteilung der Färbung von Fotos, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter.				<b>Kornea</b>	<b>Konjunktiva</b>	<b>Beobachter 1</b>	0,86	0,69	<b>Beobachter 2</b>	0,65	0,83	Interobserver κ zur Beurteilung von Patienten mit Trockenem Auge, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter. Fluoreszein; Bengalrosa				<b>Kornea</b>	<b>Konjunktiva</b>	<b>Beobachter 1 vs. 2</b>			<b>Fluoreszein</b>	0,88	0,48	<b>Bengalrosa</b>	0,87	0,54	Hardman Lea et al 1986 AER Abstract.
Intraobserver κ zur Beurteilung der Färbung von Fotos, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter.																													
	<b>Kornea</b>	<b>Konjunktiva</b>																											
<b>Beobachter 1</b>	0,86	0,69																											
<b>Beobachter 2</b>	0,65	0,83																											
Interobserver κ zur Beurteilung von Patienten mit Trockenem Auge, unter Anwendung des Oxford-Schemas. Zwei Beobachter. Fluoreszein; Bengalrosa																													
	<b>Kornea</b>	<b>Konjunktiva</b>																											
<b>Beobachter 1 vs. 2</b>																													
<b>Fluoreszein</b>	0,88	0,48																											
<b>Bengalrosa</b>	0,87	0,54																											
<b>Probleme mit dem Test</b>	Der Test hängt von der Mustererkennung ab, die auf die Stadien des Trockenem Auges anwendbar ist.																												
<b>Lösungen für den Test</b>	Eine allgemeinere Anwendung zur Erfassung aller Formen der Oberflächenfärbung des Auges kann durch eine Auswertung der Färbung in mehreren Segmenten der Augenoberfläche erreicht werden, während der volle Dichtebereich der Punkte erhalten bleibt.																												

LITERATUR

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.

## ANHANG 7

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
	Mark B. Abelson und George W. Ousler III	5. Nov. 2004
<b>Reviewer</b>	-J Paugh	27. Dez. 2007
<b>TEST</b>	<b>Tränenfilm-Aufrisszeit (Tear Film Break-Up Time - TFBUT)</b> auch: Aufrisszeit (Break-up Time - BUT) und Fluoreszein-Aufrisszeit (Fluorescein Break-Up Time - FBUT)	
<b>ZU</b>	Tränenfilmstabilität	
<b>VERSION</b>	Version I	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die Tränenfilmaufrisszeit ist als das Intervall zwischen dem letzten vollständigen Blinzeln und dem ersten Auftreten eines trockenen Punktes oder einer Unterbrechung des Tränenfilms definiert.	Lemp 1970 Lemp 1995
<b>STUDIE</b>	100 Probanden mit normalen, gesunden Augen und 100 Patienten mit einer Anamnese 'Trockenes Auge'. Es wurden 5 µl 2 %-iges Fluoreszein eingeträufelt. Durchschnitt aus 3 Beurteilungen.	Abelson et al 2002
<b>DURCHFÜHREN des TESTS [V1]</b>	<p>Eine Standardisierung des eingeträufelten Volumens ist wichtig. Johnson und Murphy fanden 2005 heraus, dass ein Erhöhen des Fluoreszeinvolumens von 1–2,7 µl die TFBUT erhöhte, ein weiteres Erhöhen auf 7,4 µl aber keine weiteren Veränderungen brachte.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einträufeln von 1 bis 5 Mikroliter nicht konservierter, 2 %-iger Natrium-Fluoreszeinlösung auf die bulbäre Konjunktiva mithilfe einer Mikropipette oder einem D.E.T.-Streifen, ohne dabei einen Tränenreflex auszulösen;</li> <li>2. Der Patient wird angewiesen, mehrmals natürlich zu blinzeln, ohne dabei die Augen zusammenzudrücken, um das Fluoreszein zu verteilen;</li> <li>3. 10 - 30 Sekunden nach dem Einträufeln des Fluoreszeins wird der Patient gebeten, geradeaus zu blicken ohne zu blinzeln, bis er weitere Anweisungen erhält;</li> <li>4. Die Vergrößerung der Spaltlampe auf 10X einstellen, die Hintergrundbeleuchtung konstant halten (blaues Kobaltlicht) und einen Wratten 12 Gelbfilter verwenden, um die Beobachtung des Tränenfilms über die gesamte Kornea zu verstärken;</li> <li>5. Die Zeit zwischen dem letzten vollständigen Blinzeln und dem ersten Auftreten einer wachsenden Mizelle mithilfe einer Stoppuhr erfassen;</li> <li>6. Wenn die TFBUT erfasst ist, den Patienten anweisen, wieder normal zu blinzeln.</li> </ol> <p>Mehrere Autoren empfehlen die Verwendung eines gelben Barrierefilters (Kodak Wratten 12) zur Verstärkung der Sichtbarkeit des Aufreißens des fluoreszenten Tränenfilms. (Eliason und Maurice 1990; Cho und Brown 1993; Nichols et al. 2003; Bron et al 2003. Johnson et al 2005).</p>	Johnson und Murphy 2005
<b>DURCHFÜHREN des TESTS [V2]</b>	2,5 µl 1,0 %-iges Fluoreszein	Vitale et al 1994
<b>Ergebnisse der Studie</b>	Die mittlere TFBUT bei normalen Probanden betrug 7,1 Sek. (Bereich von 4,7 bis 11,4 Sek.) und bei Patienten mit Trockenem Auge 2,2 Sek. (Bereich von 0,9 bis 5,2 Sek.). Auf dieser Grundlage wurde für die Diagnose eines Trockenen Auges ein Grenzwert von ≤ 5 Sek. empfohlen.	Abelson et al 2002
<b>Video</b>	*Eine Spaltlampe mit Online-Videokamera kann für die Erfassung der TFBUT verwendet werden. Die Videoerfassung mit einer Zeituhr auf dem Bildschirm ermöglicht eine präzise Messung der Zeit zwischen dem letzten vollständigen Blinzeln und dem Auftreten der ersten, wachsenden Mizelle. Dadurch wird ebenfalls eine Verblindung bei klinischen Studien möglich	Welch et al 2003
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-konservierte, 2 %-ige Natrium-Fluoreszeinlösung;</li> <li>• Mikropipette;</li> <li>• Oder D.E.T.-Streifen;</li> <li>• Spaltlampe;</li> <li>• Stoppuhr;</li> <li>• Kodak Wratten-Filter 12. Siehe nachstehende Variationen.</li> </ul>	
<b>Variationen der Methode</b>	In der Vergangenheit mangelte es der Methode zur Bestimmung der TFBUT an Konsistenz. Große und unterschiedliche Mengen Natrium-Fluoreszein (bis zu 50 µl) wurden verwendet, die Zeit wurde durch lautes Zählen oder die Anwendung weniger fortschrittlicher Geräte ermittelt. Solche Methoden verursachen variierende Ergebnisse.	

Fortsetzung

## ANHANG 7 Fortsetzung

<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Luftgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anweisung des Patienten;</li> <li>• Spallampenvergrößerung;</li> <li>• Barrierefilter.</li> </ul>	
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version (Mikromengen von Fluoreszein): TFBUT ≤ 5 Sekunden = Trockenes Auge; TFBUT > 5 Sekunden = normal.  Andere Version (größere Mengen Fluoreszein): TFBUT ≤ 10 Sekunden = Trockenes Auge; TFBUT > 10 Sekunden = normal.	Lemp 1995 Abelson et al 2002
<b>Sensitivität</b>	<b>(tatsächlich positiv)</b> [ 72,2 % ] 184/255 Patienten (Grenzwert ≤ 10 Sek.)	Vitale et al 1994
<b>Spezifität</b>	<b>(100 – falsch-positiv)</b> [ 61,6 % ] 69/112 Kontrollen	
<b>Probleme mit dem Test</b>	Das Einträufeln des Fluoreszeins muss vorsichtig erfolgen, damit kein Tränenreflex ausgelöst wird. Abweichungen des Tränenvolumens können die TFBUT künstlich verlängern. Die richtige Anleitung der Patienten ist entscheidend. Wenn den Patienten nicht gesagt wird, dass sie nach dem Auftreten der TFBUT wieder normal blinzeln dürfen, kann ein Tränenreflex auftreten und nachfolgende Messungen verfälschen. Große, unkontrollierte Fluoreszeinvolumina können die TFBUT ebenfalls künstlich verlängern.  In der berichteten Studie sind Alter und Geschlecht der Probanden nicht angegeben, Kriterien für die Diagnose des Trockenen Auges werden nicht genannt, und es wurden keine Berechnungen der Sensitivität oder Spezifität für den gewählten Grenzwert durchgeführt. Es gab jedoch eine leichte Überlappung der normalen und abnormalen Verteilungskurven.	Abelson et al 2002
<b>Glossar</b>	TFBUT = Tear film break-up time (Tränenfilm-Aufrisszeit); BUT = Break-Up Time (Aufrisszeit) und FBUT = Fluorescein Break-Up Time (Fluoreszein-Aufrisszeit).	

### LITERATUR

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. (1995). Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol* 1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TFBUT measurements. *Cornea* 2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. (1994). Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res* 13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. (1994). The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637-47.
- Welch D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 2485/B324.

## ANHANG 8

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
	A.J.Bron	19. Okt. 2004
<b>TEST</b>	<b>Schirmer-1-Test – ohne Anästhesie</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Trockenes Auge	LITERATUR
<b>VERSION</b>	[ V1 ]	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Eine Schätzung des durch Einsetzen eines Filterpapiers in den Konjunktivalsack reflektorisch stimulierten Tränenflusses.	
<b>ART der STUDIE</b>	Diagnostischer Wert des Schirmer-1-Tests, der Bengalrosafärbung und ein Test des Lysozymspiegels in den Tränen beim Sicca-Syndrom. <b>Normale</b> Kontrollgruppe: 550 im Alter von 20-74 Jahren M=W in jedem 5-Jahres-Segment <b>Sicca</b> -Syndrom: 43 W32; M11	
<b>DURCHFÜHRE des TESTS</b>	<b>Schirmer-1-Test:</b> Nicht-anästhetisiertes Auge Schirmer-Papierstreifen Die Schirmer-Streifen werden über dem unteren Lidrand, in der Mitte zwischen dem mittleren und äußeren Drittel eingelegt (angenommen). Geschlossenes Auge (angenommen). Ablese nach 5 Minuten [Keine weiteren Details].	van Bijsterveld 1969
<b>ERGEBNISSE der STUDIE</b>	<b>Schirmer-1:</b> Bei einem Grenzwert von $\leq 5,5$ mm betrug die Wahrscheinlichkeit einer falschen Klassifikation von Patienten 15 % und bei der Kontrollgruppe 17 %. Zwischen Männern und Frauen gab es in keinem 5-Jahres-Segment signifikante Unterschiede, der Schirmer-Wert nahm aber mit zunehmendem Alter ab. Es ist zu beachten, dass 107 Kontrollprobanden eine Befeuchtung von $> 30$ mm hatten	
<b>Video erforderlich</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	• Schirmer-Streifen (5x35 mm Whatman No 1)	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Luftgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√]. Beeinflussung angenommen.	
<b>Variationen der Methode</b>	• Kalibrierte und gefärbte Streifen (Eagle Vision - blau). • Streifen in einer undurchlässigen Hülle, zur Reduzierung der Verdunstung.	Esquivel und Holly
<b>Sensitivität</b>	<b>Abgrenzen von „sicca“ gegenüber Normalen:</b> <b>(tatsächlich-positiv) [85 %] <math>\leq 5,5</math> mm Grenzwert</b>	van Bijsterveld 1969
<b>Spezifität</b>	<b>(100 - falsch-positiv) [83 %] <math>\leq 5,5</math> mm Grenzwert</b>	van Bijsterveld 1969
<b>Probleme mit dem Test</b>	Die vollständigen Details des Schirmer-Tests sind in diesem Dokument nicht angegeben. Die Daten beider Augen wurden für alle Messungen für die Analyse zusammengefasst (d. h. einschließlich Bengalrosa und Lysozym).	
<b>Glossar</b>	„sicca“ = Keratokonjunktivitis sicca = Trockenes Auge. In dieser Studie stimmt es wohl mit dem Trockenen Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel überein.	

### LITERATUR

van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14

Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique, in Holly FJ (ed). The precocular tear film. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88

## ANHANG 9

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Michael A. Lemp	16. Okt. 2004; 15. März 2006
<b>TEST</b>	<b>Osmolarität der Tränenflüssigkeit</b>	
<b>ZU IRD DIAGNOSTIZIEREN</b>	Allgemeiner Test bei Trockenem Auge	Sullivan 2004
<b>VERSION des TESTS</b>	OcuSense volumenunabhängiges Tränenosmometer	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Dieser „Lab-on-chip“-Test wendet eine Kombination von Impedanzwerten und anspruchsvoller Mathematik an, um daraus die Osmolarität des Tränenfilms abzuleiten. Eine kleine Nanoliter-Tränenprobe wird mit einer Standard-Mikropipette gewonnen und dann automatisch auf die Chipoberfläche übertragen. Sekunden nach der Übertragung erhält man ein präzises Ergebnis.	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mikrochip einrasten</li> <li>2. Unteres Lid mit dem Mikrokapillarröhrchen berühren</li> <li>3. Durch die Kapillarwirkung einige nL aufziehen</li> <li>4. Kapillarröhrchen in das Gerät einlegen</li> <li>5. Osmolarität ablesen</li> </ol>	
<b>Webvideo</b>	Verfügbar: [Nein]	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-Lambda-Mikrokapillarröhrchen</li> <li>• Mikrochip</li> <li>• Beide bei OcuSense erhältlich</li> </ul>	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Luftgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√] Beeinflussung angenommen Sonstiges: [ Tränenreflex vermeiden ] White et. al. zeigten, dass die Anwendung einer Spaltlampe wegen der Induzierung eines Tränenreflexes über 7 mOsm/kg eine Auswirkung auf den Wert der Osmolarität hat. Vor einer Überstimulation während des Sammelns der Probe wird abgeraten. Reflextränen haben eine weitaus geringere Osmolarität (= 5 %, Nelson, 1986) als basale Tränen.	White et al 1993 Nelson et al 1986
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Agreement. [ ] Interobserver-Agreement. [< 2,6 % 1. Prototyp]	Sullivan B 2004
<b>Sensitivität</b>	(tatsächlich positiv) [ projiziert 94 %] ≥ 318 mOsm: –provisorisch	Sullivan B 2004
<b>Spezifität</b>	(100 – falsch-positiv) [projiziert 84 %]	Sullivan B 2004
<b>Probleme mit dem Test</b>	Eingeschränkte Verfügbarkeit	
<b>Lösungen für den Test</b>	Kommerzielle Entwicklung	
<b>AUSBLICK</b>	Dies ist ein Test mit hohem Durchsatz, der von einem MTA (Medizinisch technischen Assistenten) durchgeführt werden kann und momentan in der CPT (Current Procedural Terminology) unter Sonstige aufgeführt ist.	

### LITERATUR

- Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495-503, 1994
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res Sep*;5(9):677-81, 1986
- Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes, 11/20/04
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug;71(4):524-9, 1993

## ANHANG 10

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Mark Willcox	10. Jan. 2006
<b>TEST</b>	<b>Radius, Höhe und Querschnittsfläche des Tränenmeniskus</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Tränenflüssigkeitsmangel (Aqueous tear deficiency - ATD).	LITERATUR
<b>VERSION</b>	[V 1] <b>Meniskometrie</b>	Yokoi Komuro 2004
<b>BESCHREIBUNG</b>	Ein rotierendes Projektionssystem mit das Ziel umschließenden schwarzen und weißen Streifen wird auf den unteren zentralen Tränenfilmmeniskus projiziert. Die Bilder werden erfasst und auf den Computer übertragen, um den Radius der Krümmung zu berechnen	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Proband sitzt vor der Spaltlampe;</li> <li>2. Ein rotierendes Projektionssystem mit das Ziel umschließenden schwarzen und weißen Streifen (4 schwarze und 5 weiße; jeweils 4 mm breit), wird mithilfe eines halbversilberten Spiegels koaxial eingeführt;</li> <li>3. Bilder des Tränenmeniskus (eines oder beider Augen) werden mit einem digitalen Videorekorder erfasst;</li> <li>4. Die Bilder werden auf einen Computer übertragen und mithilfe der Bildanalysesoftware wird die Krümmung des Meniskus unter Anwendung der konkaven Spiegelformel berechnet.</li> </ol>	
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spaltlampe</li> <li>• Rotierendes Projektionssystem (siehe oben) mit halbversilbertem Spiegel</li> <li>• Digitaler Videorekorder plus TV-Monitor</li> <li>• Computer plus Software</li> <li>• Farbdrucker</li> </ul>	Oguz et al 2000
<b>Variationen der Methode</b>	Verschiedene alternative Methoden wurden publiziert, unter anderem: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Verwendung einer variablen Strahlhöhe an der Spaltlampe</li> <li>2. Die Messung und Einstufung der Meniskusintegrität mithilfe der Spaltlampe</li> <li>3. Die Verwendung eines Video-Spaltlampen-Biomikroskops ohne projizierte Streifen</li> <li>4. Die Messung nach Einträufeln von Fluoreszein</li> </ol>	Nichols et al 2004a Cermak et al 2003 Glasson et al 2003 Farrell et al 2003 Oguz et al 2000
<b>Standardisierung</b>	Eine Beeinflussung wird angenommen durch: Tageszeit [√] Temperatur[√] Luftfeuchtigkeit [√] Windgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√]	
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Agreement. [ Nicht erfasst für V1 – aber schlecht im System von Nichols et al]	
<b>Sensitivität</b>	Höhe des Tränenmeniskus: Grenzwert von: < 0,18 mm (richtig-positiv) Technik von Farrell et al = [72,8 %]	Farrell et al 2003
<b>Spezifität</b>	(100 – falsch-positiv) Technik von Farrell = [66,6 %]	
<b>Sensitivität</b>	Höhe des Tränenmeniskus: Kleines Fluoreszeinvolumen: Grenzwert < 0,35 mm (tatsächlich positiv) Mainstone et al = [93,3 %]	Mainstone et al 1996
<b>Spezifität</b>	(100 – falsch-positiv) Mainstone et al = [66,7 %]	
<b>Andere Statistiken</b>	Zu V1 – signifikant niedrigere Meniskushöhen bei Probanden mit Trockenem Auge. Ein Punctum-Verschluss erhöht die Meniskushöhe signifikant. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Meniskushöhe und Schirmer-Test; Cermak et al – signifikant niedrigere Meniskushöhen bei weiblichen Probanden mit Androgen-Resistenz und Trockenem Augen; Farrell et al – signifikante Verminderung bei Probanden mit Trockenem Auge im Vergleich zur Kontrollgruppe ; signifikante Erhöhung bei Probanden mit Trockenem Auge und Punctum-Verschluss; Korrelationen zwischen der Meniskuskrümmung und der Meniskushöhe bei An- oder Abwesenheit von Fluoreszein wurden festgestellt; Die Tränenmeniskushöhe und -fläche war bei Probanden, die Kontaktlinsen nicht vertragen reduziert im Vergleich zu Probanden, die Kontaktlinsen vertragen; Nichols et al (2004b) wies das Fehlen einer Verbindung zwischen der Tränenmeniskushöhe und den Symptomen des Trockenem Auges nach.	Yokoi und Komuro 2004  Cermak et al 2003  Farrell et al 2003  Oguz et al 2000  Glasson et al 2003  Nichols et al 2004b

Fortsetzung

## ANHANG 10 Fortsetzung

<b>Probleme mit dem Test</b>	Die Positionierung des Probanden und die Verwendung von speziellen Geräten.	
<b>Ausblick</b>	Weiterentwicklung der V1-Methode zur allgemeinen Anwendung.	

### LITERATUR

- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. 2003. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomium gland and ocular surface. *Cornea* 22:516-521
- Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. 2003. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthal Physiol Opt* 23:1-8
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. 2003. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5116-5124
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. 1996. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15:653-661
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. 2004a. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23:272-285
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. 2004b. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 23:762-770.
- Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. 2000. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 19:497-500
- Yokoi N & Komuro A. 2004. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 78:399-407

## ANHANG 11

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Eiki Goto, MD	15. März 2006
<b>TEST</b>	<b>Tränenfilm-Lipidschicht-Interferometrie</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Trockenes Auge aufgrund von Tränenmangel (ATD) oder präkornealer Tränenlipidmangel.	LITERATUR
<b>VERSION</b>	[V6]	Goto et al 2003
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die oberflächliche Tränenlipidschicht wird mit einer Träneninterferenzkamera beobachtet. Die Interferenzbilder werden bezüglich der Schwere des Trockenen Auges beurteilt oder analysiert, um die Dicke der Lipidschicht zu quantifizieren.	Korb und Greiner 1994; King-Smith et al 1999; Yokoi et al 1996; Mathers et al 1997; Goto et al 2003
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Proband sitzt bequem vor der Interferenzkamera und legt den Kopf auf die Kinnstütze;</li> <li>2. Bei normalem Blinzeln der Augen werden die Interferenzbilder beobachtet;</li> <li>3. Nach einigen Sekunden Blinzeln, wenn das Interferenzbild stabil wird, wird das Bild erfasst;</li> <li>4. Die Dicke der Lipidschicht wird mithilfe einer Farbvergleichstafel geschätzt (Korb und Greiner);</li> <li>5. Die Interferenzbilder werden bezüglich Muster und Farbe semi-quantitativ eingestuft. (Yokoi et al);</li> <li>6. In einer kinetischen Analyse werden die Interferenzbilder mehrere natürliche Blinzelnintervalle lang für 30 Sekunden auf Video aufgenommen. In einem repräsentativen Blinzelnintervall wird die Lipid-Ausbreitungszeit von der Öffnung der Augen bis zum Ende der Lipidbewegung gemessen. (Goto und Tseng);</li> <li>7. Wenn eine Bildanalyse erforderlich ist, wird das erfasste, stehende Interferenzbild bezüglich seines Farbprofils analysiert. Die Dicke der Lipidschicht wird mit dem Farbdiagrammsystem quantifiziert. (Goto et al).</li> </ol>	Doane 1989; Korb und Greiner 1994; Yokoi et al 1996; Goto und Tseng 2003 Goto et al 2003 Korb et al 2005
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Träneninterferenzkamera (DR-1, Kowa, Nagoya, Japan), Dr. Korb's Kamera, Dr. Doane's Kamera oder Tearscope (Keeler, Windsor)</li> <li>• Digitaler Drucker</li> <li>• Hoffentlich ein PC zum Erfassen der Bilder</li> </ul>	Yokoi et al 1996 Goto und Tseng 2003
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Windgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√] Sonstiges: [Blinzeln √]. Beeinflussung angenommen	
<b>Variationen der Methode</b>	<p>V1, Die Interferenzbilder der Tränenlipidschicht wurden mit einem Tearscope oder einem ähnlichen Gerät untersucht.</p> <p>V2, Die Dicke der Lipidschicht wurde mithilfe der Farbvergleichsmethode geschätzt.</p> <p>V3, Die Bilder wurden mit einem modifizierten Spiegelmikroskop erfasst und der Schwere des Trockenen Auges beim Sjögren-Syndrom entsprechend beurteilt.</p> <p>V4, Eine Interferenzkamera wurde entwickelt (DR-1, Kowa, Japan) und die Bilder wurden auf die Schwere des Trockenen Auges hin beurteilt.</p> <p>V5, Kinetische Analyse der Interferenzbilder mit einer DR-1, um die Lipidausbreitungszeit zu messen.</p> <p>V6, Die präkorneale Dicke der Lipidschicht wurde mithilfe des kolorimetrischen Systems in DR-1 quantifiziert.</p> <p>V7, Die Topographie der Dicke der Lipidschicht wurde erfasst.</p> <p>* Träneninterferenzmuster auf Kontaktlinsen wurden von Guillon oder Maruyama ebenfalls ausgewertet.</p>	Guillon 1992 Korb und Greiner 1994 Danjo und Hamano 1995 Yokoi et al 1996 Tiffany et al 2001 Goto und Tseng 2003 Goto et al 2003 Goto et al 2004  Maruyama et al 2004
<b>Diagnostischer Wert</b>	Siehe Referenzen 4 und 5.	Yokoi et al 1996 Yokoi et al 1999
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Agreement. [+], V4 – Auswertung und V5 – Auswertung und kinetische Analyse Interobserver-Agreement. [-]	Yokoi et al 1996; Yokoi et al 1999; Goto und Tseng 2003; Goto und Tseng 2003

Fortsetzung

## ANHANG 11 Fortsetzung

<b>Probleme mit dem Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Die Farbintensität der Interferenzbilder wird durch die Refraktionsindizes der Tränenlipidschicht und der wässrigen Schicht und den Spiegelwinkel beeinflusst.</li> <li>b. Die Interferenzbilder werden durch die Art des Blinzeln beeinflusst, deshalb ist es für die Erfassung des nicht-invasiven Status der Lipidschicht wichtig, dass der Proband normal blinzelt.</li> <li>c. Die Lipidqualität kann durch die Interferometrie nicht beurteilt werden.</li> <li>d. Die Menge der am Lidrand beobachteten Meibom-Sekretion korreliert nicht immer mit der Dicke der präkornealen Lipidschicht (ein Phänomen und kein Test-Problem)</li> </ul>	<p>Goto et al 2003 King-Smith et al 1999</p> <p>Tiffany 1986</p>
<b>Lösungen für den Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Die Bildanalyse für die Quantifizierung der Dicke der Lipidschicht muss weiterentwickelt werden.</li> </ul>	
<b>AUSBLICK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Bestimmen der Grenzwerte für die MGD- und ATD-Diagnose.</li> <li>b. Aufnahmen der MGD-Diagnose in die Diagnose des evaporativen Trockenen Auges oder des präkornealen Lipidmangels.</li> <li>c. Bildanalyse des unverarbeiteten Interferenzbildes und Quantifizierung der Dicke der Lipidschicht in einer kartierten Form. Klinisch nützlicher Index aus der Kartierung für Vergleichszwecke und Statistiken.</li> </ul>	
<b>Glossar</b>	ATD = Trockenes Auge aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel	

### LITERATUR

- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 383-8
- Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer by a colorimetric approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4693-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905
- Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Color mapping of tear lipid layer thickness distribution from the image analysis in DR-1 tear lipid layer interference images (ARVO abstract). ARVO 2004:www.arvo.org
- Guillon JP. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982;5:84-7
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32
- Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-8
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601
- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8
- Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(8):2563-8
- Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res* 1986;5:887-9
- Tiffany JM, Bron AJ, Grande EF, Gouveia SM. Meniscometry using the Tearscope-plus (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42, s37
- Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9

## ANHANG 12

DEW	TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Murat Dogru	24. Okt. 2004
<b>TEST</b>	<b>System zur Tränenstabilitätsanalyse (Tear Stability Analyses System - TSAS)</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Mit dem Test wird die Träneninstabilität diagnostiziert Referenzen:	Kojima 2004 Goto 2004a,b
<b>VERSION</b>	[TMS-2N]	Kojima 2004
<b>BESCHREIBUNG</b>	Nicht-invasiver und objektiver Test zur Analyse der Tränenfilmstabilität	
<b>Studie</b>	Vergleich der Sensitivität und Spezifität von TSAS und BUT (basierend auf einer Spaltlampenuntersuchung und der Anwendung von Fluoreszein), 48 Freiwillige ohne Augenerkrankung, Operation oder medikamentöse Behandlung innerhalb eines Studienjahres wurden rekrutiert. Siehe unten.	Goto 2004a
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	Der Proband sitzt vor einem TMS-2N Kornea-Topographiegerät; Der Proband wird gebeten, zu Beginn des Tests 10 Sekunden lang nicht zu blinzeln; Das Gerät erfasst Korneatopogramme in jeder Sekunde für 11 konsekutive Sekunden. Die abgebildeten Kurven werden erhalten, indem man die SRI-, SAI- und BUT-Flächen gegen die Zeit aufträgt.	
<b>Ergebnisse der Studie</b>	Siehe Studie oben. 42,5 % (34 Augen) der 80 Augen der untersuchten Freiwilligen hatten eine normale BUT (Aufrisszeit) und 57,5% hatten eine abnormale BUT. Auf der Basis der DE-Symptome der Probanden, wie z. B. FBS, Schmerz, Trockenheit usw. betrug die Sensitivität und Spezifität der BUT jeweils 75% bzw. 60%. Unter den 34 Augen mit normaler BUT wurde bei 11 (32,35%) eine abnormale TMS-BUT festgestellt. Von diesen Augen waren 9 (81,8%) von 6 Probanden, die Symptome für Trockenes Auge in ihren Fragebögen angegeben hatten. Auf Basis der Symptomatik betrug die Sensitivität und Spezifität der TMS-BUT jeweils 97,5 bzw. 62,5%. Die Unterschiede in der Sensitivität zwischen SLE-BUT und TMS-BUT waren signifikant, die Unterschiede in der Spezifität jedoch nicht.	
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	TMS-2N Kornea-Topographiegerät TSAS-Software( Tomey Inc)	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Luftgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√] . Beeinflussung angenommen.	
<b>Sensitivität</b>	(tatsächlich-positiv) [97,5 %]	Goto 2004a
<b>Spezifität</b>	(100 – falsch-positiv) [62,5 %]	
<b>Probleme mit dem Test</b>	Obwohl der Test eine vielversprechende, nicht-invasive Methode zum Testen der Tränenstabilität zu sein scheint, ist nicht bekannt, ob der Test die Tränenstabilität aufgrund der Lipidschicht, oder aufgrund von Gesamtveränderungen des Tränenfilms beurteilt. Nur eine Studie vergleicht den Test mit der invasiven BUT-Messung mit Fluoreszeinfärbung. Normalwerte dieses Tests und altersspezifische Grenzwerte auf Grundlage großer Probandengruppen wurden noch nicht festgelegt. Vergleichsstudien mit anderen invasiven und nicht-invasiven Tests der Tränenstabilität existieren bis jetzt noch nicht. Ein korneales Topographiegerät und Software werden benötigt, wodurch das Verfahren im Vergleich zum BUT-Test mit Fluoreszeinfärbung teuer wird.	
<b>Lösungen für den Test</b>	Die oben erwähnten Studien werden diesen Test für den allgemeinen klinischen Einsatz vorbereiten.	
<b>Ausblick</b>	In das Gerät werden immer noch neuartige Parametern wie die BUT-Fläche eingespeist. Für dynamische Analysen der Tränenfunktionen bei Trockenen-Auge-Syndromen und Augenoberflächenerkrankungen wird dieses neue System meiner Meinung nach in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.	
<b>Glossar</b>	TSAS: System zur Tränenstabilitätsanalyse (Tear Stability Analyses System)	

### LITERATUR

- Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear Film Stability Analysis System: Introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004a Nov;23(8): S65-S70
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004b Jan;137(1):116-20
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 May;45(5):1369-74

### ANHANG 13

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	John M. Tiffany	12. Nov. 2004
<b>TEST</b>	<b>MEIBOMETRIE</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Dysfunktion der Meibomdrüsen – (MGD)	LITERATUR
<b>VERSION des TESTS</b>	[ V1 ]	Komuro et al 2002
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die Lipide des unteren zentralen Lidrandes werden auf ein Kunststoffband aufgebracht, und die aufgenommene Menge wird durch optische Densitometrie ausgewertet. Dies stellt eine indirekte Messung des Steady-State-Spiegels der Meibom-Lipide dar.	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Proband sitzt und legt den Kopf bequem auf die Stütze der Spaltlampe auf.</li> <li>2. Den Blick nach oben gerichtet, wird das rechte Lid leicht nach unten gezogen, ohne dabei Druck auf die tarsale Platte auszuüben.</li> <li>3. Eine Standardschlinge des Kunststoffbandes wird in einer Applanations- oder Sonographiesonden-Halterung 3 Sekunden lang auf das zentrale Drittel des umgestülpten Lidrandes aufgelegt, unter Ausübung eines Druckes von 0 mmHg.</li> <li>4. Das Band lässt man 3 Minuten lang lufttrocknen, um eventuelle Tränen verdunsten zu lassen.</li> <li>5. Die durch den Lipidfleck induzierte Erhöhung der Transparenz wird im Lasermeibometer ausgewertet.</li> <li>6. Das Lipidniveau (ausgedrückt in arbiträren optischen Dichteeinheiten) wird berechnet als (C-B), wobei C das Ergebnis der Messung mit dem Testband und B das Ergebnis der Messung eines unberührten Bandes ist (Hintergrund).</li> </ol>	Komuro et al 2002
<b>Video erforderlich</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kunststoffband: 8 mm breit (Courage und Khazaka, Köln)</li> <li>• Bandhalter: (z. B. NIDEK sonographischer Sondenhalter)</li> <li>• Laser-Meibometer. Fenstergröße (2,5 x 5,0 mm<sup>2</sup>)</li> </ul>	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [ x ] Der Spiegel ist in den ersten Stunden nach dem Aufwachen am höchsten und pendelt sich danach für den überwiegenden Rest des Tages auf einem konstanten Niveau ein.	
<b>Variationen der Methode</b>	In der ursprünglichen Version [V2 ] wurde die optische Dichte mithilfe einer Adaptation des Courage & Khazaka-Sebumeters ermittelt. In der Mitte des Flecks wurde eine Punktmessung durchgeführt. Es gibt auch andere Methoden, bei denen der Fleck gescannt wird und ein Integral der Erhöhung der Transparenz über die Länge des Flecks gebildet wird. Der Spannbügel, der die Schleife des Bandes hält, kann mit Wachs, Modellierlehm oder „Blu-Tack“ am Ende eines dünnen Holzstabes (z. B. ein Küchenspieß aus Bambus) oder aufrecht mit einem Wachsklumpen an der Befestigungsplatte eines Ultraschall-Sondenhalters befestigt werden; dadurch wird ebenfalls Null Druck auf das Augenlid ausgeübt. Nach dem Blotting wird die Schleife geöffnet und zum Scannen an einer stark reflektierenden Oberfläche (Spiegel oder poliertes Metall) befestigt.	Chew et al 1993a,b  Yokoi et al 1999
<b>Probleme mit dem Test</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bei normalen Probanden ist der Lipidfleck gleichförmig und die Ergebnisse können für die gesamte Lidlänge extrapoliert werden. Bei der MGD kann die fokale Drüsenobstruktion über die gesamte Lidlänge variieren, so dass die zentralen Ergebnisse nicht unbedingt das Gesamtbild widerspiegeln.</li> <li>b. Kalibrationen und Annäherungen sind erforderlich, um die unbearbeiteten Densitometrieergebnisse in entsprechende Werte für die Meibom-Lipide umzuwandeln.</li> </ol>	
<b>Lösungen für den Test</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Die Messungen sollten über die gesamte Lidlänge erfolgen, um die Variationen beim MGD zu erfassen.</li> <li>b. Bei Anwendung der Scanning-Methode muss entweder eine maximal-breite oder eine sehr schmale Fläche über den Fleck hinweg in die Integration einbezogen werden, um entweder ein Durchschnittsergebnis einschließlich der Bereiche mit nicht-funktionierenden Drüsen, oder ein Ergebnis, das nur von einem ausgewählten Bereich eines vollständigen Blottings stammt, zu erhalten.</li> </ol>	
<b>Ausblick</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Entwicklung eines Systems, mit dem die Lipide über die gesamte Lidlänge erfasst werden können.</li> <li>b. Bestimmen der Grenzwerte für die MGD-Diagnose.</li> <li>c. Aufnehmen der MGD-Diagnose in die Diagnostik des evaporativen Trockenen Auges.</li> </ol>	
<b>Glossar</b>	MGD: Meibomdrüsen-Dysfunktion	

**LITERATUR**

Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254  
 Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current Eye Research* 1993b;12:255-259  
 Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, et al. Assessment of meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517-520  
 Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729

**ANHANG 14**

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Gary N. Foulks	19. Okt. 04
<b>TEST</b>	<b>MEIBOGRAPHIE / MEIBOSKOPIE</b>	LITERATUR
<b>ZU DIAGNOSTIZIERTEN</b>	Morphologie, Dichte und Ausfall der Meibomdrüsen. Diagnose der Meibom-Dysfunktion (MGD)	Robin et al 1985 Jester et al 1982
<b>VERSION</b>	[V1 ]	Referenz 1 oben
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die Meiboskopie ist die Visualisierung der Meibomdrüsen durch Transillumination (Durchleuchtung) des Augenlids. Die Meibographie bedient sich einer photographischen Dokumentation	Mathers et al 1994
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	Meiboskopie: Bei der Grundversion wird weißes Licht von einem Finoff-Durchleuchter verwendet. Dies wird auf die Hautseite des umgestülpten Augenlids appliziert und ermöglicht so die Beobachtung von der Bindehautoberfläche aus. Die Anwesenheit und Morphologie der Drüsen kann beobachtet und ein Drüsenverlust oder „-ausfall“ quantifiziert werden. Die Meibographie ist die photographische Dokumentation des Bildes der Drüse bei einer solchen Durchleuchtung. Verschiedene Variationen hierzu sind die Anwendung der Infrarot- oder der Videophotographie.	
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finoff-Durchleuchter, Spaltlampen-Biomikroskop</li> <li>• (Variation: Infrarotlichtquelle und Sensor; Videographie)</li> </ul>	
<b>Variationen der Methode</b>	1) Infrarotphotographie 2) Videographie Variationen der Beurteilungssysteme.	Pflugfelder 1998 Shimazaki 1998 Yokoi 2007
<b>Standardisierung</b>	Helligkeit [√]	
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version: [x] Zuverlässigster Test bei Patienten mit ektodermalem Dysplasiesyndrom Andere Version: [ ]	Kaercher et al 2004
<b>Andere Statistiken</b>	Von größtem Wert ist die Bestimmung der Anwesenheit oder Abwesenheit einer Drüse. Morphologische Unterschiede sind zwar interessant, aber schwieriger zu quantifizieren.	
<b>Probleme mit dem Test</b>	Die Einschränkung liegt in der subjektiven Natur der Beobachtung.	
<b>Lösungen für den Test</b>	Eine Verbesserung könnte die Verwendung von standardisierten Photos als Referenz sein.	
<b>Ausblick</b>	Verbesserte photographische Dokumentation.	
<b>Glossar</b>	MGD: Meibomdrüsen-Dysfunktion	

LITERATUR

Kaercher R. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;495-500

Jester JV, Rife L, Luttrull JK, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660-7

Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9

Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38-56

Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6

Shimazaki J, Goto E, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8

Yokoi N, Komuro A, Yamada H, et al. A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 53-6

## ANHANG 15

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Kazuo Tsubota	14. Dez. 2004
<b>TEST</b>	<b>Bürstenzytologie-Methode</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Verschiedene Erkrankungen der Augenoberfläche	LITERATUR
<b>VERSION</b>	[1]	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Die Bürstenzytologie ist eine klinische Methode, mit der dem Patienten Hornhautepithel-Proben entnommen werden. Diese Methode unterscheidet sich dadurch von der Impressionszytologie, dass die Bürstenzytologie sowohl basale, als auch oberflächliche Zellen enthalten kann.	Tsubota 1990 (a) Tsubota 1990 (b) Tsubota, 1991 Fukagawa 1993 Fujihara 1997 Miyoshi 2001 Takano 2004
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	Die Bürstenzytologie der Konjunktiva ist ein mäßig invasiver Eingriff, der aber eine wertvolle Momentaufnahme der Augenoberfläche erlaubt, um verschiedene konjunktivale Erkrankungen beurteilen zu können.	
<b>Video erforderlich</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Bürste (Teikokuzouki Pty. Ltd., Japan)</li> <li>• Gepufferte Hank-Lösung</li> <li>• Millipore-Filter (Millipore Corp., Bedford, MA)</li> </ul>	
<b>Standardisierung</b>	Der mit der Bürste auf die Konjunktiva ausgeübte Druck sollte mäßig sein.	
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version ist nützlich zur Beurteilung von: 1) squamöser Metaplasie, 2) der Detektion von Entzündungszellen, 3) der Expression verschiedener Oberflächenmarker auf dem Epithel der Augenoberfläche.	Tsubota 1990 (b)
<b>Probleme mit dem Test</b>	Der Eingriff ist für den Patienten leicht invasiv, da die Zellen von der Augenoberfläche abgelöst werden	
<b>Lösungen für den Test</b>	Einer sehr weiche Bürste verwenden (keine grobe Bürste verwenden).	
<b>Ausblick</b>	Da durch die Bürstenzytologie mehr als 100.000 Zellen gewonnen werden können, eignet sich diese Methode sehr gut zur Beurteilung der molekularen Expression der jeweiligen Zellen. So kann uns diese Methode, kombiniert mit der Durchflusszytometrie, detailliertere Informationen über die zellulären Vorgänge auf der Augenoberfläche liefern.	

### LITERATUR

- Fukagawa K, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Histological evaluation of brush cytology of rabbit conjunctiva. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1173-8. Japanese
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17:456-60
- Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-7
- Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, et al. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1504-5
- Tsubota K, Ugajin S, Hasegawa T, Kajiwara K. Brush cytology for the evaluation of dry-eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990 a ;94:224-30. Japanese
- Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990 b;34:233-5
- Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31

## ANHANG 16

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Christophe Baudouin	7. Nov. 2004
<b>TEST</b>	<b>Durchflusszytometrie bei der Impressionszytologie</b>	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Bindehautentzündung / Apoptose	LITERATUR
<b>VERSION des TESTS</b>	[V1] [V2] Auch verfügbar: Bürstenzytologie zur Zellgewinnung vor durchflusszytometrischen Verfahren (Fujihara et al., 1997).	Baudouin et al 1997 Fujihara et al 1997
<b>BESCHREIBUNG</b>	Diese Methode ist hochgradig sensitiv und spezifisch für die Analyse der Expression eines beliebigen Markers durch Bindehaut-Epithelzellen oder für den Nachweis von Entzündungs- und Becherzellen. HLA-DR wird normalerweise nicht oder nur schwach exprimiert. Im Falle einer Entzündung der Augenoberfläche wird es stark überexprimiert.	
<b>ART der STUDIE</b>	Speziell beim Trockenen Auge, bei Allergien oder bei der Beurteilung von Antiglaukom-Augentropfen relevante Methode.	Brignole et al 2000, 2001
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ohne oder mit topischer Anästhesie mit einem Tropfen 0,04 %-igem Oxibuprocain, werden ein oder mehrere 13 x 6,5 mm große Filter behutsam auf die Oberfläche der Konjunktiva gelegt;</li> <li>Nach dem Entfernen werden die Membranen in Röhrchen mit 0,05 %-igem Paraformaldehyd getaucht. Die Röhrchen müssen vor und nach Erhalt des Impressionsmaterials bei 4 °C gehalten werden, um einen Abbau der Probe während der Fixationsphase zu verhindern. Unter diesen Bedingungen können die Filter mit den konjunktivalen Proben mehrere Tage lang gelagert und in gekühlten Behältern an das Labor gesendet werden, bevor sie für die Durchflusszytometrie-Analyse weiterverarbeitet werden;</li> <li>Die Zellextraktion wird durch behutsames Schütteln manuell durchgeführt. Nach Zentrifugieren in PBS werden die Bindehautzellen immungefärbt und mittels Durchflusszytometrie analysiert;</li> <li>Es können indirekte oder direkte Immunfluoreszenzverfahren angewendet werden. Eine Einfach- oder Mehrfach-Farbanalyse kann durchgeführt werden, normalerweise mit 2 bis 4 Antikörpern, die mit verschiedenen Fluorochromen konjugiert sind. Ein nicht-immunes, dem gleichen Isotyp angehörendes Mausimmunglobulin wird als negative isotypische Kontrolle verwendet, die, je nachdem ob ein direktes oder indirektes Immunfluoreszenzverfahren verwendet wird, fluorochromkonjugiert ist oder nicht;</li> <li>Am Ende der Inkubation mit spezifischen Antikörpern werden die Zellen in PBS zentrifugiert (1600 U/Min., 5 Minuten), in PBS resuspendiert und mit dem Durchflusszytometer analysiert. Intrazytoplasmatische Marker können durch Anwendung spezieller Permeabilisierungsverfahren ebenfalls erfasst werden, wie z. B. 0,5 % Saponin, X100 Triton X oder Ethanol;</li> <li>Viele verfügbare Marker liefern relevante Informationen zu Erkrankungen der Augenoberfläche; die HLA-DR-Expression durch Epithelzellen ist Goldene Standard für eine Entzündungsbeurteilung</li> </ol>	Brignole et al 2004
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Polyethersulfonfilter (Supor®, Gelman Sciences Ann Arbor, MI, USA), 13 mm Durchmesser mit Poren von 0,20 µm</li> <li>Paraformaldehyd frisch zubereitet und bei 4 °C konserviert, monoklonale Antikörper und Material für die Immunfärbung</li> <li>Durchflusszytometer</li> </ol>	
<b>Variationen der Methode</b>	[V2] Bürstenzytologie zur Zellgewinnung vor dem Durchflusszytometrieverfahren.	Fujihara et al 1997
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version: [√] HLA-DR geringer als 45 % der positiven Zellen und 18.000 MESF (molecular equivalent of soluble fluorochrome [molekulares Äquivalent eines löslichen Fluorochroms]) in normalen Augen. Liegt bei entzündlichen Erkrankungen der Augenoberfläche weit über diesen Werten. Zitieren Sie bitte Statistiken, die den diagnostischen Wert des Tests aufzeigen.	Brignole et al 2004
<b>Wiederholbarkeit</b>	Standardisierte Methode, die über die Zeit und von einem Labor zum anderen zuverlässig ist.	
<b>Probleme mit dem Test</b>	Dieses Verfahren ist technisch anspruchsvoll und erfordert ein Labor, das mit einem Durchflusszytometer ausgestattet ist sowie Mitarbeiter, die sich mit Immunfärbeverfahren und der Durchflusszytometrieanalyse zellarmer Proben auskennen.	

Fortsetzung

## ANHANG 16 Fortsetzung

<b>AUSBLICK</b>	Viele Marker für verschiedenste Anwendungen müssen erst getestet werden. Dabei isolierte eine weitere Verbesserung der pathophysiologischen Kenntnisse über Erkrankungen der Augenoberfläche angestrebt werden.	
<b>Glossar</b>	HLA-DR: Haupt-Leukozytenantigen, Humaner Histokompatibilitätskomplex, Klasse-II-Zelloberflächenrezeptor.	

### LITERATUR

- Baudouin C, Brignole F, Becquet F, et al. (1997a). Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1458-1464
- Bourcier T, De Saint-Jean M, Brignole F, et al. (2000). Expression of CD40 and CD40 ligand in the human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:120-126
- Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, et al. (1998). Expression of Fas antigen (CD95) in the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory conditions. *Exp Eye Res* 67:687-697
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. (2000) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356-1363
- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:90-95
- Brignole F, Ott AC, Warnet JM, Baudouin C. (2004) Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res* 78:473-481
- Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, et al. (1997) Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 17:456-460
- Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. (2000) Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 107:1841-1849
- Pisella, PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. (2004) Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost, preserved timolol and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:1360-1368

**ANHANG 17**

<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Maurizio Rolando	1. Nov. 2004 11. Jan. 2006
<b>TEST</b>	<b>Farnkrauttest (Ferning Test - TFT)</b>	LITERATUR
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Qualität der Tränen (Elektrolytkonzentration), KCS, Hyperosmolarität.	
<b>VERSION des TESTS</b>	[V1] Farnkrauttest (Tear ferning test) (Tränengewinnung durch ein Stäbchen) [V2] Tränengewinnung durch ein Glaskapillarröhrchen.	Rolando 1984 Norn 1994
<b>BESCHREIBUNG</b>	Ein Tränentropfen wird vom unteren Meniskus gewonnen, auf einen Objektträger aufgebracht und durch Verdunstung zum Trocknen gebracht. Es können verschiedene Formen verzweigter Kristallisierungsmuster beobachtet und klassifiziert werden. Der Farnkrauttest ermöglicht eine Unterscheidung von normalen und DE-Augen auf Basis der Farnmuster.	Golding et al 1994 Rolando 1986-1988 Pearce, Tomlinson 2000
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Proband sitzt und legt den Kopf im Licht einer gedämpften Lampe bequem auf die Stütze auf;</li> <li>2. Den Blick nach oben gerichtet, wird mit einer Mikropipette ungefähr 1 Mikroliter Tränenflüssigkeit durch Kapillarwirkung aus dem lakrimalen Strom des unteren Meniskus entnommen;</li> <li>3. Die Flüssigkeit wird dann auf einen Objektträger aufgetropft und bei <math>20 \pm 3 \text{ C}^\circ</math> 10 Minuten lang der Verdunstung ausgesetzt;</li> <li>4. Die Probe wird dann unter dem Mikroskop bei 100-400-facher Vergrößerung untersucht (mit einem Phasenkontrastmikroskop wird eine bessere Sichtbarkeit erreicht);</li> <li>5. Die Kristallisierungsmuster (Farne) werden in 4 Klassen eingeteilt: Typ 1: gleichförmige große Verzweigungen, Typ 2: reichlich, aber kleinere Verzweigungen; Typ 3: teilweise sichtbare, unvollständige Farnbildung; Type 4: keine Farnbildung.;</li> </ol> Die Typen 1 und 2 werden als normal eingestuft, die Typen 3 und 4 als anormal.	Rolando 1984-1986
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillarglasröhrchen</li> <li>• saubere Objektträger [ ]</li> <li>• Lichtmikroskop (Phasenkontrastmikroskop ist hilfreich, aber nicht erforderlich)</li> </ul>	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit: [beliebig] Temperatur: [20-28 °C] Luftfeuchtigkeit: [eine hohe Luftfeuchtigkeit verlangsamt die Zeit bis zum Auftreten der Farnbildung] Luftzug: [die Wirkung eines übermäßigen Luftzugs wurde nicht untersucht, eine Erhöhung der Verdunstungsrate könnte jedoch die Farnmusterbildung beeinflussen]. Helligkeit: [die Helligkeit scheint für die Entwicklung der Farnmuster irrelevant zu sein, nachdem die Probe entnommen und auf den Objektträger aufgebracht wurde.] Sonstiges: [Übermäßiges Licht und Kontakt mit dem Lidrand vermeiden, damit ein Tränenreflex möglichst verhindert wird.]	
<b>Variationen der Methode</b>	In der ursprünglichen Version [V1] wurde Tränenflüssigkeit durch Kapillarwirkung mit einer an einem Stäbchen befestigten 0,5-mm-Öse gewonnen, die die man in der unteren Fornix des Bindehautsackes mit den dort angesammelten Tränen in Kontakt bringt. In der zweiten Version wird ein Kapillarröhrchen mit der Flüssigkeit des unteren Meniskus in Kontakt gebracht. Dadurch wird die Wiederholbarkeit gesteigert, mit einem Abweichungskoeffizient von 6,4 %.	Norn 1994
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version: [ ] Andere Version: [ 2 ] prognostischer Wert 86,6 %	Albach et al 1994
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Agreement. [Intraobserver-Agreement von 94,50 % (kappa = 0,76; CI = 0,67-0,86). - ] Interobserver-Agreement. [Interobserver-Agreement 92,10 % (kappa = 0,65; CI = 0,56-0,75)]	Pensyl und Dillehay 1998
<b>Sensitivität</b>	(tatsächlich positiv) [82,2 % ] [Grenzwert: Typ-III oder schlechter entsprechend der zuvor beschriebenen Klassifikation 6-7]	Albach et al 1994
<b>Spezifität</b>	(100 - falsch-positiv) [92,5 % ]	Albach et al 1994

Fortsetzung



## ANHANG 18

ANHANG 18		
<b>DEWS</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Mark B. Abelson und George W. Ousler III	5. Nov. 2004
<b>TESTS</b>	Ocular Protection Index (OPI) (Augenschutzindex)	Ousler et al 2002
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Erkrankung der Augenoberfläche Risiko einer Schädigung der Augenoberfläche	
<b>VERSION</b>	[V1]	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Das Testprinzip basiert darauf, dass wenn die Tränenfilm-Aufrisszeit (TFBUT) kürzer als das Blinzelintervall (IBI) ist, die Augen dem Risiko einer fokalen Schädigung der Augenoberfläche ausgesetzt sind. Der Augenschutzindex (Ocular Protection Index - OPI) wird durch das Verhältnis von TFBUT und IBI (TFBUT/IBI) ausgedrückt. Bei einem OPI-Score < 1 ist die Kornea des Patienten einem Expositionsrisiko ausgesetzt, bei einem OPI-Score ≥ 1 nicht.	Ousler et al 2002
<b>Allgemeine Anmerkung</b>	Wenn man die Beziehung zwischen TFBUT und Blinzelintervall (IBI = Zeit zwischen dem Ende eines vollständigen Blinzels und dem Beginn des nächsten) untersucht, kann man davon ausgehen, dass ihre Wechselwirkung bei der Regulierung der Integrität der Augenoberfläche eine Rolle spielt. So ist die Augenoberfläche zum Beispiel geschützt, wenn die TFBUT entweder gleich oder länger als das IBI ist. Umgekehrt ist die Oberfläche ungeschützt, wenn die TFBUT kürzer als das IBI ist. Diese Beziehung kann klinisch relevant sein, weil wiederholte, periodische Expositionen einer Kornea mit mangelndem Tränenfilm zu Symptomen und Zeichen wie Keratitis und Rötung führen. Der Augenschutzindex (Ocular Protection Index - OPI) kann auch zur Quantifizierung der Interaktion zwischen TFBUT und IBI verwendet werden. Der OPI wird als Quotient von TFBUT und IBI berechnet. Bei einem OPI-Score < 1 ist die Kornea des Patienten einem Expositionsrisiko ausgesetzt, bei einem OPI-Score ≥ 1 nicht. Dieser Ansatz für die Messung von Veränderungen der TFBUT hat sich bei der Beurteilung von Faktoren, die ein Trockenes Auge verursachen, und ebenso bei der Beurteilung von Therapien als nützlich erwiesen.	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durchführen einer visuellen Zählung der Blinzelrate pro Minute, während der Patient die ETDRS-Tafel vorliest;</li> <li>2. Berechnen des IBI = 60 dividiert durch die Blinzelrate pro Minute;</li> <li>3. Messen der TFBUT;</li> <li>4. Die TFBUT durch den IBI dividieren und so den OPI-Score bestimmen –</li> </ol> <div style="text-align: center;"> <p>Ocular Protection Index OPI (Augenschutzindex)</p> <math display="block">\text{OPI} = \frac{\text{TFBUT}}{\text{IBI}}</math> <pre> graph LR     A[TFBUT ≥ IBI] --&gt; B[Durch Tränenfilm geschützte Augenoberfläche]     B --&gt; C[Minimierte Anzeichen / Symptome]     C --- D[OPI &gt; 1 = günstig]     E[TFBUT &lt; IBI] --&gt; F[Ungeschützte Augenoberfläche]     F --&gt; G[Exazerbation der Anzeichen / Symptome]     G --- H[OPI &gt; 1 = ungünstig]             </pre> </div>	Ousler et al 2002
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	Blinzelraten-Recorder – <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETDRS-Tafel oder visuelle Standardaufgaben;</li> <li>TFBUT-Messung – <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-konservierte, 2 %-ige Natrium-Fluoreszeinlösung;</li> <li>• Mikropipette;</li> <li>• Oder D.E.T.-Streifen.</li> </ul> </li> </ul>	Siehe TFBUT-Vorlage zu Einzelheiten über den TFBUT-Test
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [√] Temperatur [√] Luftfeuchtigkeit [√] Luftgeschwindigkeit [√] Helligkeit [√]	
<b>Diagnostischer Wert</b>	OPI-Score ≥ 1 = geschützte Augenoberfläche OPI-Score < 1 = ungeschützte Augenoberfläche	Ousler et al 2002 Abelson et al 2002
<b>Glossar</b>	OPI = Ocular Protection Index (Augenschutzindex) TFBUT = Tear film break-up time (Tränenfilm-Aufrisszeit) IBI = Inter-blink Interval (Blinzel-Intervall)	

### LITERATUR

- Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). (Poster presentation) ARVO 2002:www.arvo.org
- Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436
- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125
- Abelson M, Ousler G, Emory T. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86

**ANHANG 19**

<b>DEW</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
	Alan Tomlinson	10. Jan. 2006
<b>TEST</b>	<b>Fluorophotometrie (Fluorimetrie) – Tränenfluss</b>	
<b>DIAGNOSEN</b>	Veränderungen des Tränenflusses bei Tränenflüssigkeitsmangel (Aqueous tear deficiency - ATD).	LITERATUR
<b>VERSION des TESTS</b>	[Version 1] Automatisierte Scanning-Fluorophotometrie (Fluorotron Master, Coherent Inc, Palo, Alto, CA)	
<b>BESCHREIBUNG</b>	Berechnung des Tränenflusses aus den Messungen des Tränenvolumens und -umsatzes.	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<p><b>Tear Turnover Rate (Tränenumsatzrate)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Proband sitzt vor der Kinnstütze des Fluorotrons (mit dem angebrachten Adapter für das anteriore Segment). Durch horizontale und vertikale Einstellungen wird das Auge des Probanden in den optischen Strahl des Instruments gebracht.</li> <li>Es werden drei Scans durchgeführt, um die intrinsische korneale Autofluoreszenz zu bestimmen.</li> <li>Ein 1-µl-Tropfen einer 2 %-igen Natrium-Fluoreszeinlösung wird mit einer Pipette in den unteren Fornix eingeträufelt.</li> <li>Die ersten Scans werden 1 Minute nach dem Einträufeln aufgenommen und dann in 2-minütigen Intervallen über weitere 20 Minuten.</li> <li>Der intrinsische korneale Autofluoreszenz-Wert wird vor der Datenanalyse von allen bei der Tränenfilmfluoreszenz erhaltenen Werten abgezogen.</li> <li>Die Fluoreszeinkonzentration wird für jeden Zeitpunkt aus den jeweiligen, länger als 4 Minuten nach dem Einträufeln erhaltenen Fluorotronscans berechnet, um einen initialen, durch das Einträufeln verursachten Tränenreflex auszuschließen.</li> <li>Das Abklingen der Fluoreszenz wird aus dem Logarithmus der aus der folgenden Formel erhaltenen Kurve berechnet:</li> </ol> $T_o(t_0) = 100 \frac{[C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\%/\text{Min})$ <p>Wobei <math>C_t(t)</math> = Fluoreszeinkonzentration im Tränenfilm zum Zeitpunkt <math>t(\text{Min})</math>.</p> <p>Ausgehend von einem monophasischen Abklingen der Fluoreszenz ab 5 Min. nach dem Einträufeln mit einer Abkling-Zeitkonstante <math>\beta</math> (<math>\text{Min}^{-1}</math>):</p> $C_t(t) = C_i(0) \cdot e^{-\beta t} \quad (\text{ng/ml})$ <p>erhält man Folgendes:</p> $T_i(t_0) = 100 (1 - e^{-\beta t_0}) \quad (\%/\text{Min})$ <p>Diese Berechnung kann mithilfe des Softwarepakets ANT_SEGMENT Tränen durchgeführt werden.</p> <p><b>Tränenvolumen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Proband sitzt vor der Kinnstütze des Fluorotrons (mit dem angebrachten Adapter für das anteriore Segment). Durch horizontale und vertikale Einstellungen wird das Auge des Probanden in den optischen Strahl des Geräts gebracht.</li> <li>Es werden drei Scans durchgeführt, um die intrinsische korneale Autofluoreszenz zu bestimmen.</li> <li>Ein µl einer 2%-igen Natrium-Fluoreszeinlösung wird mit einer Pipette in den unteren Fornix eingeträufelt.</li> <li>Die ersten Scans werden 1 Minute nach dem Einträufeln aufgenommen und dann in 1-minütigen Intervallen über weitere 4 Minuten.</li> <li>Der intrinsische korneale Autofluoreszenz-Wert wird vor der Datenanalyse von allen bei der Tränenfilmfluoreszenz erhaltenen Werten abgezogen.</li> <li>Die Fluoreszeinkonzentration zu jedem Zeitpunkt wird aus allen erhaltenen Fluorotronscans berechnet.</li> <li>Das Abklingen der Fluoreszenz wird aus dem Logarithmus der aus der folgenden Formel erhaltenen Kurve berechnet:</li> </ol> $T_o(t_0) = 100 \frac{[C_i(t_0) - C_i(t_0+1)]}{C_i(t_0)} \quad (\%/\text{Min})$ <p>Wobei <math>C_t(t)</math> = Fluoreszeinkonzentration im Tränenfilm zum Zeitpunkt <math>t(\text{Min})</math>.</p> <p>Ausgehend von einem monophasischen Abklingen der Fluoreszenz ab 5 Min. nach dem Einträufeln mit einer Abkling-Zeitkonstante <math>\beta</math> (<math>\text{Min}^{-1}</math>):</p> $C_t(t) = C_i(0) \cdot e^{-\beta t} \quad (\text{ng/ml})$ <p>erhält man Folgendes:</p> $T_i(t_0) = 100 (1 - e^{-\beta t_0}) \quad (\%/\text{Min})$ <p>Diese Berechnung kann mithilfe des Softwarepakets ANT_SEGMENT Tränen durchgeführt werden. Das Tränenvolumen wird dann berechnet aus:</p> $V_t = (C_o \cdot C_m^{-1} \cdot k^{-1} - 1) V_d$ <p>Wobei  <math>C_o</math> = Fluoreszeinkonzentration im Tropfen  <math>C_m</math> = initiale Fluoreszeinkonzentration, berechnet in ng/ml durch Rückextrapolation mit dem Fluorotron  <math>k</math> = Korrekturfaktor (<math>k = 250</math>) für die limitierte räumliche Auflösung des Fluorotrons und  <math>V_d</math> = Tropfenvolumen in ml</p> <p>Berechnung des Tränenflusses:</p> $\text{Tränenfluss} = \frac{V_t}{T_o(t_0)} \quad (\mu\text{l}/\text{Min})$	<p>Kuppens 1992 Van Best 1995</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Van Best 1995</p> <p>Kuppens 1992</p> <p>Mishima 1965</p>

Fortsetzung

## ANHANG 19 Fortsetzung

<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	Fluorotron-Master 2 %-ige Natrium-Fluoreszein-Lösung (Chauvin, UK) Luftverdrängungspipette P2 Pipetman (Gilson, Villiers-le-Bel, France) Sterile Einmalspitzen (Gilson, Villiers-le-Bel, France)	
<b>Variationen der Methode</b>	Es können verschiedene Konzentrationen und Einträufelvolumina für Fluoreszein verwendet werden, z. B. 1 %-ig und 0,5 -2 µl.	
<b>Standardisierung</b>	Tageszeit [X] Temperatur [ ] Luftfeuchtigkeit [ ] Luftgeschwindigkeit [gering] Helligkeit [geringe Umgebungsbeleuchtung] Sonstiges: [Vor dem Scan wird ein Blinzeln ausgelöst+, um eine gleichförmige Dicke zu erhalten]	Pearce et al 2000
<b>Diagnostischer Wert</b>	Diese Version: [ ] Bestimmen des Tränenflusses bei Tränenflüssigkeitsmangel. Zur Einschätzung der Tränendrainage aus dem Auge. Andere Version: [ ]	Mathers, Daley 1996 Mathers et al 1996 Gobbels et al 1992
<b>Wiederholbarkeit</b>	Intraobserver-Variation. [Nicht signifikant] Interobserver-Variation. [Nicht signifikant]	Mishima et al 1966 Van Best 1995
<b>Probleme mit dem Test</b>	Hohe Kosten der Basisausstattung. Für die Messung erforderlicher Zeitaufwand. Indirekte (Surrogat-) Messung des Tränenflusses und -volumens, weil man annimmt, dass Fluoreszein und wässrige Tränen im selben Umfang aus dem Auge entfernt werden. Eine Absorption von Fluoreszein in das Augengewebe kann bei Patienten mit Trockenem Auge einen Faktor darstellen und die Abklingrate verringern.	
<b>Lösungen für den Test</b>	Verwenden von Konjugaten mit einem höheren Molekulargewicht.	McNamara et al 1998
<b>Ausblick</b>	Herstellung eines billigeren automatisierten Scanning-Fluorophotometers. Entwicklung eines verkürzten Tests mit 6 Messungen über insgesamt 10 Minuten (Tränenumsatz).  Die Kombination des Tränenflusses (µl/Min) mit der Verdunstungsrate (µl/Min) liefert einen Wert für den „Gesamt-Tränenfluss“ im Auge und einen Schätzwert für die Gesamt-Tränenproduktion. Dies ermöglicht eine Analyse des Anteils der durch Verdunstung und/oder Drainage verlorenen Tränen bei verschiedenen Formen des Trockenen Auges.	Pearce et al 2000  Mathers, Daley 1996 Mathers 2004

### LITERATUR

- Gobbels M, Goebels G, et al. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1:350-353
- Kuppens EV, Stolwijk TR, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by Fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3442-3448
- Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-241
- Mishima S, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5:264-275
- Mathers WD, Daley TE. Tear film and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103:664-669
- Mathers WD, Lane J, Zimmerman M. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15:229-334
- Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:389-394
- Van Best JA, et al. Measurement of basal tear turnover using a standardised protocol. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233:1-7
- McNamara NA, et al. Fluorometry in contact lens research: The next step. *Optom Vis Sci* 1998; 75:316-322
- Pearce EI, Keenan BP, McRory C. An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment. *Optom Vis Sci* 2001; 78:30-36

## ANHANG 20

<b>DEW</b>	<b>TROCKENES AUGE: DIAGNOSTISCHE PROFORMA-VORLAGE</b>	
<b>BERICHTERSTATTER</b>	Stephen Kaye	18. April 2006
<b>TEST</b>	<b>Tear Function Index (Tränenfunktionsindex) (Liverpool-Modifikation)</b> E-Mail: TFI@clineng-liverpool-nhs.com	
<b>ZU DIAGNOSTIZIEREN</b>	Beurteilung der Trändendynamik bezüglich Produktion und Drainage und Erfassen von Personen, die unter Trockenem Auge leiden.	Ono et al 1991 Xu et al 1995(a) Xu et al 1995(b) Kaye et al 2001
<b>VERSION des TESTS</b>	Der Test ist eine Modifikation des von Xu et al. (1995) beschriebenen Tests und beruht auf der Verwendung von präparierten Filterpapierstreifen, die Fluoreszein enthalten. Der Test wurde entworfen, um eine direkte Messung des TFI mithilfe von präparierten Tränenstreifen zu ermöglichen.	Kaye et al 2001
<b>BESCHREIBUNG</b>	TFI ist der Quotient aus Schirmer-Testwert und Tränen-Clearance-Rate (TCR).	
<b>DURCHFÜHREN des TESTS</b>	<p>Ein mit Fluoreszein beschichteter Tränenstreifen wird am Übergang des mittleren und lateralen Drittels des Lids über den unteren Lidrand gelegt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Auge wird geschlossen und der Streifen für 3 Minuten dort belassen;</li> <li>2. Beim Entfernen wird mithilfe der beiliegenden Skala die Entfernung von der Streifeneinkerbung bis zur feuchten Farbgrenze dokumentiert;</li> <li>3. Der Streifen wird luftgetrocknet und</li> <li>4. Die Intensität der Färbung wird mit der Intensität der kalibrierten Verdünnungen verglichen (Bereich von 1:1 bis 1:128), um die TCR zu bestimmen;</li> <li>5. TFI ist als Quotient aus Schirmer-Test und Tränen-clearance-Rate (TCR) definiert.</li> </ol>	
<b>Webvideo</b>	Nicht verfügbar	
<b>Materialien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Standard-Kit besteht aus einem Karton-Umschlag, der eine Liste und 4 durchsichtige Beutel enthält;</li> <li>• Jeder Beutel enthält 4 sterile, fluoreszeinbeschichtete Tränenstreifen zur Einmalanwendung mit einer kalibrierten Farbskala als Referenz;</li> <li>• Eine Messskala ist auf den Umschlag aufgedruckt, zusammen mit einem</li> <li>• Nomogramm und</li> <li>• Anweisungen</li> </ul> <p>Das Kit mit den präparierten Streifen, den Anweisungen und der kalibrierten Mess- und Farbskala werden vom Dept. Clinical Engineering of the Royal Liverpool University Hospital, Prescott Street Liverpool L7 8XP zur Verfügung gestellt. Weitere Informationen unter: E-Mail: TFI@clineng-liverpool-nhs.com</p>	
<b>Variationen der Methode</b>	TFI wie von Xu et al (1995) beschrieben	
<b>Standardisierung</b>	Die Methode ist standardisiert. Die Streifen jeder Packung sind für die Anwendung kalibriert.	
<b>Diagnostischer Wert</b>	Erkennen von Personen, die an Tränenflüssigkeitsmangel, wie z. B. beim Sjögren-Syndrom, leiden.	
<b>Sensitivität</b>	Ein TFI von weniger als 40 ist 100 % sensitiv für Patienten mit Trockenem Auge bei Sjögren-Syndrom.	Kaye et al 2001
<b>Spezifität</b>	Patienten mit Sjögren-Syndrom haben ein oberes 95 %-TFI-Konfidenzintervall von 15 (12, wenn ein Anästhetikum verwendet wurde).	Kaye et al 2001
<b>Andere Statistiken</b>	Geringere interokulare Unterschiede und geringere Variabilität als die Originalmethode.	Kaye et al 2001
<b>Probleme mit dem Test</b>	Sie ist, ebenso wie der Schirmer-Test, unangenehm. Außerdem tritt eine Färbung der Augenoberfläche an den Stellen auf, an denen der Streifen Kontakt mit der Konjunktiva hatte, nachdem Fluoreszein oder Bengalrosa verwendet wurde.	
<b>AUSBLICK</b>	Die Messung der TFI mit präparierten Filterpapierstreifen und der passenden Farbverdünnung ist für die Erfassung von Patienten mit Trockenem Auge bei Sjögren-Syndrom sehr sensitiv. Der Test kann auch von nicht-ophthalmologisch geschultem Personal durchgeführt werden. Personen mit einem TFI von weniger als 40 können dann zu einer ophthalmologischen Beurteilung überwiesen werden.	
<b>Glossar</b>	TFI: Tear function index (Tränenfunktionsindex)	

### LITERATUR

Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-199

Ono M, Yoshino K, Ogawa Y, et al. Tear clearance rate in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1991;32:1113

Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88

Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995b;79:1042-1045