TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Kurzfassung







TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Kurzfassung

Jason J. Nichols,¹ Mark D. P. Willcox,² Anthony J. Bron,³ Carlos Belmonte,⁴ Joseph B. Ciolino,⁵ Jennifer P. Craig,⁶ Murat Dogru,7 Gary N. Foulks,⁶ Lyndon Jones,⁶ J. Daniel Nelson,⁶ Kelly K. Nichols,¹ Christine Purslow,ⁿ Debra A. Schaumberg,¹² Fiona Stapleton,² David A. Sullivan,¹³ und die Mitglieder des TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort

¹The Ocular Surface Institute, University of Houston College of Optometry, Houston, Texas ²School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia ³University of Oxford Nuffield Lab of Ophthalmology, Oxford, United Kingdom ⁴Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernandez-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Alicante and Fundació n de Investigación Oftalmologica, Instituto Fernandez-Vega, Oviedo, Spain ⁵Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts 6'University of Auckland, Department of Ophthalmology, Auckland, New Zealand ¹Tokyo Dental College Ichikawa Hospital, Tokyo, Japan 8'University of Louisville, Department of Ophthalmology & Visual Science, Kentucky Lions Eye Center, Louisville, Kentucky °Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Canada ¹ºHealth Partners Medical Group, Minneapolis, Minnesota ¹¹Plymouth University, Peninsula Allied Health Centre, Plymouth, United Kingdom ¹²Moran Center for Translational Medicine, John A. Moran Eye Center, Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah ¹³Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Korrespondierender Autor: Jason J. Nichols, The Ocular Surface Institute, University of Houston College of Optometry, 505 J. Davis Armistead Building, 4901 Calhoun Road, Houston, TX 77204; USA jnichols@optometry.uh.edu. Siehe auch Tabellen in der Einführung für Mitglieder des TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort. **Eingereicht**: 6. September 2013 Akzeptiert: 6. September 2013

Referenz: Nichols JJ, Willcox MDP, Bron AJ, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort:

Executive Summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:TFOS7-TFOS13. DOI:10.1167/iovs.13-13212

Schlagwörter: Kontaktlinsen, trockenes Auge, Diskomfort, Trockenheit, Abbruch

iskomfort beim Tragen von Kontaktlinsen (Contact lens discomfort, CLD) ist ein häufig auftretendes Problem. Die meisten Schätzungen gehen davon aus, dass bis zur Hälfte der Kontaktlinsenträger zu irgendeinem Zeitpunkt in irgendeiner Form an diesem Problem leidet. Weltweit sind Millionen von Kontaktlinsenträgern betroffen. Innerhalb der wissenschaftlichen und klinischen Community gibt es kaum Konsens und Standardisierungen in Bezug auf die Charakterisierung dieses Zustands, unter anderem hinsichtlich der Definition, Klassifizierung, Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnose, Management, des Einflusses von Materialien, Designs und Pflege von Kontaktlinsen und des geeigneten Designs von klinischen Studien.

Die gemeinnützige Organisation "Tear Film & Ocular Surface Society" (TFOS) organisierte bereits zwei internationale Konsensworkshops: Den "Dry Eye WorkShop" (DEWS, Workshop zu Augentrokkenheit), veröffentlicht unter http://www.tearfilm.org/tearfilm-reports-dews-report.php) und den "Meibomian Gland Dysfunction Workshop" (MGD, Workshop zur Dysfunktion der Meibom-Drüsen), veröffentlicht unter http://www.tearfilm.org/tearfilm-reports-mgdreport.php). Dann begann die TFOS im Januar 2012 den Prozess zur Durchführung eines ähnlichen Workshops – bis zum Abschluss dieses Prozesses vergingen ungefähr 18 Monate und es waren 79 Experten auf diesem Gebiet

beteiligt. Diese Experten nahmen an einem oder mehreren thematischen Unterausschüssen teil und es wurde Ihnen die Aufgabe zugeteilt, CLD mithilfe eines evidenzbasierten Ansatzes zu untersuchen. Es wurden acht thematische Unterausschüsse gebildet, die jeweils einen Bericht zum zugeteilten Thema erstellten. Die Berichte wurden allen Workshopteilnehmern präsentiert und konnten von allen Teilnehmern überprüft und ergänzt werden.

Der gesamte Workshop wird in dieser Ausgabe des IOVS in englischer Sprache veröffentlicht und wird später in zahlreiche weitere Sprachen übersetzt. Es ist geplant, die kompletten Informationen im Internet zu veröffentlichen und kostenfrei zugänglich zu machen. Dieser Artikel dient als Kurzzusammenfassung der acht Berichte der Unterausschüsse. Alle darin enthaltenden Informationen entstammen den Originalberichten.

Definition und Klassifizierung von CLD

Zwar sind alle im Bereich Kontaktlinsen tätigen Experten mit CLD vertraut, für die Beschreibung dieses Problems werden jedoch unterschiedliche Ausdrücke und Formulierungen verwendet. Die Kontaktlinsenträger stellen sich typischerweise mit Syptomen von okulärem okulärem Diskomfort vor (z. B. Trockenheit, Reizung, Diskomfort, Ermüdung, usw.). Häufig verstärken sich diese Symptome im

Laufe des Tages, solange der Kontaktlinsenträger die Linsen trägt. Darüber hinaus gab es bislang jedoch noch keinen allgemeinen Konsens über eine Standarddefinition zur Bedeutung dieses Problems. Bislang existiert folgende Definition von "CLD": Diskomfort beim Tragen von Kontaktlinsen äußert sich als ein Zustand im Zusammenhang mit dem Kontaktlinsentragen, der mit episodischen oder dauerhaften unangenehmen okulären Empfindungen einhergeht und der mit oder ohne Sehbeeinträchtigungen verlaufen kann. Grund hierfür ist eine verminderte Kompatibilität zwischen der Kontaktlinse und der okulären Umgebung, was zu einer kürzeren Tragezeit und einem Abbruch des Kontaktlinsentragens führen kann.

Die Teilnehmer des CLD-Workshops charakterisierten jeden der in der Definition verwendeten Ausdrücke und bezogen bei der Entwicklung der endgültigen Definition auch viele weitere Konzepte mit ein. Die Argumentation für die in die Definition einbezogene spezifische Terminologie und weitere Fachbegriffe in diesem Zusammenhang werden in diesem Bericht der Arbeitsgruppe detailliert beschrieben. Es sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass im CLD-Workshop anerkannt wurde, dass CLD beim Kontaktlinsentragen auftritt und der Zustand durch das Abnehmen der Kontaktlinse gelindert wird (insbesondere die unangenehmen okulären Empfindungen). CLD ist jedoch ein Zustand, der nach der anfänglichen "Gewöhnungsphase" auftritt,

die ein neuer Kontaktlinsenträger durchläuft, wenn er sich erstmals an das Tragen von Kontaktlinsen gewöhnt. Die unangenehmen okulären Empfindungen können mit oder ohne körperliche Anzeichen auftreten. CLD sollte künftig als der oben beschriebene Zustand anerkannt werden und die Begriffe "Kontaktlinsen-Augentrockenheit" oder "kontaktlinsenbedingte Augentrockenheit" sollten bei Gesprächen über Diskomfort beim Tragen von Kontaktlinsen nicht mehr verwendet werden. Diese Begriffe sollten nur für jemanden verwendet werden, der bereits früher an trockenen Augen litt, und dessen Augentrockenheit durch das Tragen von Kontaktlinsen verstärkt wird oder auch nicht. Ein "Drop-out" beim Tragen von Kontaktlinsen bezieht sich auf eine längere Unterbrechung des Kontaktlinsentragens.

Die Klassifizierung von CLD stellte eine Herausforderung dar, da die Kategorisierung einer Erkrankung nur auf Grundlage von Kenntnissen zur Ätiologie vorgenommen werden kann. Zudem lag unserem Wissen nach bislang kein Klassifizierungsschema vor. In den Berichten der anderen Unterausschüsse wurde zudem festgestellt, dass die ätiologischen Faktoren bei CLD bislang kaum verstanden sind. Im CLD-Workshop war man der Ansicht, dass zwei Hauptfaktoren bei CLD eine Rolle spielen: Die Kontaktlinse und die Umgebung (Abb. 1). Beim Faktor Kontaktlinse erfolgte eine weitere Aufteilung in vier Unterkategorien: Material, Design, Sitz & Trageverhalten und Linsenpflege. Der Faktor Umwelt wurde noch weiter in vier Unterkategorien aufgeteilt: inhärente Träger-bezogene Faktoren und modifizierbare Träger-bezogene Faktoren, okuläre Umgebung und externe Umgebung. Einzelheiten dieser Unterkategorien finden sich in den Berichten zur Definition und Klassifizierung. Letztendlich gibt es auch kaum eine einheitliche Meinung über die Progression von CLD im zeitlichen Verlauf, da diese im Zusammenhang mit dem "Drop-out" des Linsentragens (oder der endgültigen Aufgabe des Linsentragens) steht. In Abbildung 1 sind die Progessionsarten folgendermaßen dargestellt: Die Progression im zeitlichen Verlauf beginnt damit, dass Patienten Probleme bekommen, sie daraufhin versuchen, Gegenmaßnahmen zu ergreifen (z. B. durch Verringerung der Tragezeit) und letztendlich mit dem Tragen von Kontaktlinsen aufhören.

Epidemiologie von CLD

Bei der epidemiologischen Bewertung von CLD gibt es zahlreiche Herausforderungen, nicht zuletzt auch die exakte Bestimmung der Häufigkeit dieses Problems. Seit der ersten Publikation aus dem Jahr 1960, in der ein Zusammenhang zwischen der Hygiene der Kontaktlinsenpflege und dem Tragekomfort gezogen wurde, bleibt das Problem CLD ein Hauptgrund dafür, mit dem Kontaktlinsentragen aufzuhören. Man schätzt, dass es weltweit derzeit mehr als 140 Millionen Kontaktlinsenträger gibt. Viel schwieriger ist es, einzuschätzen, wie viele Menschen früher Kontaktlinsen getragen haben und das Tragen der Linsen infolge von CLD aufgegeben haben. In Studien wird darüber berichtet,

dass es bei zwischen 12 % und 51 % der Kontaktlinsenträger zu einem "Drop-out" beim Kontaktlinsentragen kommt. CLD ist dabei der Hauptgrund für das Aufgeben.

Es gab in den letzten 50 Jahren enorme Entwicklungen bei den Linsenpolymeren, Designs, Austauschmodalitäten und Pflegezyklen. Dennoch stellt die Vermeidung oder Versorgung von CLD nach wie vor ein Problem in der klinischen Praxis dar. Ein starkes Manko der Literatur ist, dass keine Daten von Linsen gewonnen wurden, die sich nur in einem Parameter unterscheiden. Da wir die Ätiologie und Korrelation zwischen Anzeichen und Symptomen nur begrenzt verstehen, ist die Diagnose und Versorgung von CLD umso schwieriger. Die zur Diagnose von CLD verwendeten Hilfsmittel und die Erwartungen der Kontaktlinsenträger unterliegen einem stetigen Wandel, was es schwierig macht, über einen längeren Zeitraum Schlussfolgerungen zu ziehen und die Ergebnisse verschiedener Studien zu vergleichen. Es gibt wenige validierte Instrumente für die Bewertung des Tragekomforts der kontaktlinsentragenden Populationen und die mit diesen Instrumenten gewonnen Daten sind hochvariabel und hängen stark vom Erinnerungsvermögen des Trägers ab. Ebenso gibt es keine Beobachtungsstudien nach Markteinführung mit Längsschnittdesign, in denen die Probleme in Zusammenhang mit CLD untersucht werden, so dass keine sinnvollen Schlüsse in Bezug auf den Einfluss des technischen Fortschritts auf CLD gezogen werden können. Wir benötigen daher in Zukunft dringend epidemiologische Arbeiten, die dafür konzipiert sind, das natürliche Vorkommen und die Entwicklung von CLD in ländlichen und städtischen Umgebungen und in verschiedenen Ländern und bei verschiedenen Ethnien aufzuklären, damit wir CLD und die damit assoziierten Risikofaktoren besser verstehen.

CLD wird vornehmlich über die Symptomatologie und nicht über die Beobachtung der Anzeichen erfasst. Solange die genaue Ätiologie von CLD nicht bekannt ist, ist die Verwendung von Symptomen ein geeignetes Ergebnismaß, da unabhängig vom Auftreten sichtbarer Anzeichen ein direkter Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Erfahrung der Patienten mit den Kontaktlinsen besteht sowie mit der Motivation der Patienten, sich Behandlung zu suchen und diese dann anzuwenden. Die Häufigkeit, mit der diese Symptome berichtet werden, und die Schwere der Symptome kann anhand von Fragebögen bewertet werden. Weitere Forschungsarbeiten und eine Einigung auf die allgemeine Übernahme einer einzigen Messgröße für CLD sind daher erforderlich. Der Fragebogen zu kontaktlinsenbedingter Augentrockenheit (Contact Lens Dry Eye Questionnaire) wurde gut angenommen und ist daher ein mögliches Instrument für eine allgemein verwendete CLD-Bewertung.

Kontaktlinsenmaterialien, -design und -pflege

Es gibt starke Kontroversen, ob in Bezug auf CLD ein Zusammenhang oder ein ätiologischer Einfluss von Kontaktlinsenmaterialien und -designs, einschließlich harter und weicher Kontaktlinsen in den oben erwähnten Gebieten, besteht. Außerdem liegt ein großes Augenmerk auf der Rolle der Kontaktlinsenpflegemittel, Modalitäten der Kontaktlinsenpflege und der Unterschiede bei der Tragezeit hinsichtlich ihres Einflusses auf CLD.

Heute besteht der Markt zu einem Großteil aus weichen Kontaktlinsen (~90 %), der Rest des Marktes besteht aus formstabilen Linsen. Bei den verwendeten weichen Linsen haben Silikon-Hydrogel-Linsen heute den größten Marktanteil in den meisten großen Märkten weltweit. Im Laufe der Zeit stellte sich die Frage, inwiefern Materialien und Designs eine Rolle beim Problem CLD spielen. Für formstabile Linsenmaterialien wurde das Problem in der internationalen Peer-Review-Literatur erstmals in den frühen 70-er Jahren und für weiche Linsenmaterialien erstmals in den 80-er Jahren erkannt. Seitdem haben praktizierende Ärzte und Wissenschaftler sich immer die Frage gestellt, inwiefern die Polymerchemie und verschiedene weitere messbare und quantifizierbare Materialeigenschaften einen Einfluss haben. Zu den in Betracht kommenden Eigenschaften zählten der Linsenkörper (z. B. Wasseranteil, Dehydrierung, Ionizität, Sauerstofftransmissibilität, Modulus und mechanische Faktoren) sowie die Oberfläche (z. B. Reibung, Benetzungsverhalten, Oberflächenmodifikation) der Kontaktlinsenmaterialien. Bis heute scheint es so, dass fast keine dieser Eigenschaften direkt mit CLD assoziiert ist, mit der möglichen Ausnahme früher Nachweise über die Reibung. Es ist jedoch schwierig, Schlussfolgerungen aus den Studien zu ziehen, in denen diese Faktoren evaluiert werden, da aufgrund von unterschiedlichen Designs, mangelnder Stringenz, Fehlen konsistenter Defintionen (z. B. für Diskomfort) und Unvermögen, das Design beim Testen des Einflusses von Material oder Materialeigenschaft konstant zu halten, keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden. Außerdem beeinflusst die chemische Struktur des Kontaktlinsenmaterials die Ablagerung von Tränenfilmkomponenten (vornehmlich Proteine und Lipide). Die generelle Rolle von Ablagerungen ist jedoch unklar, vielleicht auch wegen der Schwierigkeiten und Inkonsistenzen bei der Messung und Quantifizierung der Ablagerungen.

Kontaktlinsen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Designs und es gibt einige Hinweise dafür, dass das Linsendesign den Tragekomfort auf dem Auge beeinflusst. Es besteht kein Zweifel daran, dass das Design von Kontaktlinsen ihre Passform an die Augenoberfläche beeinflusst, was wiederum Einfluss auf die gesamte Performance der Linse hat. Zum Beispiel ist bekannt, dass bei weichen Kontaktlinsen eine leichte Bewegung auf den Augen (mit dem Tränenaustausch) und die Hornhautabdeckung wichtig sind. Ob dabei insgesamt jedoch ein Zusammenhang mit CLD besteht, ist nicht ganz aufgeklärt. Ebenso ist bekannt, dass bei der Passform formstabiler Linsen der Einfluss der Interaktion zwischen Augenlid und Linsenrand eine wichtige Rolle für den Tragekomfort für Träger spielt. Ob dabei insgesamt jedoch ein Zusammenhang mit CLD besteht, ist ebenso nicht ganz aufgeklärt. Noch weniger Konsens besteht jedoch, wenn betrachtet

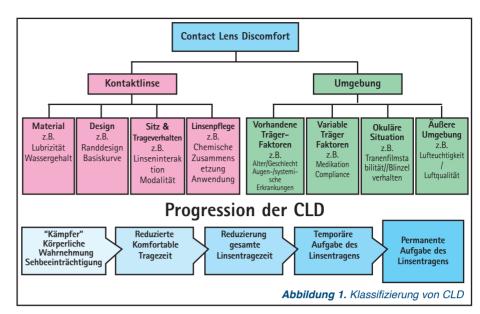
wird, inwieweit CLD durch verschiedene Designmerkmale beeinflusst wird. So scheinen bei weichen und formstabilen Kontaktlinsen Größe, Form und Randgestaltung einige der Determinanten mit dem größten Einfluss auf den Tragekomfort zu sein.

Zuletzt sind sicherlich auch Kontaktlinsenpflegemittel, das Kontaktlinsenpflege-Verhalten und Kontaktlinsen-Tragezeiten bei dem Verständnis von CLD von Interesse. Bis heute gibt es in der Peer-Review-Literatur keinen klaren Hinweis über spezifische Formulierungen oder Komponenten, die mit zunehmendem CLD oder besserem Tragekomfort von Kontaktlinsen assoziiert werden können. Die meisten Anpasser sind sich jedoch einig, dass die regelmäßige Kontaktlinsenpflege durch die Kontaktlinsenträger, einschließlich Reiben, Abspülen und adäquates Einlagern (Desinfektion und Reinigung) wichtig für ein erfolgreiches Tragen von Linsen sind. Die meisten stimmen auch zu, dass ein häufigeres Austauschen von weichen Kontaktlinsen ideal für die Augengesundheit ist und den Tragekomfort verbessert. Es ist jedoch schwierig, das ideale Austausch-Interval zu bestimmen. Unserem Wissen nach wurden keine großen, gut kontrollierten Studien unter Verwendung moderner Linsen durchgeführt, die diese Fragen beantworten können.

Neurobiologie von Diskomfort und Schmerz

Kontaktlinsen interagieren mit einigen der am stärksten innervierten Körperregionen wie Hornhaut, Lidrand und in geringerem Ausmaß der Bindehaut. Daher überrascht es vielleicht nicht, dass das Auge die Anwesenheit einer Kontaktlinse bemerken und manchmal auch darauf reagieren kann. Die senorischen (afferenten) Nerven (d. h. die Nerven, die auf "Schmerz"-Stimuli reagieren) aus den ophthalmischen und maxillaren Regionen des Ganglion trigeminale weisen zahlreiche intraepitheliale Nervenenden auf, von denen einige nur wenige Mikrometer vor der okularen Oberfläche enden. Die sensorischen Hornhautnerven bestehen aus polymodalen Rezeptoren (die mittels verschiedenster inflammatorischer Mediatoren auf nahezu schädliche oder schädliche mechanische Energie, Hitze, Abkühlung und chemische Reizstoffe reagieren), aus Mechano-Nozizeptoren (die auf mechanische Kräfte in einer Größenordnung reagieren, die in etwa nötig ist, um die Epithelzellen der Hornhaut zu schädigen) und aus kältesensitiven Thermorezeptoren (die auf einen Temperaturabfall reagieren, der durch die Evaporation von Tränen an der Hornhautoberfläche entsteht oder durch Anwendung kalter und hyperosmolarer Lösungen). Die Aktivierung dieser Nozizeptoren geschieht über spezifische Ionenkanäle. Dennoch scheint keine lineare Beziehung zwischen der Aktivierung der Kanäle und dem Diskomfort beim Tragen von Kontaktlinsen zu bestehen.

Die sensorischen Nervensignale werden nach der rezeptorischen Aufnahme von der Quelle über das Ganglion trigeminale weitergeleitet und enden in



multiplen räumlich getrennten Zonen entlang der rostrokaudalen Achse des sensorischen Komplexes des Trigeminus im Hirnstamm (TBSC) des zentralen Nervensystems. In diesem Bereich enden die sensorischen Nerven vornehmlich im anterioren Anteil der Übergangsregion zwischen dem kaudalen Pars interpolaris des Nucleus spinalis nervi trigemini (Vi/Vc) und dem Pars caudalis der gleichen Region oder an der spinal-medullären Verbindung (Vc/C1). Die Evidenz weist darauf hin, dass die okulären sensorischen Neuronen bei Vi/Vc oder Vc/C1 verschiedene Funktionen bei der okulären Homöostase und der Wahrnehmung innehaben. Bei Austrocknung oder Kälteempfindung an der okulären Oberfläche wird nur die Vi/Vc-Region angeregt. Eine Transektion des Tractus spinalis n. trigemi bei Vi/Vc eliminiert das Schmerzempfinden bei Stimulation der Hornhaut, es besteht jedoch weiterhin eine Empfindlichkeit bei Berühren der Hornhaut. Eine lokal begrenzte pharmakologische Blockade bei Vi/Vc verhindert den durch chemische Stimulierung ausgelösten Tränenreflex der okulären Oberfläche. Die aufsteigenden Projektionen von den okulären Neuronen zweiter Ordnung im TBSC zu übergeordneten Hirnzentren sind noch nicht gut erforscht. Obwohl die komplexe Natur vieler okulärer Empfindungen wie Trockenheit, Gefühl von Sand im Auge, Jucken, Reizung und Ermüdung auf Wechselwirkungen zwischen zahlreichen psycho-physikalischen Kanälen hinweist, die eine Integration in höheren Gehirnzentren erforderlich machen, wurde bislang über keine systematische Kartierungsstudie berichtet.

Das Tragen von Kontaktlinsen könnte Einfluss auf Dichte, Windungen, Verzweigungen, Aufreihung, Dicke oder den Reflexionsgrad der Nervenfasern haben - oder auch nicht. Die großen morphologischen Veränderungen des subbasalen Nervenplexus in der Hornhaut während des Tragens von Orthokeratologie (OK)-Linsen erhöht die Wahrnehmungsschwelle. Es gibt zahlreiche Berichte über Veränderungen der Hornhautempfindlichkeit durch das Kontaktlinsentragen, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch unbekannt und die Studienergeb-

nisse hängen unter Umständen stark von der Art des verwendeten Hilfsmittels zur Bestimmung der Empfindlichkeit ab. Die Tatsache, das eine taktile/pneumatische Anregung der Hornhaut nach dem Tragen weicher Kontaktlinsen reduziert ist, während des Linsentragens jedoch keine damit assoziierte Veränderung der Diskomfort-Symptome auftritt, weist drauf hin, das die Reaktion der Hornhaut auf Berührung und somit auch die Weiterleitung des Stimulus über Vc/C1 nicht mit CLD assoziiert ist. Daraus kann geschlossen werden, dass Abkühlen oder Osmolaritätsunterschiede von der Vi/Vc-Region wahrgenommen werden. Eine alternative Hypothese (die die oben erwähnte Hypothese jedoch nicht ausschließt), ist die Möglichkeit einer mechanischen Stimulierung der Nozizeptoren in der Lid-Wiper-Region der Augenlider. Es kann eine Stimulierung einer subakuten Entzündung der okulären Oberfläche während des Tragens von Kontaktlinsen auftreten und die Nerven können auf die Produktion verschiedener inflammatorischer Mediatoren, z. B. Cytokine und Arachidonsäure-Metabolite reagieren. Die wichtigsten Neurotransmitter die bei der Übertragung okulärer Empfindungen der menschlichen Hornhaut und Bindehaut involviert sind, wurden als Substanz-P- und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) identifiziert. Bei einer Gruppe von Kontaktlinsenträgern wurden im Vergleich zu Nichtträgern keine Veränderung der Substanz-P-Spiegel in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass Substanz P keine Rolle bei CLD spielt. Es wurden keine Berichte über eine CGRP-Veränderung gefunden. Auf der anderen Seite scheint der Nervenwachstumsfaktor (NGF) Neurotrophin bei CLD hochreguliert zu werden. Da NGF eine Rolle beim Überleben und der Aufrechterhaltung sympathischer und sensorischer Neuronen beteiligt ist, weist die Hochregulierung drauf hin, dass bei CLD entweder eine Nervenschädigung vorliegt (und daher zusätzliches NGF für die Reparatur benötigt wird) oder die Nerven auf andere Weise verändert sind. Es ist noch weitere Forschung nötig, um die Neurobiologie von CLD umfangreich darstellen zu

können. So kann eine bessere Einbeziehung der Forschung zum peripheren und zentralen

Nervensystem mit Beobachtungen zu Nervenmorphologie/strukturellen Veränderungen und zur Biochemie des Systems unserem Verständnis von CLD nur dienlich sein. Ein wichtiger erster Schritt wäre es, Studien aufzusetzen, anhand derer bestimmt wird, welche Gewebearten (z. B. Hornhaut oder Lidrand) der primäre sensorische Ort bei CLD ist.

Interaktionen zwischen Kontaktlinsen und der okulären Oberfläche und Adnexen

Es erscheint logisch, dass die Interaktionen zwischen einer Kontaktlinse und der okulären Oberfläche bzw. dem Tränenfilm eine kritische Rolle beim erfolgreichen Tragen von Kontaktlinsen und der Entwicklung von CLD spielen. Diese Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von Kontaktlinsen auf die okuläre Oberfläche und versuchte, eine Verbindung zwischen diesen Interaktionen und der Entstehung von CLD herzustellen. Bei genauer Durchsicht der Literatur fanden sich dutzende Veränderungen des okulären Oberflächengewebes, die infolge des Linsentragens auftreten können. Während viele dieser Ergebnisse zu deutlichem Schmerz führen (z. B. mikrobielle Keratitis), wurde festgelegt, dass die Untersuchung derartiger eindeutiger pathologischer Komplikationen nicht die Aufgabe dieser Arbeitsgruppe war und dass die Arbeitsgruppe nur potenzielle Gewebeveränderungen einbeziehen würde, die mit CLD (wie oben definiert) assoziiert waren, und keine Schmerzen, die auch nach der Abnahme der Kontaktlinsen weiterbestanden.

Die Hornhaut ist die wichtigste Oberfläche, auf der sich die Linse befindet, und sie könnte ein signifikanter Faktor bei CLD sein, besonders da ein Bezug zur Neurobiologie besteht. Weder morphologische und apoptotische Veränderungen innerhalb des Hornhautepithels noch Veränderungen der Barrierefunktion des Hornhautepithels wurden jedoch mit CLD in Verbindung gebracht. Obwohl in vielen Publikationen untersucht wurde, inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Verfärbung der Hornhaut und dem Tragen von KL besteht, scheint es, wenn überhaupt, insgesamt nur eine schwache Verbindung zwischen CLD und einer Hornhautverfärbung zu geben, die bei den meisten KL-Trägern keine große Rolle zu spielen scheint. Es gibt keine Belege, dass Veränderungen des Stroma (Keratozytendichte, Stromakapazität, Stromainfiltrate und Stromaneovaskularisierung), endotheliale oder limbale Veränderungen (Rötung oder Stammzellenmangel) mit CLD assoziiert sind. Obwohl bei vielen Linsentypen und -designs Hypoxie als Komplikation auftreten kann, konnte kein spezifischer Zusammenhang mit hypoxischen Veränderungen bzw. keine direkte Verbindung zwischen Hypoxie-Markern und CLD gefunden werden. Es wurde nachgewiesen, dass die Bindehaut eine

Es wurde nachgewiesen, dass die Bindehaut eine engere Verbindung mit der Entwicklung von CLD hat. In einigen Studien stellte sich heraus, dass ein Zusammenhang zwischen CLD und einer bulbären Bindehautanfärbung, die typischerweise unter Verwendung von Lissamingrün sichtbar wird, besteht, besonders bei Verfärbung in Zusammenhang mit weichen Linsenrändern. Dies könnte mit dem Design der Linsenränder zusammenhängen. Während Design und Modulus des Linsenrands mit der Entwicklung von "conjunctival epithelial flaps" zusammenhängen können, scheint kein Zusammenhang zwischen der Veränderung dieses Gewebes und CLD zu bestehen. Es wurde kein Zusammenhang zwischen einer bulbären Hyperämie und CLD hergestellt. Bei einigen Kontaktlinsenträgern mit CLD treten zytologische Veränderungen der bulbären Bindehaut auf. Die Tatsache, dass es viele Monate dauert, bis diese Veränderungen sich zurückbilden, spricht jedoch gegen einen eindeutigen Zusammenhang mit CLD, da CLD mit dem Entfernen der Linse aus dem Auge schnell zurückgeht.

Die palpebrale Bindehaut spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Interaktion zwischen okulärer Oberfläche und Linse. Bei zwei spezifischen Problemen besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit CLD: Veränderungen der Meibom-Drüsen und der Vorderkante der palpebralen Bindehaut, da diese sich über die Linsenoberfläche bewegt (die sogenannte "Lid-Wiper"-Zone). Das Tragen von Kontaktlinsen scheint die Funktion der Meibom-Drüsen zu beeinträchtigen und eine reduzierte Meibom-Drüsenfunktion wurde mit dem Tragen von Kontaktlinsen assoziiert. Eine Bestätigung durch weitere Studien ist hier jedoch nötig. Bei symptomatischen Kontaktlinsenträgern treten häufiger Veränderungen des Lid-Wiper-Bereichs auf. In einigen Studien wurden diese Gewebeveränderungen in Verbindung mit CLD gebracht. Dennoch sind noch weitere Arbeiten erforderlich, um zu untersuchen, ob eine Lid-Wiper-Epitheliopathie (LWE) durch bestimmte Materialeigenschaften der Linse verursacht wird, ob eine obere LWE mehr oder weniger Relevanz hat als eine untere LWE, ob Änderungen von Kontaktlinsenmerkmalen, zusätzlichen Benetzungstropfen oder Pflegelösungen das Ausmaß der LWE positiv beeinflussen können, und inwieweit eine Modifizierung der LWE sich lindernd auf CLD auswirkt. Zum Abschluss bleibt zu erwähnen, dass der Lidrand häufiger mit Mikroben besiedelt ist als die Bindehaut. Die Häufigkeit von Isolaten unterscheidet sich jedoch zwischen den Kontaktlinsenträgern. Die Rolle der Lid-Mikrobiota während CLD wurde nur oberflächlich untersucht. Auch dies ist ein Thema, dessen Untersuchung in Zukunft sinnvoll wäre, da mikrobielle Toxine den okulären Tragekomfort beeinflussen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es einige Evidenz dafür gibt, dass ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Bindehaut bzw. des Lids und CLD besteht. Am besten belegt ist dabei der Zusammenhang mit den Meibom-Drüsen und LWE-Veränderungen. Bei allen anderen Formen von Gewebeveränderungen bei Kontaktlinsenträgern wurden keine überzeugenden Nachweise einer Verbindung mit CLD aufgedeckt. Bei künftigen Studien wären Längsschnitt-Designs sinnvoll,

um zu verstehen, welche pathophysiologischen Veränderungen bei neuen Kontaktlinsenträgern über einen längeren Zeitraum auftreten, und ob diese Gewebeveränderungen durch Veränderungen an Linsenmaterial, -design, -sitz oder andere Faktoren beeinflusst werden. Es sollte auch im Rahmen von Studien untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß oder dem Zeitpunkt derartiger Veränderungen und dem Ausmaß oder dem Zeitpunkt von CLD besteht.

Interaktionen zwischen Kontaktlinsen und Tränenfilm

Um die Interaktionen zwischen Kontaktlinse und Tränenfilm zu untersuchen, und zu untersuchen, auf welche Weise diese Interaktionen zu Diskomfort führen, wurden im Workshop die biophysikalischen und biochemischen Effekte, die das Tragen von Kontaktlinsen auf den Tränenfilm hat, untersucht, sowie, inwieweit diese Effekte den Diskomfort beeinflussen.

Die physikalische Präsenz einer in-situ-Kontaktlinse teilt den Tränenfilm in einen vor der Kontaktlinse und einen hinter der Kontaktlinse befindlichen Tränenfilm. Dadurch entstehen neue Schnittstellen mit der okulären Umgebung. Veränderungen am Tränenfilm entstehen beim Aufsetzen der Linse und während des darauffolgenden Tragens. Zusätzlich existieren wahrscheinlich biochemische Unterschiede zwischen den Schichten des Tränenfilms vor und hinter der Linse. Die Teilung des Tränenfilms beim Aufsetzen und Tragen der Kontaktlinse verursacht eine Reihe von Veränderungen der Zusammensetzung, die zu einem weniger stabilen Tränenfilm an der vorderen Linsenoberfläche und zu weniger gut definierten Veränderungen an der Tränenfilmschicht hinter der Linse führen kann. Der daraus resultierende Tränenfilm vor der Linse hat im Vergleich zum normalen Tränenfilm eine geringere Dicke der Lipidschicht, ein verringertes Tränenvolumen und eine höhere Evaporationsrate. Der direkte Einfluss dieser Träneneigenschaften auf den Diskomfort ist noch nicht vollständig geklärt. Die bislang vorliegende Evidenz weist jedoch spezifisch darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen CLD und einer verringerten Stabilität des Tränenfilms, einer erhöhten Tränenevaporation, einem reduzierten Tränenfilmumsatz und der Tränenkristallbildung besteht. Es ist noch weitere Evidenz nötig, um die Zusammenhänge zwischen Tränenvolumen, Oberflächenspannung, Osmolarität, pH, okulärer Oberflächentemperatur und CLD zu bestätigen.

In Bezug auf biochemische Veränderungen der Tränenfilmzusammensetzung im Zusammenhang mit dem Tragen von Kontaktlinsen scheint keine Beziehung zwischen CLD und Gesamtprotein, Laktoferrin und Lysozym zu bestehen. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass bei CLD der Lipocalin-1-Spiegel in der Tränenflüssigkeit, die sPLA2-Spiegel und -Aktivität und die Spiegel abgebauter Lipide erhöht und die Phospholipide erniedrigt sein kön-

nen, was den biochemischen und funktionellen Veränderungen der Tränen-Lipidschicht entspricht. Bestimmte polare Lipide, besonders (O-Acetyl)-Omegahydroxyfettsäuren und ihre Ester, wurden mit Berichten über Symptome assoziiert und könnten bei CLD eine Rolle spielen. Weitere Belege sind nötig, um Zusammenhänge zwischen MUC5AC und anderen Veränderungen des Tränenproteoms und CLD herzustellen. Da es potenzielle Nachweise gibt, dass Reibung beim Tragen und Lid-Wiper-Epitheliopathie an der Pathophysiologie von CLD beteiligt sind, wäre zu erwarten, dass Proteasen in Gewebe und Tränen sowie inflammatorische Mediatoren im Tränenfilm erhöht sind. Derartige Veränderungen wurden jedoch nicht immer nachgewiesen

Es gibt noch signifikante Lücken in unserem Verständnis, in welchem Ausmaß Veränderungen des Tränenfilms beim Tragen von Kontaktlinsen für CLD verantwortlich sind. Die Assoziation zwischen Veränderungen der Tränenlipide (höchstwahrscheinlich im Tränenfilm vor der Linse) und CLD, ist gut belegt, auch wenn noch nicht geklärt ist, ob ein kausaler Zusammenhang besteht, oder ob die Veränderungen bereits vor dem Tragen von Kontaktlinsen vorliegen. Um diese Beziehungen besser zu verstehen, ist daher wichtig, für künftige Forschungsarbeiten die hier verwendete Definition von CLD anzuwenden, und unter Verwendung eines geeigneten Studiendesigns relevante Gruppen von Studienteilnehmern zu untersuchen. Das Fehlen von Belegen, dass bei CLD ein Tränenfilm hinter der Linse existiert, hängt wahrscheinlich mit den derzeitigen Schwierigkeiten zusammen, diese Schicht zu untersuchen, sowie mit der Tatsache, dass diese Schicht relativ unbeweglich ist, da sie größtenteils hinter der Kontaktlinse "gefangen" und unbeweglich ist.

Studiendaten weisen auch darauf hin, dass die Parameter des Tränenfilms vor der Linse interagieren und es daher schwierig ist, eine Einzelkomponente als Ursache für CLD zu identifizieren. Die (durch Evaporation erreichte) Stabilität des Tränenfilms wird jedoch als Schlüsselfaktor bei CLD angesehen und scheint eine Folge multipler Eigenschaften des Tränenfilms und deren Interaktionen zu sein. Aufgrund der Relevanz der Stabilität des Tränenfilms vor der Linse bei CLD sollte sich die Forschung in Zukunft auf die Entwicklung neuartiger Materialien oder Oberflächenbehandlungen konzentrieren, die die Tränenevaporation während des Tragens verhindern, sowie auf die Entwicklung von Benetzungsstoffen in Pflegeprodukten, die die langfristige Benetzbarkeit der Kontaktlinse verbessern.

Studiendesign und Ergebnisse

Das Design klinischer Studien zur Bestimmung möglicher Ursachen für CLD war bisher größtenteils nicht optimal und die Anzahl der Studienteilnehmer war im Allgemeinen gering. Überraschenderweise hat sich das Design klinischer Studien trotz des starken Zusammenhangs zwischen CLD und Abbruch des Kontaktlinsentragens tendenziell immer auf die Performance bestimmter Kontaktlinsen oder Linsenpflegelösungen konzentriert, und nicht auf die spezifischen Merkmale und die Ätiologie von Diskomfort beim Tragen von Kontaktlinsen. Ursache hierfür könnte sein, dass ein Großteil der klinischen Studien von der Industrie finanziert wurde.

In den meisten klinischen Studien wurde die Rolle des Linsentyps (Materialunterschiede), die Verwendung von Pflegesystemen und die Wirkung auf den Sitz der Linsen untersucht. Dabei wurde jedoch selten ein einzelner Faktor getrennt von anderen Faktoren betrachtet. Eine signifikante Limitierung war auch, dass bislang kein Konsens hinsichtlich einer Definition von CLD erreicht wurde. Weitere Limitierungen sind unter anderem das Fehlen einer Kontrolle in Bezug auf Störvariablen oder das Fehlen echter Kontrollen. Beispiel hierfür ist das Problem, das oft zu Tage tritt, wenn Berichte zu Ergebnissen publiziert werden, bei denen Kontaktlinsenträger von der von ihnen gewählten üblichen Linse auf eine (manchmal experimentelle) Linse umgestellt werden. Ohne entsprechende Maskierung und Kontrollen haben die Ergebnisse tendenziell einen inhärenten Bias (zum Beispiel wenn nicht nur auf den neuen Linsentyp gewechselt wird, sondern einem Teil der Studienteilnehmer nach der Maskierung die gewohnte Linse eingesetzt wird oder sie durch Cross-over auf ihre übliche Linse wechseln).

Der Bericht dieser Arbeitsgruppe führt viele dieser Bias-Typen genauer aus, damit sie bei künftigen Arbeiten in diesem Bereich berücksichtigt werden können. Außerdem sind prospektive Studiendesigns mit Randomisierung der Teilnehmer und doppelter Maskierung optimal. Es ist auch wichtig, "Run-in"- und Auswaschphasen einzubeziehen, um einen Bias durch das Erinnerungsvermögen oder durch phsyiologische Veränderungen, die während des Tragens von Linsen entstehen, zu vermeiden. Es ist wichtig, a priori geeignete Einschlusskriterien und eine adäquate Probengröße zu bestimmen.

Abschließend wurde bestimmt, dass einige in klinischen Studien untersuchten Faktoren, zumindest potenziell, mit CLD assoziiert wurden. Hierzu zählten Lid-Wiper-Epitheliopathie, Stabilität/Volumen des Tränenfilms und lidkantenparallelen-konjunktivalen Falten. Es wurde die Empfehlung ausgesprochen, weitere klinische Studien mit geeignetem Design durchzuführen, um diese (und andere) Faktoren zu bewerten. Obwohl kein einziger vollständig validierter Ergebnis-Parameter für Kontaktlinsen gefunden wurde, zog man die Schlussfolgerung, dass der Kontaktlinsen Fragebogen zu trockenen Augen (Contact Lens Dry Eye Questionnaire) derzeit das geeignetste subjektive Ergebnismaß bei CLD ist. Für künftige Arbeiten auf diesem Gebiet wird ein noch verlässlicherer und empfindlicherer Ergebnis-Parameter benötigt.

Versorgung und Therapie von CLD

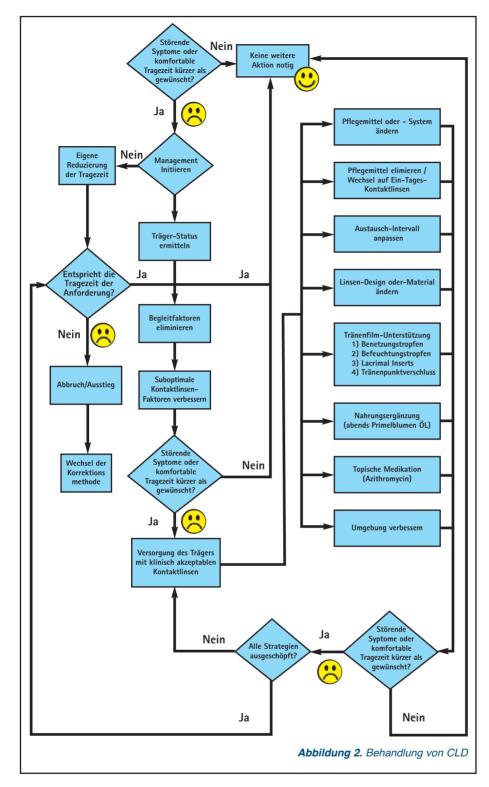
Die Versorgung und Therapie von CLD stellt in der klinischen Praxis eine beträchtliche Herausforderung dar. Die Ursachen von kurzfristigem Diskomfort durch Schwierigkeiten beim Aufsetzen von Linsen sind allgemein gut verstanden und es gibt geeignete einfache Abhilfen. Diskomfort-Symptome und Trockenheit, die länger andauern und gegen Ende des Tages stärker werden, stellen ein schwieriger zu bewältigendes Problem dar. Die Versorgung von Kontaktlinsenträgern erfordert unter diesen Umständen eine umsichtige Bewertung auf Einzelfallbasis, um Begleitumstände auszuschließen, die das klinische Bild ebenso beeinflussen können. Anschließend ist die wahrscheinlichste Ursache oder die wahrscheinlichsten Ursachen zu bestimmen, und entsprechende Behandlungsstrategien zu finden (Abb. 2). Das Ziel ist die Sicherstellung einer klinisch akzeptablen okulären Umgebung für die Kontaktlinse, in der keine sichtbaren Mängel physikalischer oder verhaltensbedingter Natur vorliegen.

Ein wichtiger erster Schritt im Prozess der CLD-Versorgung ist dabei die genaue Aufnahme der Vorgeschichte des dargestellten Problems und des Allgemeinzustands des Trägers. Zu den wichtigsten Elementen bei der Evaluierung gehören Alter und Geschlecht des Kontaktlinsenträgers, zeitlicher Verlauf und Beginn der Symptome, Linsentyp und Linsenmaterial, Pflegesysteme, Austauschintervall der Linsen, Verwendung zusätzlicher Benetzungsmittel, Tragezeiten und -verhalten, Compliance und Einhaltung von Anweisungen, berufliche Umgebung, Begleiterkrankungen und aktuelle Medikation.

Es ist wichtig, anzuerkennen, dass das Symptom "Diskomfort" relativ unspezifisch ist, da Diskomfort neben der Kontaktlinse noch viele andere Ursachen haben kann. Es ist wichtig, begleitende Pathologien, die als Ursache für die Symptome des Patienten in Fragen kommen, wie okuläre Medikation, systemische Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen und atopische Erkrankung), Erkrankung des Augenlides (Blepharitis und anatomische Abnormalitäten) und Erkrankungen der Bindehaut und Hornhaut zu identifizieren und zu behandeln, bevor man sich auf die Kontaktlinse als Ursache des Diskomforts konzentriert.

Erst nachdem Ursachen für CLD, die nicht durch die Kontaktlinse verursacht werden, identifiziert und behandelt wurden, sollte die Kontaktlinse in den Fokus rücken. Schäden an der Kontaktlinse, wie Ab- und Einrisse an den Rändern, Ablagerungen und nichtbenetzende Oberflächen sind typische Ursachen für Probleme im Zusammenhang mit der Kontaktlinse. Die Merkmale des Kontaktlinsendesigns (zum Beispiel das Rand-Design), Materialeigenschaften und Sitz auf dem Auge sind ebenso Punkte, die beachtet werden müssen. Pflegelösungen und deren Bestandteile oder nicht sachgerechte Anwendung können ebenso manchmal zu CLD beitragen. Der Wegfall dieser Faktoren könnte, zumindest teilweise, der Grund für die Vorteile von Tageslinsen sein. Dennoch kann auch die Lösung in der Blisterpackung von Austauschlinsen eine Ursache für CLD sein, besonders beim Aufsetzen von Kontaktlinsen.

Häufiges Austauschen der Kontaktlinse zum rich-



tigen Zeitpunkt kann die Bildung von Ablagerungen reduzieren oder eliminieren. Der Wechsel auf ein anderes Pflegesystem kann die Bildung von Ablagerungen teilweise beeinflussen. Auch wenn ein Wechsel des Kontaktlinsenmaterials helfen kann, ist es schwierig, bei der Ursache von CLD die Effekte des Materials von den Effekten des Designs und der Oberfläche zu trennen.

Eine Verbesserung von CLD kann auch durch die Anpassung einer steileren Basiskurve, eines größeren Durchmessers, einer Veränderung der Rückflächengestalt und der Verwendung von Linsen mit geringerer Mittendicke erreicht werden. Es ist jedoch schwierig, einzelne Linsenparameter isoliert zu verändern, da bei einer Veränderung eines Parameters auch die anderen Parameter beeinflusst werden.

Bei der Behandlung von Personen mit trockenen Augen wurden topisch angewendete künstliche Tränen und Benetzungsmittel, orale essentielle Fettsäuren (FS), Verschluss des Tränenpünktchens und topische Arzneimittel (z. B. Azithromycin, Cyclosporin A) zusammen mit der Vermeidung ungünstiger Umgebungen (z. B. Flugzeugkabinen) und einer Veränderung der Blinzelgewohnheiten angewendet. Dies sind nützliche Zusatzmaßnahmen für eine Verringerung von CLD. In Bezug auf den künftigen Einsatz dieser Maßnahmen ist jedoch noch substanziellere Evidenz (oder der Nachweis des Fehlens derselben) erforderlich.

All diese Strategien haben nur begrenzten Effekt auf CLD. Von einer einzelnen Intervention kann daher vernünftigerweise höchstens eine stufenweise Verbesserung von CLD erwartet werden. Ein schrittweises Hinzufügen von Behandlungen kann erforderlich sein, um eine bestmögliche Linderung zu erreichen. Aufgrund des gegenwärtigen Wissensstandes bleiben bei einigen Patienten leider Restsymptome von CLD bestehen, die sie so beeinträchtigen, dass sie das Tragen von Kontaktlinsen abbrechen.

Schlussfolgerungen

Beim TFOS International Workshop on CLD wurden viele Themen, die für die Kontaktlinsen-Community interessant sind, besprochen. Es wurde versucht, das nach wie vor bestehende Problem von CLD zu charakterisieren. Wie bereits erwähnt entwickelte eine internationale Expertengruppe Rahmenrichtlinien, auf die künftige Studien und klinische Aktivitäten aufbauen können, die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Es ist äußerst wichtig, dass die Definition von CLD (wie oben beschrieben) in Studien zu CLD angewendet wird. Hierzu zählen auch validierte Ergebnisse, so dass Konsistenz zwischen den Forschungsergebnissen erreicht wird. Ebenso könnten prospektive Studien zum natürlichen Verlauf von CLD helfen, die Inzidenz und Risikofaktoren dieses Problems besser zu verstehen, da bisher keine derartigen Studien durchgeführt wurden. Hierzu zählen auch Faktoren, die in irgendeiner Form den Träger oder die Kontaktlinsen betreffen (z. B. Materialeigenschaften, Designs, Merkmale des Pflegesystems, Pflegeanwendung). Ätiologische Erwägungen, wie Interaktionen mit der okulären Oberfläche und dem Tränenfilm benötigen bessere Modelle, mit denen das präklinische Verständnis verbessert werden kann, damit die ätiologischen Erkenntnisse bei der Entwicklung neuer Produkte letztendlich auf die klinische Praxis übertragen werden können. Abschließend ist zu erwähnen, dass Anpasser bei der Arbeit mit CLD-Patienten sorgfältig vorgehen müssen. Es ist wichtig, bereits früh mit dem Prozess der Prävention und der Versorgung von CLD zu beginnen, vielleicht schon vor dem ersten Auftreten von Symptomen, damit die Langzeitprognose im Hinblick auf ein erfolgreiches, sicheres und angenehmes Tragen von Kontaktlinsen verbessert wird.

Danksagung

Offenlegung: Die Offenlegung der Daten jedes Workshopteilnehmers sind im Anhang der Einleitung zu finden.







