

Das trockene Auge – eine Entzündungsreaktion?

Als „das trockene Auge“ wird eine heterogene Gruppe von Veränderungen der Augenoberfläche bezeichnet. In der Regel wird mit dem trockenen Auge ein Mangel an Tränenflüssigkeit oder eine erhöhte Verdunstungsrate des Tränenfilms in Verbindung gebracht. Dies ist aber in vielen Fällen gar nicht zutreffend, da Patienten mit trockenem Auge häufig eine normale Tränenproduktion und einen normalen Tränenmeniskus aufweisen, aber dennoch über Irritationen oder Veränderungen der Augenoberfläche klagen. Bei zahlreichen Patienten mit trockenem Auge bringen Tränenersatzmittel keine Heilung, da der Flüssigkeitsmangel nicht die Ursache der Veränderungen an der Oberfläche des Auges ist. Es ist nicht so sehr die Tränenmenge, sondern die Stabilität und geeignete Zusammensetzung des Tränenfilms entscheidend für die Gesundheit des äußeren Auges. Als gemeinsamer Nenner aller Varianten des trockenen Auges werden Störungen des Epithels der Augenoberfläche (Epitheliopathie), Hyperosmolarität und Instabilität des Tränenfilms und schließlich Entzündungsreaktionen unterschiedlichen Ausmaßes angesehen. (Dan und Hamrah, 2002). Die Irritationen und der Discomfort, die von Patienten mit trockenem Auge beschrieben werden, sind die entsprechenden klinischen Korrelate von Entzündungsreaktionen der Augenoberfläche. Mehr als 80 % aller Fälle einer Keratoconjunctivitis sicca zeigen auch gleichzeitig Entzündungsreaktionen (Baudouin 2001). Entzündungsreaktionen könne Ursache wie auch Folge des trockenen Auges sein, wobei Ursache und Wirkung nicht eindeutig voneinander zu trennen sind. In jüngster Zeit wurde vorgeschlagen, statt des Begriffs Keratoconjunctivitis sicca den alternativen Begriff lacrimale Keratoconjunctivitis (LKC) zu verwenden. (Stern und Pflugfelder, 2004). Hierdurch sollen alle die Veränderungen des äußeren Auges erfasst werden, die auf eine Störung der so genannten „Lacrimal Functional Unit“, die die Tränendrüsen, Meibomschen Drüsen, Hornhaut und Bindehaut einschließlich der Becherzellen zusammenfasst, zurückzuführen sind.

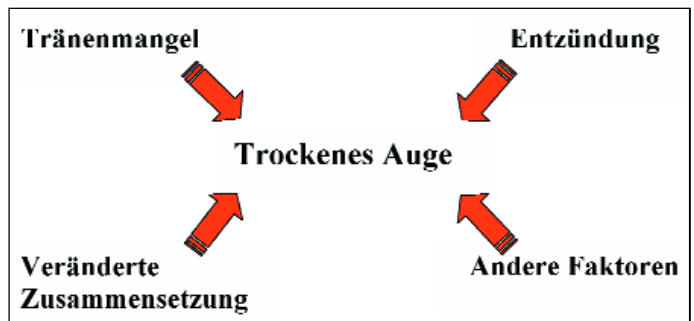


Abb. 1: Das trockene Auge als multifaktorielles Geschehen

■ 1 Entzündungen

Entzündungen stellen die Antwort eines Gewebes auf einen schädigenden Reiz dar. Auslöser können mechanische Traumata, chemische Faktoren, Allergene, Mikroorganismen oder Immunreaktionen sein. Eine Entzündungsreaktion ist erforderlich, um entstandene Schäden auszubessern oder zu beseitigen. Sie ist also nicht in jedem Fall nachteilig für den Organismus. Lediglich überschießende Entzündungsreaktionen führen zu einer Schädigung des betroffenen Gewebes.

Ausgelöst durch die Schädigung werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die die Entzündungsreaktion einleiten. Fragmente zerstörter Zellen sowie Proteine aus dem Innern der Zelle stellen für das umgebende Gewebe die Botschaft dar, dass die normale Physiologie des Organismus gestört ist. Daraufhin werden in den Zellen verschiedene Reaktionen eingeleitet, die die Produktion von Zytokinen stimulieren. Bei weniger gravierenden Schädigungen wie beispielsweise einer milder Abrasion des Hornhautepithels werden die Entzündungsreaktionen an dieser Stelle zum Stillstand kommen (Dana und Hamra, 2001). Bei schwereren Schädigungen werden in der Folge Entzündungszellen angelockt. Als erstes wandern Neutrophile, später Monozyten und Makrophagen sowie Lymphozyten in das geschädigte Gewebe ein. Diese Zellen beseitigen die entzündungsauslösenden Stimuli. Weiterhin sind sie an der Reparatur der Gewebeschäden beteiligt. Die Entzündungszellen geben freie Radikale und proteolytische Enzyme ab, wodurch es zu Gewebeschäden kommen kann.



■ 2 Entzündungsreaktionen beim trockenen Auge

Immer mehr Beobachtungen und Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass das trockene Auge, wenn auch nicht ausschließlich, mit Entzündungsreaktionen zusammenhängt. Das Ausmaß der Entzündungsreaktionen ist variabel. Es kann von einer subklinischen Entzündung, der kein Krankheitswert zukommt, über das rote Auge bis hin zu schwersten Hornhautschäden, wie sie beispielsweise bei der Basedowschen Krankheit auftreten können, reichen. Auf dem molekularen Niveau ist die Entzündung durch eine erhöhte Konzentration von Entzündungsmediatoren im Tränenfilm oder auf der Oberfläche des Auges gekennzeichnet. In schwereren Fällen sind auch vermehrt Lymphozyten in der Bindehaut und der Tränendrüse nachweisbar.



Abb. 2: Leichter Fall eines trockenen Auges (Anfärbung mit Lissamingrün)

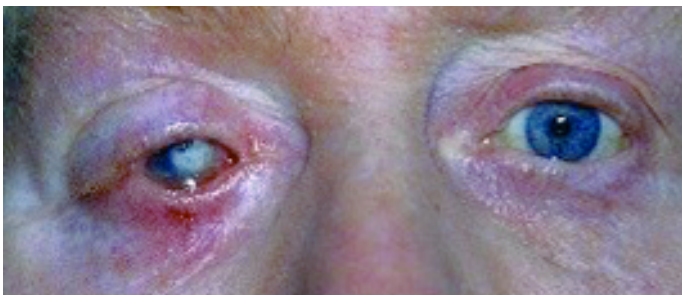


Abb. 3: Schwerer Fall eines trockenen Auges nach einem Akustikusneurinom. Durch den Tumor des Hörnervs wurde der Nervus trigeminus, der u.a. auch für die Hornhautsensibilität verantwortlich ist, geschädigt. Die Lähmung des Nervus facialis führte zu einem Ausfall des Musculus orbicularis oculi, weshalb der Patient das Auge nicht mehr schließen konnte.

2.1 Entzündungsmediatoren im Tränenfilm

2.1.1 Regulation der Entzündungsmediatoren

Die Oberfläche des Auges ist ständigen Attacken durch Allergene, Luftverschmutzung oder Krankheitserregern ausgesetzt. Der Lidschlag und Kontaktlinsen stellen mechanische Belastungen für die Hornhaut dar. Die Zellen der Augenoberfläche haben daher Mechanismen entwickelt, die Schäden äußerer Belastungen zu beseitigen. Epithelzellen und eingewanderte Entzündungszellen können bei Bedarf Zytokine und Matrix-Metalloproteinasen (MMP) synthetisieren, die die Wundheilung und Regeneration fördern.

Bereits im Tränenfilm vorhandene Zytokine und MMP werden erst bei Bedarf aktiviert. Die Konzentration und Aktivierung der Zytokine und MMP muss streng kontrolliert werden, damit diese Substanzen in überschießenden Reaktionen keinen Schaden anrichten. Zu diesen Kontrollmechanismen zählen die Verdünnung deren Konzentration durch die ausreichende Produktion von Tränenflüssigkeit und der anschließende Abtransport (Clearance) der Zytokine und MMP durch den Lidschlag. Weiterhin werden Antagonisten an den Tränenfilm abgegeben, die die Aktivierung der Zytokine und MMP verhindern.

Das trockene Auge führt, da Verdünnung und Clearance wenig wirksam sind, zu einer Anreicherung sowie einer übermäßigen Aktivierung der Entzündungsmediatoren. Mindestens 11 verschiedene Mediatoren wurden beim trockenen Auge nachgewiesen (Pflugfelder et al. 2002). Besonders hervorzuheben sind hier das Interleukin 1 (IL-1) und die Metallo-Matrixproteinase-9 (MMP-9). Eine übermäßige und unkontrollierte Aktivität dieser Mediatoren ist wesentlich für die Veränderungen beim trockenen Auge. Sie gelten als entscheidend für den Ablauf von Entzündungen.

2.1.2 Interleukin 1

Interleukin 1 (IL-1) ist der kritische Mediator für alle Entzündungsreaktionen. Es existieren zwei Formen und zwar als IL-1a und IL-1b. IL-1b, das stärker als IL-1a Entzündungsreaktionen beeinflusst, liegt zunächst in einer inaktiven Form vor und muss erst durch entsprechende Enzyme aktiviert werden.

Faktoren wie z.B. mechanische Verletzungen, Hyperosmolarität, freie Radikale, Sauerstoffmangel oder eine erhöhte Konzentration pro-inflammatorischer Mediatoren, die auf das äußere Auge einwirken, veranlassen einen Anstieg der IL-1 Konzentration im Tränenfilm. Es gilt als gesichert, dass beim trockenen Auge die IL-1-Konzentration des Tränenfilms erhöht ist. Im normalen Tränenfilm ist der Anteil des inaktiven IL-1b hoch und der Anteil der aktiven Form niedrig. Beim trockenen Auge sind die Verhältnisse genau umgekehrt. Es gibt offensichtlich einen direkten Zusammenhang zwischen der Schwere einer Keratoconjunctivitis sicca und dem Gehalt an IL-1 im Tränenfilm (Pflugfelder et al. 2002).

Interleukin-1 fördert den Stoffwechsel der Arachidonsäure, wobei eine Reihe von Entzündungsmediatoren (Prostaglandin, Prostazyklin, Leukotriene) gebildet werden. Weiterhin stimuliert IL-1 einige Proteasen (Kollagenasen, Elastasen). T-Lymphozyten werden durch IL-1 aktiviert. Schließlich vermag IL-1 die Apoptose, den programmierten Zelltod also, auszulösen. Männliche Geschlechtshormone (Androgene) entfalten ihre entzündungshemmende Wirkung m, indem sie die Wirkung von IL-1 unterdrücken.

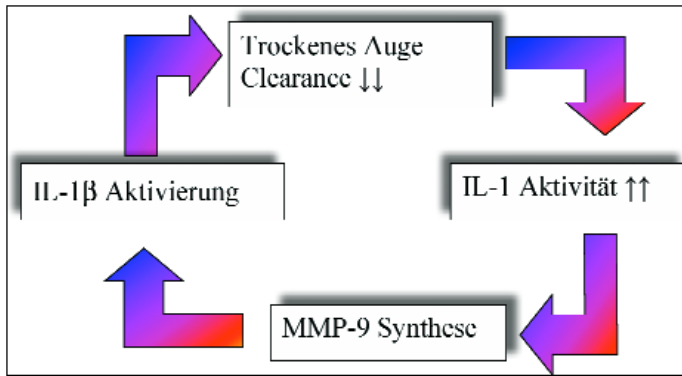


Abb. 4: Interleukin 1, MMP-9 und trockenes Auge

2.1.3 MMP-9

Interleukin 1b muss zunächst aktiviert werden, ehe es seinen Einfluss auf Entzündungsreaktionen entfalten kann. Einer der wichtigsten und wirksamsten Aktivatoren von IL-1b ist die Metallo-Matrixproteinase-9 (MMP-9). Diese überführt das inaktive IL-1b innerhalb weniger Minuten in die aktive Form, die dann bis zu 72 Stunden Bestand haben kann.

MMP-9, die auch als Gelatinase B bekannt ist, ist der wichtigste Vertreter aus der Familie der Metallo-Matrixproteinasen, die vom Hornhautepithel gebildet werden. Sie werden auch in verschiedenen Entzündungszellen (Makrophagen, Neutrophile) gespeichert und bei Bedarf abgegeben. Diese Proteinase baut u.a. Gelatin, verschiedene Kollagene und Elastin ab. Sie wird mit verschiedenen (sterilen) Ulzera der Hornhaut und rezidivierenden Erosionen des Hornhautepithels in Verbindung gebracht. Wegen seines hohen zytotoxischen Potenzials muss auch dieses Molekül zunächst in einer inaktiven Form vorliegen. Erst bei Bedarf wird MMP-9 aktiviert. Die Aktivierung erfolgt durch exogene chemische Substanzen, Zytokine, darunter auch IL-1b, oder nach LASIK-Operationen. Beim unauffälligen Auge ist im Tränenfilm keine MMP-9 nachweisbar. Stark erhöhte Konzentrationen wurden aber beim trockenen Auge nachgewiesen.

Offensichtlich verstärken sich die IL-1b und MMP-9 gegenseitig. Ein trockenes Auge und ein verminderte Clearance des Tränenfilms führen zu einem Anstieg der IL-1 Aktivität auf der Oberfläche des Auges. Dies wiederum stimuliert die Bildung von MMP-9 durch die Epithelzellen der Hornhaut. MMP-9 wiederum aktiviert IL-1b, das latent im Tränenfilm vorliegt. Dies wiederum führt zu einer weiteren Verstärkung des trockenen Auges.

2.2 Zellen

Neben Entzündungsmediatoren werden beim trockenen Auge regelmäßig auch Entzündungszellen nachgewiesen. Patienten mit trockenem Auge haben eine erhöhte Zahl von T-Lymphozyten im Epithel und Stroma der Bindehaut. Mit zunehmendem Alter wandern vermehrt T-Lymphozyten in die Tränendrüse ein. Dies steht in engem Zusammenhang mit dem Verlust an Zellen der Tränendrüse.

Die Zellen des Bindehautepithels zeichnen sich beim trockenen Auge durch eine erhöhte Syntheserate von Zytokinen aus. Dies lässt den Schluss zu, dass die Zellen der Oberfläche des Auges selbst aktiv an den Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Die Entzündungsreaktionen werden also nicht allein durch eingewanderte Lymphozyten gesteuert.

3 Faktoren, die Entzündungsreaktionen begünstigen

Entzündungen können die Ursache, aber auch die Folge eines trockenen Auges sein. Was zuerst vorlag, lässt sich nicht immer eindeutig bestimmen. Im Folgenden sollen einige häufigere Entzündungsreaktionen des äußeren Auges oder Faktoren, die solche Entzündungen begünstigen können, vorgestellt werden.

3.1 Androgenmangel

Die Tränenproduktion durch Tränendrüse und Meibomsche Drüsen unterliegt einer Steuerung durch Geschlechtshormone, wobei männliche Geschlechtshormone (Androgene) eine überaus wichtige Rolle spielen. Androgenrezeptoren, an die sich die männlichen Geschlechtshormone anlagern können, wurden in den Tränendrüsen, den Meibomschen Drüsen sowie auf der Bindehaut und Hornhaut nachgewiesen. Ein Mangel an Androgenen bedingt immer auch ein trockenes Auge. Daneben kommt den Androgenen aber auch eine entzündungshemmende Wirkung zu. Solange physiologische Konzentrationen an Androgenen im Körper vorliegen, verhindern Androgene die Entstehung entzündlicher Reaktionen in der Tränendrüse und auf der Augenoberfläche. Sinkt der Androgenspiegel jedoch unter einen kritischen Wert, was im Alter und bei Frauen nach den Wechseljahren regelmäßig der Fall ist, so verlieren Tränendrüse, Hornhaut und Bindehaut diesen entzündungshemmenden Schutz. Infektionen, eine trockene Umgebung und andere Umwelteinflüsse können nun eine durch das Immunsystem vermittelte Entzündungsreaktion auslösen.

3.2 Mechanischer und osmotischer Stress

Mechanische Kräfte wie beispielsweise die vom Lid beim Lidschlag auf das Auge übertragenen Scherkräfte stellen eine schwerwiegende Belastung für die Zellen der Oberfläche des Auges dar. Sie bewirken eine Deformation der Zellmembranen der Epithelzellen. Im Innern der Zelle laufen nun stressvermittelte Reaktionen ab (stress-related signaling pathways). Dies wiederum führt zur Bildung und Freisetzung von Zytokinen, Prostaglandinen und ATP (Adenosintriphosphat). Die Deformation der Zelle bewirkt auch eine Ausschüttung von MMP-9.

Eines der grundlegenden Kennzeichen des trockenen Auges ist die Hyperosmolarität des Tränenfilms. Der durch den Tränenmangel hypertone gewordene Tränenfilm übt eine osmotische Sogwirkung auf die Epithelzellen von Hornhaut und Bindehaut aus. Die Zellen schrumpfen. Die Epithelzellen reagieren auf diesen osmotischen Stress in gleicher Weise wie auf mechanischen Stress.

3.3 Neurogene Entzündungen

Neben Entzündungsreaktionen, die auf Immunreaktionen zurückzuführen sind, existiert noch ein weiterer Entzündungsmechanismus. Dies sind neurogene Entzündungen, die durch das Nervensystem ausgelöst werden. Als gesichert gilt heute, dass neurogene Entzündungen am Asthma, an der Migräne, der Kontaktdermatitis oder einer Rhinitis maßgeblich beteiligt sind. Getragen werden neurogene Entzündungen von den langsamen C-Fasern, entlang derer sich Schmerzreize mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 m/s ausbreiten.



Auslösende Faktoren können chemische Substanzen oder eine dauerhafte mechanische Reizung sein. Die erhöhten Scherkräfte, die bei Tränenmangel beim Lidschlag auftreten, können einen solchen Reiz darstellen, der zu einer neurogenen Entzündung führt. Die Nervenfasern schütten verschiedene Neuropeptide aus, die in der Lage sind, Blutgefäße zu weiten und die Mastzellen zur Degranulation zu veranlassen. Zu diesen Neuropeptiden werden die Substanz P oder das Neurokinin A gezählt. Eine Stimulation der Nerven des äußeren Auges führt zu einer Aktivierung von T-Lymphozyten und einer nachfolgenden Ausschüttung von Zytokinen in der Tränendrüse, den Tränenfilm und der Bindehaut.

Neurogene Entzündungen werden normalerweise vom gesunden Organismus herunterreguliert (Down-Regulation). Das Enzym „Neutral Endopeptidase“ (NEP), das sich auf den Oberflächen von Zellen befindet, spaltet die Substanz P und unterdrückt so eine neurogene Entzündung. Äußere Faktoren wie Nikotin, Viren oder Luftverunreinigungen können die NEP hemmen und so eine neurogene Entzündung hervorrufen. So lässt sich erklären, warum viele Patienten, die am trockenen Auge leiden, im Tabakdunst eine Verschlechterung ihrer Symptome beklagen.

3.4 Allergien

Eine chronische allergische Bindehautentzündung führt regelmäßig auch zu einem entzündlichen trockenen Auge. Durch die allergischen Reaktionen wird die Stabilität des Tränenfilms nachhaltig gestört. Eine verkürzte Tränenauflaufzeit ist die Folge. Wenn eine allergische Konjunktivitis in ein trockenes Auge übergeht, dann können die Entzündungssymptome auch lange Zeit nach dem Verschwinden des Allergens fortbestehen. In solchen Fällen ist die Therapie der allergischen Bindehautentzündung unwirksam, häufig wegen möglicher toxischer Nebenwirkungen sogar schädlich.

3.5 Virusinfektionen

Infektionen von Bindehaut und Hornhaut stehen häufig am Anfang eines trockenen Auges. Das Andocken der Viren an den Wirtszellen leitet die Bildung von Chemokinen ein, die Entzündungszellen anlocken. Die Vermehrung der Viren in den Zellen von Bindehaut und Hornhaut stimuliert direkt die



Abb. 5: Blepharitis

Bildung von Interleukin 1, dessen entzündungsfördernde Wirkung oben beschrieben wurde (Natarajan et al., 2002). Ein Verlust an Becherzellen infolge der Infektion begünstigt auf Grund des daraus resultierenden Muzin-Mangels die Entstehung des trockenen Auges. Häufig können auch toxische Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente die Situation zusätzlich verschlimmern.

3.6 Blepharitis

Entzündungen der Lidkante (Blepharitis) zählen zu den häufigsten Ursachen eines trockenen Auges. Nach einer Lidrandentzündung werden regelmäßig ein Verlust von Becherzellen der Bindehaut und ein entsprechender Muzinmangel gefunden. (Lee und Teng, 1997). Es werden infektiöse und entzündliche Mechanismen unterschieden. Sie können auch gemischt auftreten. Eine Blepharitis hat eine Störung des Lipidfilms zur Folge. Dies kann entweder durch eine direkte Schädigung des Lipidfilms oder durch eine Schädigung der Lipidproduzierenden Meibomschen Drüsen bedingt sein. Staphylokokken, die häufig an infektiösen Lidrandentzündungen beteiligt sind, besitzen Lipasen, die den Lipidfilm verseifen, und Toxine, die die Zellen von Hornhaut und Bindehaut direkt schädigen.

Auch bei einer Akne rosacea können pathologische Veränderungen der Lider auf die Oberfläche des Auges übergreifen und entzündliche Veränderungen hervorrufen.

3.7 Hyposensibilität der Hornhaut

Die Nervenversorgung der Hornhaut dient nicht allein der Schmerzwahrnehmung, sondern erfüllt auch weitere für die Hornhaut wichtige Funktionen. Die Nerven der Hornhaut registrieren trockene Stellen und leiten einen entsprechenden Reiz an die Tränendrüse. Die Tränendrüse wird also auf Anforderung durch die Hornhaut tätig. Weiterhin stellen die Nerven der Hornhaut Wachstumsfaktoren zur Verfügung. Diese Wachstumsfaktoren sind für den Erhalt der Hornhaut und ihre Regeneration von grundsätzlicher Bedeutung. Ein Mangel an Wachstumsfaktoren führt zu einer als Keratitis neuroparalytica oder neurotrophen Keratitis bezeichneten Entzündung der Hornhaut. Viele Faktoren können die Sensibilität der Hornhaut herabsetzen. Hierzu zählen Infektionen mit dem Herpes simplex Virus, die Zuckerkrankheit, operative Eingriffe (z. B. LASIK), Kontaktlinsen oder Medikamente wie beispielsweise β -Blocker.

3.8 Konservierungsmittel

Immer noch enthalten zahlreichen Tränenersatzmittel Konservierungsmittel, die auf Grund toxischer oder allergischer Nebenwirkungen das trockene Auge verschlimmern können. Besonders hervorzuheben ist hier Benzalkoniumchlorid. Dieses Mittel, das Tensideigenschaften besitzt, zerstört den Lipidfilm des Tränenfilms und erhöht dadurch die Verdunstungsrate. Weiterhin kann es die lipidreichen Zellmembranen der Epithelzellen zerstören. Eine Keratitis punctata superficialis gehört zu den regelmäßig zu beobachtenden Nebenwirkungen von Benzalkoniumchlorid. In niedriger Dosierung löst Benzalkoniumchlorid die Apoptose von Epithelzellen aus. Zunehmend beklagen sich auch Patienten mit trockenem Auge über Unverträglichkeiten ihrer Tränenersatzmittel, wenn diese mit Sorbinsäure konserviert wird. Sorbinsäure kann bei entsprechend veranlagten Personen allergische Reaktionen auslösen.

Proteine	Gesamtprotein	7,37 g/l
	Lysozym	2,39 g/l
	Laktoferrin	1,51 g/l
	Albumine	54 mg/l
	IgA	411 mg/l
	IgG	32 mg/l
	CuZn-Superoxiddismutase	103 ng/mg Protein
Wachstumsfaktoren	EGF	1,66 ng/l
	TGF-1	2,32 ng/ml
	TGF-2	55 pg/ml
Vitamine	Vitamin A	16 ng/ml
	Vitamin C	117 µg/l
Antioxidanzien	Tyrosin	45 µM
	Glutathion	107 µM
Kohlenhydrate	Glukose	26 mg/l
Elektrolyte	Na ⁺	145 mEq/l
	K ⁺	24,1 mEq/l
	Ca ²⁺	1,5 mM
	Cl	128 mM
	HCO ₃ ⁻	26 mM
	PO ₄ ⁻	0,22 mM
SO ₄ ⁻	0,39 mM	

Tabelle 1: Zusammensetzung des Tränenfilms (nach Tsubota, 2002)

3.9 Zusammensetzung des Tränenfilms

Die Symptome des trockenen Auges werden nicht allein durch einen Mangel an Tränenflüssigkeit hervorgerufen, auch eine veränderte Zusammensetzung des Tränenfilms ist wesentlich an der Entstehung eines trockenen Auges beteiligt. Ein hypertoner Tränenfilm verursacht osmotischen Stress. Ein Mangel an Lysozym und Laktoferrin, zwei für die Abwehr von Bakterien wichtigen Proteinen, begünstigt das Zustandekommen bakterieller Hornhautentzündungen. Schließlich enthält der Tränenfilm Wachstumsfaktoren, die für die Integrität und die Regeneration sowie Wundheilung der Hornhaut von aller größter Bedeutung sind. Der epitheliale Wachstumsfaktor (EGF) ist für die Teilung, Differenzierung und Reifung der cornealen Epithelzellen unerlässlich. Dieser Wachstumsfaktor wird von der Tränendrüse an den Tränenfilm abgegeben. Sein Mangel bedingt Störungen der Regeneration des Hornhautepithels. Ein weiterer im Tränenfilm vorhandener Wachstumsfaktor ist der Transforming Growth Factor (TGF). TGF unterdrückt die Vermehrung von Lymphozyten und die Aktivierung von Makrophagen. Weiterhin wirkt er den entzündungsfördernden Zytokinen entgegen. Ein Mangel an TGF begünstigt daher das Zustandekommen entzündlicher Reaktionen.

4 Auswirkungen der Entzündungsreaktionen auf das Auge

Die entzündlichen Reaktionen, die beim trockenen Auge ablaufen, haben verschiedene Auswirkungen auf die Oberfläche des Auges und die Tränendrüse. Eine der Konsequenzen der Entzündungsreaktionen ist die Apoptose von Zellen der Hornhaut, Bindehaut und Tränendrüse.

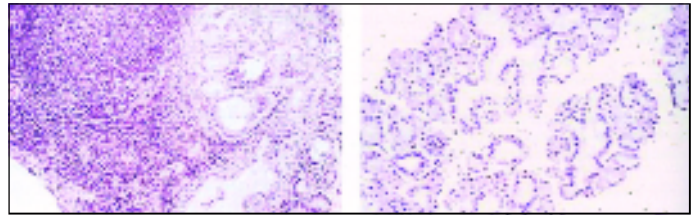


Abb. 6: Entzündung der Tränendrüse bei Keratoconjunctivitis sicca

4.1 Zellverluste

Die Apoptose, der programmierte Zelltod, unterliegt einer strengen Kontrolle durch Substanzen, die die Apoptose fördern (pro-apoptotisch) und hemmen (anti-apoptotisch). Beim gesunden Auge herrscht ein Gleichgewicht zwischen pro-apoptotischen und anti-apoptotischen Mediatoren. Beim trockenen Auge bzw. der LKC ist das Gleichgewicht zu Ungunsten der anti-apoptotischen Mediatoren verschoben. Im Tierexperiment wurde ein deutlicher Anstieg apoptotischer Zellen im Bereich der Ducti und Azini der Tränendrüse sowie der Bindehaut gefunden. Besonders die Bereiche der Bindehaut, die reich an muzinproduzierenden Becherzellen sind, sind stark von der Apoptose betroffen. Eine stark erhöhte Konzentration von Apoptose-Markern wurde in der Bindehaut von Patienten mit LKC gefunden. (Brignole et al., 2000)

Während die Zahl apoptotischer Epithelzellen stark bei LKC zunimmt, ist die Zahl apoptotischer Lymphozyten in der Tränendrüse und auf der Oberfläche des Auges deutlich vermindert. Im gesunden Gewebe gehen Lymphozyten geordnet zugrunde, um überschießenden Immunreaktionen vorzubeugen. Dieser Schutzmechanismus des Gewebes unterbleibt offensichtlich bei LKC, sodass eine hohe Zahl aktiver Lymphozyten vorhanden ist.

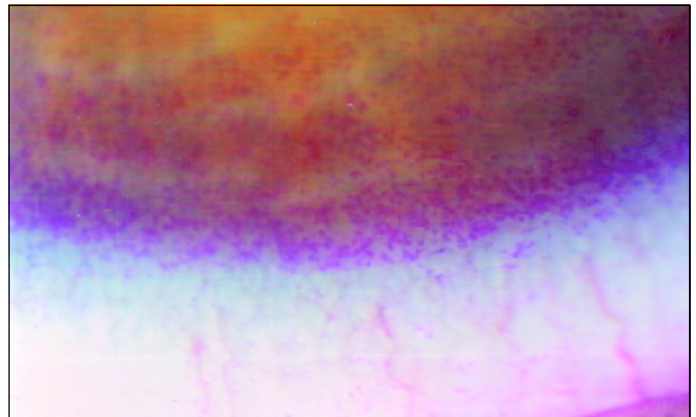


Abb. 7: Verlust von Epithelzellen (Anfärbung mit Bengalrosa). Bengalrosa weist neben den abgestorbenen Zellen auch Lücken in der Muzinschicht nach.

Die Veränderungen der Hornhaut sind die offensichtlichsten Veränderungen der Augenoberfläche beim trockenen Auge. Die Deckzellen der Hornhaut gehen vorzeitig verloren. Der vorzeitige Verlust normal differenzierter Epithelzellen führt dazu, dass wenig differenzierte Zellen an die Oberfläche der Hornhaut gelangen. Ihnen fehlen sowohl die membranständigen Muzin als auch die Zellkontakte zu benachbarten Epithelzellen. Die Hornhaut verliert wegen der nicht ausgeprägten Zellkontakte ihre Funktion als Barriere, was sich klinisch in der



Anfärbarkeit der Hornhaut durch Fluoreszein äußert. Der Mangel an membranständigen Muzinen bedingt, dass der Tränenfilm nicht an der Hornhaut anhaften kann. Die so veränderte Hornhaut destabilisiert folglich den Tränenfilm. Der instabile Tränenfilm und die Irregularitäten der Hornhautoberfläche führen zu verschwommenem Sehen.

4.2 Der Teufelskreis des trockenen Auges

Eine Entzündung der Augenoberfläche kann durch eine veränderte Zusammensetzung des Tränenfilms oder durch Veränderungen der Endothelien der Blutgefäße der Bindehaut ausgelöst werden. Dabei kann die Entzündungsreaktion am Anfang der Entstehung eines trockenen Auges stehen; sie kann aber auch die Folge eines trockenen Auges sein.

Was immer auch der auslösende Faktor sein mag, so führt das trockene Auge immer zu Zellschäden, die, wenn sie eine bestimmte Schwelle überschritten haben, Entzündungsreaktionen der Oberfläche des Auges und der Tränendrüsen auslösen. Ursachen, die im Patienten selbst begründet sind, können die Entstehung des trockenen Auges begünstigen. Zu nennen sind hier ein Mangel an Androgenen (siehe 3.1) oder Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Basedowsche Krankheit oder das Sjögren-Syndrom. Kommen noch äußere Faktoren wie Luftverunreinigungen, Allergene, Kontaktlinsen, Konservierungsmittel, Viren, Bildschirmarbeit, trockene Luft usw. hinzu, so werden eine Vielzahl von Zellreaktionen, zu denen der apoptotische Untergang von Zellen und Entzündungsreaktionen, die eng mit einander verknüpft sind, ablaufen. Diese Veränderungen wirken auf die Tränendrüse und die Meibomischen Drüsen und die Zellen von Hornhaut und Bindehaut ein. Die Folge ist eine veränderte Tränenproduktion und ein instabiler Tränenfilm, wodurch die Schäden an Hornhaut und Bindehaut weiter zu nehmen. Diese wirken zurück auf die Tränendrüse. Patienten mit einem trockenen Auge befinden sich in einem Circulus vitiosus aus Entzündung und Schäden der Augenoberfläche (siehe Abb. 8).

5 Therapie des trockenen Auges

5.1 Tränenersatzmittel

Die Therapie des trockenen Auges basiert heute weitgehend auf der Annahme, dass das trockene Auge die Folge

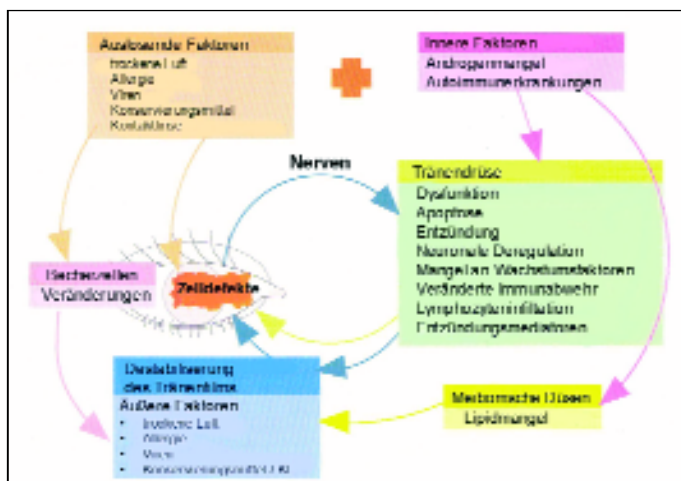


Abb. 8: Circulus vitiosus beim trockenen Auge (nach Baudouin, 2001)

eines wie auch immer verursachten Tränenmangels bzw. Mangels an wässrigen Bestandteilen ist. Die zugrunde liegende Ursache des Tränenmangels wird nicht behandelt. Daher nimmt es nicht Wunder, dass bei den meisten Patienten die Anwendung von Tränenersatzmitteln keine dauerhafte „Heilung“ des trockenen Auges bewirkt. Es werden in erster Linie die unangenehmen Begleiterscheinungen wie Brennen oder Fremdkörpergefühl therapiert. Die künstlichen Tränen stellen allenfalls eine indirekte Behandlung der zugrunde liegenden Entzündung dar. Sie vermindern die mechanische Reibung beim Lidschlag und reduzieren dadurch den Stressfaktor Scherkraft. Durch die Flüssigkeitsgabe zur Oberfläche des Auges wird ein hypertoner Tränenfilm verdünnt, wodurch auch der osmotische Stress abgebaut wird. Schließlich rufen sie eine Verdünnung potenziell schädlicher Entzündungsmediatoren hervor. Allenfalls die immer häufiger angewandte Hyaluronsäure kann wegen ihrer immunmodulierenden Eigenschaften auch an den Entzündungsreaktionen selbst angreifen.

5.2 Entzündungshemmende Mittel

Bei leichteren und moderaten Fällen des trockenen Auges dürfte die Gabe geeigneter Tränenersatzmittel ausreichend sein. Es sollte hierbei jedoch darauf geachtet werden, dass Inhaltsstoffe (z.B. Konservierungsmittel) keinen zusätzlichen Stress für Hornhaut und Bindhaut mit sich bringen. Die neuen Erkenntnisse über die Entzündungsreaktionen, die mit dem trockenen Auge einhergehen, lassen auch andere Behandlungsoptionen zu. Hierbei geht es um eine direkte Behandlung der Entzündungsreaktionen.

5.2.1 Androgene

Androgene entfalten eine entzündungshemmende Wirkung. Ein Mangel dieser männlichen Geschlechtshormone gilt mit als einer der entscheidenden Faktoren, der die Entstehung der LKC begünstigt. Hornhaut, Bindhaut und Tränendrüsen weisen zahlreiche Androgenrezeptoren auf, sodass der Einsatz von topisch verabreichten Androgenen eine plausible Option zur Vermeidung von Entzündungsreaktionen darstellen könnte. Bisher gibt es aber noch keine erfolgreiche Standardtherapie des trockenen Auges durch Gabe von Androgenen.

5.2.2 Cortison

In hohen Dosierungen zeichnen sich die verschiedenen Cortisone durch immunsuppressive Wirkung aus. Eine der Wirkungen von Cortison steht in der Hemmung der MMP-Produktion. Weiterhin unterdrückt Cortison die Aktivität von MMP und die Produktion von Zytokinen durch Epithelzellen und Lymphozyten. Wegen der gravierenden Nebenwirkungen, die ein länger Einsatz von Cortison am Auge hervorrufen kann -es seien nur erhöhter Augeninnendruck, Katarakt, erhöhtes Infektionsrisiko oder Wundheilungsstörungen erwähnt - eignet sich Cortison nicht zur Behandlung eines chronischen trockenen Auges.

5.2.3 Cyclosporin A

Cyclosporin ist ein wirksames Immunsuppressivum, das vor allem nach Organtransplantationen zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird. Es unterdrückt auch die Apoptose von Epithelzellen. Niedrig dosiertes Cyclosporin A hat mittlerweile auch in der Therapie des trockenen Auges Ein-

gang gefunden (Restasis). Die Erfolgsquote ist mit rund 15 % jedoch äußerst gering.

5.2.4 Antibiotika

Ebenso wie Cortison können einige Antibiotika (Tetracycline, Doxycyclin) die MMP-Produktion im Hornhautepithel hemmen. Doxycyclin hemmt auch die Bildung von Interleukin 1. Sollte eine bakterielle Lidrandentzündung an der Entstehung eines trockenen Auges ursächlich beteiligt sein, so ist eine Antibiotika-Therapie zur Beseitigung der primären Ursache des trockenen Auges anzustreben.

■ 6 Zusammenfassung

Das trockene Auge kann nicht allein auf Grund eines Mangels an Tränenflüssigkeit definiert werden. Wichtiger als die absolute Menge an Tränenflüssigkeit sind die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit und die Stabilität des Tränenfilms. Entzündungsreaktionen sind wesentlich am Zustandekommen des trockenen Auges beteiligt. Veränderung der Epithelien von Hornhaut und Bindehaut wirken über Nervenbahnen und Entzündungsmediatoren auf die Tränendrüse zurück, wodurch die Tränenproduktion weiter gestört wird. Die Patienten befinden sich in einem Teufelskreis aus Epitheldefekten und gestörter Tränenproduktion. Die Therapie des trockenen Auges durch ausschließliche Gabe von Flüssigkeit zum Tränenfilm ist in schwereren Fällen nicht erfolgreich, da sie die entzündliche Komponente des trockenen Auges nicht berücksichtigt. Diese Mittel sind indirekt wirksam, da sie die Reibungskräfte beim Lidschlag mindern und den hypertonen Tränenfilm verdünnen.

Literatur:

- Baudouin C: The Pathology of Dry Eye, *Surv Ophthalmol* 2001; 45 (Suppl 2): S211 - S220
- Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C: Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in Conjunctival Epithelial Cells of Patients with Dry Eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1356 - 1363
- Dana MR, Hamrah P: Role of Immunity and Inflammation in Corneal and Ocular Surface Disease associated with Dry Eye, in *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, ed. D. Sullivan et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2002: 729 - 738
- Lee SH, Tseng SC: Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency, *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 736 - 750
- Natarajan K, Chodosh J, Kennedy R: Innate immunity in the cornea: a putative role for keratocytes in the chemokine response to viral infection of the human corneal stroma, in *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, ed. D. Sullivan et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2002: 745 - 751
- Pflugfelder SC, Solomon A, Dursum D, Li DQ: Dry eye and delayed clearance: "A call to arms", in *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, ed. D. Sullivan et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2002: 739 - 743
- Stern ME, Pflugfelder SC: Inflammation in Dry Eye, *The Ocular Surface* 2004; 2: 124 - 130
- Tsubota K: Understanding Dry Eye Syndrome, in *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, ed. D. Sullivan et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York 2002: 3 - 16

Anschrift des Autors:

**Dr. Andreas Berke,
Höhere Fachschule für Augenoptik,
Bayenthalgürtel 6-8,
D-50868 Köln**