

# DEWS Definition und Klassifikation

## Definition und Klassifikation des Trockenen Auges: *Bericht des Unterausschusses für Definition und Klassifikation des International Dry Eye WorkShop (2007)*

**ABSTRACT** Das Ziel des DEWS-Unterausschusses für Definition und Klassifikation war die Erarbeitung einer zeitgemäßen Definition des Trockenen Auges, die durch einen umfassenden Klassifikationsrahmen gestützt wurde. Eine neue Definition des Trockenen Auges wurde entwickelt, um das aktuelle Verständnis der Erkrankung wiederzugeben, und der Ausschuss empfahl ein dreiteiliges Klassifikationssystem. Der erste Teil ist ätiopathologisch ausgerichtet und illustriert die multiplen Ursachen des Trockenen Auges. Der zweite Teil ist mechanistisch orientiert und zeigt auf, wie sich jede Ursache des Trockenen Auges über einen gemeinsamen Weg manifestieren kann. Es wird betont, dass jede Form des Trockenen Auges mit anderen Formen des Trockenen Auges zusammenwirken kann und als Teil eines Circulus vitiosus diese verschlimmern kann. Schließlich wird ein Schema auf der Grundlage der Schwere des Trockenen Auges präsentiert, das erwartungsgemäß eine rationale Basis für eine Therapie liefern wird. Diese Richtlinien sollen nicht die klinische Beurteilung und das Urteilsvermögen eines Fachklinikern in speziellen Fällen ersetzen. Aber sie sollten sich in der klinischen Praxis und Forschung doch als hilfreich erweisen.

**SCHLÜSSELWÖRTER** Definition, DEWS, Trockenes Auge (Dry Eye Disease), Dry Eye WorkShop, Ätiopathogenese, Mechanismus, Schweregrade

Zur Veröffentlichung angenommen im Januar 2007.

Mitglieder des Unterausschusses für Definition und Klassifikation: **Michael A. Lemp, MD (Chair)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C. Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD.

Der besondere Dank des Unterausschusses gilt Professor A.J. Bron und Professor G.N. Foulks für ihre wertvollen Beiträge zu diesem Bericht.

Die eigentumsrechtlichen Interessen der Mitglieder des Subkomitees 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: Michael A. Lemp, MD, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828B, Washington, DC 20016, USA (E-Mail: [malemp@lempdc.com](mailto:malemp@lempdc.com), Tel.: 202-338-6424)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (Keine Autorenauflistung). Definition und Klassifikation des Trockenen Auges: Bericht des Unterausschusses für Definition und Klassifikation des International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):75-92.

### I. EINLEITUNG

Der Unterausschuss für Definition und Klassifikation hat frühere Definitionen und Klassifikationsmodelle für das Trockene Auge geprüft und die zunehmende aktuelle klinische und die grundlagenwissenschaftliche Literatur, die den Wissensstand zu den das Trockene Auge charakterisierenden und dazu beitragenden Faktoren verdeutlicht hat, einer Durchsicht unterzogen. Aufgrund seiner Ergebnisse präsentiert der Unterausschuss hier eine aktualisierte Definition des Trockenen Auges und Klassifikationen auf der Grundlage der Ätiologie, Mechanismen und Schwere der Erkrankung.

### II. ZIELE DER UNTERAUSSCHUSSES FÜR DEFINITION UND KLASSEIFIKATION

Die Ziele des DEWS-Unterausschusses für Definition und Klassifikation waren die Entwicklung einer zeitgemäßen Definition des Trockenen Auges und die Entwicklung einer dreiteiligen Klassifikation des Trockenen Auges auf der Grundlage der Ätiologie, Mechanismen und des Erkrankungsstadiums.

Die Arbeitsweise des Ausschusses ist in der Einleitung dieser Ausgabe von *The Ocular Surface* dargelegt. Weitere Einzelheiten sind auf der TFOS-DEWS Website veröffentlicht ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)).

### III. DEFINITION DES TROCKENEN AUGES

Der Ausschuss prüfte die Definition und Klassifikation, die auf dem 1995 National Eye Institute (NEI)/Industry Dry Eye Workshop präsentiert worden war. Sie lautete: *Das Trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms aufgrund eines Tränenmangels oder übermäßiger Verdunstung, was eine Beschädigung der interpalpebralen Augenoberfläche verursacht und mit Symptomen von Augenbeschwerden verbunden ist.*<sup>1</sup>

Der Ausschuss stimmte überein, dass im Lichte der neuen Erkenntnisse über die Funktionen der Tränen-Hyperosmolarität und Entzündung der Augenoberfläche bei Trockenem Auge und der Effekte des Trockenen Auges auf das Sehvermögen eine verbesserte Definition bereitgestellt werden kann. Zunächst wurden zwei Definitionen entwickelt und den Mitgliedern des Workshops präsentiert. Diese „allgemeinen“ und „operationalen“ Definitionen deckten sich teilweise und daher wurden diese Versionen in diesem abschließenden Bericht zur folgenden Definition zusammengefasst:

*Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen,<sup>2-4</sup> Sehstörungen,<sup>5-7</sup> und Träneninstabilität<sup>8-10</sup> mit möglicher Beschädigung*

## INHALT

- I. Einführung
- II. Ziele der Unterausschusses für Definition und Klassifikation
- III. Definition des Trockenen Auges
- IV. Klassifikation des Trockenen Auges
  - A. Hintergrund
  - B. Ätiopathogene Klassifikation des Trockenen Auges
    - 1. Trockenes Auge aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel
      - a. Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms
      - b. Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge (NSSDE)
        - 1) Primäre Tränendrüsendefizite
        - 2) Sekundäre Tränendrüsendefizite
        - 3) Verschluss der Tränendrüsengänge
        - 4) Reflex-Hyposekretion
          - a) Reflex-sensorischer Block
          - b) Reflex-motorischer Block
    - 2. Evaporatives Trockenes Auge
      - a. Intrinsische Ursachen
        - 1) Meibomsche Drüsendysfunktion (MGD)
        - 2) Störungen der Lidöffnung und der Lid-/Augapfelkongruität oder -dynamik
        - 3) Geringe Lidschlagrate
      - b. Extrinsische Ursachen
        - 1) Störungen der Augenoberfläche
        - 2) Tragen von Kontaktlinsen
        - 3) Erkrankung der Augenoberfläche
        - 4) Allergische Konjunktivitis
  - C. Verursachende Mechanismen des trockenen Auges
    - 1. Tränenhyperosmolarität
    - 2. Tränenfilminstabilität
  - D. Die Grundlage für Symptome des Trockenen Auges
  - E. Klassifikation des Trockenen Auges nach der Schwere

der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms<sup>11-14</sup> und Entzündung der Augenoberfläche begleitet.<sup>15,16</sup>

Das Trockene Auge ist als Störung der *Tränenfunktionseinheit* (LFU; Lacrimal Functional Unit) anerkannt, wobei es sich um ein integriertes System handelt, das aus den Tränendrüsen, der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut und Meibom-Drüsen) und den Lidern sowie den sensorischen und motorischen Nerven, die sie verbinden, besteht.<sup>17</sup> Sensorische Trigeminusfasern, die an der Augenoberfläche entstehen, verlaufen zum Nucleus salivatorius superior in der Pons, von der aus abführende Fasern verlaufen, in den *Nervus intermedius*, zum pterygopalatinen Ganglion. Hier entstehen postganglionäre Fasern, die in der Tränendrüse, dem Nasopharynx und den Gefäßen der Augenhöhle enden. Eine weitere neuronale Bahn steuert den Blinzelreflex über

afferente trigeminale Fasern und die somatischen efferenten Fasern des siebten Hirnnervs. Höhere Zentren versorgen die Hirnstammkerne und es erfolgt auch eine reichhaltige sympathische Versorgung der Epithelien und des Gefäßsystems der Drüsen und Augenoberfläche.

Diese Funktionseinheit steuert die wichtigen Komponenten des Tränenfilms in einer geregelten Weise und reagiert auf Umwelt, endokrinologische und kortikale Einflüsse. Ihre Gesamtfunktion ist die Erhaltung der Integrität des Tränenfilms, der Transparenz der Hornhaut und der Qualität des Bildes, das auf die Netzhaut projiziert wird.<sup>17-20</sup> Auf dem 2007 Dry Eye WorkShop wurde angemerkt, dass die Hornhaut- und Bindehautepithelien über duktales Epithelien in Kontinuität mit den azinösen Epithelien der Haupt- und zusätzlichen Tränendrüsen und der Meibom-Drüsen stehen, die selbst als spezialisierte Invaginationen von der Augenoberfläche entstehen. Diese Epithelien weisen auch die gleiche embryologische Herkunft auf. Dieses breiter gefasste Konzept, das zusätzliche Merkmale aufweist, wurde als *Augenoberflächensystem* bezeichnet und wird im Kapitel „Forschung“ in dieser Ausgabe besprochen.<sup>21</sup>

Ein wichtiger Aspekt der Einheit ist die Funktion der sensorischen Impulse, die an der Augenoberfläche entstehen, bei der Erhaltung des Ruhe-Tränenflusses. Derzeit wird in Betracht gezogen, dass der Ruhe-Tränenfluss eine Reflexreaktion auf afferente Impulse ist, die insbesondere, aber nicht vollständig, von der Augenoberfläche stammen.<sup>22</sup> Der sensorische Input von der Nasenschleimhaut leistet auch einen Beitrag.<sup>23</sup> Eine Erkrankung oder Beschädigung einer Komponente der Tränenfunktionseinheit (die afferenten sensorischen Nerven, die efferenten vegetativen und motorischen Nerven und die Tränen absondernden Drüsen) kann den Tränenfilm destabilisieren und zu Erkrankungen der Augenoberfläche führen, die sich als Trockenes Auge manifestieren. Die Tränenfilmstabilität, ein Kennzeichen des normalen Auges, wird bedroht, wenn die Wechselwirkungen zwischen den stabilisierenden Tränenfilmbestandteilen durch verminderte Tränensekretion, verzögerte Clearance und veränderte Tränenzusammensetzung beeinträchtigt werden. Entzündung an der Augenoberfläche ist eine sekundäre Folge. Reflextränenabsonderung als Reaktion auf Augenreizung ist als erster Kompensationsmechanismus vorgesehen, aber mit der Zeit wird die Reflexreaktion durch die chronische Sekretionsstörung begleitende Entzündungen und eine Verminderung der Hornhautempfindung letztendlich beeinträchtigt, was sich als noch größere Instabilität des Tränenfilms niederschlägt. Die Störung der Tränenfunktionseinheit gilt als wichtiger Faktor in der Evolution verschiedener Formen des Trockenen Auges.

Die Unterschiede zwischen der durch *Tränenflüssigkeitsmangel* bedingten und der *evaporativen Form des Trockenen Auges* wurden in der Definition eliminiert, jedoch in der ätiopathogenen Klassifikation beibehalten.

## IV. DEFINITION DES TROCKENEN AUGES

## A. Hintergrund

Im Rahmen seiner Diskussion der harmonisierten Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom (SS) merkte Vitali an, dass die Klassifikationskriterien nicht

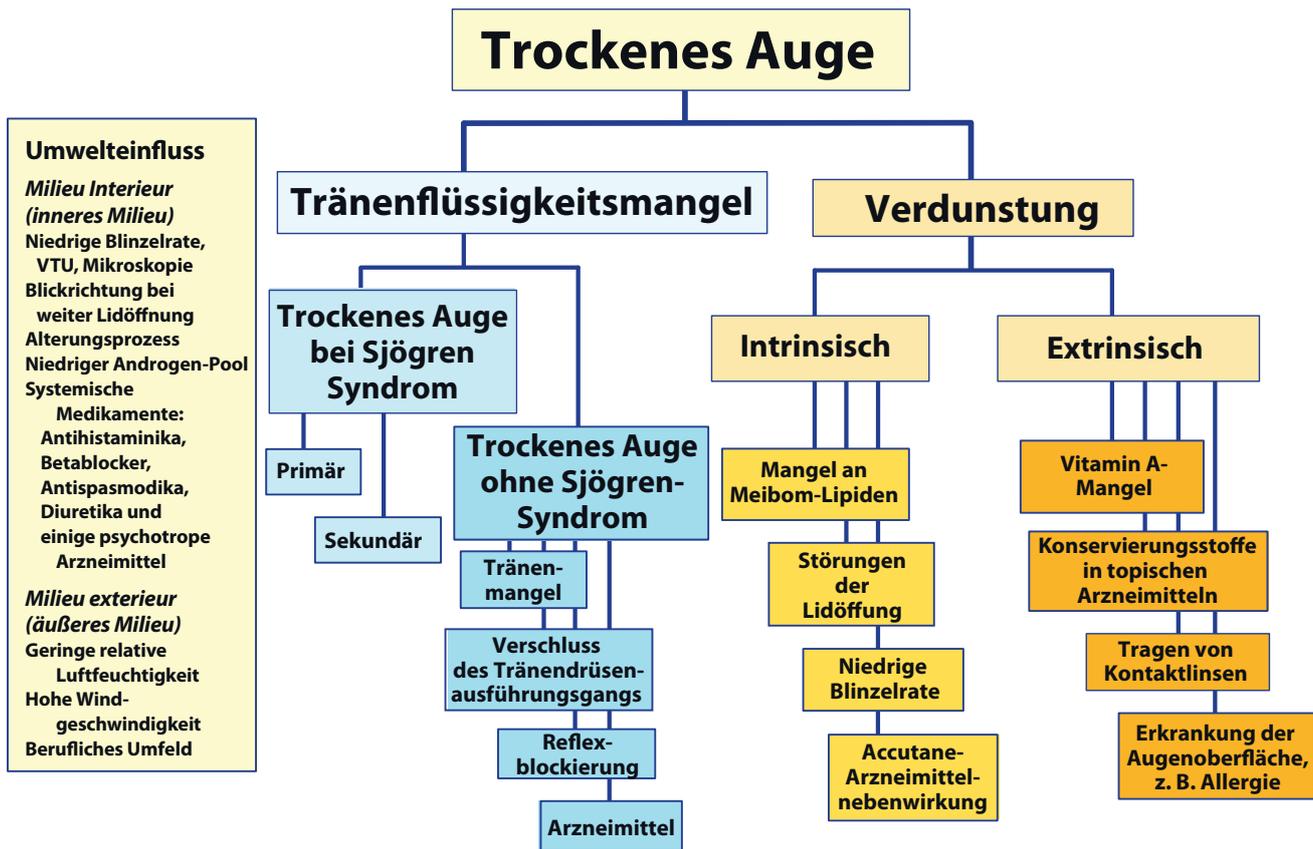


Abb. 1. Wichtige ätiologische Ursachen des Trockenen Auges.

Das linke Kästchen illustriert den Einfluss der Umwelt auf das Risiko einer Person, ein Trockenes Auge zu entwickeln. Der Begriff Umwelt wird hier breit gefasst verwendet und umfasst körperliche Zustände, die von einer Person gewöhnlich beobachtet werden, gleichgültig ob sie ihr „milieu interieur“ reflektieren oder das Ergebnis der Exposition gegenüber externen Bedingungen, die das „milieu exterieur“ darstellen, sind. Dieser Hintergrund kann den Beginn und den Typ des Trockenen Auges bei einer Person beeinflussen, bei dem es sich um Flüssigkeitsmangel oder erhöhte Verdunstung handeln kann.

Trockenes Auge aufgrund von reduzierter Sekretion von Tränenflüssigkeit aus den Tränenrüsen hat zwei Hauptuntergruppen: Trockenes Auge vom Typ Sjögren-Syndrom und Trockenes Auge vom Nicht-Sjögren-Syndrom-Typ.

Evaporatives Trockenes Auge kann intrinsisch sein, wobei die Regulierung des Verdunstungsverlustes aus dem Tränenfilm direkt betroffen ist, z.B. durch Meibom-Lipidmangel, mangelhafte Lidkongruität und Lidynamik, geringe Blinzelrate und die Effekte einer Medikamentenwirkung, z.B. die von systemischen Retinoiden. Das extrinsische evaporative Trockene Auge bezieht diejenigen Ätiologien ein, die die Verdunstung durch ihre pathologischen Effekte auf die Augenoberfläche steigern. Die Ursachen umfassen Vitamin-A-Mangel, die Wirkung von toxischen topischen Wirkstoffen, wie z.B. Konservierungsstoffe, das Tragen von Kontaktlinsen und ein ganzes Spektrum von Augenoberflächenenerkrankungen, einschließlich allergische Augenerkrankung. Weitere Details sind im Text enthalten.

unbedingt angemessen zur Verwendung in der Diagnose sind und zur Fehlklassifikation einer Krankheit führen können, insbesondere in ihren Frühstadien.<sup>24</sup> Bei einem einzelnen Patienten kann ein Klassifikationsschema eine Richtlinie darstellen, aber ein Fachkliniker ist erforderlich, um unter Anwendung der entsprechenden diagnostischen Kriterien eine Diagnose zu stellen.

Obwohl die Klassifikation des NEI/Industry Workshops<sup>1</sup> über ein Jahrzehnt als nützliches und dauerhaftes System gedient hat, gibt sie dennoch nicht den neueren Wissensstand zu pathophysiologischen Mechanismen, die Effekte auf das Sehvermögen und die Nützlichkeit einer Beurteilung der Schwere der Erkrankung wieder. Vor Kurzem wurden zwei neue Klassifikationssysteme veröffentlicht und diese wurden vom Ausschuss als Quelldokumente herangezogen. Diese umfassen: die dreifache Klassifikation<sup>25,26</sup> und den Bericht des Delphi-Panels.<sup>27</sup>

Die dreifache Klassifikation entstand aus Berichten, die auf dem 14. Kongress der Europäischen Ophthalmologischen Gesellschaft präsentiert wurden.<sup>25</sup> Nach weiterer klinischer

Erfahrung wurde 2005 eine aktualisierte Version veröffentlicht, die drei separate Systeme präsentierte: ein System basiert auf der Ätiopathogenese; das andere basiert auf den betroffenen Zeldrüsen und -geweben beim Trockenen Auge; und das letzte basiert auf der Schwere der Erkrankung.<sup>26</sup>

Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Konzept von drei verschiedenen Modellen, die verschiedene Zwecke erfüllen, attraktiv war, aber man bemerkte auch, dass die Evidenzgestützte Referenzierung („evidence-based referencing“) eingeschränkt war. Aus diesem Grund wurde das System als Ganzes nicht angenommen, aber viele konzeptionelle Aspekte wurden in die endgültigen Systeme des Ausschusses aufgenommen.

Das Delphi-Panel war eine Konsensgruppe, die zur Überprüfung der Klassifikation des Trockenen Auges zusammenkam.<sup>27</sup> Das Panel schlug die Änderung des Namens von *Trockenes Auge* auf *dysfunktionales Tränensyndrom* vor, weil man der Ansicht war, dass diese Bezeichnung die pathophysiologischen Ereignisse im *Trockenen Auge* besser wiedergab. Aber obwohl der Ausschuss der Meinung war, dass

der Begriff die wesentlichen Merkmale der Krankheit einbezog, kam er zu dem Schluss, dass viel für die Beibehaltung der Bezeichnung Trockenes Auge sprach und dass ihre Verwendung in der Literatur bereits verankert war. Der Ausschuss lehnte auch eine Untergliederung auf der Grundlage der Präsenz oder Abwesenheit einer Liderkrankung ab, weil es häufig schwierig ist, den relativen Beitrag der Liderkrankung zu einem spezifischen Fall von Trockenem Auge zu identifizieren.

Die Mehrheit der Mitglieder des Unterausschusses für Definition und Klassifikation befürwortete die Annahme einer Schweregradabstufung auf der Grundlage des Berichts des Delphi-Panels; sie erkannten, dass es ein umfassender Ansatz war, der die Therapiegrundlage entsprechend des Schweregrades der Erkrankung darstellen konnte. Wie oben erwähnt, präsentierte die dreifache Klassifikation ebenfalls eine Schweregradabstufung.

### B. Ätiopathogene Klassifikation des Trockenem Auges

Die ätiopathogene Klassifikation, die vom Unterausschuss entwickelt wurde, ist eine aktualisierte Version der im Bericht des NEI/Industry Workshop präsentierten Fassung und gibt ein zeitgemäßeres Verständnis des Trockenem Auges wieder (Abb. 1). Wie auch im Bericht von 1995 wird der Begriff Trockenes Auge synonym mit dem Begriff Keratoconjunctivitis sicca (KCS) betrachtet.

Die Klassifikation weist die folgenden Merkmale auf:

Das linke Kästchen in Abb. 1 illustriert den Einfluss der Umwelt auf das Risiko einer Person, ein Trockenes Auge zu entwickeln. Der Begriff *Umwelt* wird mit einer breitfassten Bedeutung verwendet und umfasst die physiologische Variation zwischen Einzelpersonen (ihr *Milieu intérieur*) wie auch die Umgebungsbedingungen, denen sie ausgesetzt sind (ihr *Milieu extérieur*).

Das *Milieu intérieur* schließt physiologische Bedingungen ein, die für eine Person spezifisch sind und die ihr Risiko eines Trockenem Auges beeinflussen können. Zum Beispiel kann eine normale Person eine geringe natürliche Blinkrate haben oder die Blinkrate kann aus psychologischen oder Verhaltensgründen verlangsamt sein.<sup>28</sup> Die Verlangsamung der Blinkrate erhöht das Lidschlagintervall und steigert somit den Zeitraum für Verdunstungsverlust zwischen jedem Lidschlag.<sup>29</sup>

In ähnlicher Weise schwankt die natürliche Höhe der Augenlidöffnung in der primären Position zwischen Einzelpersonen und ethnischen Gruppen.<sup>30</sup> Die Öffnung ist auch beim Blick nach oben größer als beim Blick nach unten.<sup>31</sup> Der Verdunstungsverlust pro Auge steigt mit zunehmender Augenlidbreite und ist daher beim Blick nach oben verstärkt.<sup>32</sup>

Umfassende Belege sprechen dafür, dass die Sexualhormone eine Rolle in der Ätiologie des Trockenem Auges spielen,<sup>33</sup> mit der Generalisierung, dass geringe Androgenkonzentrationen und hohe Östrogenkonzentrationen Risikofaktoren für ein Trockenes Auge darstellen. Biologisch aktive Androgene fördern die Funktion der Tränen- und Meibom-Drüsen.<sup>33</sup> Androgendefizit ist mit Trockenem Auge assoziiert<sup>34</sup> und kann durch eine topische oder systemische Androgentherapie verhindert werden.<sup>35-38</sup> Trockenes Auge tritt bei Patienten auf, die Antiandrogenen zur Behandlung von Prostatakarzinom

ausgesetzt wurden,<sup>39,40</sup> und bei Frauen mit vollständigem Androgen-Unempfindlichkeitssyndrom wird eine Zunahme der Anzeichen und Symptome eines Trockenem Auges im Zusammenhang mit dem Nachweis einer Meibom-Drüsen- und Becherzellen-Störung beobachtet.<sup>41-43</sup> Ein signifikant erschöpfter Androgenpool beim „nichtautoimmunen“ Trockenem Auge in Verbindung mit Meibom-Drüsen-Störung (MGD) wurde dokumentiert.<sup>44</sup> Wie auch an anderer Stelle in dieser Ausgabe bemerkt,<sup>45</sup> sind eine Sexualhormontherapie der Frau und postmenopausale Östrogentherapie wichtige Risikofaktoren beim Trockenem Auge,<sup>46,47</sup> und Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz leiden an den Symptomen und Anzeichen von Trockenem Auge, obwohl ihre Tränenproduktion nicht betroffen ist.<sup>48</sup>

Die Tränenrüsensekretion wird durch eine Reihe von systemischen Medikamenten reduziert und diese Effekte können als Störungen des *Milieu intérieur* angesehen werden. Die Einzelheiten werden an späterer Stelle in diesem Bericht besprochen. Der Alterungsprozess steht in Verbindung mit physiologischen Veränderungen, die eine Prädisposition für ein Trockenes Auge schaffen können, einschließlich verringertem Tränenvolumen und -fluss, erhöhte Osmolarität,<sup>49</sup> reduzierte Stabilität des Tränenfilms<sup>50</sup> sowie Veränderungen der Zusammensetzung der Meibom-Lipide.<sup>51</sup>

Das *milieu extérieur* betrifft die externen und Arbeitsumgebungen, die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Trockenem Auges darstellen können. Ein vermehrter Wasserverlust aus dem Auge durch Verdunstung erfolgt unter Bedingungen niedriger relativer Luftfeuchtigkeit, die entweder im Zuge der natürlichen Variation an verschiedenen geografischen Orten oder unter speziellen Umständen, die durch Klimaanlagen, Flugreisen oder andere künstliche Umgebungen bedingt sind, auftreten.<sup>52</sup> In ähnlicher Weise ist die Tränenverdunstung durch Exposition hoher Windgeschwindigkeit erhöht und dieser Mechanismus wurde in einigen der neueren experimentellen Modelle des Trockenem Auges integriert.

Berufsbedingte Faktoren können eine langsame Lidschlagrate verursachen, was ein Risiko für ein Trockenes Auge bei Personen aufwirft, die an Videomonitoren arbeiten.<sup>53</sup> Andere Aktivitäten, die mit einer Verringerung des Lidschlags und einer vergrößerten Augenlidbreite in Verbindung stehen, einschließlich solche, die mit Blick nach oben verbunden sind, wurden als Risikofaktoren für die Entwicklung von Symptomen eines Trockenem Auges dokumentiert.

Als Hauptkategorien des Trockenem Auges, wie im 1995 Workshop präsentiert,<sup>1</sup> gelten immer noch die durch Tränenflüssigkeitsmangel bedingte Form des Trockenem Auges (ADDE/aqueous tear-deficient dry eye) und die evaporative Form des Trockenem Auges (EDE/evaporative dry eye). Die ADDE-Kategorie bezieht sich hauptsächlich auf ein Ausbleiben der Tränensekretion und dieser Ansatz wird beibehalten. Jedoch sollte erkannt werden, dass ein Ausbleiben der Wassersekretion durch die Bindehaut auch zum Tränenflüssigkeitsmangel beitragen könnte. Die EDE-Kategorie wurde unterteilt, um die Ursachen, die von intrinsischen Lid- und Augenoberflächenbedingungen abhängen, von den Ursachen zu unterscheiden, die durch

**Tabelle 1.** Geänderte internationale Klassifikationskriterien für Augenmanifestationen des Sjögren-Syndroms

- I. Augensymptome:** eine positive Antwort auf mindestens eine der folgenden Fragen:
1. Hatten Sie mehr als 3 Monate täglich anhaltende, lästige Trockene Augen?
  2. Haben Sie eine wiederkehrende Empfindung von Sand oder Kies in den Augen?
  3. Verwenden Sie mehr als 3 mal täglich Tränenersatz?
- II. Orale Symptome:** eine positive Antwort auf mindestens eine der folgenden Fragen:
1. Hatten mehr als 3 Monate täglich das Gefühl von Mundtrockenheit?
  2. Hatten Sie als Erwachsener wiederkehrende oder ständig geschwollene Speicheldrüsen?
  3. Trinken Sie häufig Flüssigkeiten, um trockenes Essen leichter schlucken zu können?
- III. Augensymptome:** d.h. objektiver Nachweis einer Augenbeteiligung, die als positives Ergebnis für mindestens einen der folgenden zwei Tests definiert ist:
1. Schirmer-I-Test, durchgeführt ohne Anästhesie ( $\leq 5$  mm in 5 Minuten)
  2. Bengalrosa-Score oder sonstiger Augenfärbungs-Score ( $\geq 4$  gemäß van Bijstervelds Scoring-System)
- IV. Histopathologie:** In den kleinen Speicheldrüsen (erhalten durch normal aussehende Schleimhaut) fokale lymphozytische Sialoadenitis, beurteilt durch einen qualifizierten Histopathologen, mit einem Fokus-Score  $\geq 1$ , definiert als Anzahl der der lymphozytischen Foci (die neben normal aussehenden mukosen Acini liegen und mehr als 50 Lymphozyten enthalten) pro 4 mm<sup>2</sup> glandulärem Gewebe<sup>18</sup>
- V. Beteiligung der Speicheldrüse:** objektiver Nachweis einer Speicheldrüsenbeteiligung, die als positives Ergebnis für mindestens einen der folgenden diagnostischen Tests definiert ist:
1. Nicht stimulierter vollständiger Speichelfluss ( $\leq 1,5$  ml in 15 Minuten)
  2. Parotide Sialographie, die die Präsenz von diffusen Sialektasien (punktförmig, kavernös oder destruierend) aufzeigt, ohne Nachweis einer Obstruktion in den Hauptgängen<sup>19</sup>
  3. Speichel-Szintigraphie, die eine verzögerte Aufnahme, reduzierte Konzentration und/oder verzögerte Tracer-Exkretion zeigt<sup>20</sup>
- VI. Autoantikörper:** Präsenz im Serum der folgenden Autoantikörper:
1. Antikörper gegen Ro(SSA)- oder La(SSB)-Antigene oder beide

Nachdruck 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.

extrinsische Einflüsse bedingt sind.

Ein Trockenes Auge kann in jeder dieser Kategorien ausgelöst werden, aber sie schließen sich nicht gegenseitig aus. Es ist anerkannt, dass eine Erkrankung, die in einer Hauptuntergruppe entsteht, neben Ereignissen bestehen bzw. zu Ereignissen führen kann, die durch einen anderen wichtigen Mechanismus ein Trockenes Auge verursachen können. Das ist Teil eines Circulus vitiosus von Wechselwirkungen, die die Schwere eines Trockenen Auges verstärken können. Ein Beispiel könnte sein, dass alle Formen eines Trockenen Auges Becherzellverlust verursachen und dass dies wiederum zum Verlust der Tränenfilmstabilität, zu Oberflächenbeschädigung und Wasserverlust durch Verdunstung sowie zu Symptomen, die sich aus einem Lubrikationsverlust und Oberflächenentzündungsereignissen ergeben, beiträgt.

Die Hauptkategorien und Unterkategorien des Trockenen Auges sind nachstehend beschrieben.

### 1. Trockenes Auge aufgrund von reduzierter Sekretion von Tränenflüssigkeit aus den Tränendrüsen (Trockenes Auge aufgrund von Tränenmangel)

Durch Tränenmangel bedingtes Trockenes Auge bedeutet, dass das Trockene Auge durch ein Ausbleiben der Tränendrüsensekretion bedingt ist. In jeder Form des Trockenen

Auges aufgrund einer Zerstörung oder Dysfunktion der azinösen Tränendrüse ist die Trockenheit das Ergebnis einer Verringerung der Tränendrüsensekretion und des Tränenvolumens.<sup>54,55</sup> Die dadurch verursachte Tränenhyperosmolarität ist bedingt durch einen reduzierten Vorrat von Tränenflüssigkeit, obwohl das Wasser mit einer normalen Rate von der Augenoberfläche verdunstet. Die Tränenfilm-Hyperosmolarität verursacht eine Hyperosmolarität der Epithelzellen der Augenoberfläche und stimuliert eine Kette von Entzündungsereignissen unter Beteiligung von MAP-Kinasen und NFkB Signalwegen<sup>56,57</sup> und die Erzeugung von Entzündungszytokinen (Interleukin (IL)-1 $\alpha$ ; -1 $\beta$ ; Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ ) und Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9).<sup>58</sup> Wenn die Tränendysfunktion durch eine Infiltration und Entzündung der Tränendrüse bedingt ist, wird angenommen, dass die in der Drüse erzeugten Entzündungsmediatoren Eingang in die Tränen finden und an die Augenoberfläche abgegeben werden. Wenn diese Mediatoren in den Tränen festgestellt werden,

ist es jedoch normalerweise nicht möglich zu wissen, ob sie aus der Tränendrüse selbst oder von der Augenoberfläche (Bindehaut und Hornhaut) stammen.

Es ist unbestimmt, ob bei ADDE die Verdunstung reduziert<sup>59</sup> oder erhöht ist<sup>59-64</sup>. Es ist möglich, dass dies durch das Krankheitsstadium bestimmt wird. Einige Studien haben nahegelegt, dass der Vorrat an Lidöl beim nicht-Sjögren-assoziierten Syndrom des Trockenen Auges größer ist (NSSDE)<sup>65</sup> und dass die Tränenfilm-Lipidschicht dicker ist<sup>66</sup>, aber dynamische Studien der Tränenfilm-Lipidschicht bei ADDE haben ergeben, dass die Verteilung der Lipidschicht im Zeitraum zwischen Lidschlägen verzögert ist.<sup>67,68</sup> Außerdem ist es bei schwerer ADDE möglich, dass die Verteilung mittels Inferometrie nicht erfassbar ist, was einen größeren Defekt in der Tränenfilm-Lipidschicht nahelegt. Eine verzögerte oder ausbleibende Verteilung des Tränenfilms kann zu einem erhöhten Flüssigkeitsverlust aus dem Auge führen.

ADDE hat zwei wichtige Unterkategorien Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms (SSDE) und nicht-Sjögren-Syndrom-bezogenes Trockenes Auge.

#### a. Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms

Das Sjögren-Syndrom ist eine Exokrinopathie, wobei die Tränen- und Speicheldrüsen durch einen autoimmunen Prozess

angegriffen werden. Auch andere Organe sind betroffen. Die Tränen- und Speicheldrüsen werden durch aktivierte T-Zellen infiltriert, die den azinären und duktaalen Zelltod sowie Tränen- oder SpeichelhyPOSEKRETION verursachen. Eine inflammatorische Aktivierung innerhalb der Drüsen führt zur Expression von Autoantigenen an der Oberfläche der Epithelzellen (z.B. Fodrin, Ro und La)<sup>69</sup> und Retention von gewebespezifischen CD4- und CD8 T-Zellen.<sup>70</sup> Die HyPOSEKRETION wird verstärkt durch einen potenziell reversiblen neurosekretorischen Block, aufgrund der Effekte von lokal freigesetzten Entzündungszytokinen oder der Präsenz von zirkulierenden Antikörpern (z. B. Anti-M3-Antikörper), die gegen muskarinerge Rezeptoren innerhalb der Drüsen gerichtet sind.<sup>71-73</sup>

Es gibt zwei Formen des Sjögren-Syndroms und die Klassifikationskriterien wurden vor Kurzem in einer europäisch-amerikanischen Kollaboration harmonisiert.<sup>74</sup> Das *primäre Sjögren-Syndrom* besteht aus dem Auftreten von ADDE in Verbindung mit Symptomen eines trockenen Mundes bei Vorliegen von Antikörpern, Nachweis reduzierter Speichelsekretion und mit einem positiven Fokus-Score bei einer Biopsie der kleinen Speicheldrüsen.<sup>75,76</sup> Die Einzelheiten zu den Kriterien sind in Tabelle 1 dargelegt. Das *sekundäre Sjögren-Syndrom* besteht aus den Merkmalen des primären Sjögren-Syndroms, zusammen mit den Merkmalen einer offenkundigen autoimmunen Bindegewebskrankheit, wie z. B. rheumatoide Arthritis, welche am häufigsten ist, oder systemischer Lupus erythematodes, Polyarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, systemische Sklerose, primäre biliäre Sklerose oder kombinierte Bindegewebskrankheit. Die diagnostischen Kriterien für jede dieser Bindegewebskrankheiten wurden veröffentlicht.<sup>77</sup>

Diese genauen Auslöser, die zu autoimmunen azinären Schäden führen, sind nicht umfassend bekannt, aber die Risikofaktoren umfassen genetisches Profil,<sup>78</sup> Androgenstatus<sup>79</sup> (ein geringer Androgenpool, der eine Entzündungsumgebung in den Zielgeweben begünstigt) sowie Exposition gegenüber Umweltursachen, die von der Tränendrüse betreffenden Virusinfektionen bis hin zu Umgebungen mit Umweltverschmutzung reichen). Eine Fehlernährung mit Mangel an Omega-3- und anderen ungesättigten Fettsäuren und Aufnahme von Vitamin C ohne Ergänzungen wurden ebenfalls bei Patienten mit Sjögren-Syndrom berichtet.<sup>80</sup> Es ist allgemein akzeptiert, dass Umweltfaktoren, die zu einem vermehrten Verlust von Wasser aus dem Auge durch Verdunstung führen (z.B. geringe Luftfeuchtigkeit, hohe Windgeschwindigkeit und erhöhte Exposition der Augenoberfläche) doppelt als Auslöser fungieren können, indem sie Entzündungsereignisse an der Augenoberfläche durch einen hyperosmolaren Mechanismus bewirken (siehe Abschnitt V).

Die Augentrockenheit beim Trockenen Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms (SSDE) ist durch die TränenhyPOSEKRETION und die begleitenden charakteristischen entzündlichen Veränderungen in der Tränendrüse, zusammen mit dem Vorliegen von Entzündungsmediatoren in den Tränen und innerhalb der Bindehaut, bedingt.<sup>81</sup> Es ist nicht bekannt, ob die Bindehautveränderungen durch ein autoimmunes Targeting dieses Gewebes bedingt sind oder ob sie durch die Wirkung

**Tabelle 2.** Zustände in Verbindung mit dem nicht-Sjögren-assozierten Syndrom des Trockenen Auges

#### Primäre Tränendrüsendefizite

Altersbedingtes Trockenes Auge  
Kongenitale Alakrimie  
Familiäre Dysautonomie

#### Sekundäre Tränendrüsendefizite

Tränendrüseninfiltration  
Sarkoidose  
Lymphoma  
AIDS  
Graft-versus-host-Krankheit  
Tränendrüsenablation  
Denervierung der Tränendrüsen

#### Verschluss der Tränendrüsengänge

Trachom  
Narbenpemphigoid und Schleimhautpemphigoid  
Multiformes Erythem  
Chemische und thermische Verbrennungen

#### Reflex-HyPOSEKRETION

Reflex-sensorischer Block  
Tragen von Kontaktlinsen  
Diabetes  
Neurotrophe Keratitis  
Reflexmotorischer Block  
VII Hirnnervschaden  
Multiple Neuromatose  
Exposition gegenüber systemischen Medikamenten

der Entzündungsmediatoren, die aus den Tränendrüsen in die Tränen freigesetzt werden, verursacht werden.

Die Häufigkeit von MGD (Meibomsche Drüsendysfunktion) ist bei Patienten mit Sjögren-Syndrom höher als in der normalen Bevölkerung. Daher kann eine defekte Tränenfilm-Lipidschicht zum Trockenen Auge beitragen, da sie zu übermäßiger Verdunstung führt.<sup>82</sup>

#### b. Nicht-Sjögren-assoziertes Trockenes Auge (NSSDE)

Das Nicht-Sjögren-assozierte Trockene Auge ist eine Form von ADDE, die durch eine Tränendysfunktion bedingt ist, wo die für SSDE charakteristischen systemischen autoimmunen Merkmale ausgeschlossen wurden. Die häufigste Form ist das altersbedingte Trockene Auge, für das in der Vergangenheit manchmal der Begriff KCS (Keratokonjunctivitis sicca) verwendet wurde. Wie bereits erwähnt, wird der Begriff KCS jetzt verwendet, um jede Form des Trockenen Auges zu beschreiben. Im Bericht des 1995 Dry Eye Workshops wurde es als *primäre Tränenerkrankung*<sup>1</sup> bezeichnet, aber dieser Begriff hat sich nicht allgemein durchgesetzt. Die verschiedenen Formen des NSSDE sind oben kurz beschrieben (Tabelle 2).

### 1) Primäre Tränendrüsendefizite

*Altersbezogenes Trockenes Auge (ARDE; Age-Related Dry Eye):* Man ist sich nicht sicher, ob die Trändynamik in der normalen Population durch das Alter beeinträchtigt wird.<sup>83</sup> Mathers et al. haben signifikante altersbezogene Korrelationen für Tränenverdunstung, Volumen, Fluss und Osmolarität aufgezeigt,<sup>49</sup> aber eine solche Beziehung wurde von Craig und Tomlinson<sup>84</sup> nicht aufgezeigt und findet sich auch nicht in anderen Berichten zu Tränenumsatz,<sup>85</sup> Tränenverdunstung<sup>86,87</sup> und Lipidschicht.<sup>88</sup> ARDE ist eine primäre Erkrankung.

Mit dem zunehmend höheren Alter, das in der normalen menschlichen Bevölkerung erreicht wird, wird auch ein Anstieg bei der Ductuspathologie verzeichnet, die durch ihre Verschlusswirkung eine Tränendrüsendysfunktion fördern könnte.<sup>89,89a</sup> Diese Veränderungen umfassen periduktale Fibrose, interazinäre Fibrose, paraduktalen Blutgefäßverlust und azinäre Zellatrophie.<sup>89,89a</sup> Damato et al. stellten in 70% der untersuchten Tränendrüsen lymphozytische glanduläre Infiltrate fest und betrachteten dies als Grundlage der Fibrose. Das Erscheinungsbild wurde mit weniger schwerwiegenden Graden des Sjögren-Syndroms verglichen. Sie postulierten eine Sequenz von periduktaler Fibrose, interazinärer Fibrose und schließlich azinärer Atrophie. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Dakryoadenitis geringen Schweregrades durch eine systemische Infektion oder Konjunktivitis verursacht werden könnte<sup>89</sup> oder, alternativ, dass die subklinische Konjunktivitis für eine Stenose der exkretorischen Ausführungsgänge verantwortlich sein könnten.<sup>89a</sup>

*Kongenitale Alakrimie:* Kongenitale Alakrimie ist eine seltene Ursache des Trockenen Auges bei Jugendlichen.<sup>90</sup> Sie ist auch Bestandteil gewisser Syndrome,<sup>91</sup> einschließlich das autosomal-rezessive AAA-Syndrom (Allgrove-Syndrom), bei dem die kongenitale Alakrimie mit Achalasie der Kardia, Addison-Krankheit, zentraler Neurodegeneration und autonomer Dysfunktion assoziiert ist. Ihre Ursache sind Mutationen der Gene, die das Protein ALADIN kodieren, welches eine Rolle beim Austausch von RNA (Ribonukleinsäure) und/oder Protein zwischen dem Nukleus und Zytoplasma spielt.<sup>92,93</sup>

*Familiäre Dysautonomie:* Trändendysfunktion ist ein wichtiges Merkmal der autosomal-rezessiven Störung, der familiären Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom), bei der eine generalisierte Unempfindlichkeit gegenüber Schmerzen durch einen merklichen Mangel einer emotions- und reflexbedingter Tränenproduktion innerhalb einer Mehrsystemstörung begleitet wird. Es besteht eine entwicklungsbezogene und progressive neuronale Abnormalität der zervikalen sympathischen und parasympathischen Innervationen der Tränendrüse und eine defekte sensorische Innervation der Augenoberfläche, die sowohl die kleinen myelinisierten (A $\delta$ ) als auch die unmyelinisierten (C) Trigemini-neuronen betreffen.<sup>94,95</sup> Die Hauptmutation betrifft das Gen, das ein IkB kinase-assoziiertes Protein kodiert.

### 2) Sekundäre Tränendrüsendefizite

*Tränendrüseninfiltration:* Die Tränensekretion kann wegen einer Entzündungsinfiltration der Drüse versagen, wie z.B. bei:

*Sarkoidose:* Infiltration der Tränendrüse durch sarkoide

**Tabelle 3.** Ursachen von sensorischem Verlust in den Augen

Infektion
Herpes simplex keratitis
Herpes zoster ophthalmicus
Hornhauteingriff
Limbale Inzision (extrakapsuläre Kataraktextraktion)
Keratoplastik
Refraktiver Eingriff
PRK (photorefraktive Keratektomie)
LASIK
RK (radiäre Keratotomie)
Neurotrophe Keratitis
V. Nerv/Ganglionsabschnitt/Injektion/Kompression
Topische Wirkstoffe
Topische Anästhetika
Systemische Medikamente
Betablocker
Atropinähnliche Medikamente
Andere Ursachen
Chronisches Tragen von Kontaktlinsen
Diabetes mellitus
Alterungsprozess
Trichlorethyltoxizität

Granulome können ein Trockenes Auge verursachen.<sup>96</sup>

*Lymphom:* Infiltration der Tränendrüse durch lymphomatische Zellen können ein Trockenes Auge verursachen.<sup>97</sup>

*AIDS:* Ein Trockenes Auge kann durch Tränendrüseninfiltration durch T-Zellen verursacht werden. Jedoch liegt bei AIDS-bezogenem Trockenen Auge, im Gegensatz zur Situation bei SSDE, eine Prädominanz von CD8-Suppressorzellen anstatt CD4-Helferzellen vor.<sup>98</sup>

*Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD):* Ein Trockenes Auge ist eine häufige Komplikation der GVHD-Krankheit, die typischerweise ungefähr 6 Monate nach der hämatopoetischen Stammzellentransplantation auftritt. Sie wird zum Teil durch Tränendrüsenfibrose aufgrund einer Kolokalisierung von periduktalen T-Lymphozyten (CD4 und CD8) mit antigenpräsentierenden Fibroblasten verursacht.<sup>99,100</sup>

*Tränendrüsenablation:* Die Ausführungsgänge der Haupttränendrüse durchlaufen ihren palpebralen Teil, so dass eine Exzision des palpebralen Teils erwartungsgemäß den gleichen Effekt hat wie die Exzision der Hauptdrüse. Ein Trockenes Auge kann durch eine partielle oder vollständige Ablation der Tränendrüse in jedem Alter verursacht werden, ist aber keine obligatorische Folge, vermutlich weil die Nebendrüsen- und Bindehautsekretion in manchen Fällen für Ausgleich sorgen.<sup>55</sup> Es ist daher von Interesse, dass die Ablation der Haupttränendrüse bei Totenkopffaffen allein nicht zu Trockenem Auge bei dieser Tierart führt, obwohl sie sowohl die basale als auch die reflexbedingte Tränensekretion reduziert<sup>101</sup>

*Denervierung der Tränendrüsen:* Eine parasympathische Denervierung der menschlichen Tränendrüse kann ein Trockenes Auge verursachen,<sup>102</sup> und bei Versuchen mit Ratten verursacht sie eine Reduktion von Tränenfluss und Tränenproteinsekretion und aktiviert inflammatorische Veränderungen in der Drüse.<sup>103</sup> Die Nebendrüsen sind ähnlich wie die Haupt- und palpebralen Tränendrüsen innerviert<sup>104</sup> und es wird angenommen, dass sie einer ähnlichen Reflexkontrolle unterliegen. Dafür gibt es jedoch keine Nachweise.

### 3) Verschluss der Tränenendrüsengänge

Ein Verschluss der Gänge der palpebralen Hauptdrüse und Nebentränenendrüse führt zu einem Trockenen Auge aufgrund von reduzierter Sekretion von Tränenflüssigkeit aus den Tränenrüsen (ADDE) und kann durch jede Form der vernarbenden Konjunktivitis verursacht werden (Tabelle 2). Bei diesen Störungen ist es nicht ungewöhnlich, wenn eine Bindehautvernarbung eine vernarbende obstruktive MGD (Meibomsche Drüsensdysfunktion) verursacht. Außerdem beeinflusst eine Augenliddeformität die Verteilung des Tränenfilms, indem sie die Lidapposition und -dynamik beeinträchtigt. Spezifische Bedingungen werden nachstehend erörtert.

**Trachom:** Das Trachom ist eine Ursache für Erblindung im globalen Maßstab, bei der Hornhautopazität und Blindheit durch eine Kombination von Augenlidplatten- und Bindehautvernarbung, Trichiasis und einen vernarbenden Meibom-Drüsenverschluss verursacht werden. Ein Trockenes Auge ist Teil des Gesamtbildes, das sich aus Verschluss des Tränenkanälchens Lidmalapposition und eine fehlerhafte Tränenfilm-Lipidschicht ergibt.<sup>105</sup>

**Narbenpemphigoid und Schleimhautpemphigoid:** Narben- und Schleimhautpemphigoid sind mukokutane Störungen, die durch Bläschenbildung auf der Haut und den Schleimhäuten gekennzeichnet sind, was zu schwerwiegender und progressiver Bindehautvernarbung führt. Trockenes Auge kann durch Obstruktion der Tränenendrüse, vernarbende MGD und/oder mangelhafte Lidapposition verursacht werden.<sup>106-108</sup>

**Erythema multiforme:** Hierbei handelt es sich um eine akute, selbst einschränkende mukokutane Störung, die in der Regel durch Medikamente, Infektion oder Malignität herbeigeführt wird. Bindehautvernarbung kann in der oben beschriebenen Weise zu Trockenem Auge führen.<sup>109</sup>

**Chemische und thermische Verbrennungen:** Diffuse Verbrennungen können ausreichend Vernarbung verursachen, die zu einem Trockenen Auge führen kann.<sup>110</sup>

**Tabelle 4.** Erkrankungen der Meibom-Drüse, die ein Evaporatives Trockenes Auge verursachen

Kategorie	Erkrankung	Literatur
<b>Reduzierte Anzahl</b>	Kongenitale Defizite	Bron et al <sup>137</sup>
	Erworben—MGD	
<b>Ersatz</b>	Dystichiasis	Bron et al <sup>137</sup>
	Dystichiasis-Lymphödem-Syndrom	Brooks et al <sup>138</sup> Kiederman et al <sup>139</sup>
	Metaplasie	
<b>Meibomsche Drüsensdysfunktion (MGD)</b>		
Hypersekretorisch	Meibom-Seborrhoe	Gifford <sup>140</sup> Cowper <sup>141</sup>
Hyposekretorische MGD	Retinoid-Therapie	Mathers et al <sup>142</sup>
Obstruktive MGD	Primär oder sekundär	Bron et al <sup>143</sup>
	Fokal oder diffus	Bron et al <sup>143</sup>
	Einfach oder vernarbend	Foulks and Bron <sup>134</sup>
	Atrophisch oder inflammatorisch— Verbindung zu Dermatosen beachten	Pflugfelder et al <sup>144</sup>
Einfache MGD: Primär oder sekundär zu:		
Lokale Erkrankung	Anteriore Blepharitis	
Systemische Erkrankung	Acne rosacea; seborrhoeische Dermatitis; Atopie; Ichthyosis; Psoriasis;	McCulley Dougherty <sup>145</sup> McCulley <sup>146</sup>
Syndrome	Anhydrotische ektodermale Dysplasie; Ektrodaktylie-Syndrome; Turner-Syndrom	Baum et al <sup>147</sup> Mondino et al <sup>148</sup>
Systemische Toxizität	13-cis-Retinolsäure	Mathers et al <sup>142</sup> Lambert and Smith <sup>149,150</sup>
	Polychlorierte Biphenyle	Ikuji <sup>151</sup> Ohnishi et al <sup>152,153</sup>
	Epinephrin (Kaninchen)	Jester et al <sup>154</sup>
Vernarbende MGD: Primär oder sekundär zu:		
Lokale Erkrankung	Chemische Verätzungen; Trachoma; Pemphigoid; Multiformes Erythem; Acne rosacea; VKC und AKC	

### 4) Reflex-Hyposekretion

#### a) Reflex-sensorischer Block (Tabelle 2 und 3)

Tränensekretion im Wachzustand ist zum Großteil durch einen sensorischen Trigeminoinput bedingt, der hauptsächlich in den Tränennasewegen und dem Auge entsteht. Bei geöffneten Augen liegt ein gesteigerter reflex-sensorischer Antrieb von der freiliegenden Augenoberfläche vor. Man glaubt, dass eine Verminderung des sensorischen Antriebs von der Augenoberfläche das Auftreten eines Trockenen Auges auf zwei Arten fördert: erstens, durch Verringerung der reflexinduzierten Tränensekretion und zweitens, durch Reduktion der Lidschlagrate und somit zunehmenden Verlust durch Verdunstung.<sup>111</sup> Versuche haben nachgewiesen, dass die Trigeminoendernervierung beim Kaninchen die Regulierung der Tränenrüsen-Proteinsekretion modifiziert.<sup>112</sup>

Ein bilateraler sensorischer Verlust reduziert sowohl die Tränensekretion als auch die Blinkrate. Bilateral angewandtes topisches Proparacain verringert die Blinkrate um ca. 30 % und die Tränensekretion um 60-75 %.<sup>22</sup> Man sollte berücksichtigen, dass die Verminderung der Sekretion zum Teil durch die Lokalanästhesie der sekretorischen Nervenenden, die die

palpebralen und Nebentränenrüsen versorgen, bedingt sein kann (Belmonte C persönliche Kommunikation).

*Tragen von Kontaktlinsen:* Eine Reduktion der Hornhautempfindlichkeit tritt bei Trägern von harten Kontaktlinsen und Kontaktlinsen mit verlängerter Tragezeit (extended wear) (CLs) auf, was möglicherweise zu Symptomen eines Trockenen Auges bei dieser Patientengruppe beiträgt.<sup>11,113</sup> In manchen Studien wurde eine erhöhte Tränenosmolarität in Verbindung mit dem Tragen von Kontaktlinsen verzeichnet.<sup>113,114</sup> Im Kaninchenmodell erhöht die Trigemini-Denervierung die Tränenfilmsmolarität und verursacht die morphologischen Veränderungen, die für das Trockene Auge charakteristisch sind.<sup>115</sup> Ähnliche Argumente wurden zur Förderung des Konzepts eines LASIK-bedingten Trockenen Auges vorgebracht<sup>116,117</sup>; obwohl Belege vorliegen, die das Konzept untermauern, wurden Gegenargumente vorgebracht, um darauf hinzuweisen, dass mindestens einige der Patienten, die nach einer LASIK-Operation symptomatisch sind, eine neurotrophe<sup>118</sup> oder neuralgische Störung haben.<sup>119</sup>

*Diabetes:* Diabetes mellitus wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für Trockenes Auge identifiziert, einschließlich Studien mit großen Populationen.<sup>120-123</sup> Die Prävalenz betrug 18,1 % bei Diabetikern im Vergleich zu 14,1 % bei Nicht-Diabetikern in der Beaver-Dam-Studie,<sup>121,122</sup> bei der die Diagnose eines Trockenen Auges oder Symptome eines Trockenen Auges subjektiv berichtet wurde(n). Eine ähnliche Prävalenz (Diabetiker 20,6 %, Nicht-Diabetiker 13,8 %) wurde in einer Studie auf der Grundlage der Verwendung von Benetzungsmitteln berichtet.<sup>123</sup> Diese Studie stellte auch eine Verbindung zwischen mangelhafter glykämischer Kontrolle (gemäß Nachweis durch Serum-HbA1C) und der Häufigkeit der Verwendung von Tropfen fest. Goebels<sup>124</sup> stellte eine Reduktion der Reflextränen (Schirmer-Test) bei insulinabhängigen Diabetikern, jedoch keinen Unterschied in der Tränenfilm-Aufrisszeit oder des basalen Tränenflusses, anhand von Fluorofotometrie fest.

Es wurde vorgeschlagen, dass die Assoziation möglicherweise durch eine diabetische sensorische oder autonome Neuropathie oder das Auftreten von mikrovaskulären Veränderungen der Tränenrüse bedingt ist.<sup>123</sup>

*Neurotrophe Keratitis:* Die umfangreiche sensorische Denervierung des anterioren Segments, das die Hornhaut und die bulbäre und palpebrale Konjunktiva umfasst, als Komponente des Herpes zoster ophthalmicus oder induziert durch Sektion des Trigemini-Nervs, Injektion oder Kompression oder Toxizität, kann zu neurotropher Keratitis führen. Dieser Zustand ist durch Merkmale des Trockenen Auges, wie z.B. Träneninstabilität, diffuse Keratitis punctata und Becherzellverlust und, was am wichtigsten ist, das Auftreten einer indolenten oder ulzerativen Keratitis, die zu Perforation führen kann, gekennzeichnet.<sup>115,125</sup>

Der sensorische Verlust führt zu einer Reduktion der Tränenrüsensekretion<sup>126</sup> und einer Reduktion der Blinkrate. Außerdem wird damit gerechnet, dass nach einer sensorischen Denervierung ein Verlust der trophischen Unterstützung der Augenoberfläche auftritt<sup>125</sup>, und zwar aufgrund einer mangelhaften Freisetzung von Substanz-P oder Expression des Nervenwachstumsfaktors.<sup>127-131</sup>

#### b) Reflexmotorischer Block

Eine zentrale Beschädigung des 7. Hirnnervs, unter Beteiligung des Nervus intermedius, führt zu Trockenem Auge aufgrund des Verlusts der sekretomotorischen Funktion der Tränenrüse. Der Nervus intermedius führt die postganglionären, parasympathischen Nervenfasern (mit pterygopalatinum Ganglion-Ursprung) zur Tränenrüse. Das Trockene Auge ist bedingt durch Tränenhyposekretion, zusätzlich zu unvollständigem Lidschluss (Lagophthalmos). Multiple Neuromatose wurde ebenfalls als Ursache des Trockenen Auges berichtet.<sup>132</sup>

Eine Assoziation zwischen Verwendung systemischer Medikamente und Trockenem Auge wurde in mehreren Studien festgestellt, wobei eine verringerte Tränenrüsensekretion der wahrscheinliche Mechanismus ist. Die verantwortlichen Wirkstoffe umfassen: Antihistamine, Betablocker, Antispasmodika und Diuretika und, mit geringerer Gewissheit, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und andere psychotrope Medikamente.<sup>122</sup> Zusätzliche Assoziationen mit Medikamenten mit trocknender Wirkung, die nicht mit der Erkrankung in Verbindung standen, für die sie verwendet wurden, wurden von Schein et al. berichtet.<sup>133</sup> Die Verwendung von ACE-Hemmern (Angiotensin-converting Enzym) wurde mit einer geringeren Inzidenz des Trockenen Auges assoziiert und es wurde keine Beziehung zu Kalziumkanalblockern oder cholesterinsenkenden Medikamenten gefunden.<sup>122</sup>

## 2. Evaporatives Trockenes Auge

Das evaporative Trockene Auge ist durch übermäßigen Wasserverlust aus der exponierten Augenoberfläche bei Vorliegen der normalen Tränenrüsens-Sekretfunktion bedingt. Seine Ursachen wurden als intrinsisch, d.h. bedingt durch eine *intrinsische* Erkrankung, die die Lidstrukturen oder -dynamik beeinträchtigt, oder als extrinsisch, wo eine Erkrankung der Augenoberfläche aufgrund einer extrinsischen Exposition auftritt, beschrieben. Die Grenze zwischen diesen beiden Kategorien ist zwangsläufig fließend.

### a. Intrinsische Ursachen

#### 1) Meibomsche Drüsendifunktion (MGD)

Die Meibomsche Drüsendifunktion, oder posteriore Blepharitis, ist ein Zustand der Obstruktion der Meibom-Drüse und ist die häufigste Ursache des evaporativen Trockenen Auges.<sup>134-136</sup> Seine vielfachen Ursachen und Assoziationen sind in Tabelle 4 aufgeführt und umfassen Dermatosen, wie zum Beispiel Acne Rosacea, seborrhoische Dermatitis und atopische Dermatitis. Weniger häufige, jedoch wichtige Assoziationen umfassen die Behandlung der Acne vulgaris mit Isotretinoin, was zu einer reversiblen Atrophie der Meibom-Drüsen, Verlust der azinären Dichte in der Meibographie sowie verringertem Volumen und zunehmender Viskosität der exprimierten Exkrete führt.<sup>142</sup> Zusätzlich verursacht eine Exposition gegenüber polychloriertem Biphenyl durch die Aufnahme von kontaminierten Speiseölen eine chronische Störung mit groben und umfangreichen akneähnlichen Hautveränderungen, Meibom-Seborrhoe mit dicken Exkreten und Bildung von glandulären Zysten. Auch andere Organe sind betroffen.<sup>152,153,155</sup> Keratinisierung der Meibom-Drüsengänge

tritt im Versuchsmodell auf.<sup>149,150</sup>

MGD kann primär, sekundär, einfach oder vernarbend sein. Bei der einfachen MGD bleiben die Drüsenöffnungen in der Haut auf dem Lid, anterior zum mukokutanen Übergang, lokalisiert. In der vernarbenden MGD werden die Gangöffnungen nach hinten auf das Lid und die tarsale Mukosa gezogen und sind daher nicht in Lage, Öl an die Oberfläche des Tränenfilms abzugeben. Die Diagnose basiert auf morphologischen Merkmalen der Drüsenazini und Gangöffnungen, dem Vorliegen einer Verstopfung der Öffnungen und der Verdickung oder Abwesenheit von exprimierten Exkreten. Es gibt Verfahren zur Einstufung des MGD-Grades,<sup>143</sup> zur Messung des Grades des Drüsenproduktionsabfalls (Meibographie),<sup>156,157</sup> und der Lipidmenge im Lidrandreservoir (Meibometrie).<sup>65,158</sup> Nachweise aus mehreren Quellen legen nahe, dass MGD von einem ausreichenden Ausmaß und Grad mit einer mangelhaften Tränenfilm-Lipidschicht, einer erhöhten Tränenverdunstung und dem Auftreten von evaporativem Trockenen Auge verbunden ist.

Es ist wichtig, den Effekt der kommensalen Lidorganismen auf die Meibom-Lipidkomposition und ihren potentiellen Effekt auf die Stabilität der Tränenfilm-Lipidschicht zu erkennen. Shine und McCulley haben gezeigt, dass bei verschiedenen Personen konstitutionelle Unterschiede in der Meibom-Lipidkomposition vorliegen.<sup>159,160</sup> Sie haben eine Gruppe von Patienten mit geringen Konzentrationen von Cholesterinestern und Estern von ungesättigten Fettsäuren (d.h. die Gruppe „Normal-Cholesterin-Absenz“: N[CA]) und eine andere Gruppe mit hohen Konzentrationen dieser Anteile (Gruppe „Normal-Cholesterin-Präsenz“) identifiziert: N[CP]). In der letzteren Gruppe können Esterasen und Lipasen, die durch normale Lidkommensale (koagulase-negative Staphylokokken [CoNS], *Propionibacterium Acnes* und *S. aureus*) produziert werden, Fettsäuren und Mono- und Diglyceride in den Tränenfilm freisetzen, was eine Quelle von Reizung oder Seifenbildung sein kann, von denen man glaubt, dass sie für die Produktion von „Meibom-Schaum“ verantwortlich sind.<sup>161</sup> Es sollte auch beachtet werden, dass Wachstum von *S. aureus* durch die Präsenz von Cholesterin stimuliert werden kann und dass, wie es in einer Studie von Shine und McCulley nachgewiesen wurde, auf den Lidrändern der normalen Patienten, deren Meibom-Lipid reich an Cholesterin war, zweimal so viele Staphylokokkenstämme im Vergleich zur cholesterinarmen Gruppe vorhanden waren.<sup>160</sup> Faktoren wie diese können die mikrobielle Belastung und ihren Typ auf den normalen Lidrändern beeinflussen und die Entwicklung von Blepharitis beeinflussen.

## 2) Störungen der Lidöffnung und der Lid-/ Augapfelkongruität oder -dynamik

Ein Anstieg der exponierten Verdunstungsfläche des Auges tritt bei Kraniostenose, endokriner und anderen Arten von Proptose und bei hoher Myopie auf. Endokriner Exophthalmus und insbesondere eine gesteigerte palpebrale Spaltenbreite ist mit Austrocknung der Augen und Tränenhyperosmolarität verbunden.<sup>162</sup> Eine erhöhte palpebrale Spaltenbreite korreliert mit einer erhöhten Tränenfilmverdunstung.<sup>61</sup> Eine erhöhte Augenoberflächenexposition tritt auch auf bei speziellen

Blickpositionen, wie zum Beispiel Blick nach oben<sup>163</sup>, und bei Aktivitäten, die einen Blick nach oben auslösen, wie z.B. Billiard, wo der Kopf beim Zielen nach unten geneigt ist und der Blick der Augen extrem nach oben gerichtet ist.

Eine Austrocknung der Augenoberfläche aufgrund mangelhafter Lidapposition oder Liddeformität, die zu einer Exposition oder einem unzureichenden Wiederaufbringen des Tränenfilms an der Oberfläche führen, sind akzeptierte Ursachen der Austrocknung der Augenoberfläche, jedoch wurden sie formell nur wenig untersucht.<sup>164</sup> Probleme mit Trockenen Augen können durch Probleme der Lidkongruität nach plastischer Chirurgie der Augenlider verursacht werden.<sup>165</sup>

## 3) Geringe Lidschlagrate

Austrocknung der Augenoberfläche kann durch eine reduzierte Blinkrate verursacht werden, die den Zeitraum, während dessen die Augenoberfläche Flüssigkeitsverlust vor dem nächsten Lidschlag ausgesetzt ist, verlängert.<sup>166</sup> Verfahren wurden zur Aufzeichnung der Lidschlagrate und Aufzeigen der Beziehung zur Entwicklung des Trockenen Auges entwickelt.<sup>163</sup> Dieses kann als physiologisches Phänomen während der Ausführung von bestimmten Konzentrationsaufgaben, z.B. Arbeit an Videoterminals<sup>167</sup> oder Mikroskopen, auftreten oder es kann ein Merkmal einer extrapyramidalen Störung, z.B. Parkinson-Krankheit, sein (PD).

Die reduzierte Blinkrate bei Parkinson-Krankheit ist durch eine Reduktion des dopaminergen Neuronen-Pools der Substantia nigra bedingt und ist proportional zur Schwere der Krankheit.<sup>168</sup> Eine reduzierte Lidschlagrate wird von manchen Autoren als Grundlage des Trockenen Auges bei Parkinson-Krankheit angesehen.<sup>169</sup> Biousse et al. haben festgestellt, dass die Lidschlagrate und die Tränenfilm-Aufrisszeit (TFBUT) signifikant reduziert sind bei unbehandelten „early-onset“ Parkinson-Patienten mit signifikant erhöhter Frequenz der Symptome eines Trockenen Auges, während der Schirmer-Test und Bengalrosa-Färbungsmessungen bei Parkinson-Patienten sich nicht von denen der Kontrollen unterschieden.<sup>170</sup> Andere Autoren haben jedoch eine reduzierte Tränensekretion bei Parkinson-Krankheit<sup>171-173</sup> und Abnormalitäten der Tränenfilmstabilität, Fluorescein und Bengalrosa-Färbung, Tränenmeniskushöhe und Funktion der Meibomschen Drüse berichtet.<sup>173</sup>

Tamer et al. berichteten Symptome des Trockenen Auges bei 87,5 % der Parkinson-Patienten gegenüber 20,6 % der altersangepassten Kontrollen, wobei die durchschnittliche Gesamtanzahl abnormer Tests auf Trockenes Auge  $3,10 \pm 1,8$  bei Parkinson-Krankheit im Vergleich zu  $0,35 \pm 0,9$  bei den Kontrollen betrug ( $P < 0,001$ ). Jeder Test war signifikant abnormal bei Parkinson-Patienten gegenüber den Kontrollen und alle Tränentests (mit Ausnahme der Funktion der Meibom-Drüsen und Meniskushöhe) zeigten eine signifikante Korrelation mit einem Parkinson-Schwereindex. Die Gesamtanzahl der abnormalen Tests bei Parkinson-Patienten stand in einer inversen Beziehung zur Blinkrate.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse haben Tamer et al. mehrere Mechanismen postuliert, durch die Parkinson-Krankheit möglicherweise Trockenes Auge hervorruft.

- 1) Eine reduzierte Blinkrate und eingeschränkte Abgabe

von Meibom-Drüsenlipiden an den Tränenfilm kann den Verlust durch Verdunstung erhöhen. Sie weisen auch darauf hin, dass eine reduzierte Lidschlagrate die Clearance des lipidkontaminierten Muzins beeinträchtigen könnte.<sup>174</sup> 2) In Versuchen sind Androgene erforderlich für die normale Funktionsfähigkeit der Tränenrdrüsen und<sup>175,176</sup> der Meibom-Drüsen,<sup>177,178</sup> und es gibt klinische Anzeichen dafür, dass

Symptome des Trockenen Auges durch eine Blockade von Androgenrezeptoren gefördert werden.<sup>43</sup> Die Konzentrationen der zirkulierenden Androgene sind niedrig bei einem großen Anteil von Parkinson-Patienten<sup>179</sup> und es wurde darauf hingewiesen, dass das zu einer Dysfunktion der Tränenrdrüsen und Meibom-Drüsen beitragen kann. 3) Außerdem wurde eine verringerte Reflexrrenproduktion bei Parkinson-

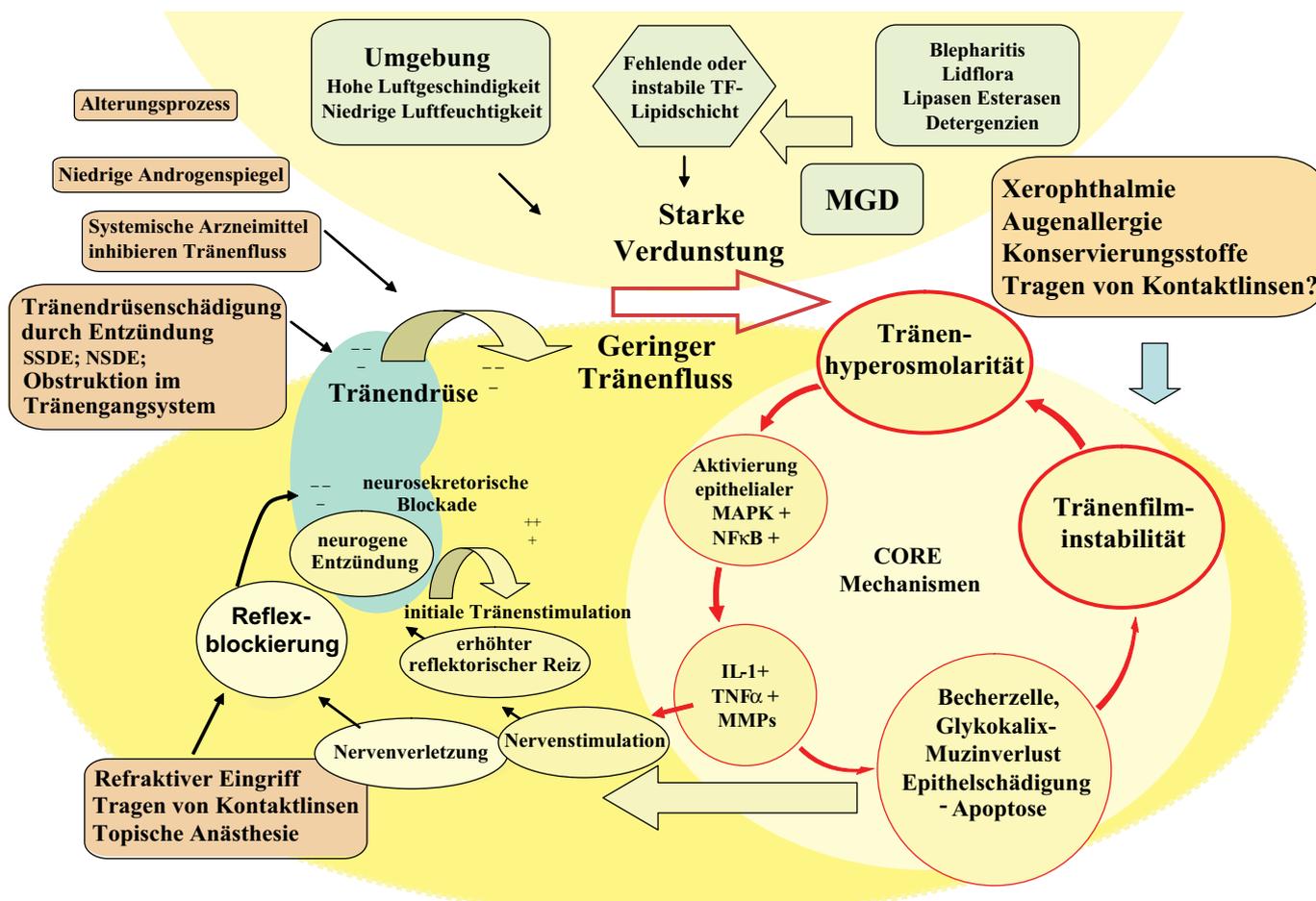


Abb. 2. Mechanismen des Trockenen Auges.

Die Kernmechanismen des Trockenen Auges werden durch Tränenhyperosmolarität und Tränenfilminstabilität gesteuert. Der Zyklus der Ereignisse ist rechts in der Abbildung aufgezeigt. Tränenhyperosmolarität verursacht Schäden des Oberflächenepithels durch Aktivierung einer Kette von Entzündungsereignissen an der Augenoberfläche und eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren in die Tränen. Die Epithelschäden umfassen Zelltod durch Apoptose, einen Verlust an Becherzellen und eine Störung der Muzinexpression, was zu einer Instabilität des Tränenfilms führt. Diese Instabilität verschlimmert die Hyperosmolarität der Augenoberfläche und stellt den Abschluss des Teufelskreises dar. Die Instabilität des Tränenfilms kann ohne vorheriges Auftreten einer Tränenhyperosmolarität durch mehrere Ätiologien eingeleitet werden, einschließlich Xerophthalmie, Augenallergie, Verwendung von topischen Konservierungsstoffen und Tragen von Kontaktlinsen.

Die Epithelverletzung, die durch das Trockene Auge verursacht wird, stimuliert die Hornhautnervenenden, was zu Symptomen von Beschwerden, vermehrtem Lidschlag und möglicherweise kompensatorischer Tränensekretion führt. Der Verlust der normalen Muzine an der Augenoberfläche trägt zu Symptomen bei, indem der Reibungswiderstand zwischen den Lidern und dem Augapfel vergrößert wird. Der hohe Reflexinput während dieses Zeitraums wurde als Grundlage einer neurogenen Entzündung innerhalb der Drüse nahe gelegt.

Die Hauptursachen von Tränenhyperosmolarität sind reduzierter Tränenflüssigkeitsfluss, der sich aus Tränenrdrüsenausfall und/oder erhöhter Evaporation aus dem Tränenfilm ergibt. Das wird durch den Pfeil in der Mitte oben in der Abbildung aufgezeigt. Ein erhöhter Verdunstungsverlust wird durch Umweltbedingungen mit geringer Luftfeuchtigkeit und hoher Luftströmung gefördert und kann klinisch verursacht werden, insbesondere durch Meibomsche Drüsendysfunktion (MGD), was zu einer instabilen Tränenfilm-Lipidschicht führt. Die Qualität des Lidöls wird modifiziert durch die Wirkung von Esterasen und Lipasen, die von den normalen Lidkommensalen, deren Anzahl bei Blepharitis erhöht ist, freigesetzt werden. Ein verminderter Tränenflüssigkeitsfluss ist durch die beeinträchtigte Abgabe der Tränenflüssigkeit in den Bindehautsack bedingt. Es ist unklar, ob dies ein Merkmal des normalen Alterungsprozesses ist, aber es kann durch bestimmte systemische Medikamente, wie z.B. Antihistamine und antimuskarinerge Wirkstoffe, induziert werden. Die häufigste Ursache ist ein inflammatorischer Tränenrdrüsen-schaden, der bei autoimmunen Störungen wie z.B. Sjögren-Syndrom und auch Nicht-Sjögren-Syndrom-assoziiertem trockenem Auge (NSSDE) beobachtet wird. Entzündung verursacht sowohl Gewebezersetzung als auch einen potenziell reversiblen neurosekretorischen Block. Ein Rezeptorblock kann ebenfalls durch zirkulierende Antikörper gegen den M3-Rezeptor verursacht werden. Entzündung wird durch geringe Gewebeandrogenkonzentrationen begünstigt.

Die Tränenabgabe kann durch die Narben einer vernarbenden Konjunktivitis behindert oder durch einen Verlust des sensorischen Reflexantriebs der Tränenrdrüse von der Augenoberfläche reduziert werden. Schließlich führt die chronische Augenoberflächenbeschädigung durch das Trockene Auge zu einer Herabsetzung der Hornhautempfindlichkeit und einer Reduktion der Reflexrrensekretion. Verschiedene Ätiologien können ein Trockenes Auge verursachen, das zumindest teilweise durch den Mechanismus eines reflex-sekretorischen Blocks wirkt, einschließlich: Refraktiver Eingriff (LASIK-bedingtes Trockenes Auge), Tragen von Kontaktlinsen und chronischer Missbrauch von topischen Anästhetika.

Einzelne Ätiologien verursachen oftmals ein Trockenes Auge durch mehrere in Wechselwirkung stehende Mechanismen. Weitere Details sind im Text enthalten.

Patienten einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems zugeschrieben, die das Vorliegen von Lewy-Körperchen in der Substantia nigra, sympathischen und peripheren parasymphatischen Ganglien reflektiert.<sup>180</sup> Magalhaes et al. haben den Nachweis eines Ausfalls des vegetativen Nervensystems bei ungefähr einem Drittel der Patienten mit Parkinson-Krankheit erbracht.

Schließlich ist es möglich, dass das Trockene Auge bei Parkinson-Krankheit mehrere Ursachen hat.

## **b. Intrinsische Ursachen**

### **1) Störungen der Augenoberfläche**

Erkrankungen der exponierten Augenoberfläche können zu einer unvollständigen Oberflächenanfeuchtung, frühen Aufriss des Tränenfilms, Tränenhyperosmolarität und Trockenes Auge führen. Ursachen umfassen Vitamin-A-Mangel und die Effekte von chronisch angewandten topischen Anästhetika und Konservierungsmitteln.

*Vitamin-A-Mangel:* Vitamin-A-Mangel kann Trockenes Auge (Xerophthalmie) durch zwei verschiedene Mechanismen verursachen. Vitamin A ist wichtig für die Entwicklung der Becherzellen in Schleimhäuten und die Expression des Glykokalix-Muzins.<sup>181,182</sup> Diese sind mangelhaft bei Xerophthalmie, was zu einem instabilen Tränenfilm führt, der durch einen frühzeitigen Tränenfilmaufriss gekennzeichnet ist. Vitamin-A-Mangel kann zu einer azinären Tränenrüsenschädigung führen und daher können manche Patienten mit Xerophthalmie ein Trockenes Auge aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel haben.<sup>183</sup>

*Topische Medikamente und Konservierungsmittel:* Viele Komponenten von Augentropfenrezepturen können eine toxische Reaktion der Augenoberfläche hervorrufen. Von diesen sind die häufigsten Ursachenfaktoren Konservierungsstoffe, wie zum Beispiel Benzalkoniumchlorid (**BAC**), die Schäden an den Oberflächen-Epithelzellen und Epithelkeratitis punctata verursachen, die die Oberflächenbenetzbarkeit beeinträchtigt. Die Verwendung von Tropfen mit Konservierungsmitteln ist eine wichtige Ursache von Anzeichen und Symptomen des Trockenen Auges bei Glaukompatienten und ist normalerweise reversibel, wenn auf Präparate ohne Konservierungsstoffe gewechselt wird.<sup>184</sup> Daher sollte die häufige Anwendung von künstlichen Tränen mit Konservierungsstoffen vermieden werden.

Topische Anästhetika verursachen Trocknen auf zwei Arten. Sie vermindern die Tränenrüsensekretion durch Reduktion des sensorischen Reflexes zur Tränenrüse und reduzieren auch die Blinkrate. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass eine Anästhesie dieser Tränenrüsensekretionsnervenenden dicht an der Oberfläche des oberen Fornix (die die palpebralen und akzessorischen Teile der Tränenrüse innervieren) ebenfalls durch topische Anästhetika blockiert werden könnte (Belmonte C: persönliche Kommunikation).

Die chronische Verwendung von topischen Anästhetika kann eine neurotrophe Keratitis verursachen, die zu Korneaperforation führt.<sup>185,186</sup>

### **2) Tragen von Kontaktlinsen**

Das Tragen von Kontaktlinsen ist in den entwickelten Ländern weit verbreitet. 35 Millionen Kontaktlinsenträger

wurden im Jahr 2000 in den USA aufgeführt.<sup>187</sup> Die Ursachen von Symptomen in Verbindung mit dem Tragen von Kontaktlinsen und Linsenunverträglichkeit sind daher von persönlicher und allgemeiner wirtschaftlicher Relevanz. Die primären Gründe für eine Kontaktlinsenunverträglichkeit sind Beschwerden und Trockenheit.<sup>188,189</sup> In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Fragebögen entwickelt, um die Symptome von Trockenem Auge bei Kontaktlinsenträgern zu identifizieren.<sup>45,190-192</sup> Die Verwendung dieser Fragebögen hat aufgezeigt, dass ungefähr 50 % der Kontaktlinsenträger Symptome eines Trockenen Auges berichten.<sup>191-194</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass Kontaktlinsenträger Symptome eines Trockenen Auges berichten, ist 12 mal höher als bei Emmetropen und fünf mal höher als bei Brillenträgern.<sup>195</sup>

In einer großen Querschnittsstudie von Kontaktlinsenträgern (91 % Hydrogel und 9 % gasdurchlässige Linsen) wurde festgestellt, dass mehrere Faktoren mit Trockenem Auge verbunden sind. Das wurde anhand des Contact Lens Dry Eye Questionnaire (**CLDEQ**/Fragebogen zu Trockenem Auge beim Tragen von Kontaktlinsen) festgestellt. Die Verdünnungszeit des Pre-Lens Tear Film (**PLTF**/Tränenfilm vor dem Tragen von Kontaktlinsen) wurde am stärksten mit dem Trockenem Auge assoziiert (Trockenes Auge:  $8,23 \pm 5,67$  Sekunden; Nicht-Trockenes Auge:  $11,03 \pm 8,63$  Sekunden. [ $P = 0,0006$ ]), gefolgt vom nominalen Kontaktlinsen-Wassergehalt und refraktiven Index.<sup>114</sup>

Die Lipidschichtdicke vor dem Tragen der Kontaktlinsen war bei Patienten mit Trockenem Auge geringer und korrelierte gut mit der PLTF-Verdünnungszeit. Zusammen mit unzureichender Linsenbenetzung könnte das eine Grundlage für einen höheren Verdunstungsverlust während der Kontaktlinsentragezeit sein und wurde potenziellen Veränderungen der Tränenfilm-Lipidzusammensetzung anstatt einem Verlust der Abgabe von Meibom-Drüsenlipiden zugeschrieben.

Bei Patienten, die Hydrogellinsen mit hohem Wassergehalt tragen, besteht eine größere Wahrscheinlichkeit, dass sie Trockenes Auge berichten. Das ist ein strittiger Punkt in der Literatur. In einer Studie der Effekte von fünf Hydrogellinsen auf die Tränenfilmphysiologie haben Thai et al. festgestellt, dass alle untersuchten weichen Kontaktlinsenmaterialien die Verdunstungsrate steigerten und die Tränenfilm-Verdünnungszeit verringerten.<sup>196</sup> Die Oberflächenbenetzungsfähigkeit der Kontaktlinsenmaterialien war die gleiche, unabhängig von den Spezialoberflächenbehandlungen der Linse. Efron et al. haben festgestellt, dass Patienten, die die Hydratation erhaltende Kontaktlinsen mit geringem Wassergehalt tragen, symptomfrei waren.<sup>197</sup> Jedoch haben andere Studien keine Korrelation zwischen Kontaktlinsen-Hydratation und Symptomen eines Trockenen Auges<sup>189</sup> und keine Beziehung zwischen Linsenhydratation und Tränenfilmverdünnungszeit und Symptomen eines Trockenen Auges<sup>198</sup> oder Wasserverlust durch Verdunstung berichtet.<sup>199</sup> Trockenes Auge wurde mit einer höheren Tränenosmolarität assoziiert, jedoch nicht in dem Bereich, der normalerweise mit Tränenhyperosmolarität bei Trockenem Auge verbunden wird. Die Autoren bemerkten, dass dieser geringere Wert möglicherweise durch die Reflextränenproduktion zum Zeitpunkt der Probenahme verursacht wurde.<sup>114</sup>

Es wurde festgestellt, dass Frauen häufiger Trockenes Auge berichten als Männer, wobei 40 % der Männer

und 62 % der Frauen als Trockenes Auge präsentierend klassifiziert wurden ( $P < 0,0001$ ).<sup>114</sup> Die Gründe hierfür wurden nicht untersucht, aber als potenziell beitragende Faktoren wurden Hormonschwankungen während des Menstrualzyklus oder nach der Menopause und die Verwendung von oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie in Betracht gezogen. Es wurde auch angemerkt, dass die Tendenz der Symptombereicherung bei Frauen im allgemeinen höher ist als bei Männern.<sup>200</sup> Manche Studien zeigen keine Wirkung von oralen Kontrazeptiva oder Hormonkonzentrationen auf ein Spektrum von Tränenparametern.<sup>201</sup>

Glasson et al.<sup>202</sup> haben gezeigt, dass die Unverträglichkeit gegenüber Hydrogellinsen bei normalen Personen mit einem kürzeren Blinkintervall, nicht-invasivem TFBUT und Phenolrot-Fadentestlänge und einer geringeren Tränenmeniskushöhe und -bereich korreliert. Das hat Vorhersagequalität bei Personen, die sich Kontaktlinsen anpassen lassen. Eine Formel zur Verknüpfung von Symptomen (mit dem McMonnies Fragebogen zu Trockenem Auge), nicht invasiver Tränenaufrisszeit (NITFBUT) und Tränenmeniskushöhe sagte Patienten mit potenzieller Unverträglichkeit mit einer Empfindlichkeit von 100 %, Spezifität von 57 % und Genauigkeit von 78 % voraus. Unverträglichkeit wurde auch mit einem Anstieg beeinträchtigter Lipidprodukte, Phospholipase A2 und Lipocalin in Tränenproben assoziiert.<sup>203</sup> Diese Studien legen nahe, dass die mit dem Zustand eines Trockenen Auges kompatiblen Merkmale eine Person für Kontaktlinsenunverträglichkeit prädisponieren können.

Die Schwankungen der Sehleistung mit weichen Kontaktlinsen können durch die Lichtstreuung bedingt sein, die durch Veränderungen der Hydratationsspiegel der Linse oder Veränderungen des Tränenfilms über die Linse hinweg produziert werden.<sup>204,205</sup> Verminderungen der Netzhautbildqualität wurden von der Modulationsübertragungsfunktion abgeleitet, die vom trocknenden Tränenfilm hervorgerufen wurde und mit dem Schack-Hartman Aberrometer beobachtet wurde.<sup>206</sup> Die Kontrastempfindlichkeit von Trägern weicher Kontaktlinsen ist signifikant reduziert in den mittleren bis hohen räumlichen Frequenzen, wenn der präkorneale Tränenfilm trocknet und Aufriss verursacht. Das könnte Beschwerden von intermittierender verschwommener Sicht bei manchen Kontaktlinsenträgern erklären und einen Stimulus für den Lidschlag bereitstellen.<sup>207</sup>

### 3) Erkrankung der Augenoberfläche

Es gibt Nachweise dafür, dass verschiedene Formen der chronischen Augenoberflächenerkrankung zu einer Destabilisierung des Tränenfilms führen und der Augenoberflächenerkrankung die Komponente eines Trockenen Auges hinzufügen. Die allergische Augenerkrankung stellt ein sorgfältig untersuchtes Beispiel dar.<sup>208</sup> Jede Form des Trockenen Auges, ganz gleich welcher Ursache, kann mindestens einen Verlust der Anzahl der Becherzellen verursachen, so dass ein Augenoberflächenelement hinzugefügt wird.<sup>209</sup>

### 4) Allergische Konjunktivitis

Die allergische Konjunktivitis äußert sich in mehreren Formen: saisonale allergische Konjunktivitis, vernale Keratokonjunktivitis und atopische Keratokonjunktivitis. Der allgemeine Mechanismus, der zur Erkrankung führt, ist, dass die Exposition gegenüber Antigen zur Degranulation

von IgE-präaktivierten (primed) Mastzellen führt, wobei Entzündungszytokine freigesetzt werden. Eine Th2-Response wird auf der Augenoberfläche aktiviert, zuerst im Bindehaut- und dann später im Hornhautepithel, was anschließend zu submukosalen Veränderungen führt. Es tritt eine Stimulierung der Becherzellensekretion und Verlust der Oberflächenmembranmucine auf.<sup>210</sup> Es erfolgt Oberflächenepithelzelltod, was das Bindehaut- und Hornhautepithel (Keratokonjunktivitis punctata) beeinträchtigt. Oberflächenschäden und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren führen zu allergischen Symptomen und zur Reflexstimulation der normalen Tränenrinne.

Die Oberflächenunregelmäßigkeiten auf der Hornhaut (Epithelkeratitis punctata und Schildulcus [epitheliale Makroerosion] und Konjunktiva können zu Instabilität des Tränenfilms und somit zu einer lokalen Austrocknungskomponente einer allergischen Augenkrankheit führen. Bei der chronischen Erkrankung kann eine Meibom-Drüsendysfunktion auftreten, die die Oberflächentrocknung durch Beeinträchtigung der Tränenfilmlipidschicht verschlimmern kann. Lidschwellung, z.B. beim Frühjahrskatarrh und atopischer Keratokonjunktivitis, kann die Lidapposition und Tränenfilmausbreitung beeinträchtigen und daher das Trockene Auge verschlimmern.

Augenallergie wurde als Risikofaktor für Trockenes Auge in der Beaver-Dam-Studie verzeichnet, obwohl die begleitende Verwendung von systemischen Medikamenten, wie z. B. Antihistaminen, als potenziell beitragender Faktor erkannt wurde.<sup>122</sup> Faktoren, die zum Zustand des trockenen Auges bei der allergischen Augenerkrankung führen, werden von Fujishima et al.<sup>211</sup>

### C. Verursachende Mechanismen des trockenen Auges

Aus der vorstehenden Besprechung wird ersichtlich, dass gewisse Kernmechanismen in den Mittelpunkt des Trockenen-Auge-Prozesses gerückt werden, die das Trockene Auge über Zeit auslösen, verstärken und potenziell seinen Charakter ändern. Diese sind *Tränenhyperosmolarität* und *Instabilität des Tränenfilms*. Dieser Abschnitt soll zeigen, wie die mehreren Unterkategorien des Trockenen Auges diese Kernmechanismen aktivieren und die Merkmale von verschiedenen Formen des Trockenen Auges aktivieren. Die Wechselwirkungen von verschiedenen Ätiologien mit diesen Kernmechanismen sind in Abb. 2 zusammengefasst.

Es sollte angemerkt werden, dass ein attraktives mechanistisches Schema für das Trockene Auge im Detail von Baudouin präsentiert wurde.<sup>212</sup> In diesem Konzept werden zwei Ebenen der Beteiligung identifiziert. Die erste Ebene umfasst die bekannten Risikofaktoren oder Ursachen des Trockenen Auges, die letztendlich zu einer Reihe von sekundären biologischen Kettenreaktionen führen, was zu einem Aufriss des Tränenfilms und der Augenoberfläche führt. Dieser bahnbrechende konzeptionelle Ansatz beschreibt die Beziehung von frühen ungleichen Ereignissen mit biologischen Reaktionen, die allen Formen des Trockenen Auges gemeinsam sind und von denen sich viele gegenseitig verstärken. Das führt zu einem Teufelskreis oder einer Schleife. Man glaubt, dass eine frühzeitige therapeutische Intervention diese Schleife unterbrechen kann. Das Schema

in Abb. 2, das aus der Diskussion unseres Unterausschusses entwickelt wurde, betont die biologischen Kernmechanismen, die in diesem Text beschrieben werden.

### 1. Tränenhyperosmolarität

Tränenhyperosmolarität wird als der zentrale Mechanismus angesehen, der eine Entzündung, Beschädigung und Symptome der Augenoberfläche und die Auslösung von kompensatorischen Ereignissen beim Trockenen Auge verursacht. Tränenhyperosmolarität entsteht als Ergebnis von Wasserverdunstung von der exponierten Augenoberfläche in Situationen eines geringen Tränenflüssigkeitsflusses oder als Ergebnis von übermäßiger Verdunstung oder einer Kombination dieser Ereignisse. Nichols et al. haben die breite Variation der Tränenfilm-Verdünnungsraten bei normalen Patienten nachgewiesen und es ist angemessen zu folgern, dass für eine gegebene Anfangsfilmstärke die Patienten mit den schnellsten Verdünnungsraten eine größere Tränenfilmosmolarität als die mit den langsamsten Raten vorweisen würden.<sup>114</sup> Schnelle Verdünnung kann hypothetisch als Risikofaktor für Tränenhyperosmolarität angenommen werden.

Da die Tränenflüssigkeit als leicht hypotonische Flüssigkeit abgesondert wird, wird immer erwartet, dass die Tränenosmolarität im Tränenfilm höher ist als in anderen Tränenkompartments. Es gibt auch Gründe für die Annahme, dass die Osmolarität im Tränenfilm selbst höher ist als in den benachbarten Menisken. Ein Grund dafür ist, dass das Verhältnis von Fläche zu Volumen (was die relative konzentrierende Wirkung der Verdunstung bestimmt) höher im Film ist als in den Menisken.<sup>213</sup>

Hyperosmolarität stimuliert eine Kette von Entzündungsereignissen in den epithelialen Oberflächenzellen, an denen MAP-Kinasen und NFκB-Signalbahnen<sup>56</sup> und die Erzeugung von Entzündungszytokinen beteiligt sind (IL-1α; -1β; TNF-α) und MMPs (MMP9),<sup>58</sup> die aus Entzündungszellen an der Augenoberfläche entstehen oder diese aktivieren.<sup>214</sup> Diese Konzepte werden durch Studien über Austrocknungsbelastung im Versuchsmodell untermauert,<sup>215</sup> welche die Evolution der Freisetzung von Entzündungszytokinen und MMP-Aktivierung nachgewiesen haben.<sup>57</sup> Es gibt Beweise dafür, dass diese Entzündungsereignisse zum Apoptosetod der Oberflächenepithelzellen, einschließlich Becherzellen, führen,<sup>216</sup> daher kann man annehmen, dass Becherzellverlust direkt mit den Effekten einer chronischen Entzündung in Beziehung steht.<sup>217,218</sup> Becherzellverlust ist ein Merkmal einer jeden Form des Trockenen Auges und damit vereinbar ist der Nachweis von reduzierten Konzentrationen des Gelmuzins MUC5AC im Trockenen Auge.<sup>219,220</sup> Mit der Evolution des Trockenen Auges werden andere Faktoren wahrscheinlich diese auslösenden Entzündungsereignisse verstärken und der Beitrag von direktem autoimmunem Targeting der Augenoberfläche kann nicht ausgeschlossen werden.

In den ersten Phasen des Trockenen Auges wird in Erwägung gezogen, dass Schäden der Augenoberfläche, die von osmotischen, inflammatorischen oder mechanischen Belastungen (Verlust der Oberflächenlubrikation) verursacht werden, in Reflexstimulation der Tränendrüse resultieren. Man glaubt, dass Trigeminus-Reflexaktivität für eine

gesteigerte Blinkrate und eine kompensatorische Reaktion, vermehrte Tränensekretion, verantwortlich ist. Im Fall einer Tränendrüsensuffizienz (SSDE oder NSSDE) ist die Reflexsekretionsreaktion nicht ausreichend, um die Tränenfilmhyperosmolarität vollständig auszugleichen, und im Dauerzustand ist diese Form des Trockenen Auges durch einen Hyperosmolaritätszustand mit geringem Tränenvolumen und -fluss charakterisiert. Im evaporativen Trockenen Auge (z.B. durch MGD verursacht) kann hypothetisch angenommen werden, dass, da die Tränendrüse anfänglich in dieser Situation gesund ist, der Tränensekretionsausgleich zunächst in der Lage ist, die Tränenfilmhyperosmolarität zu kompensieren. Letztendlich würde erwartet werden, dass das Trockene Auge im Dauerzustand eine Bedingung von Hyperosmolarität mit einem Tränenvolumen und -fluss über der normalen Rate sein würde. Diese Möglichkeit eines Trockenen Auges hohen Volumens wird unterstützt durch die vermehrte Tränensekretion (auf der Grundlage des Schirmer-I-Tests) bei Patienten mit MGD im Vergleich zu normalen Personen,<sup>221</sup> obwohl diese Nachweise noch durch Studien mit höher entwickelten Tests des Tränenflusses untermauert werden müssen. In der Studie von Shimazaki et al. trat trotz des vermehrten Tränenflusses, insbesondere in der Drüsen-Dropout-Gruppe, ein kürzeres TFBUT und ein größeres Maß an Farbstofffärbung bei denen mit MGD als denen ohne MGD auf.

Die übermäßige Reflexstimulierung der Tränendrüse im Versuch kann eine *neurogene Entzündungszytokinreaktion* innerhalb der Drüse hervorrufen, was zur Sequenz der glandulären Autoantigenexpression, T-Zellen-Targeting und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren in die Tränen führt.<sup>20,222</sup> Es wurde auch in Erwägung gezogen, einen Zustand der „Tränendrüsenschöpfung“ aufgrund einer übermäßigen Reflexstimulierung der Tränendrüse zu induzieren.<sup>223,224</sup> Aber für diese provokativen Hypothesen steht die experimentelle Untermauerung noch aus.

Das Wissen ist nicht ausreichend in Bezug auf den natürlichen Verlauf der verschiedenen Formen des Trockenen Auges in Bezug auf die Augenoberflächenempfindlichkeit. Die meisten Berichte,<sup>144,225,226</sup> jedoch nicht alle,<sup>119</sup> weisen darauf hin, dass die Hornhautempfindlichkeit beim chronischen Trockenen Auge beeinträchtigt ist, was nahelegt, dass sich an einen ersten Zeitraum vermehrter sensorischer Reflexaktivität eine chronische Periode mit reduziertem sensorischem Input anschließt. Das ist wahrscheinlich das Ergebnis der Langzeiteffekte von Entzündungsmediatoren auf Sinnesnervenenden, die die Augenoberfläche versorgen, und es gibt Beweise für morphologische Veränderungen im subbasalen Nervenplexus.<sup>227</sup> In dieser Phase des Trockenen Auges wird der reflex-sensorische Antrieb zur Tränensekretion reduziert, was jeglichen kompensatorischen Antrieb zur Tränensekretion, der für die frühere Phase der Erkrankung postuliert wird, umgekehrt. Das würde erwartungsgemäß zur Reduktion der Tränendrüsensekretionsreaktion auftreten, unabhängig von der Ätiologie des Trockenen Auges, und würde daher sowohl ADDE als auch EDE verschlimmern, und zwar durch Verstärkung des Zustands mit geringem Volumen bei ADDE und durch Umwandlung eines Zustands mit potenziell hohem Volumen bei MDG-basierter EDE in einen Zustand mit normalem oder geringem Volumen aufgrund

**Tabelle 5.** System zur Abstufung des Trockenen Auges nach Schweregrad

Schweregrad von Trockenem Auge	1	2	3	4*
Beschwerden, Schwere und Häufigkeit	Leicht und/oder episodisch; tritt unter Umweltbelastung auf	Mäßig episodisch oder chronisch, Belastung oder keine Belastung	Schwer häufig oder ständig ohne Belastung	Schwer und/oder behindernd und ständig
Visuelle Symptome	Keine oder episodische leichte Ermüdung	Lästig und/oder episodisch mit Aktivitätseinschränkung	Lästig, chronisch und/oder ständig, Aktivitätseinschränkung	Ständig und/oder möglicherweise behindernd
Bindehautinjektion	Keine bis leicht	Keine bis leicht	+/-	+ / ++
Bindehaut-Färbung	Keine bis leicht	Variabel	Mäßig bis ausgeprägt	Ausgeprägt
Hornhautfärbung (Schwere/Ort)	Keine bis leicht	Variabel	Ausgeprägt zentral	Schwere punktförmige Erosionen
Hornhaut-/Tränenanzeichen	Keine bis leicht	Leichte Partikel, ↓ Meniskus	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel	Fädchenkeratitis, Schleimverklumpung, ↑ Tränenpartikel, Ulzeration
Lid/Meibom-Drüsen	MGD variabel präsent	MGD variabel präsent	Häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblepharon
TFBUT (Sek.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	Sofort
Schirmer-Score (mm/5 Min.)	Variabel	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\*Muss Anzeichen UND Symptome haben. TFBUT: Fluorescein-Tränenaufrisszeit. MGD: Dysfunktion der Meibomschen Drüsen

Nachdruck mit Erlaubnis von Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

eines zusätzlichen Tränenmangels. Man könnte erwarten, dass der sensorische Drang zum Blinkelreflex auf ähnliche Weise betroffen ist, obwohl es keine Beweise für diesen Effekt gibt und dieser Bereich noch weitere Untersuchung erfordert.

Der vorstehende Vorschlag kann vielleicht erklären, warum es manchmal schwierig ist, eine klare klinische Trennung zwischen ADDE und EDE auf der Grundlage von stichhaltigen Tests zu untermauern. Während also Studien vorliegen, die wie erwartet aufzeigen, dass die Tränenverdunstungsrate bei MGD erhöht ist,<sup>62,63,82,83,221,228</sup> oder wo eine unvollständige oder fehlende Tränenfilmlipidschicht<sup>229</sup> in manchen Gruppen von MGD vorliegt, kann die Verdunstungsrate normal sein.<sup>221</sup> In ähnlicher Weise wurde von manchen Autoren bei ADDE eine gesteigerte Verdunstungsrate berichtet,<sup>59-63</sup> andere wiederum haben eine verringerte Rate berichtet.<sup>59</sup> Um es noch einmal zu wiederholen, während eine Verminderung des Tränenflusses das Kennzeichen von ADDE ist,<sup>63,83,124</sup> wurde ein verminderter Fluss ebenfalls bei MGD berichtet.<sup>63,83</sup>

Diese Ergebnisse scheinen widersprüchlich zu sein, aber es ist möglich, dass sie einfach unsere Unkenntnis des natürlichen Ablaufs der primären Erkrankungen herausstreichen. Es gibt z.B. Beweise dafür, dass die Ausbreitung der Tränenfilm-Lipidschicht bei schwerer ADDE verzögert ist, was dem Effekt der verdünnten Flüssigkeitsphase des Tränenfilms zugeschrieben wurde. Umgekehrt ist es auch vorstellbar, wie bereits oben angemerkt, dass ein Verlust der Hornhautempfindlichkeit bei EDE den Reflexdrang zu Tränensekretion reduziert und daher zu einer kombinierten Form des Trockenen Auges führt. Diese postulierten Wechselwirkungen, die im Laufe der Zeit auftreten, können die Überschneidung der Ergebnisse bei diesen beiden

Störungen erklären und dem allgemeinen Konzept eines Teufelskreises angepasst sein, in dem Einflüsse eines großen Variationsspektrums kombiniert auftreten, um ein Trockenes Auge mit einem komplexen Profil zu verursachen.

## 2. Tränenfilminstabilität

Bei manchen Formen des Trockenen Auges kann eine Instabilität des Tränenfilms das auslösende Ereignis sein, das nicht mit einer vorherigen Tränenhyperosmolarität in Verbindung steht.

1) Während eine klare Tränenfilminstabilität in Form eines frühzeitigen Tränenaufrisses ohne Weiteres als Komponente des Trockenen Auges akzeptiert werden kann, können subtilere Grade einer Tränenfilminstabilität auch eine Prädisposition für Komplikationen des Trockenen Auges als Reaktion auf die Belastung der Augenoberfläche schaffen. Goto et al. haben dementsprechend berichtet, dass in einer Gruppe von Patienten, die einer LASIK-Operation unterzogen wurden und die keine Merkmale eines Trockenen Auges anhand von Standardtests aufwiesen, diejenigen, die eine Tränenfilminstabilität mit dem Tränenfilm-Analysesystem (TMS) zeigten, eine größere Verringerung der Tränenfilminstabilität und schwerere Symptome und Anzeichen von Trockenem Auge, einschließlich Keratitis punctata, nach der Operation aufwiesen.<sup>10</sup>

2) Wo die TFBUT (Tränenfilmaufrisszeit) geringer ist als das Blinkelintervall, wird vorausgesetzt, dass der Tränenfilmaufriss bei dieser Person normalerweise im Wachzustand auftritt. (Dieser Zustand wird durch den Augenschutzindex (Ocular Protection Index) ausgedrückt, welcher das Verhältnis der TFBUT, dividiert durch das Lidschlagintervall, ist.<sup>230</sup> (Siehe relevante Vorlagen-Webite [[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)]). Wenn

dieser Wert geringer als 1 ist, tritt der Tränenfilmaufriss im Wachzustand mit offenen Augen auf. Wenn die TFBUT größer ist als das Lidschlagintervall, jedoch unter 10 Sekunden beträgt, dann wird dieser TFBUT-Wert derzeit immer noch als Index der Tränenfilminstabilität angesehen. Wenn die Tränenfilminstabilität einen Tränenfilmaufriss darstellt, der innerhalb des Blinzelintervalls auftritt, wird angenommen, dass sie zu lokaler Austrocknung und Hyperosmolarität der exponierten Oberfläche, Oberflächenepithelschäden und einer Störung der Glykokalyx und Becherzellmuzinen führt. Letztere verschlimmern folglich die Instabilität des Tränenfilms als Teil eines Teufelskreises von Ereignissen.

Zwei Beispiele dieser klinischen Sequenz, wo die Tränenfilminstabilität durch eine Störung der Augenoberflächenmuzine bedingt ist, sind Xerophthalmie<sup>231</sup> und allergische Augenerkrankungen.<sup>211</sup> Der anfängliche Verlust der Tränenstabilität bei Vitamin-A-Mangel ergibt sich aus der reduzierten Expression von Muzinen an der Augenoberfläche und einem Verlust von Becherzellen.<sup>183,232</sup> Bei saisonaler allergischer Konjunktivitis oder vernaler Keratokonjunktivitis ist eine Störung der Muzinexpression an der Oberfläche des Auges anfänglich durch einen IgE-vermittelte Typ-I-Hypersensitivitätsmechanismus, der zur Freisetzung der Entzündungsmediatoren als Reaktion einer Allergenherausforderung führt, bedingt.

Andere Beispiele umfassen die Wirkungen von topischen Wirkstoffen, insbesondere Konservierungsstoffe wie BAC, die die Expression von Entzündungszellmarkern an der Augenoberfläche anregen, was Epithelzellschäden, Zelltod durch Apoptose und eine Verringerung der Becherzelldichte verursacht.<sup>233</sup> Diese Ereignisse werden sowohl durch klinische als auch experimentelle Beweise gestützt.<sup>234-238</sup> In einer Studie von Patienten, die mindestens ein Jahr wegen Glaukom behandelt wurden, wurde mittels Flusszytometrie eine größere Expression von Entzündungsmarkern (HLA-DR und ICAM-1) bei denen, die konservierte Tropfen (BAC) erhielten, im Vergleich zu normalen Personen oder denen, die nicht konservierte Tropfen erhielten, nachgewiesen. Die Verwendung eines Konservierungsmittels wurde mit einer geringeren Expression von MUC5AC assoziiert und die geringsten MUC5AC-Konzentrationen wurden mit den höchsten ICAM-1 und HLA-DR-Konzentrationen assoziiert.<sup>239</sup> Diese negative Korrelation legte Entzündung als mögliche Grundlage für die reduzierte Muzinexpression nahe, zusätzlich zu einem direkten Effekt von BAC auf Becherzellen selbst.

Pisella et al., die in einer unmaskierten Studie von 4107 Glaukompatienten die mögliche Beziehung zwischen diesen Ergebnissen und Trockenem Auge untersuchten, stellten fest, dass die Frequenz der Augenoberflächenschäden doppelt so hoch war bei den Patienten, die konservierte Tropfen erhielten, als denen, die nicht konservierte Tropfen erhielten, und die Frequenz der Anzeichen und Symptome war dosisbezogen.<sup>184</sup>

Das Tragen von Kontaktlinsen kann ebenfalls einen Zugang zum Mechanismus des Trockenem Auges darstellen, d.h. einen zusätzlichen Weg zu verminderter Hornhautsensitivität. Das Tragen von Kontaktlinsen wurde über eine beträchtliche Zeitspanne als Ursache von Veränderungen an den Augenoberflächenepithelien angesehen. Knop und Brewitt haben Oberflächenepithel-Metaplasie und eine

reduzierte Becherzellichte beim Tragen von Hydrogellinsen aufgezeigt.<sup>240,241</sup> Andere Studien haben einen Anstieg der Becherzellichte aufgezeigt, die sich über einen Zeitraum von 6 Monaten bei Patienten, die Poylmacon-, Galyfilcon- und Silikonhydrogellinsen tragen, entwickelte.<sup>242,243</sup> In einer weiteren Studie wurde keine Veränderung der Becherzellichte nach 6-monatigem Tragen einer Eintages-Kontaktlinse mit einem 2-wöchentlichen Trageplan festgestellt und weitere Studien legen nahe, dass die Becherzellreaktionen je nach harten oder weichen Kontaktlinsen unterschiedlich ausfallen können.<sup>244</sup>

Eine kürzlich durchgeführte Studie, in der Impressionszytologie mit Flusszytologie kombiniert wurde, zeigte eine Steigerung der Entzündungsmarker (HLA-DR and ICAM-1) an der Augenoberfläche und einen nicht signifikanten Trend zu einer Verminderung der Expression von Muzinmarkern (MUC5AC) bei Patienten, die in der Vergangenheit chronisch Kontaktlinsen getragen haben, auf.<sup>245</sup> Eine spätere Studie ergab keinen Unterschied zwischen Trägern von Kontaktlinsen und Nicht-Kontaktlinsenträgern in Bezug auf die Muzinexpression (MUC5AC und das Kohlenhydratepitop H185, ein Marker für MUC 16) bei Tränen oder Impressionszytologieproben.<sup>182</sup> Zusammengefasst scheint das Tragen von Kontaktlinsen proinflammatorische Marker zu aktivieren und die Augenoberflächenepithelien zu einem variablen Grad zu stimulieren. Es ist noch nicht möglich zu sagen, ob diese Veränderungen allein bei Personen eine Prädisposition eines Auftretens von Trockenem Auge beim Tragen von Kontaktlinsen schaffen.

#### D. Die Grundlage für Symptome des Trockenem Auges

Die Grundlage für Symptome beim Trockenem Auge ist nicht wirklich bekannt, kann aber auf der Basis von Ätiologien, Mechanismen und Reaktionen des Trockenem Auges auf Therapie vermutet werden.<sup>246</sup> Das Auftreten von Symptomen impliziert die Aktivierung der die Nozizeption dienenden sensorischen Nerven an der Augenoberfläche.<sup>247,248</sup> Kandidaten umfassen Tränen- und Augenoberflächenhyperosmolarität-einschließlich Tränenfilmaufriss zwischen Lidschlägen, Scherbelastung zwischen den Lidern und dem Augapfel in Reaktion auf reduziertes Tränenvolumen und/oder die reduzierte Expression von Muzinen an der Augenoberfläche, die Präsenz von Entzündungsvermittlern an der Augenoberfläche und schließlich Hypersensitivität der nozizeptiven sensorischen Nerven.

#### E. Klassifikation des Trockenem Auges auf der Grundlage des Schweregrades

Der Unterausschuss zog in Betracht, dass die Annahme einer Klassifikation der Erkrankung nach der Schwere von beträchtlichem klinischen Nutzen war. Das Grundschema des Delphi Panel Report wurde übernommen und modifiziert, um die dritte Komponente der Empfehlung zu produzieren (Tabelle 5).

#### LITERATUR

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995;21:221-32
2. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
3. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal

- sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71
4. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;1:244
  5. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8
  6. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43
  7. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
  8. Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25
  9. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6
  10. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12
  11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68
  12. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36
  13. Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73
  14. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
  15. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
  16. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
  17. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
  18. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
  19. Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
  20. Stern ME, Gao J, Siemarko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6
  21. (No authors listed). Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193
  22. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
  23. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8
  24. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5
  25. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:587-93
  26. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
  27. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
  28. Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9
  29. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
  30. Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Spec* 1966;21:304-6
  31. Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7
  32. Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70
  33. Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
  34. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50
  35. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
  36. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37, 209-12
  37. Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994
  38. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org)
  39. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82
  40. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
  41. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
  42. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
  43. Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
  44. Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6
  45. (No authors listed). Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
  46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
  47. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
  48. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
  49. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34
  50. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
  51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 286-92
  52. Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;876:74-7
  53. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals *N Engl J Med* 1993;328:584
  54. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
  55. Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93: 81-3
  56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
  57. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
  58. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35
  59. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
  60. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8
  61. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9
  62. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
  63. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9
  64. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
  65. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron A J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
  66. 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
  67. Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1201-4
  68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
  69. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8
  70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the

- development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8
71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23]
  72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95
  73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73
  74. 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;61:554-8
  75. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7
  76. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585
  77. Witk A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6
  78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, „facts and fancy.“ *Autoimmunity* 1989;5:17-24
  79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9
  80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:328-34
  81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504
  82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
  83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
  84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:411-5.
  85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8
  86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33
  87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9
  88. Norm MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the pre-corneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74
  89. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80
  - 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
  90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9
  91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea*. 2004; 23:632-4
  92. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21
  93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome—shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9
  94. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21
  95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37
  96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70
  97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98
  98. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10
  99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30
  100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft- versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
  101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
  102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
  103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
  103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9
  104. Seifert P, Stuppi S, Spitznas M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16: 298-302
  105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84
  106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 95-100
  107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7
  108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6: 373-8
  109. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76
  110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquardt R (eds). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31
  111. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
  112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinases and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):65-70
  113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7
  114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
  115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
  116. Albiez JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
  117. Albiez JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
  118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405
  119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 109-15
  120. Seifert U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9
  121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
  122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73
  123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
  124. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21
  125. Cavanagh HD, Colley AM. *The molecular basis of neurotrophic keratitis. Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34
  126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8
  127. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. [Neurotrophic keratopathy—studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74
  128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80
  129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95
  130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9
  131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
  132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol*

- 1972;87: 74-84
133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159: 1359-63
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;107-26
135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;2:149-64
136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78 347-60
137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4
138. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85
139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:566-70
140. Brooks BP, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7
141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30
142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90
143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411
144. 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
145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72
146. McCulley JP: Meibomitis, in Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al (eds). *The cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp125-37
147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6
148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500
149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5
150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432
152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640
153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4
154. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45
155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32
156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10: 277-85
158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9
159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 2272-80
160. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated Staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6
161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol Clin* 1983;61:108-16
163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precocular tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9
165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68:249-52
166. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):121-5
167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:PL229-34
169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8
170. Biouesse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80
171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40: 43-67
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24
177. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-22
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9
187. McMahan TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6
190. (No authors cited). Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
191. 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
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75
193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90

198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8
201. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalm Physiol Opt* 2001;21:9-6
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wavefront guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79: 81-8
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7
212. Baudouin C. [The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach.] *J Fr Ophthalmol* 2007;30:239-46
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtB):1087-95
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2: S211-20
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC-55AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
220. Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9
226. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
230. 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
231. Sommer A: Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford, Oxford University Press, 1982
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al, in Van Bijsterveld OP, Lemp MA, Spinelli D (eds). The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991:89-91
234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:340-7
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
244. Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition. London, Elsevier Science, 2005
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25