

Aus der Augenklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

**Evaluation der Tränenfilmosmolarität bei
Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und
Graft-versus-Host-Disease (GvHD) mittels der Tearlab Osmometrie
- Eine Querschnittsstudie -**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Julia Muck
2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Koreferent: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	2
2 Grundlagen	4
2.1 Anatomie der Augenoberfläche.....	4
2.1.1 Die Kornea.....	4
2.1.2 Die Konjunktiva	5
2.2 Die Tränendrüse	6
2.3 Physiologie des Tränenfilms	6
2.4 Das trockene Auge.....	7
2.4.1 Definition.....	7
2.4.2 Epidemiologie.....	7
2.4.3 Klassifikation.....	8
2.4.4 Pathophysiologie	9
2.4.5 Symptome des trockenen Auges	10
2.4.6 Standardisierte Diagnostik des trockenen Auges	10
2.4.7 Die Tränenfilmosmolarität	11
2.5 Die Stammzelltransplantation.....	12
2.5.1 Autologe Stammzelltransplantation	12
2.5.2 Allogene Stammzelltransplantation.....	12
2.6 Graft-versus-Host-Disease.....	13
2.6.1 Akute GvHD	14
2.6.2 Chronische GvHD	15
2.6.3 Prävention der GvHD	17
2.7 Okuläre Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation.....	17
2.7.1 Frühe okuläre Komplikationen.....	17
2.7.2 Späte okuläre Komplikationen	18
2.7.2.1 Pathophysiologie des trockenen Auges bei chronischer GvHD	19

2.7.2.2 Andere Einflüsse auf die Entwicklung des trockenen Auges bei GvHD
20

3	Fragestellung	21
4	Probanden und Methodik	22
4.1	Studienkollektiv.....	22
4.2	Studiendesign	23
4.2.1	Einschlusskriterien	23
4.2.2	Ausschlusskriterien.....	24
4.2.3	Statistische Verfahren.....	24
4.3	Untersuchungsmethoden	25
4.3.1	Beste korrigierte Sehschärfe.....	26
4.3.2	Spaltlampenuntersuchung.....	26
4.3.3	Tränenprobenentnahme und Analyse der Tränenfilmosmolarität.....	27
4.3.4	OSDI (Ocular Surface Disease Index).....	27
4.3.5	Schirmer-Test	28
4.3.6	Tear-Break-Up-Time (TBUT).....	29
4.3.7	Fluoreszein-Färbung der Kornea	29
4.3.8	Meibomdrüsen-Dysfunktionstest	30
4.3.9	Konjunktiva-Färbung mit Lissamin-Grün.....	30
4.3.10	Schweregradindex nach Sullivan.....	31
4.3.11	GvHD-Score	32
5	Ergebnisse	34
5.1	Demographische Daten.....	34
5.2	Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden.....	38
5.2.1	Schweregradindex nach Sullivan (2010).....	38
5.2.2	DEWS Dry-Eye-Disease-Severity.....	43
5.3	Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit und den GvHD-Score	46
5.3.1	Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit.....	46
5.3.2	Entwicklung des trockenen Auges über den GvHD-Score	51
6	Diskussion	57
6.1	Demographische Daten und GvHD-Inzidenz.....	57
6.2	Vergleich der Untersuchungsmethoden.....	59

Verzeichnisse

6.3	Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit	60
6.4	Entwicklung des trockenen Auges über den GvHD-Score	63
6.5	Beantwortung der Fragen	65
6.6	Kritikpunkte.....	67
7	Zusammenfassung	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Anhang.....	77

Verzeichnis der Abkürzungen

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	Analysis of Variance
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
DED	Dry-Eye-Disease
DEWS	Dry Eye Workshop
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HLA	Human Leukocyte Antigens
HSD	Honestly Significant Difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NEI	National Eye Institute
NIH	National Institute of Health
OSDI	Ocular Surface Disease Index
SD/ Std.-Abw.	Standardabweichung
SZT	Stammzelltransplantation
TBUT	Tear-Break-Up-Time

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung von Kornea und Tränenfilm [GREHN F 2008, Seite 105]; Dua-Schicht eingezeichnet.....	5
Abbildung 2: Wichtige ätiologische Ursachen des trockenen Auges [DEWS, Definition und Klassifikation des trockenen Auges (2007), S. 78]	9
Abbildung 3: Einteilung der Kornea in fünf Areale [Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, LEMP (1995)]	29
Abbildung 4: Einteilung der Konjunktiva in vier Areale [Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, LEMP (1995)]	31
Abbildung 5: Alterspyramide; N= 136	34
Abbildung 6: Zeitliche Übersicht der Untersuchungen mit Anteil der aktuellen GvHD-Patienten; N= 136	35
Abbildung 7: Zeitliche Verteilung des Auftretens der GvHD; N= 53.....	36
Abbildung 8: Häufigkeiten der GvHD-Scores; N= 136	37
Abbildung 9: Häufigkeiten der Dry-Eye-Disease-Severity-Grade; N= 130.....	38
Abbildung 10: Auftragung des Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen die Osmolarität; Ausgleichsgerade; N= 122	40
Abbildung 11: Auftragung des Schweregradindex gegen die OSDI-Summe; Ausgleichsgerade.....	42
Abbildung 12: Auftragung des Schweregradindex gegen die minimale TBUT; Ausgleichsgerade.....	42
Abbildung 13: Auftragung des Schweregradindex gegen den minimalen Schirmer-Test; Ausgleichsgerade.....	42
Abbildung 14: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Korneal-Färbung	42
Abbildung 15: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Meibomdrüsen-Dysfunktion	43
Abbildung 16: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Konjunktiva-Färbung.....	43

Verzeichnisse

Abbildung 17: Maximale Osmolarität gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity; Signifikanzen eingezeichnet; N= 130.....	44
Abbildung 18: Maximaler Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grad; Signifikanzen eingezeichnet; N= 12245	
Abbildung 19: Zeitliche Entwicklung der Osmolarität; N= 110	47
Abbildung 20: Zeitliche Entwicklung des Schweregradindex nach Sullivan (2010); N= 99	48
Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der Osmolarität; Standardabweichung; Signifikanz eingezeichnet; N= 136	50
Abbildung 22: Zeitliche Entwicklung des Schweregradindex nach Sullivan (2010); Standardabweichung; Signifikanz eingezeichnet; N= 122.....	51
Abbildung 23: Verteilung der Mittelwerte der maximalen Osmolarität in Abhängigkeit der GvHD-Scores; N= 136	53
Abbildung 24: Mittelwertvergleiche der Osmolarität der GvHD-Score-Gruppen; Signifikanz eingezeichnet; N= 136	54
Abbildung 25: Verteilung der Mittelwerte des maximalen Schweregradindex nach Sullivan (2010) in Abhängigkeit der GvHD-Scores; Signifikanz eingezeichnet; N= 122.....	55
Abbildung 26: Mittelwertvergleich des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der GvHD-Score-Gruppen; Signifikanz eingezeichnet; N=122.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung der GvHD in den Organsystemen [GLUCKSBERG et al. 1974].....	15
Tabelle 2:	Graduierung der GvHD nach der Consensus Conference 1995 [PRZEPIORKA D et al. 1995].....	15
Tabelle 3:	Scoring der chronischen GvHD zur Beurteilung des Gesamtschweregrades, modifiziert nach Apperley et al. (2008); Filipovich et al. (2005).....	16
Tabelle 4:	Indikationen zur SZT; N= 136	22
Tabelle 5:	Eingenommene Immunsuppressiva; N= 136.....	23
Tabelle 6:	Dry-Eye-Disease-Severity Scale [Report of the International Dry Eye Work Shop (DEWS 2007). Ocul Surf. 2007; 5(2): 65-204].....	28
Tabelle 7:	Gewichte der einzelnen Komponenten [SULLIVAN B et al. (2010)]... ..	32
Tabelle 8:	Korrelationen der Einzeltests zum Schweregradindex nach Sullivan (2010)	39
Tabelle 9:	Übersicht über die Ergebnisse der linearen und ordinalen Regression ..	40
Tabelle 10:	Verteilung der DED-Severity-Grade in Abhängigkeit der Zeitabschnitte	49
Tabelle 11:	Verteilung der DED-Severity-Grade auf die GvHD-Scores	52
Tabelle 12:	Korrelationen der Einzeltests zum Schweregradindex nach Sullivan (2010); Signifikanzen auf vier Dezimalstellen gerundet.....	77
Tabelle 13:	Übersicht über die Ergebnisse der linearen und ordinalen Regression; Signifikanzen auf vier Dezimalstellen gerundet.....	77
Tabelle 14:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen DED-Grade.....	78
Tabelle 15:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität zwischen den DEWS Dry-Eye-Severity-Graden.....	78
Tabelle 16:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen DED-Grade	79

Verzeichnisse

Tabelle 17:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) zwischen den DEWS Dry-Eye-Severity-Gruppen	79
Tabelle 18:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen Zeitabschnitte.....	80
Tabelle 19:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität der zeitlichen Gruppen.....	80
Tabelle 20:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen Zeitabschnitte.....	81
Tabelle 21:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der zeitlichen Gruppen	81
Tabelle 22:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen GvHD-Scores	82
Tabelle 23:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität der GvHD-Gruppen	82
Tabelle 24:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores.....	82
Tabelle 25:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen GvHD-Scores.....	83
Tabelle 26:	Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der GvHD-Gruppen.....	83
Tabelle 27:	Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores.....	83

1 Einleitung

Das trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung, die bis zu 30% der 50-Jährigen und älteren Menschen betrifft [DEWS 2007]. Es entsteht durch vermehrte Verdunstung der Tränenflüssigkeit (Evaporatives trockenes Auge) von der Augenoberfläche oder aufgrund von Tränenflüssigkeitsmangel. Daraus resultieren Tränenfilmhyperosmolarität [LIU H et al. 2009], Entzündung und Beschädigung der Augenoberfläche. Häufig ist das trockene Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel mit Grunderkrankungen vergesellschaftet. So unter anderem auch mit der Graft-versus-Host-Disease (GvHD), die nach allogener Blutstammzelltransplantation auftreten kann.

Die hämatologische Stammzelltransplantation bietet eine potentiell kurative Therapie bei malignen hämatologischen und lymphatischen Neoplasien [HOROWITZ M 1998] sowie bei hämatologischen Veränderungen und Immunerkrankungen. Man unterscheidet eine autologe von einer allogenen SZT. Bei der autologen Transplantation werden dem Patienten eigene Stammzellen entnommen, die ihm dann nach entsprechender Therapie (z.B. Chemotherapie) wieder übertragen werden. Bei der allogenen Transplantation werden dem Patienten Stammzellen einer anderen Person übertragen; diese können Geschwister, Familienmitglieder oder auch Fremdspender sein. Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte hat sich die allogene Transplantation weiterentwickelt und verbreitet, sodass die Anzahl der allogenen SZT-Patienten stark zugenommen hat. Auch die Anwendung der allogenen SZT ist in den letzten Jahren immer erfolgreicher geworden. Dies ist vor allem durch Verbesserung im HLA-matching, Einführung bestimmter Prophylaxeprotokolle, Reduktion der Konditionierungsregime, Einführung neuer antimikrobieller Medikamente und Verbesserung der supportiven Hilfsmaßnahmen erzielt worden [FILIPOVICH AH et al. 2005; CUTLER C et al. 2001]. Allerdings bleibt eine allogene SZT weiterhin ein risikobehafteter Eingriff, der mit vielen Komplikationen und Nebenwirkungen der Medikamente einhergehen kann. Durch die verbesserten Möglichkeiten überleben mehr Patienten die frühe Posttransplantperiode. Dies führt dazu, dass sich die Komplikationen der allogenen SZT auf spätere Zeitpunkte verschieben.

Neben einem Rezidiv der Erkrankung sind die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und opportunistische Infektionen die häufigsten Ursachen der posttransplantations-

Morbidität und -Mortalität nach einer allogenen Stammzelltransplantation [TRELEAVEN et al. 2008]. Die GvHD ist eine Reaktion der immunkompetenten Spenderlymphozyten gegen die Zellen des Empfängers. Bei der GvHD unterscheidet man anhand des Zeitpunktes des Auftretens und des klinischen Bildes eine akute von einer chronischen Form. Die akute Form tritt im Normalfall innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation auf und äußert sich vor allem an Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt. Die chronische GvHD tritt nach dem Tag 100 auf, in etwa zwischen dem 3. und 14. Monat nach der Transplantation. Sie manifestiert sich an den unterschiedlichsten Organen. Unter anderem können auch hier Haut, Leber, Gastrointestinaltrakt, und zusätzlich auch weitere Organe wie Lunge, Mundschleimhäute und häufig auch die Augen betroffen sein. Die häufigste okuläre Komplikation nach einer Stammzelltransplantation ist das trockene Auge [DEWS 2007; PARRA-COLÍN P et al. 2011; OGAWA Y et al. 1999]. Es kann im Rahmen einer chronischen GvHD entstehen und tritt meist innerhalb von sechs Monaten nach der Transplantation auf. Das trockene Auge kann zu enormer Einschränkung der Lebensqualität [CALISSENDORFF B et al. 1989; OGAWA Y et al. 1999; MENCUCCI R et al. 1997] und bis zur Blindheit führen [LAVID FJ et al. 1995]. Die Pathogenese des trockenen Auges bei chronischer GvHD ist weitgehend unbekannt. Eine wichtige Rolle wird aber der Reaktion des allogenen Transplantats gegen den Körper des Empfängers, und damit auch gegen die Tränendrüse, zugeschrieben. Die therapeutischen Optionen in der Behandlung des trockenen Auges bei GvHD sind weitgehend limitiert und stützen sich vor allem in der Substitution von künstlichen Tränen. Diagnostisch wird im klinischen Alltag meist nur der Schirmer-Test angewandt, der als Goldstandard gilt [LUCCA et al. 1990; OGAWA Y et al. 1999]. Allerdings kann der Schirmer-Test durch Reizung der Augenoberfläche zu falsch- negativen oder -positiven Ergebnissen führen. Eine neuere Untersuchungsmethode ist durch die Messung der Tränenfilmosmolarität gegeben, die sich als bester einzelner Test zur Diagnose des trockenen Auges bei ansonsten gesunden Patienten erwies [KHANAL et al. 2008; DEWS 2007; SULLIVAN B. et al. 2010]. Mit dem OcuSense TearlabTM-Osmometer der Firma Tearlab Corporation, San Diego, California soll diese Untersuchungsmethode nun bei GvHD-Patienten nach allogener Stammzelltransplantation getestet werden, um zu ermitteln, wie sich diese gegenüber herkömmlichen Methoden bewährt.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie der Augenoberfläche

Die Augenoberfläche besteht aus Hornhaut (*lat. Cornea*) und Bindehaut (*lat. Conjunctiva*).

2.1.1 Die Kornea

Die menschliche Hornhaut ist in die Lederhaut (*lat. Sclera*) eingelassen, sie ist zentral etwa 0,55mm dick, peripher 0,7mm. Ihre Brechkraft beträgt 43 dpt. Die Kornea besteht aus sechs Schichten (siehe Abbildung 1). Diese sind von außen nach innen:

- Hornhautepithel
- Lamina limitans anterior (Bowman-Lamelle)
- Substantia propria (Stroma)
- Dua-Schicht [DUA HS et al. 2013]
- Lamina limitans posterior (Descemet-Membran)
- Hornhautendothel [GREHN F 2008]

Das Epithel der Hornhaut ist ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel [GREHN F 2008]. Seine basalen Zellen sitzen der Bowman-Membran auf, welche eine feste, verdickte Schicht aus kollagenem Bindegewebe ist [GREHN F 2008]. Das Hornhautstroma besteht aus einer regelmäßigen Schichtung von Kollagenfibrillen, den sogenannten Hornhautlamellen, [GREHN F 2008] und ist transparent. Das Stroma ist avaskulär und nimmt somit immunbiologisch eine Sonderstellung ein. Das Risiko einer Abstoßungsreaktion nach einer Hornhauttransplantation ist relativ gering [GREHN F 2008]. Zwischen Stroma und Descemet-Membran befindet sich die azelluläre Dua-Schicht, die nur etwa 15µm dick und extrem reißfest ist [DUA HS et al. 2013]. Die darunter liegende Descemet-Membran ist aus elastischen Fasern aufgebaut und bildet eine besonders widerstandsfähige Basallamina. Dieser sitzt das einschichtige Hornhautendothel auf, dessen Zellen durch Zonula occludentes eng verknüpft sind [GREHN F 2008]. Seine Zelldichte beträgt etwa 2500 Zellen/mm² und die Mitoserate ist sehr

gering, wodurch die Regeneration von Endothelzelldefekten stark eingeschränkt ist [GREHN F 2008]. Das Hornhautendothel reguliert durch aktiven Transport den Wasserhaushalt des Stromas und ist daher für die Transparenz der Kornea besonders wichtig [GREHN F 2008].

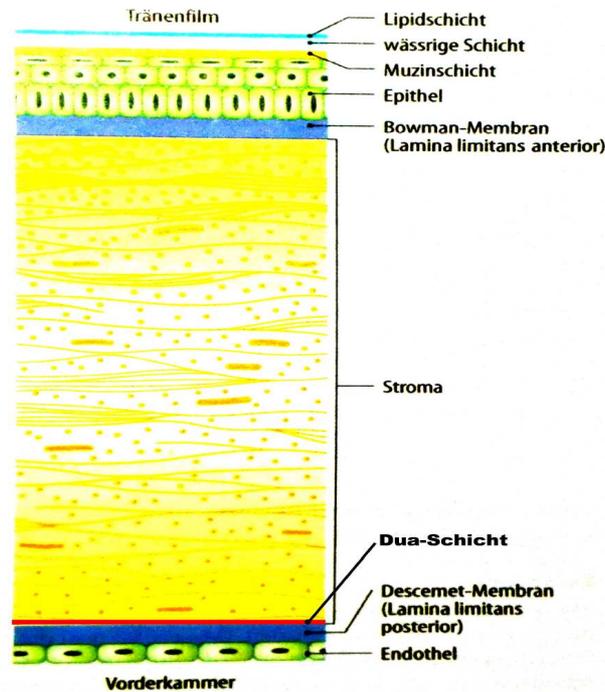


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Kornea und Tränenfilm [GREHN F 2008, Seite 105]; Dua-Schicht eingezeichnet

2.1.2 Die Konjunktiva

Die Bindehaut bedeckt als durchsichtige Schleimhautschicht den vorderen Augapfelteil (*Conjunctiva bulbi*) und die Innenseite der Lider (*Conjunctiva tarsi*). Der Übergang befindet sich in den Umschlagsfalten der Lider, wo die Konjunktiva eine sackartige Ausstülpung bildet, den Bindehautsack [GREHN F 2008]. Sie ist für das reibungsfreie Gleiten des Augapfels in der Orbita besonders wichtig [GREHN F 2008]. Die Konjunktiva besteht aus einem mehrschichtigem Zylinderepithel und Bindegewebe [GREHN F 2008]. Innerhalb des Epithels liegen viele Becherzellen, die Schleim

produzieren, der für die Haftung des Tränenfilms an der Hornhautoberfläche sorgt [GREHN F 2008]. Im subepithelialen Bindegewebe finden sich viele Lymphozyten, die Abwehrstoffe bilden und damit das Auge vor äußeren Einflüssen schützen. Am *Limbus corneae* befindet sich die Grenze zwischen Bindehaut- und Hornhautepithel. Hier ist die Konjunktiva fest mit dem Augapfel verwachsen [GREHN F 2008].

2.2 Die Tränendrüse

Die Tränendrüse (*lat. Glandula lacrimalis*) liegt unter dem oberen temporalen Orbitalrand. Sie besteht aus einem palpebralen und einem orbitalen Anteil, in die sie durch den *Musculus levator palpebrae* unterteilt wird [DRENCKHAHN D 2008]. Der palpebrale Anteil enthält mehrere Läppchen. Daneben verlaufen alle 6-12 Ausführungsgänge durch ihn, welche im Bindehautsack münden. Zusätzlich befinden sich im Bindehautsack mehrere akzessorische Tränendrüsen, die ebenfalls an der Tränenproduktion beteiligt sind [GREHN F 2008]. Die Tränendrüse ist eine rein seröse Drüse [SOBOTTA J 2006]. Sie produziert etwa 5-7 μ l Tränenflüssigkeit in der Minute und bildet den wässrigen Anteil des Tränenfilms [GREHN F 2008]. Die Flüssigkeit ist isoton und mit bakteriziden Stoffen angereichert [DRENCKHAHN D 2008]. Die Sekretion der Tränenflüssigkeit wird durch den Parasympathikus gesteuert [DRENCKHAHN D 2008].

2.3 Physiologie des Tränenfilms

Der Tränenfilm wird permanent gebildet und ist eine komplexe Flüssigkeit. Er besteht aus einer oberflächlichen Lipidschicht, einer wässrigen Schicht und aus einer tiefen Muzinschicht [SCHÜNKE M et al. 2006] (siehe Abbildung 1). Die Lipidschicht wird durch die Meibomdrüsen gebildet und verhindert rasches Verdunsten [GREHN F 2008]. Die wässrige Schicht wird von den Tränendrüsen (*Glandula lacrimalis* und akzessorische Tränendrüsen) produziert und dient als Spülflüssigkeit, um Oberflächenunebenheiten zu glätten [GREHN F 2008]. Die tiefe Muzinschicht wird durch die Becherzellen der Bindehaut gebildet und sorgt für die Haftung am

Hornhautepithel [GREHN F 2008]. Durch ihre gelartige Konsistenz wird der Tränenfilm stabilisiert [SCHÜNKE M et al. 2006]. Ohne den präkornealen Tränenfilm wäre die Hornhautoberfläche rau [GREHN F 2008], erst durch ihn werden Unebenheiten ausgeglichen. Somit wird die hohe optische Qualität der Kornea gewährleistet und scharfes Sehen möglich [GREHN F 2008]. Die Tränenflüssigkeit dient zudem der Befeuchtung der Augenoberfläche, der mechanischen Reinigung, der Ernährung und Entquellung der Hornhaut und der Erregerabwehr (Lysozym, Immunglobulin A [SILBERNAGL S et al. 2007]).

Durch den reflektorischen Lidschlag wird die Tränenflüssigkeit über die Augenoberfläche verteilt und über die beiden nasalen Tränengänge über den Tränensack in die Nasenhöhle abgeleitet [SILBERNAGL S et al. 2007].

2.4 Das trockene Auge

2.4.1 Definition

Im Jahr 2007 definierte der internationale Dry Eye Workshop das trockene Auge wie folgt: „Das trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen, Sehstörungen und Träneninstabilität mit möglicher Beschädigung der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet“ [DEWS 2007].

2.4.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens eines trockenen Auges (Keratoconjunctivitis sicca) bei der Normalbevölkerung zeigt eine Spannweite von 5-30% bei 50-Jährigen oder Älteren. Das Risiko des trockenen Auges ist beim weiblichen Geschlecht und mit zunehmendem Alter erhöht [DEWS 2007]. Bei Patienten mit einer chronischen Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation tritt das Syndrom des trockenen Auges bei etwa 62% auf und ist somit weitaus häufiger als bei der Normalbevölkerung (siehe Kapitel 2.6)

2.4.3 Klassifikation

Das trockene Auge wird in Abhängigkeit der Ursache in zwei große Untergruppen eingeteilt. Auf der einen Seite ist dies der Tränenflüssigkeitsmangel, auf der anderen die Verdunstung [LEMP MA 1995].

Das trockene Auge, das durch vermehrte Verdunstung der Tränenflüssigkeit von der Augenoberfläche verursacht wird, wird auch evaporatives trockenes Auge genannt. Hierzu zählt man zum einen intrinsische Ursachen, wie den Mangel an Meibom-Lipiden, Störung der Lidöffnung oder eine niedrige Blinzelrate. Zum anderen können extrinsische Faktoren, wie ein Vitamin A-Mangel, das Tragen von Kontaktlinsen und Erkrankungen der Augenoberfläche (z.B. Allergien) zum evaporativen trockenen Auge führen.

Das trockene Auge, welches aufgrund eines Mangels der wässrigen Tränenfilmanteile entsteht, findet sich vor allem beim primären und sekundären Sjögren-Syndrom [LEMP MA 1995], oder auch bei Sarkoidose, bei Denervierung und bei der chronischen GvHD (siehe Kapitel 2.6.2). Außerdem kann ein Verschluss der Tränendrüsenausführungsgänge, oder eine Reduktion der Hornhautsensibilität, wie zum Beispiel bei Kontaktlinsenträgern oder Diabetikern, zum trockenen Auge aufgrund von Tränenmangel führen.

In Abbildung 2 werden die wichtigsten Ursachen des trockenen Auges aufgezeigt.

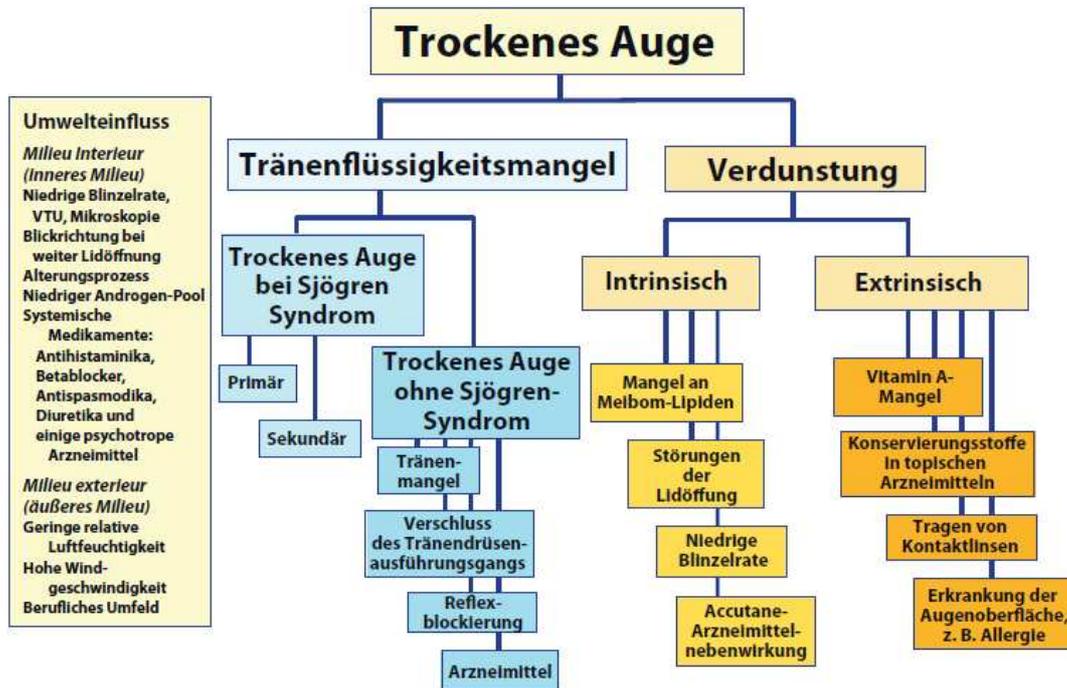


Abbildung 2: Wichtige ätiologische Ursachen des trockenen Auges [DEWS, Definition und Klassifikation des trockenen Auges (2007), S. 78]

2.4.4 Pathophysiologie

Die Tränenhyperosmolarität und die Tränenfilminstabilität werden als die zentralen Mechanismen des Syndroms des trockenen Auges angesehen [DEWS 2007]. Sie lösen sowohl eine Entzündung, eine Beschädigung der Augenoberfläche mit den dazugehörigen Symptomen als auch kompensatorische Ereignisse aus. Die Tränenfilminstabilität resultiert aus einer Störung der Tränenfilmlipide und führt zu einer verkürzten Tränenaufrisszeit. Die Hyperosmolarität entsteht durch Verdunstungsprozesse von der Augenoberfläche und/oder verminderten Fluss an Tränenflüssigkeit [LIU H et al. 2009]. Einen wichtigen Einfluss spielt ebenfalls die Verdünnungsrate des Tränenfilms [NICHOLS JJ et al. 2006]. Eine schnelle Verdünnungsrate kann als Risikofaktor für eine Hyperosmolarität angesehen werden. Diese Hyperosmolarität aktiviert in den Epithelzellen der Augenoberfläche eine Reihe von Entzündungsprozessen. Es wird beschrieben, dass es dadurch zum Apoptostod der Epithelzellen kommt, wovon auch die Becherzellen betroffen sind [YEH S et al. 2003;

GILBARD JP et al. 1982]. Es liegt also nahe, dass der Verlust an Becherzellen mit einem chronischen Entzündungsprozess zusammenhängt [KUNERT KS et al. 2002; BRIGNOLE F et al. 2000]. Ein Becherzellverlust wird bei jeder Form des trockenen Auges gefunden, daraus resultierend fehlen auch die von ihnen produzierten Muzine [ZHAO H et al. 2001]. Im Zusammenhang mit der GvHD (siehe Kapitel 2.6), aber auch bei anderen Formen des trockenen Auges, kann eine direkte alloimmune, beziehungsweise autoimmune Reaktion gegen die Augenoberfläche nicht ausgeschlossen werden.

2.4.5 Symptome des trockenen Auges

Die Symptome des trockenen Auges können sehr unterschiedlich ausgeprägt und personenabhängig sein. Häufig werden Missempfindungen wie Augenbrennen, Trockenheitsgefühl, Fremdkörpergefühl, Schmerzen, verklebte Augen am Morgen und verstärkter Tränenfluss infolge gestörter Benetzung beschrieben. Auch eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, Schleimabsonderung und Beeinträchtigung der Sehleistung können auftreten. Häufig gehen die Symptome mit einer Rötung des Auges im Sinne einer Bindehautinjektion einher. Zu erwähnen sei aber auch, dass ein trockenes Auge gelegentlich asymptomatisch verläuft, wobei jedoch die objektiven Kriterien des trockenen Auges erfüllt sind.

2.4.6 Standardisierte Diagnostik des trockenen Auges

Der häufigste in der Klinik angewandte Test zur Diagnostik des trockenen Auges ist der Schirmer-Test, bei dem die Tränenproduktion durch einen Filterpapierstreifen, der in den lateralen Unterlidkanthus eingehängt wird, innerhalb von 5 Minuten gemessen wird. Dabei gilt ein Wert von <10 mm als pathologisch. Durch Anfärbung mit Fluoreszein und Lissamin-Grün können Oberflächenschäden an Kornea und Konjunktiva sichtbar gemacht werden und mittels Spaltlampenuntersuchung beurteilt werden. Die Tear-Break-Up-Time (TBUT) gilt als Maß für die Tränenfilmaufriszeit und wird ebenfalls nach Fluoreszeinfärbung beurteilt. Dabei wird im blinzelfreien

Intervall gemessen, wie lange es dauert, bis der Tränenfilm ausreißt. Ein Wert von <5 sek gilt als pathologisch. Die Funktion der Meibomdrüsen kann durch den Ophthalmologen beurteilt werden, indem er durch Fingerdruck ihre Sekretion induziert. Für weitere Details, siehe Kapitel 4.3.

2.4.7 Die Tränenfilmosmolarität

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Osmolarität des Tränenfilms befassen. Es werden viele verschiedene Grenzwerte für das normale und das trockene Auge angegeben. Gilbard und Nelson ermittelten in ihren Studien einen Normalwert zwischen 300 und 310 mOsm/kg [GILBARD JP et al. 1978; NELSON JD et al. 1986]. Das Auge wird ab einer Osmolarität von 316 mOsm/kg als trocken angesehen [TOMLINSON A et al. 2006]. Es sind jedoch auch Werte bis zu 360 mOsm/kg möglich [GILBARD JP et al. 1978]. Außerdem war die Messung der Osmolarität bisher in der klinischen Routine nicht oder nur schlecht anwendbar, weil sie sowohl die nötigen Apparaturen als auch geschultes Personal voraussetzte. Es waren bisweilen auch größere Tränenproben zur Messung nötig. Mit dem OcuSense TearlabTM-Osmometer der Firma Tearlab Corporation, San Diego, California steht nun erstmals ein System zur Verfügung, das sowohl einfach in der Anwendung als auch schnell in der Auswertung ist. Es wird zudem nur eine Tränenprobe von der Größe von 50nl benötigt.

Dennoch bleibt zu prüfen, ob sich die Osmolaritätsmessung alleine in der Diagnostik des trockenen Auges durchsetzen kann. Das liegt vor allem daran, dass sich die Verteilung der Osmolarität bei normalen und trockenen Augen überschneiden [NELSON JD et al. 1986]. In einigen Studien wurde bereits geprüft, wie sich die Osmolaritätsmessung als alleiniger Parameter bewährt. Dabei wurde sie mit den herkömmlichen Untersuchungsmethoden wie Schirmer-Test und Tear-Break-Up-Time verglichen. Khanal et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Osmolaritätsmessung als bester einzelner Test zur Diagnostik des trockenen Auges eignet [KHANAL S et al. 2008] und sich als „weitaus wichtigster, objektiver Test bei der Diagnose des trockenen Auges“ [DEWS 2007] erwies. Auch die Einschätzung des Schweregrades des trockenen Auges gelang durch alleinige Messung der Tränenfilmosmolarität am Besten [SULLIVAN B et al. 2010].

2.5 Die Stammzelltransplantation

Die hämatologische Stammzelltransplantation (SZT) bietet eine potentiell kurative Therapie für viele maligne hämatologische Erkrankungen, für Störungen des Knochenmarks und für Immundefizienzen [TRELEAVEN J et al. 2008, TABBARA S et al. 2008]. Bei einer SZT werden dem Patienten nach einer myeloablativen Chemotherapie (Konditionierung), gegebenenfalls in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung, eigene Stammzellen (autologe SZT) oder die einer fremden Person (allogene SZT) übertragen [TRELEAVEN J et al. 2008]. Bis zur erneuten Bildung und Ausschwemmung von Blutzellen vergeht eine Zeit von 7-10 Tagen und länger. Diese Phase des Blutzellmangels wird Aplasie genannt. Als Komplikationen spielen neben der Infektionsgefahr, Anämie und Blutungsneigung durch Zellmangel in der Aplasie auch die Nebenwirkungen der Chemotherapie und Bestrahlung (vor allem die Schleimhauttoxizität) eine wichtige Rolle [TRELEAVEN J et al. 2008].

2.5.1 Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen SZT werden die Stammzellen vom Patienten selbst gewonnen. Dies erfolgt durch Knochenmarkspunktion aus dem Beckenkamm, oder aber durch periphere Stammzellapherese [TRELEAVEN J et al. 2008]. Die autologe Transplantation wird in der Hämatologie vor allem in der Therapie des Multiplen Myeloms, oder bei Lymphomen angewandt [HEROLD G 2010].

2.5.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Transplantation erhält der Patient die Stammzellen eines anderen, gesunden Menschen. Es können periphere Blutstammzellen, Knochenmark oder Stammzellen aus Nabelschnurblut übertragen werden [HEROLD G 2010]. Dabei spielen Blutgruppen nur eine untergeordnete Rolle, was vor allem daran liegt, dass bei der allogenen SZT dem Patienten quasi das ganze Immunsystem des Spenders übertragen wird. Es kann nicht nur zu einer Abstoßung durch den Empfänger (Host-

versus-Graft) kommen, sondern auch umgekehrt zu einer Abstoßung durch den Spender (Graft-versus-Host, siehe Kapitel 2.6) [TRELEAVEN J et al. 2008]. Deshalb liegt bei der allogenen SZT das Augenmerk auf den HLA (Human Leukocyte Antigens)-Eigenschaften des Spenders und Empfängers, welche eine immunologische Antwort auf körperfremde Peptide vermitteln [TRELEAVEN J et al. 2008]. Ihre Übereinstimmung bestimmt den Erfolg der Transplantation mit.

Die Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation umfassen die toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie, opportunistische Infektionen in der Phase der Aplasie, die Graft-versus-Host-Disease (GvHD, siehe Kapitel 2.6) und die Transplantatabstoßung [HEROLD G 2010].

Die allogene SZT ist eine potentiell kurative Therapieoption für viele Formen der Leukämie (AML, ALL, CML, MDS), Lymphome (Non-Hodgkin-Lymphome), aplastische Anämie und Immunschwächesyndrome [HEROLD G 2010].

2.6 Graft-versus-Host-Disease

Die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ist die häufigste Komplikation einer allogenen SZT [TRELEAVEN J et al. 2008]. Es handelt sich um eine Reaktion immunkompetenter Spenderzellen (Graft), vorwiegend T-Lymphozyten, die den Empfänger (Host) angreifen. Die NIH (National Institute of Health) Consensus Conference unterteilt die GvHD in zwei Kategorien, die mit unterschiedlichen klinischen Zeichen einhergehen: akute GvHD, die nochmals in (1) klassische akute GvHD (Aufreten vor dem Tag 100 nach der SZT) und (2) persistierende, rezidivierende oder späte akute GvHD (Aufreten nach dem Tag 100 nach SZT) unterschieden wird. Zum anderen die chronische GvHD, die unterteilt wird in (1) klassische chronische GvHD und (2) das sogenannte „Overlap-Syndrom“, welches Eigenschaften von akuter und chronischer GvHD zeigt.

Voraussetzungen für die Entwicklung einer GvHD nach SZT sind immunkompetente Zellen des Spenders (Graft), die Gewebsantigene des Empfängers (Host) als fremd erkennen, weil der Spender sie selbst nicht exprimiert [TRELEAVEN J et al. 2008]. Durch das Transplantat wird somit eine durch alloreaktive Spender-T-Lymphozyten getriggerte Immunreaktion gegen diese ihm unbekannt Antigenen ausgelöst [LEE SJ

2005]. Das Immunsystem des Empfängers ist durch vorherige Konditionierung nicht in der Lage, eine effektive Immunantwort auszulösen und kann die Spenderzellen nicht abstoßen oder zerstören [BILLINGHAM RE 1966]. Zu den Risikofaktoren der Entwicklung einer GvHD werden Histoinkompatibilität, alloreaktive Donor-T-Zellen, Alter des Empfängers und des Spenders, nicht-gleichgeschlechtliche Transplantation, Intensität der Konditionierung, Quelle der Stammzellen (periphere Blutstammzellen > Knochenmark > Nabelschnurblut) und viele weitere gezählt [TRELEAVEN J et al. 2008]. Als aussagekräftigste prädiktive Marker der Entwicklung einer GvHD gelten die Unterschiede der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger [ANDERSON NG et al. 2004]. Die Inzidenz der GvHD ist abhängig vom Konditionierungsregime und der GvHD-Prophylaxe mittels Immunsuppressiva. Eine intensive Konditionierung erhöht das Risiko und liegt für eine akute GvHD bei 40-60%. Bei weniger intensiver Konditionierung liegt die Rate bei etwa 20-40% [TRELEAVEN J et al. 2008].

2.6.1 Akute GvHD

Nach der allgemeinen Einteilung der NIH Consensus Conference tritt eine akute GvHD noch vor dem Tag 100 nach der SZT auf, meistens zwischen dem 15. und 30. Tag. Sie betrifft etwa 20% der HLA-identischen Geschwisterspender und 40-60% der HLA-identischen Fremdspender [SANDERS JE 2002]. Die akute GvHD betrifft vor allem Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt [TRELEAVEN J et al. 2008].

Die Einteilung der akuten GvHD erfolgt anlehnend an Glucksberg et al. (1974), Przepiorka et al. (1995) und Shulman et al. (1980) in Stadien und Grade. Die vier Stadien der akuten GvHD geben die Schwere der Ausprägung der einzelnen Organe (Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt) an (siehe Tabelle 1).

Stadium	1	2	3	4
Haut	Makulopapulöses Exanthem <25 % der Körperoberfläche	Makulopapulöses Exanthem 25-50 % der Körperoberfläche	Generalisierte Hautrötung	generalisierte Hautrötung mit Blasenbildung, Desquamation
Leber	Bilirubin 34-50 µmol/l (2-3 mg/dl)	Bilirubin 51-100 µmol/l (3-6 mg/dl)	Bilirubin 101-255 µmol/l (6-15 mg/dl)	Bilirubin >255 µmol/l (>15 mg/dl)
Darm	Diarrhö 500-1000 ml/Tag oder persistierende Übelkeit	Diarrhö 1000-1500 ml/Tag	Diarrhö >1500 ml/Tag für ≥ 3 Tage	Starke abdominelle Schmerzen ± Ileus

Tabelle 1: Stadieneinteilung der GvHD in den Organsystemen [GLUCKSBERG et al. 1974]

Die Graduierung gibt die Gesamtausprägung der GvHD an und ergibt sich aus den verschiedenen Schweregraden der einzelnen Organe. Es werden vier Grade der akuten GvHD unterschieden [PRZEPIORKA D et al. 1995] (siehe Tabelle 2).

Grade	Haut	Leber	Darm
I	Stadium 1-2	0	0
II	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
III	0-3 und	Stadium 2-3 oder	Stadium 2-4
IV	Stadium 4 oder	Stadium 4	Stadium 0-4 plus Stadium 4 der Haut oder der Leber

Tabelle 2: Graduierung der GvHD nach der Consensus Conference 1995 [PRZEPIORKA D et al. 1995]

2.6.2 Chronische GvHD

Nach einer SZT ist die chronische GvHD die wichtigste Ursache von später, nicht durch einen Rückfall der Erkrankung bedingter Morbidität und Mortalität [TRELEAVEN J et al. 2008]. Es kann grob gesagt werden, dass eine chronische GvHD nach dem 100. Tag nach der Transplantation auftritt, bei etwa 50% der Patienten in den ersten sechs Monaten [OGAWA Y et al. 2003]. Die Inzidenz der chronischen GvHD schwankt

zwischen 20 und 85% [OGAWA Y et al. 2003; FAHNEHJELM KT et al. 2008; BRAY et al. 1991; ANDERSON NG et al. 2004]. Einfluss darauf nehmen Faktoren, wie die Quelle der Stammzellen, der Spender, das Alter und weitere.

Die chronische GvHD ist verursacht durch eine Alloimmunantwort der Donor-lymphozyten auf die Körperzellen des Empfängers. Sie äußert sich als entzündliche Multiorganfunktionsstörung und kann die unterschiedlichsten Organe betreffen [TRELEAVEN J et al. 2008, LEE SJ 2005], wie Haut, Schleimhäute, Nägel, Augen, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lungen, Muskeln, Faszien und Gelenke, Hämatopoese und Immunsystem und viele weitere [TRELEAVEN J et al. 2008]. Ihre klinische Erscheinung ähnelt oft Autoimmunerkrankungen wie Sklerodermie, Sjögren-Syndrom und chronischer Immuninsuffizienz.

Die Therapie der chronischen GvHD ist leider nicht immer ausreichend möglich und sie geht insgesamt mit einer schlechten Prognose einher. Nur etwa 20% der unbehandelten Patienten überleben ohne bleibende Schäden [TRELEAVEN J et al. 2008].

Die Klassifizierung der chronischen GvHD (cGvHD) in Schweregrade erfolgt anlehnend an Apperley et al. (2008) und Filipovich et al. (2005). Je nach Ausprägung wird ein Score von 0 bis 3 vergeben (0= keine Symptome, 1= milde Symptome, 2= mäßig starke Symptome, 3= schwere Symptome). Der Gesamtgrad ist schließlich abhängig von der Anzahl der betroffenen Organe (siehe Tabelle 3). Dieses Scoring-System beruht auch den Beschlüssen der NIH Consensus Group.

Anzahl der Organe	Milde cGvHD	Mäßig starke cGvHD	Schwere cGvHD
1 Organ	Score 1	Score 2	Score 3
2 Organe	Score 1	Score 2	Score 3
≥ 3 Organe		Score 1	Score 3
Lungenbefall		Score 1	Score 2

Tabelle 3: Scoring der chronischen GvHD zur Beurteilung des Gesamtschweregrades, modifiziert nach Apperley et al. (2008); Filipovich et al. (2005)

2.6.3 Prävention der GvHD

Das Risiko, eine GvHD zu entwickeln, kann reduziert werden durch eine geeignete Spenderwahl (geringeres Risiko bei HLA-identischen Familienspendern, erhöhtes Risiko bei Fremd Spendern und Mismatch-Transplantationen), durch eine geringe Intensität des Konditionierungsregimes, durch medikamentöse Prophylaxe (Immunsuppression) und durch Deaktivierung oder Eliminierung von T-Zellen aus dem Transplantat (T-Zell-Depletion) [TRELEAVEN J et al. 2008].

2.7 Okuläre Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation

Okuläre Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation treten bei etwa 60% der Patienten auf [FRANKLIN RM et al. 1983]. Aufgrund der Zunahme der Anwendung einer allogenen SZT mit den verschiedensten Regimen und Protokollen nehmen auch die okulären Erscheinungen in Anzahl und Schwere zu [PAVLETIC SZ et al. 2006]. Die häufigste Manifestation ist mit 40-60% das Syndrom des trockenen Auges. Die Keratokonjunktivitis sicca tritt seltener bei Patienten mit akuter GvHD (43%) als bei Patienten mit chronischer GvHD auf (62%) [CALISSENDROFF B et al. 1989] und gilt somit als häufige Komplikation der chronischen Form [DEWS 2007]. Es wird beschrieben, dass das Ausmaß des trockenen Auges mit der GvHD korreliert [OGAWA Y et al. 1999; HIRST LW et al. 1983]. Obwohl die Behandlung dieser Patienten stetig verbessert wird, bleibt die Zahl der Betroffenen hoch [ANDERSON NG et al. 2004; MENCUCCI R et al. 1997]. Die okulären Komplikationen werden in zwei Gruppen eingeteilt, in die frühen Komplikationen im Rahmen einer akuten GvHD, die innerhalb von 100 Tagen auftreten, und in die späten Komplikationen im Rahmen einer chronischen GvHD, die nach Tag 100 auftreten.

2.7.1 Frühe okuläre Komplikationen

In der Frühphase nach der allogenen SZT können im Rahmen einer akuten GvHD okuläre Komplikationen auftreten. Hierbei ist die häufigste die pseudomembranöse

Konjunktivitis [KERTY E et al. 1999]. Sie entwickelt sich aufgrund von konjunktivalen Epithelverlusten und kann als Marker für die schwere systemische Beteiligung angesehen werden [JABS DA et al 1989]. Des Weiteren können korneale Ulzerationen, Episkleritis und konjunktivale Chemosis [AUW-HAEDRICH C et al. 2007] auftreten. Die frühen okulären Komplikationen werden vor allem auch durch Infektionen geprägt. Hierbei ist die Herpes-simplex-Infektion zu nennen, deren Ursache in der Reaktivierung des latenten Virus liegt.

2.7.2 Späte okuläre Komplikationen

Die häufigste Manifestation in der chronischen Phase ist das Syndrom des trockenen Auges [TABBARA KF et al. 2009], welches etwa die Hälfte (40-60%) der Patienten betrifft [LAVID FJ et al. 1995]. Es gilt als Komplikation der chronischen GvHD. Die Folge ist eine Keratokonjunktivitis sicca. Es wird nicht nur beschrieben, dass das trockene Auge signifikant mit dem Auftreten einer chronischen GvHD assoziiert [HIRST LW et al. 1983] ist, sondern auch, dass das Ausmaß des trockenen Auges mit der GvHD korreliert [OGAWA Y et al. 1999; HIRST LW et al. 1983; JACK MK et al. 1983]. Außerdem kann es zu retinalen Einblutungen kommen, die etwa 4-20% [MENCUCCI R et al. 1997] der okulären Komplikationen ausmachen. Seltener treten punktförmige Keratopathien, vernarbender Lagophthalmos, persistierende Epitheldefekte, sterile und infektiöse stromale Ulzerationen und progressive korneale Vaskularisationen [MOHAMMADPOUR M 2007] auf, bei denen es sich um Spätfolgen des trockenen Auges handelt. Eine weitere okuläre Komplikation, vor allem bei Kindern nach allogener SZT, ist die Katarakt [FARNEHJELM KT et al. 2008; BAKER KS et al. 2004; DE MARCO R et al. 1996].

Bei den meisten Patienten wird das trockene Auge etwa sechs Monate nach der SZT diagnostiziert und schreitet nach dem ersten Auftreten der Symptome rasch fort. Die Immunsuppression nach der SZT ist im Normalfall bis etwa zum 180. Tag abgeschlossen. Durch das Absetzen dieser, oder auch schon während der Reduktion der Dosis, kann es zur Entwicklung einer chronischen GvHD kommen. Der Zeitpunkt der Diagnose einer chronischen GvHD fällt häufig mit dem Auftreten eines trockenen Auges zusammen [OGAWA Y et al. 2003]. Deshalb liegt es nahe, dass das trockene

Auge mit der chronischen GvHD assoziiert ist und ihm ebenso wie der chronischen GvHD ein Alloimmunprozess zu Grunde liegt. Das trockene Auge tritt häufiger im Zusammenhang mit einer peripheren Blutstammzelltransplantation als bei Knochenmarkstransplantation auf [MOHTY M et al. 2002]. Ebenso verhält es sich mit dem Auftreten einer chronischen GvHD. Dies ist ein weiteres Indiz für die Assoziation von GvHD und trockenem Auge.

Das trockene Auge bei chronischer GvHD wird verursacht durch sekundäre Tränendrüsendefizite. Es ähnelt dem Bild der Autoimmunerkrankung Sjögren-Syndrom und wird deshalb häufig auch als „Sjögren-like-Syndrom“ bezeichnet [KOSRIRUKVONGS P et al. 2008].

2.7.2.1 Pathophysiologie des trockenen Auges bei chronischer GvHD

Die primäre Ätiologie der Keratokonjunktivitis sicca bei chronischer GvHD ist die Tränendrüsenfunktionsstörung. In der Frühphase der chronischen GvHD kommt es zur lymphoplasmatischen Infiltration durch T-Zellen, vorzugsweise in Epithelien und Drüsen. Diese Entzündungsprozesse können zu Fibrose, Stenose oder Atrophie der betroffenen Organe führen. Es kommt zur exzessiven Zerstörung tubuloalveolärer Drüsen und deren Ausführungsgänge [SALE GE et al. 1998]. Dies äußert sich an der Tränendrüse (und den Speicheldrüsen) als sekundäres Sicca-Syndrom. Der immunologische Prozess führt zur Zerstörung der Tränendrüse, der Meibomdrüsen und des Hornhautepithels [KIANG E et al. 1998].

Das histologische Bild der Tränendrüse bei GvHD-assoziiertem trockenem Auge ist von Fibrose und Entzündung geprägt [OGAWA Y et al. 2001]. Auch die Meibomdrüsen können durch den immunologischen Prozess zerstört werden. Durch den Verlust der Meibomfunktion kommt es zu Veränderungen des Tränenlipidfilms [BAN Y et al. 2009], wie es auch bei anderen Formen des trockenen Auges nachweisbar ist.

Bei den meisten Patienten bleibt die Keratokonjunktivitis sicca auch nach Remission der chronischen GvHD bestehen [HIRST LW et al. 1983], beziehungsweise bildet sich nur bei sehr wenigen Patienten zurück [JACK MK et al. 1983].

2.7.2.2 Andere Einflüsse auf die Entwicklung des trockenen Auges bei GvHD

Wichtig ist zu bemerken, dass nicht nur die GvHD Einfluss auf die Entwicklung eines trockenen Auges nach der allogenen Stammzelltransplantation nimmt. In der Vorbereitungsphase der Transplantation können die okuläre Toxizität der Hochdosischemotherapie, sowie die der Ganzkörperbestrahlung bereits ein trockenes Auge auslösen [DE MARCO R et al. 1996; SUH DW et al. 1999]. Beide Verfahren sind in der Konditionierungsphase der Transplantation nötig, um beim Patienten zu einer Eradikation des erkrankten Knochenmarks zu führen

Eine Liddysfunktion mit mangelhaftem Lidschluss und der unterliegende Krankheitsprozess selbst können ebenfalls der Entwicklung eines trockenen Auges beisteuern [ANDERSON NG et al. 2004].

3 Fragestellung

In dieser Arbeit wurden in einer Querschnittsstudie verschiedene etablierte Untersuchungsmethoden, sowie die seit kurzem als „Lab-on-a-Chip“-Test erhältliche Untersuchung der Tränenfilmosmolarität, die als möglicher neuer Goldstandard in der Diagnose des trockenen Auges diskutiert wird, verglichen. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist die Osmolaritätsmessung eine geeignete Untersuchungsmethode für die Diagnostik des trockenen Auges bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation? Korreliert die Tränenfilmosmolarität bei GvHD-Patienten mit dem nach SULLIVAN B et al. (2010) beziehungsweise dem Dry Eye Workshop 2007 klassifizierten Schweregrad des trockenen Auges?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens oder Schweregrad des trockenen Auges und der Zeit nach der Stammzelltransplantation?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der GvHD und dem trockenen Auge, so dass die Schwere des trockenen Auges gegebenenfalls Rückschlüsse auf die Aktivität der GvHD erlaubt?

4 Probanden und Methodik

Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigte am 18.12.2008 die Durchführung der Studie an Probanden (AZ 195/08).

4.1 Studienkollektiv

Die Probanden der hier vorgestellten Untersuchung wurden vom 29.09.2009 bis zum 24.02.2011 aus dem Patientengut der Spezialambulanz für Stammzelltransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg rekrutiert.

Alle Patienten bekamen im Zeitraum vom 27.11.2002 bis 07.12.2010 eine allogene Blutstammzelltransplantation. Die Indikation dafür waren hämatologische Störungen und hämatoonkologische Veränderungen, wie Leukämien und Lymphome (siehe Tabelle 4). Aufgrund der Prophylaxe einer GvHD erhielten viele Patienten ein oder mehrere Immunsuppressiva in Form von Cortison, Mycophenolat-mofetil und Ciclosporin und weitere (siehe Tabelle 5). Diese Behandlung war im Normalfall bis zu 180 Tagen nach der Transplantation abgeschlossen. Durch die Immunsuppression war zusätzlich eine antibiotische Infektionsprophylaxe notwendig.

Erkrankung	Häufigkeit	Prozent
Akute lymphatische Leukämie	14	10,3
Akute myeloische Leukämie	51	37,5
Aplastische Anämie	4	2,9
Chronisch lymphatische Leukämie	8	5,9
Chronisch myeloische Leukämie	2	1,5
Ideopathische Myelofibrose	5	3,7
Morbus Hodgkin	1	0,7
Myelodysplastisches Syndrom	6	4,4
Myeloproliferatives Syndrom	4	2,9
Multipl. Myelom	23	16,9
Non-Hodgkin-Lymphom	9	6,6
Osteomyelofibrose	7	5,1
Plasmazellleukämie	1	0,7
Thalassämie	1	0,7

Tabelle 4: Indikationen zur SZT; N= 136

Immunsuppressivum	Häufigkeit	Prozent
Cortison	77	56,6
Ciclosporin A	40	29,4
Etanercept	5	3,7
Everolimus	19	14,0
Sirolimus	24	17,6
Mycophenolat-mofetil	61	44,9

Tabelle 5: Eingenommene Immunsuppressiva; N= 136

4.2 Studiendesign

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden innerhalb von 17 Monaten 136 Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation untersucht. Einige Patienten konnten in diesem Zeitraum mehrmals untersucht werden. Dies führte zu einer Summe von insgesamt 220 Untersuchungen. Für die statistische Auswertung wurden bei mehrfach untersuchten Patienten jeweils nur die Daten verwendet, die zum Zeitpunkt der für diesen Patienten maximalen GvHD-Erkrankung ermittelt wurden, sodass jeder Patient nur einmal vorkam und keine durch Wiederholungsmessungen verursachten Abhängigkeiten auftraten.

4.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Untersuchung war die Betreuung durch die Stammzellambulanz des Uniklinikums Würzburg. Die Patienten mussten mindestens achtzehn Jahren alt sein und zeitlich nach einer Stammzelltransplantation oder kurz davor stehen. Eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie war nach Aufklärung über Ablauf, Ziel und Zweck der Untersuchung ebenfalls erforderlich.

4.2.2 Ausschlusskriterien

Aufgrund von Todesfällen nach der Transplantation oder wenn aus anderen Gründen keine Untersuchungen nach der Transplantation durchgeführt werden konnten, wurden achtzehn Patienten zu späterem Zeitpunkt wieder aus der Studie ausgeschlossen.

4.2.3 Statistische Verfahren

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden folgende statistische Testverfahren angewandt:

- **Korrelation**
Um die Beziehung zwischen den Daten zu beschreiben, wurde die Korrelation (r) nach Pearson berechnet. Bei kategorialen Daten wurde sie nach Spearman-Rho berechnet.
- **Lineare Regression**
Die lineare Regression zeigte auf, ob und inwieweit ein linearer Zusammenhang zwischen zwei gleichwertigen Zufallsvariablen bestand. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) gab dabei an, inwieweit die Streuung der einen Variablen durch die Streuung der anderen Variablen erklärt werden konnte und zeigte somit die Qualität der linearen Approximation an. Ein R^2 ab 0,4 wurde in der vorliegenden Arbeit als gut angesehen.
- **Ordinale Regression**
Die ordinale Regression wurde verwendet, um das Verhalten einer abhängigen und einer unabhängigen Variable zu bestimmen, bei denen mindestens eine Variable ordinal vorlag. Als Ergebnis erhielt man ein Pseudo- R^2 , welches, vergleichbar mit dem R^2 der linearen Regression, die Güte des Gesamtmodells beurteilte und den Anteil der erklärten Variation zu quantifizieren versuchte. In dieser Arbeit war ein Pseudo- R^2 ab 0,4 akzeptabel und bei $>0,5$ sehr gut.
- **F-Test**
Der F-Test diente der Überprüfung, ob eine statistisch ermittelte Regression signifikant war. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf 95% angesetzt.

- t-Test für unverbundene Stichproben
Der t-Test wurde angewandt, um die Signifikanz der linearen Zusammenhänge zu überprüfen. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf 95% angesetzt.
- Einfaktorielle ANOVA (Analysis of Variance)
Die einfaktorielle Varianzanalyse untersuchte den Einfluss einer unabhängigen Variablen mit k verschiedenen Ausprägungen auf eine abhängige Variable, welche die Messwerte enthielt. Es wurde geprüft, ob zwischen den Mittelwerten der Gruppen signifikante Unterschiede bestanden. Voraussetzung war die Normalverteilung der Daten. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf 95% angesetzt.
- Post-hoc-Test
Mit dem Post-hoc-Test wurde getestet, welche Gruppenmittelwerte sich signifikant unterschieden. Er wurde im Anschluss an die ANOVA durchgeführt. Als Post-hoc-Test wurde in dieser Studie der Tukey's HSD (Honestly Significant Difference) Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 95% angesetzt.
- Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wurde geprüft, ob eine Abhängigkeit zwischen zwei kategorialen Variablen bestand.

4.3 Untersuchungsmethoden

In dieser Studie wurden parallel zur Osmolaritätsmessung herkömmliche Methoden genutzt, um das trockene Auge zu diagnostizieren. Diese wurden bereits im DEWS-Report 2007 beschrieben.

Für die Studienteilnehmer ergab sich folgender Studienablauf:

- Messung der besten korrigierten Sehschärfe
- Spaltlampenmikroskopische Untersuchung
- Osmolaritätsmessung des Tränenfilms
- Schirmer-Test
- OSDI-Fragebogen
- Ermittlung der Tear-Break-Up-Time

- Fluoreszein-Färbung der Kornea
- Meibomdrüsen-Dysfunktionstest
- Konjunktiva-Färbung mit Lissamin-Grün

Zur Klassifikation des trockenen Auges (Dry-Eye-Disease, DED) anhand der Untersuchungsergebnisse wurde das Grundscheema des Delphi Panel Reports übernommen und modifiziert (siehe Tabelle 6). Bei der Auswertung wurde der unter allen Parametern höchste Grad verwendet.

Die unten aufgeführten Untersuchungen wurden jeweils an beiden Augen und bestmöglich in Abhängigkeit der Mitarbeit und des Gesundheitszustandes des Patienten durchgeführt.

4.3.1 Beste korrigierte Sehschärfe

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde bei den Patienten die beste korrigierte Sehschärfe jedes Auges mittels einer Zahlensehprobentafel in fünf Metern Abstand bestimmt.

4.3.2 Spaltlampenuntersuchung

Die Spaltlampenuntersuchung wurde mit einer Spaltlampe der Firma Carl Zeiss (Modell 30 SL-M, Gerätenummer 139447) durchgeführt. Sie umfasste die Betrachtung der Kornea, der Iris mit vorderer Augenkammer und der Augenlider beider Augen.

Die Untersuchungsergebnisse wurden wie folgt bewertet (Punkte in Klammern):

- a. Kornea: Nichtvorhandensein (0) oder Vorhandensein (1) von aktiver Entzündung oder Strukturveränderungen.
- b. Iris, vordere Augenkammer: Nichtvorhandensein (0) oder Vorhandensein (1) von aktiver Entzündung.
- c. Augenlider: Untersuchung des Wimpernrandes auf das Vorhandensein von Krusten, Collaretten, Schuppen usw. Nicht vorhanden (0), milde Ausprägung (1), moderate Ausprägung (2), schwere Ausprägung (3).

4.3.3 Tränenprobenentnahme und Analyse der Tränenfilmosmolarität

Vor der Tränenentnahme wurde der Patient gebeten zu beurteilen, ob sich seine Augen trocken anfühlen. Die Tränenprobenentnahme und die Analyse der Tränenfilmosmolarität wurden mit dem OcuSense TearlabTM-Osmometer der Firma Tearlab Corporation, San Diego, California, durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein Testgerät zur Sammlung und Analyse von Tränenflüssigkeit. Es verwendet nanofluidische Lab-on-a-Chip-Technik zur Messung des Tränenfilms. Mit dem dazugehörigen Handgerät wurde eine 50nl große Tränenprobe aus dem unteren Tränensee im Bereich des lateralen Kanthus entnommen. Dieser Vorgang dauerte nur einen Sekundenbruchteil. Das Handgerät verfügt über einen Mikrochip, der für jede Untersuchung ausgewechselt wurde. Er aktiviert die Impedanzmessung der Tränenprobe. Die Auswertung der Probe erfolgte schnell durch ein separates Lesegerät. Der ermittelte Osmolaritätswert wurde in mOsmol/l angegeben.

Die Probenentnahme erfolgte während der ersten Hälfte der Studienzeit zuerst am linken, dann am rechten Auge und wurde danach mit Hinsicht auf Prüfung der Einflussnahme von reflektorischem Tränenfluss umgedreht. Die Einfachheit der Entnahme wurde von mir subjektiv bewertet und in leicht, mittel und schwer eingeteilt.

4.3.4 OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Es wurde der OSDI nach Schiffman, Christianson, Jacobsen et al. (SCHIFFMAN RM et al. 2000) ermittelt. Die Patienten füllten dazu einen Fragebogen mit zwölf Fragen zu den Symptomen des trockenen Auges aus. Es wurden Sehfunktion, Augensymptome, Funktionsprobleme und Umweltauslöser der vergangenen Woche erfragt. Je häufiger der Patient an bestimmten Beschwerden und Symptomen litt, desto höher war sein OSDI- Wert (Antworten: Nie, manchmal, die Hälfte der Zeit, die meiste Zeit, die ganze Zeit (0-4 Punkte)). Dabei bedeutete ein Wert von 0 keine Behinderung und ein Wert von 100 vollständige Behinderung. Die Einteilung in Schweregrade des trockenen Auges erfolgte anhand Tabelle 6.

Grad	1	2	3	4
OSDI-Fragebogen	<15	16-30	31-45	>45
Schirmer-Test	<20mm - \geq 7mm	<7mm - \geq 5mm	<5mm - \geq 2mm	<2mm
TBUT	<10s - \geq 7s	<7s - \geq 5s	<5s - \geq 3s	<3s
Einfärbung der Kornea mit Fluoreszein	0-3 (periphere Einfärbung)	4-8	Zentrale Einfärbung (Areal 1 betroffen)	Makropunkte, konfluierende, oder flächige Areale (Typ: Grad >2)
Meibom-Dysfunktions-Score	\leq 5	>5 - \leq 12	>12 - \leq 20	>20
Konjunktivale Einfärbung mit Lissamin-Grün	\leq 3	>3 - <9	\geq 9 - <12	\geq 12

Tabelle 6: Dry-Eye-Disease-Severity Scale [Report of the International Dry Eye Work Shop (DEWS 2007). Ocul Surf. 2007; 5(2): 65-204]

Der unter allen Parametern höchste Grad wurde bei der weiteren Auswertung verwendet. Hatte zum Beispiel ein Patient einen Schirmer-Test unter 2mm, zeigte jedoch im OSDI-Fragebogen, in der TBUT und allen anderen durchgeführten Untersuchungen einen niedrigeren Erkrankungsgrad, so wurde er für die Auswertung als „Grad 4“ bewertet.

4.3.5 Schirmer-Test

Es wurde ein Schirmer-Test ohne topische Lokalanästhesie zur Messung der stimulierten Tränenproduktion durchgeführt. Die Angabe erfolgte in mm/5min. Dazu wurde ein fünf Millimeter breiter Filterpapierstreifen in den lateralen Unterlidkanthus beider Augen eingehängt und für fünf Minuten bei geschlossenen Augen dort belassen. Nach fünf Minuten wurden die Streifen entnommen und die Länge der befeuchteten Strecke in Millimetern gemessen. Die Einteilung in Schweregrade des trockenen Auges erfolgte anhand Tabelle 6.

4.3.6 Tear-Break-Up-Time (TBUT)

Zur Bestimmung der TBUT bekamen die Patienten in jedes Auge 5µl 2%ige Fluoreszeinlösung (Greenpark Compounding Pharmacy and Gifts, Houston, Texas) eingetropt und wurden aufgefordert, zu blinzeln. Die TBUT wurde als das Zeitintervall zwischen dem letzten Blinzeln und dem Erscheinen des ersten dunklen Punktes im Fluoreszein-gefärbten Tränenfilm bezeichnet und in Sekunden angegeben. Sie wurde für jedes Auge dreimal gemessen und daraus der Mittelwert errechnet. Die Einteilung in Schweregrade des trockenen Auges erfolgte anhand Tabelle 6.

4.3.7 Fluoreszein-Färbung der Kornea

In jedes Auge wurden 5µl 2%ige Fluoreszeinlösung (Greenpark Compounding Pharmacy and Gifts, Houston, Texas) getropft und nach zwei Minuten Wartezeit die Kornea anhand der National Eye Institute (NEI)/Industry Workshop Scale [LEMP MA 1995] unter Kobalt-blauem Licht beurteilt. Dazu wurde die Kornea in fünf zu beurteilende Areale eingeteilt (siehe Abbildung 3).

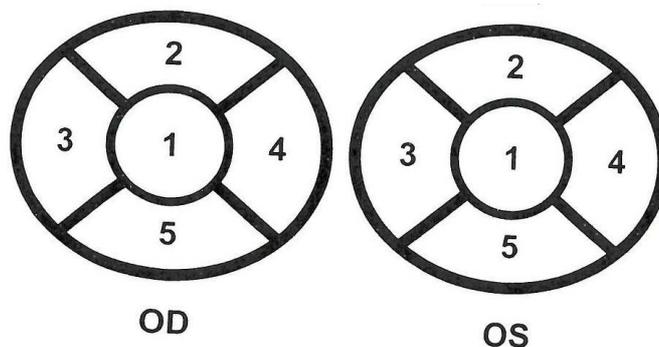


Abbildung 3: Einteilung der Kornea in fünf Areale [Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, LEMP (1995)]

Die Art der Färbung jedes Areals wurde für den Typ und für die betroffene Fläche einzeln gescored. Der Typ bezog sich auf die Größe der einzelnen Anfärbungen. Keine Färbung (normal) wurde als Typ Grad 0 bezeichnet, oberflächliche

Mikropunkt-färbungen als Grad 1, Makropunkte als Grad 2 und konfluierende Makropunkte als Typ Grad 3 bezeichnet. Die Flächenausdehnung des jeweiligen Färbungstyps, wurde bei weniger als 10% als Grad 1, bei 10-50% als Grad 2 und bei betroffener Korneaarealfläche von mehr als 50% als Grad 3 gewertet. Lag die Summe aller Bewertungen zwischen 0 und 3 und war die Peripherie der Kornea betroffen, so ergab sich der Schweregrad 1, bei einer Summe von 4-8 der Schweregrad 2. Der Schweregrad 3 lag vor, wenn die zentrale Kornea betroffen war. Das Vorliegen von Makropunkten, konfluierende, oder flächige Areale, entsprach einem Schweregrad von 4 (Tabelle 6).

4.3.8 Meibomdrüsen-Dysfunktionstest

Zunächst wurden die Meibomdrüsenausgänge und die Lidkante mittels Spaltlampe auf Verdickung, Vaskularität und Teleangiektasien beurteilt und jeweils nach Ausprägung mit 0 (normal/keine) bis 3 (schwere Veränderungen) Punkten bewertet. Zur Überprüfung der Meibomdrüsenfunktion wurde mittels Fingerdruck am Unterlidtarsus eine Sekretion der Drüsen provoziert. Dabei wurde die Sekretqualität bewertet (klar (0 Punkte), wolkig (1), granulär (2), fest (3)), sowie die Sekretexprimierbarkeit (minimaler Druck (0) bis starker Druck (3)) und das Sekretvolumen (>2mm (0 Punkte), >1 bis ≤2mm (1), >0 bis ≤1mm (2), 0mm (3)). Die Punkte wurden anschließend addiert und ergaben den Schweregrad der Meibomdrüsendysfunktion. Eine Summe von unter 5 Punkten ergab den Schweregrad 1, >5 bis ≤12 Punkte Schweregrad 2, >12 bis ≤20 Punkte Schweregrad 3 und mehr als 20 Punkte den Schweregrad 4 (Tabelle 6).

4.3.9 Konjunktiva-Färbung mit Lissamin-Grün

In jedes Auge wurden 10µl 1%ige Lissamin-Grün-Lösung (Greenpark Compounding Pharmacy and Gifts, Houston, Texas) getropft und nach dem Blinzeln die Färbung der konjunktivalen Bulbusoberfläche beurteilt. Dazu wurde die Konjunktiva in vier Areale eingeteilt (Abbildung 4).

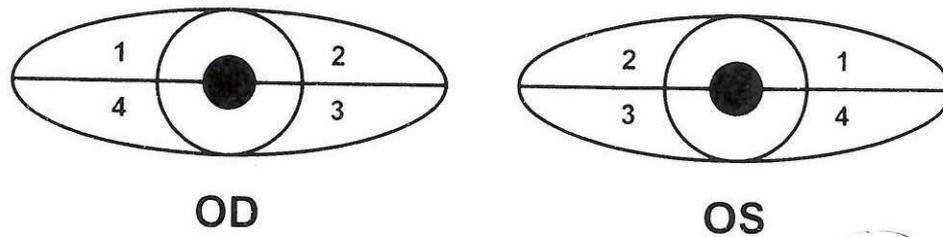


Abbildung 4: Einteilung der Konjunktiva in vier Areale [Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, LEMP (1995)]

Die Bewertung erfolgte wie bei der Fluoreszeinfärbung der Kornea für jedes Areal der Konjunktiva nach der NEI/Industry Workshop Scale [LEMP MA 1995]. Die Art der Anfärbbarkeit wurde analog der Fluoreszein-Färbung bewertet (siehe 4.3.7).

Die Summe der Befunde führte zum Schweregrad der Lissamin-Grün-Färbung. War die Summe kleiner oder gleich 3, so ergab sich der Schweregrad 1, lag sie zwischen >3 und <9 der Schweregrad 2. Der Schweregrad 3 lag vor bei einer Summe zwischen ≥ 9 und <12 , ein Schweregrad von 4 bei einer Summe größer 12 (Tabelle 6).

4.3.10 Schweregradindex nach Sullivan

Anhand der einzelnen Untersuchungsergebnisse und der Einteilung nach der Dry-Eye-Disease-Severity Scale [DEWS Report 2007] wurde für jedes Auge, bei dem alle Untersuchungsmethoden durchgeführt werden konnten, der von SULLIVAN B et al. (2010) entwickelte Schweregradindex zur objektiven Beurteilung des Schweregrads des trockenen Auges errechnet. In diesen Composit-Score fließen jeweils die Werte des am schwersten betroffenen Auges eines untersuchten Patienten ein. Für den Schirmer-Test [mm], die TBUT [sek] ist dies der minimal gemessene Wert, bei allen anderen Untersuchungen der maximal erreichte Wert. Es können Werte zwischen 0 und 1 erreicht werden, wobei 0 ein völlig gesundes Auge und 1 ein maximal trockenes Auge bedeuten.

Der Schweregradindex nach Sullivan wurde nach folgender Formel errechnet:

$$\text{Severity}_{0j} = \frac{\sqrt[2]{\sum_{i=1}^7 X_{ij}^2}}{\sqrt[2]{\sum_{i=1}^7 W_i^2}}$$

mit

j= S, D (für das linke (S) und rechte (D) Auge)

$$W^1 = \text{Weight}^{\text{OSDI}}$$

$$W^2 = \text{Weight}^{\text{Meibomian}}$$

$$W^3 = \text{Weight}^{\text{TBUT}}$$

$$W^4 = \text{Weight}^{\text{Schirmer}}$$

$$W^5 = \text{Weight}^{\text{Corneal}}$$

$$W^6 = \text{Weight}^{\text{Conjunctival}}$$

$$W^7 = \text{Weight}^{\text{Osmolarity}}$$

Weight ^{OSDI}	4,8633
Weight ^{Meibomian}	7,2437
Weight ^{TBUT}	7,5027
Weight ^{Schirmer}	6,3
Weight ^{Corneal}	7,4392
Weight ^{Conjunctival}	7,2263
Weight ^{Osmolarity}	10,9284

Tabelle 7: Gewichte der einzelnen Komponenten [SULLIVAN B et al. (2010)]

$$X_{1j} = \text{Severity}^{\text{OSDI}} = W_1 * \frac{1}{2} * 38 * \ln \left[\frac{1}{10} * (\text{Score}^{\text{OSDI}} + 10) \right]$$

$$X_{2j} = \text{Severity}^{\text{Meibomian}} = W_2 * \frac{1}{27} * \text{Score}^{\text{MeibomianDysfunktion}}$$

$$X_{3j} = \text{TBUT}_{0j} = W_3 * 1 * \frac{3135}{-5} * \log_{10} \left[\frac{1}{45} * (\text{TearBreakUpTime}_{0j} + 1) \right]$$

$$X_{4j} = \text{Severity}^{\text{Schirmer}} = W_4 * 1 * \frac{4063}{-5} * \log_{10} \left[\frac{1}{35} * (\text{SchirmerTest}_{0j} + 1) \right]$$

$$X_{5j} = \text{Severity}^{\text{Corneal}} = W_5 * \frac{1}{16} * \text{ScoreAreal}^{\text{CornealStaining}}$$

$$X_{6j} = \text{Severity}^{\text{Conjunctival}} = W_6 * \frac{1}{16} * \text{ScoreAreal}^{\text{ConjunctivalStaining}}$$

$$X_{7j} = \text{Osmolarität}_{0j} = W_7 * \frac{1}{125} * (\text{Osmolarity}_{0j} - 275)$$

4.3.11 GvHD-Score

Der aktuelle Score der GvHD-Erkrankung der Probanden wurde den internistischen Untersuchungsakten entnommen und für den Tag der augenärztlichen Untersuchung bestimmt. Zum Zeitpunkt der Studie wurde das Grading der akuten GvHD durch die

Internisten anlehnend an Glucksberg et al. (1974), Przepiorka et al. (1995) und Shulman et al. (1980) vorgenommen. Dabei erfolgte eine Einteilung in Stadien und Grade anhand der klassischen Glucksberg Seattle Kriterien (Details siehe Kapitel 2.6.1.). Die Einteilung der chronischen GvHD erfolgt anlehnend an Apperley et al., 2008 und Filipovich et al., 2005 (Details siehe Kapitel 2.6.2.). Wenn einem Patienten kein eindeutiger GvHD-Score zugeordnet werden konnte (z. B. wenn eine Hautrötung GvHD-bedingt sein könnte, ein Sonnenbrand aber nicht auszuschließen war), so wurde der GvHD-Score „0-1“ vergeben.

Eine Sicca-Symptomatik wurde im klinischen Alltag meist vom betreuenden Onkologen diagnostisch nur durch den Schirmer-Test bestätigt. Ansonsten wurde der Schweregrad des trockenen Auges anhand der vom Patienten geäußerten Missempfindungen und der benötigten Menge an Tränenersatzmitteln eingeschätzt. Eine genauere Graduierung des Schweregrads überschreitet die Möglichkeiten der alleinigen Betreuung durch einen Onkologen der Stammzellambulanz.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Es wurden 136 Patienten, darunter 48 Frauen (35,3%) und 88 Männer (64,7%), untersucht. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 75 Jahre alt, im Mittel $50,83 \pm 13,460$. Abbildung 5 zeigt die Alterspyramide aufgeteilt in männliche und weibliche Patienten.

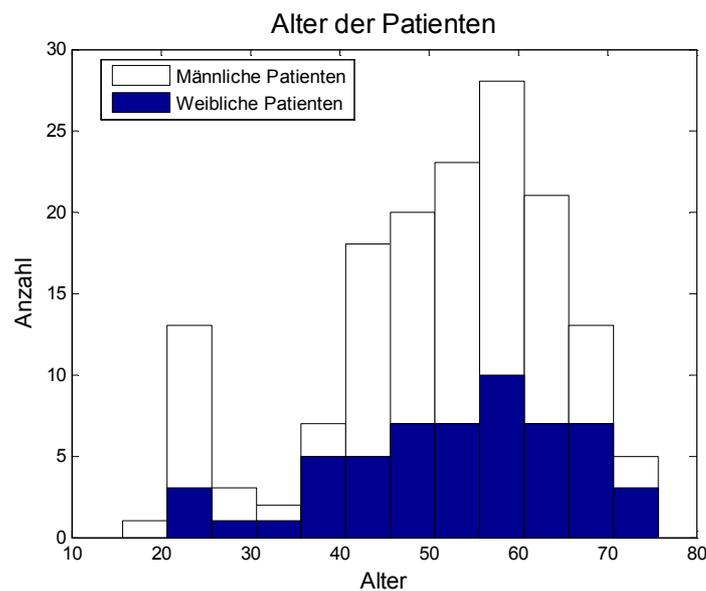


Abbildung 5: Alterspyramide; N= 136

Von den 136 untersuchten Patienten litten 55 an einer aktiven GvHD. Dies entspricht einem Prozentsatz von 40,4%.

Die Patienten standen zwischen 15 und 2676 Tagen nach der Transplantation. Abbildung 6 zeigt die zeitliche Verteilung (zusammengefasst in 1-6, 7-12, 13-24 und 25+ Monate nach SZT) der Untersuchungen, sowie den jeweiligen Anteil der GvHD-Patienten. Bei mehrfach untersuchten Patienten wurde der Untersuchungszeitpunkt mit dem höchsten GvHD-Score gewählt.

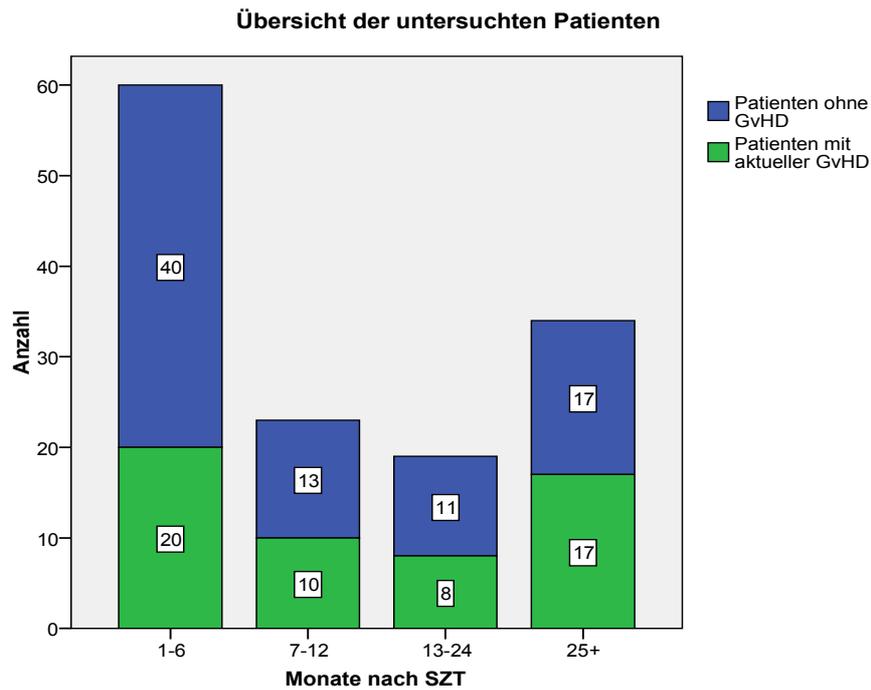


Abbildung 6: Zeitliche Übersicht der Untersuchungen mit Anteil der aktuellen GvHD-Patienten; N= 136

Bei 53 der GvHD-Patienten ließ sich der Zeitpunkt des ersten Auftretens der GvHD nachvollziehen. Die GvHD trat im Mittelwert am Tag 186,32 nach der Transplantation auf, bei einer Standardabweichung von $SD \pm 184,562$. Abbildung 7 zeigt die zeitliche Verteilungskurve des Zeitpunkts des Auftretens der GvHD, sowie den Mittelwert und die Standardabweichung.

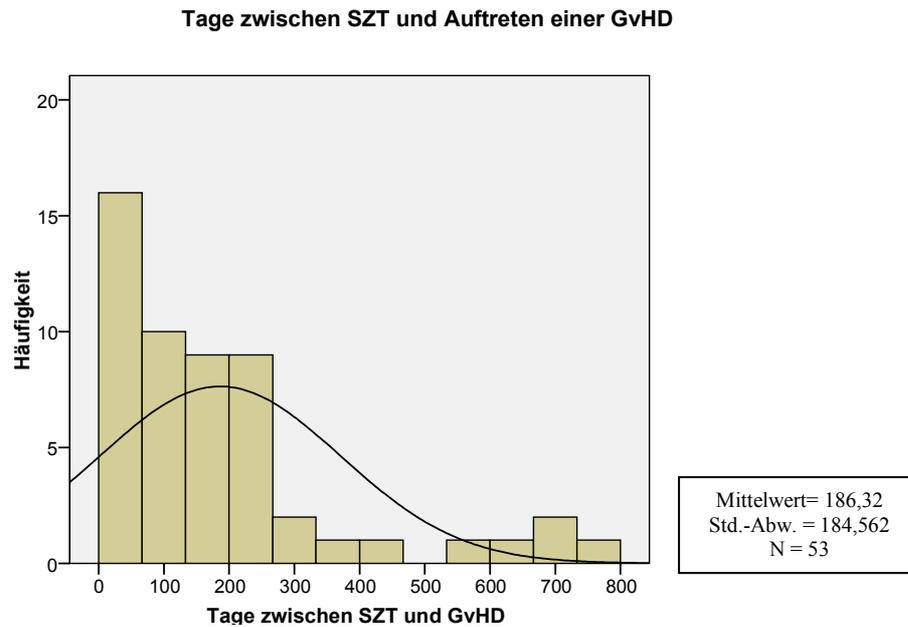


Abbildung 7: Zeitliche Verteilung des Auftretens der GvHD; N= 53

Die Patienten waren unterschiedlich stark von einer GvHD betroffen und somit traten die verschiedenen GvHD-Scores in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Alle Scores über 2 wurden unter der Gruppe 2+ zusammengefasst, um eine ausreichende Größe der zu vergleichenden Gruppen zu ermöglichen. Bei mehrfach untersuchten Patienten wurde der Untersuchungszeitpunkt mit dem höchsten GvHD-Score gewählt. Abbildung 8 zeigt jeweils die Anzahl der Patienten der einzelnen GvHD-Scores. 81 Patienten litten zum Untersuchungszeitpunkt nicht an einer GvHD (GvHD-Score= 0), 19 Patienten hatten einen maximalen GvHD-Score von 0-1, 25 Patienten einen maximalen Score von 1 und 11 Patienten von 2 oder darüber.

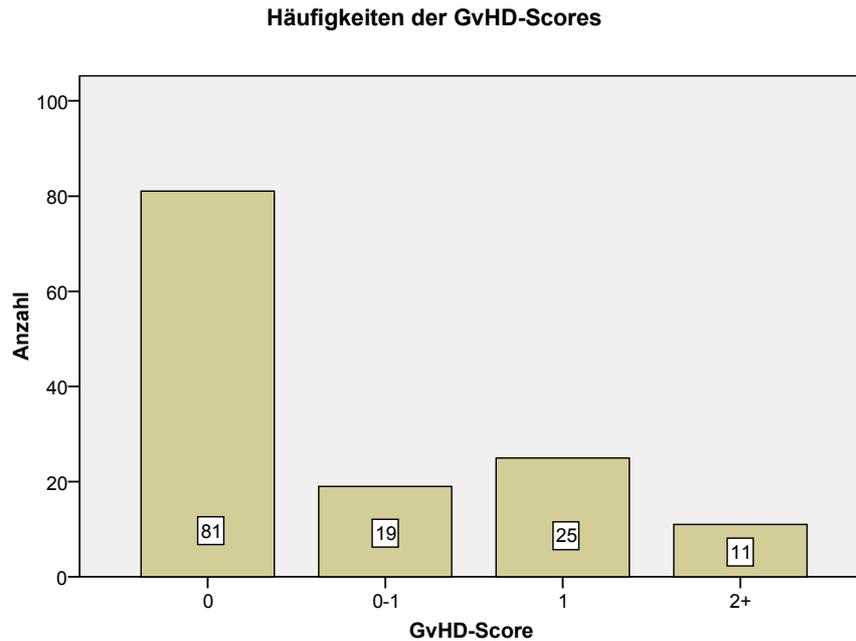


Abbildung 8: Häufigkeiten der GvHD-Scores; N= 136

Abbildung 9 zeigt die Häufigkeit der vier Schweregrade des trockenen Auges nach der DEWS Dry-Eye-Disease-Severity Scale der Patienten nach der allogener SZT. Dabei wurden nur Patienten betrachtet, bei denen mindestens eine Untersuchung neben der Tränenfilmosomlaritätsmessung durchgeführt und somit der DED-Grad bestimmt werden konnte (N= 130). Bei der Auswertung wurde der unter allen Untersuchungsparametern am höchsten erreichte Grad verwendet. Hatte zum Beispiel ein Patient beim Schirmer-Test einen „Grad 4“ erreicht, jedoch bei allen anderen durchgeführten Untersuchungen einen niedrigeren Erkrankungsgrad, so wurde er für die Auswertung als „Grad 4“ bewertet (Details siehe Kapitel 4.3.4). Für jeden Patienten und jedes Auge wurde die maximal erreichte Dry-Eye-Disease-Severity gewählt.

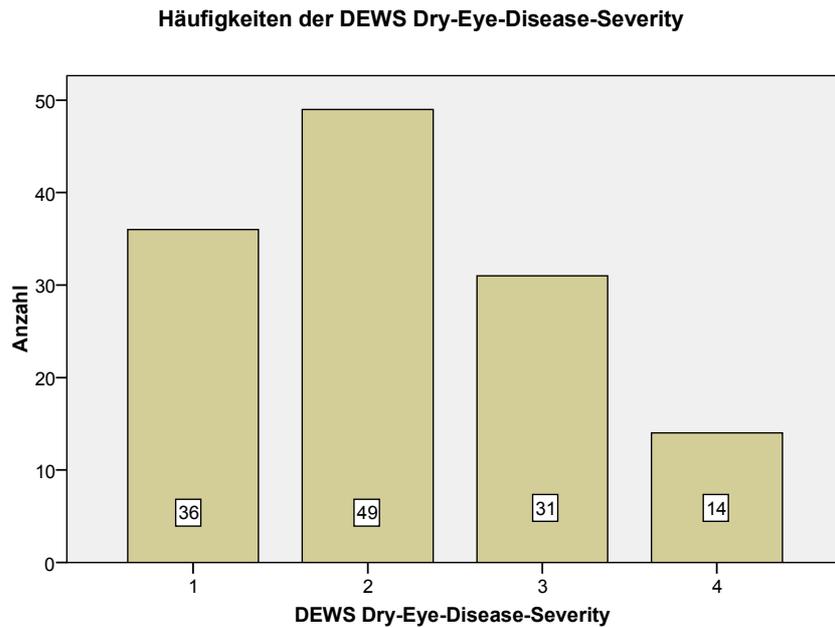


Abbildung 9: Häufigkeiten der Dry-Eye-Disease-Severity-Grade; N= 130

Bei 85 Patienten wurde ein mildes trockenes Auge (DED-Grad 1 und 2) diagnostiziert. 45 Patienten litten an einem moderaten bis schweren trockenen Auge (DED-Grad 3 und 4). Dies entspricht 35% der Patienten.

5.2 Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden

5.2.1 Schweregradindex nach Sullivan (2010)

Bei 122 Patienten nach der SZT konnten alle unter „Untersuchungsmethoden“ (siehe Kapitel 4.3) aufgeführten Untersuchungen durchgeführt und somit aus den ermittelten Daten der Schweregradindex nach Sullivan (2010) errechnet werden. Im Anschluss wurde die Korrelation zwischen dem Schweregradindex und der einzelnen Untersuchungsmethode errechnet. Dazu wurde die Pearson-Korrelation verwendet. Bei den ordinalen Variablen (Korneal-Färbung-Score, Meibomdrüsen-Score und Konjunktiva-Färbung-Score) wurde die Korrelation nach Spearman-Rho errechnet (Tabelle 8). Für alle Einzeltests fand sich eine signifikante Korrelation. Der beste Zusammenhang bestand zwischen der Tränenfilmosmolarität und dem Schweregradindex bei einer sehr stark positiven Korrelation von 0,969. Die Ergebnisse

waren im t-Test signifikant ($p\text{-Wert} \leq 0,001$). Tabelle 12 im Anhang zeigt die genauen ermittelten Signifikanzen.

Korrelationen zum Schweregradindex nach Sullivan (2010)

Untersuchungsmethode	Pearson-Korrelation	Spearman-Rho-Korrelation	Signifikanz	N
Osmolarität	0,969		< 0,001	122
OSDI	0,552		< 0,001	122
TBUT	-0,446		< 0,001	122
Schirmer-Test	-0,388		< 0,001	122
Kornea-Färbung *		0,519	< 0,001	122
Meibom-Dysfunktionstest *		0,302	0,001	122
Konjunktiva-Färbung *		0,493	< 0,001	122

* ordinale Variable

Tabelle 8: Korrelationen der Einzeltests zum Schweregradindex nach Sullivan (2010)

Des Weiteren wurden die Ergebnisse regressiert. Bei metrischen Daten wurde eine lineare Regression, bei ordinalen Daten eine ordinale Regression durchgeführt. Dazu wurde der Schweregradindex als unabhängige Variable auf die jeweiligen Messergebnisse als abhängige Variable regressiert und jeweils das Bestimmtheitsmaß (R^2) beziehungsweise bei ordinalen Daten das Pseudo- R^2 , und die Signifikanz bestimmt. Es wurden jeweils die maximalen beziehungsweise bei Schirmer-Test und TBUT die minimalen Messwerte des jeweiligen Patienten verwendet, also immer das am schwersten betroffene Auge. Beim Schweregradindex nach Sullivan (2010) wurde ebenfalls der Maximalwert beider Augen gewählt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die ermittelten Werte. Tabelle 13 im Anhang zeigt die genauen ermittelten Signifikanzen.

Lineare und ordinale Regression
unabhängige Variable: Schweregradindex
 (Sullivan (2010))

Untersuchungsmethode	R ² , bzw. Pseudo-R ²	Signifikanz	N
Osmolarität	0,938	< 0,001	122
OSDI	0,305	< 0,001	122
TBUT	0,199	< 0,001	122
Schirmer-Test	0,151	< 0,001	122
Kornea-Färbung *	0,270	< 0,001	122
Meibom-Dysfunktionstest *	0,121	< 0,001	122
Konjunktiva-Färbung *	0,265	< 0,001	122

* ordinale Variable

Tabelle 9: Übersicht über die Ergebnisse der linearen und ordinalen Regression

Bei der Analyse der Abhängigkeit der Osmolarität vom Schweregradindex nach Sullivan (2010) ergab sich ein R² von 0,938. Die Qualität der linearen Approximation der beiden Variablen war somit hoch (Abbildung 10). Im F-Test war das Ergebnis signifikant (p-Wert < 0,001).

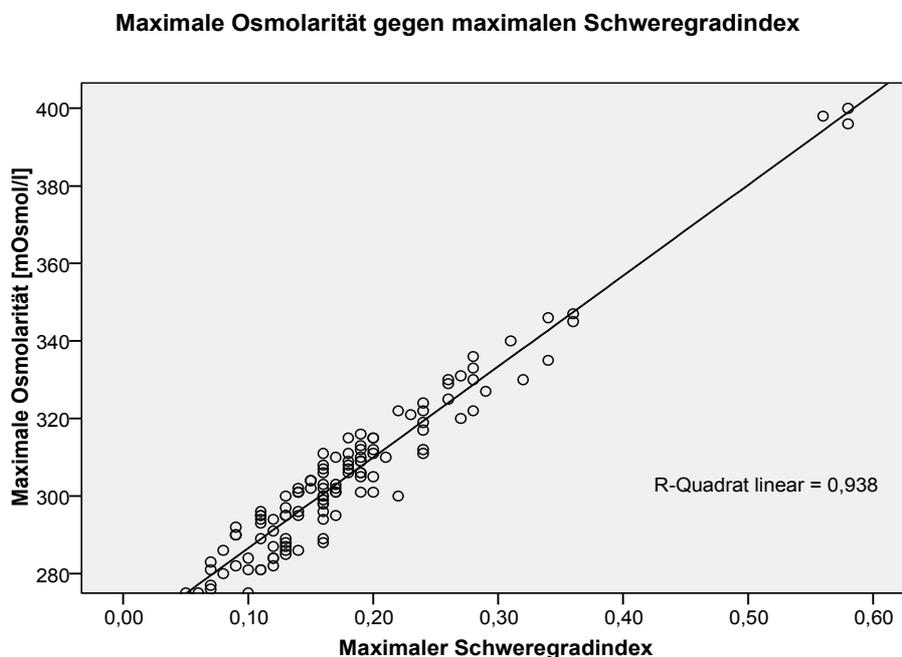


Abbildung 10: Auftragung des Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen die Osmolarität; Ausgleichsgerade; N= 122

Für den Vergleich von OSDI und Schweregradindex ergab sich ein niedriges Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,305$, siehe Abbildung 11). Die Qualität der linearen Approximation war somit unzureichend. Das Ergebnis des F-Tests ergab, dass die statistische Regression signifikant war ($p\text{-Wert} < 0,001$).

Zwischen der minimalen TBUT und dem Schweregradindex ergab sich ein niedriges R^2 von 0,199 (siehe Abbildung 12). Die Qualität der linearen Approximation war somit unzureichend. Das Ergebnis des F-Tests ergab, dass die statistische Regression signifikant war ($p\text{-Wert} < 0,001$).

Zwischen dem minimalen Schirmer-Test und dem Schweregradindex ergab sich ein niedriges R^2 von 0,151 (siehe Abbildung 13). Die Qualität der linearen Approximation war somit unzureichend. Das Ergebnis des F-Tests ergab, dass die statistische Regression signifikant war ($p\text{-Wert} < 0,001$).

Um die Abhängigkeit der ordinalen Daten zu analysieren, wurde die ordinale Regression durchgeführt. Die Regression zwischen Severityscore und maximaler Kornea-Färbung (Pseudo- $R^2 = 0,270$, siehe Abbildung 14), maximaler Meibomdrüsen-Dysfunktion (Pseudo- $R^2 = 0,121$, siehe Abbildung 15), maximaler Konjunktiva-Färbung (Pseudo- $R^2 = 0,265$, siehe Abbildung 16) konnte bei niedrigen Pseudo- R^2 -Werten nicht ausreichend bestätigt werden. Im F-Test waren die ordinalen Regressionen signifikant ($p\text{-Wert} < 0,001$). Abbildungen 13-15 zeigen die Untersuchungsergebnisse, aufgrund der ordinalen Daten wurden keine Ausgleichsgeraden eingezeichnet.

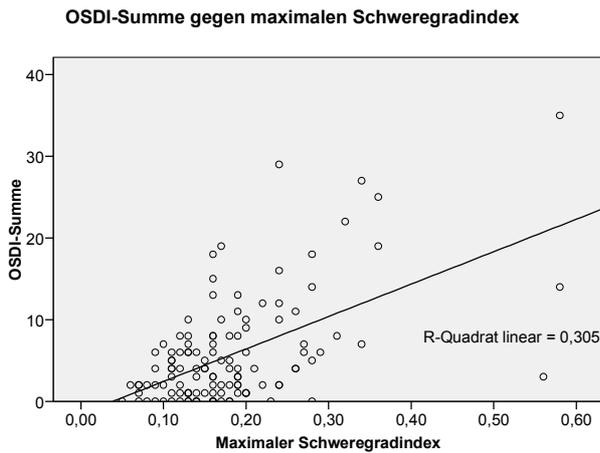


Abbildung 11: Auftragung des Schweregradindex gegen die OSDI-Summe; Ausgleichsgerade

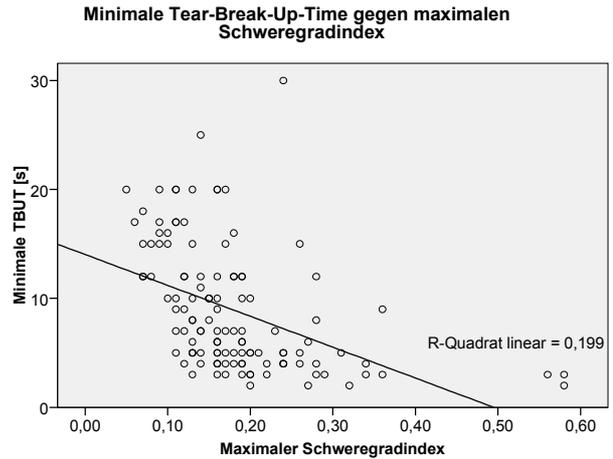


Abbildung 12: Auftragung des Schweregradindex gegen die minimale TBUT; Ausgleichsgerade

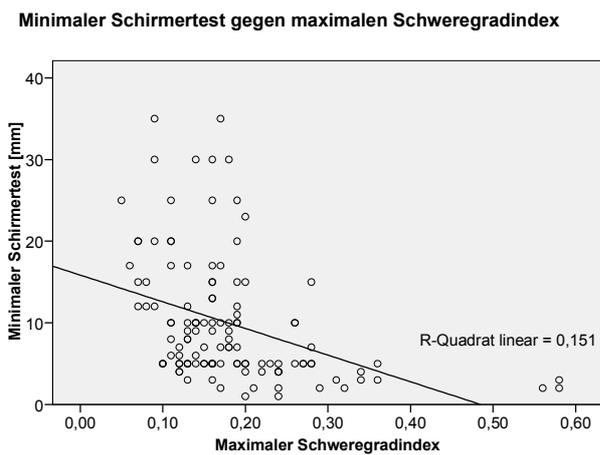


Abbildung 13: Auftragung des Schweregradindex gegen den minimalen Schirmer-Test; Ausgleichsgerade

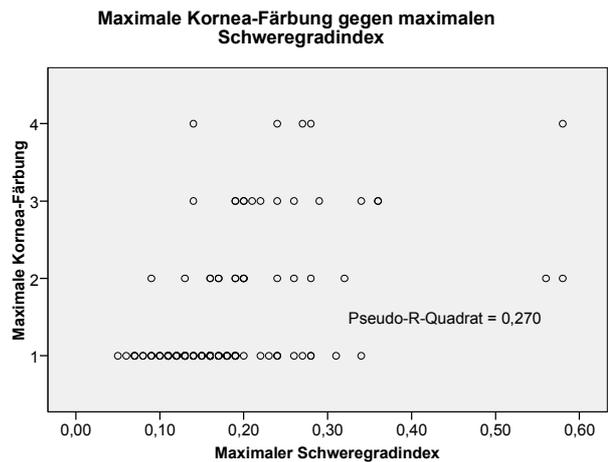


Abbildung 14: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Korneal-Färbung

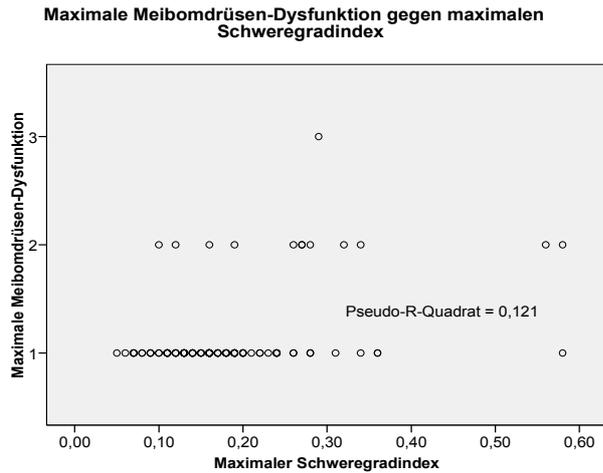


Abbildung 15: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Meibomdrüsen-Dysfunktion

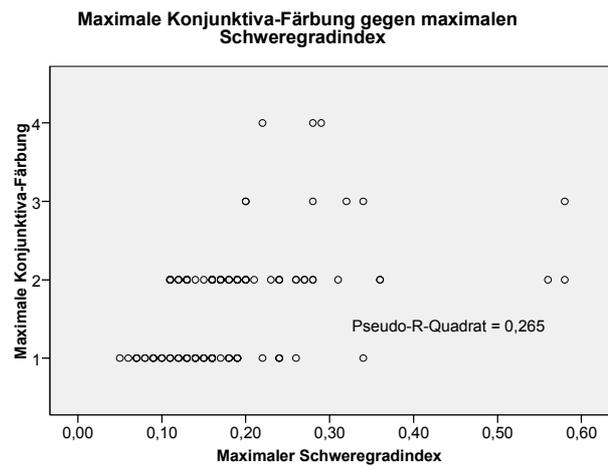


Abbildung 16: Auftragung des Schweregradindex gegen die maximale Konjunktiva-Färbung

5.2.2 DEWS Dry-Eye-Disease-Severity

Des Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen der DEWS Dry-Eye-Disease-Severity und der Tränenfilmosmolarität, sowie dem Schweregradindex nach Sullivan (2010) bei Patienten nach der Stammzelltransplantation betrachtet. Bei der Auswertung wurde der unter allen Untersuchungsparametern am höchsten erreichte DED-Grad verwendet. Hatte zum Beispiel ein Patient beim Schirmer-Test einen „Grad 4“ erreicht, jedoch bei allen anderen durchgeführten Untersuchungen einen niedrigeren Erkrankungsgrad, so wurde er für die Auswertung als „Grad 4“ bewertet (Details siehe Kapitel 4.3.4).

Zunächst wurde die Verteilung der Mittelwerte der maximalen Osmolarität auf die DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grade betrachtet (N= 130). In Abbildung 17 ist die maximale Osmolarität gegen die DEWS Dry-Eye-Disease-Severity als box plot aufgetragen. Deutlich zu erkennen ist die Steigerung des Osmolaritätswerts mit der Höhe des DED-Severity-Grads. In Tabelle 14 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen DED-Severity-Grade angegeben.

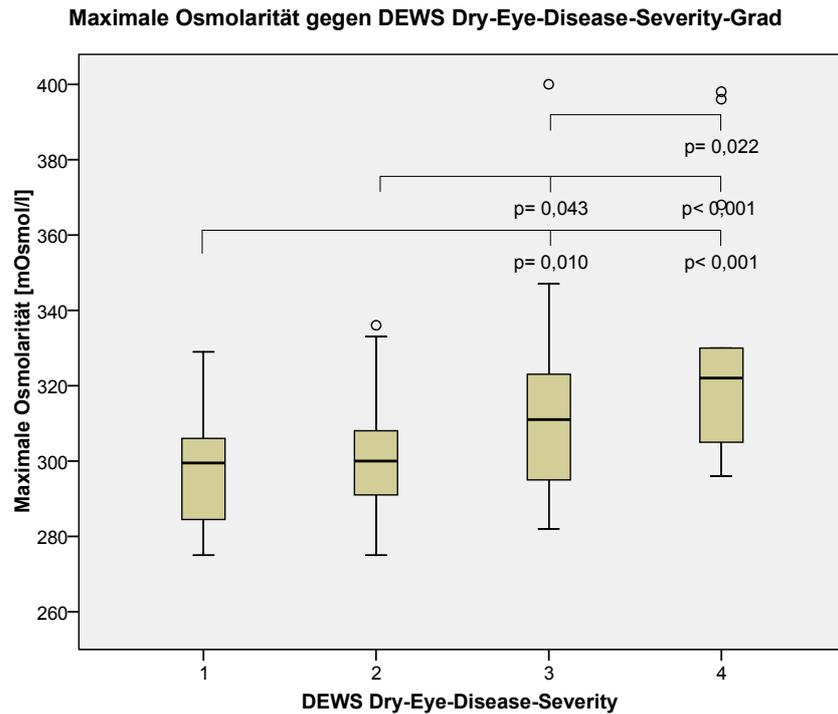


Abbildung 17: Maximale Osmolarität gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity; Signifikanzen eingezeichnet; N= 130

Bei der Prüfung auf Korrelation ergab sich ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,377 (Spearman-Rho). In der statistischen Auswertung mittels einfaktorier ANOVA zeigten sich signifikante Mittelwertunterschiede der Osmolarität zwischen den DEWS DED-Severity-Graden (p -Wert < 0,001). Wie auch in Abbildung 17 grafisch dargestellt, ist zu erkennen, dass mit steigender DEWS Dry-Eye-Disease-Severity die Tränenfilmosmolarität im Mittelwert steigt.

Mittels Post-hoc-Test konnten die Mittelwertunterschiede verifiziert werden. So ergaben sich signifikante Unterschiede der maximalen Osmolarität zwischen allen Graden, außer zwischen DED-Grad 1 und 2.

Tabelle 15 im Anhang gibt eine Übersicht über die ermittelten Signifikanzen im Post-hoc-Test.

Als Nächstes wurde die Verteilung der Mittelwerte des maximalen Schweregradindex nach Sullivan (2010) auf die DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grade betrachtet (N= 122). In Abbildung 18 ist der maximale Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen den DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grad als box plot aufgetragen. Deutlich zu

erkennen ist die Steigerung des Schweregradindex mit der Höhe des DED-Severity-Grads. In Tabelle 16 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes der jeweiligen DED-Severity-Grade angegeben.

Schweregradindex nach Sullivan gegen Dry-Eye-Disease-Severity-Grad

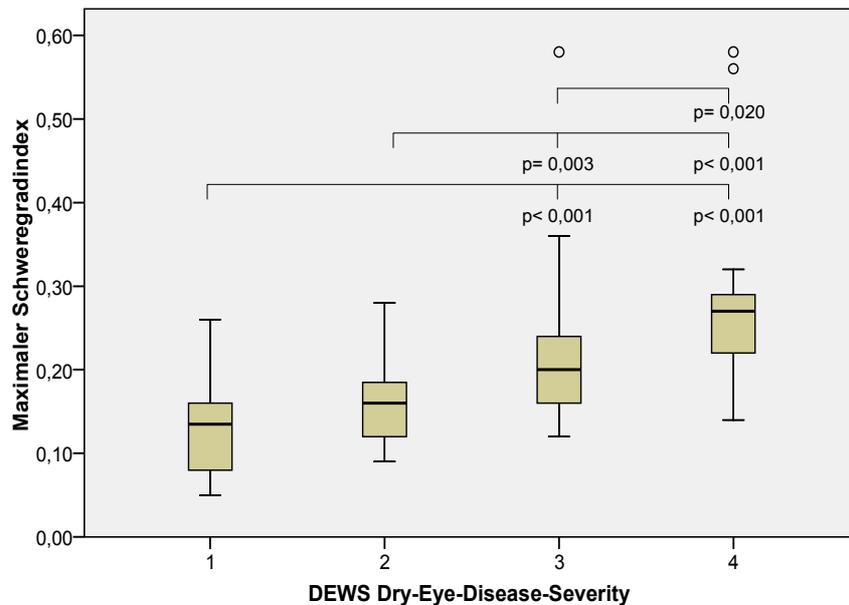


Abbildung 18: Maximaler Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grad; Signifikanzen eingezeichnet; N= 122

Bei der Prüfung auf Korrelation ergab sich ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,577 (Spearman-Rho). In der statistischen Auswertung mittels einfaktorieller ANOVA zeigten sich signifikante Mittelwertunterschiede der Osmolarität zwischen den DED-Graden (p -Wert < 0,001). Anhand Abbildung 18 ist zu erkennen, dass mit steigender DEWS Dry-Eye-Disease-Severity der Schweregradindex nach Sullivan (2010) im Mittelwert steigt.

Mittels Post-hoc-Test konnten die Mittelwertunterschiede verifiziert werden. So ergaben sich signifikante Unterschiede des maximalen Schweregradindex (Sullivan 2010) zwischen allen Gruppen, außer zwischen DED-Severity-Grad 1 und 2. Tabelle 17 im Anhang gibt eine Übersicht über die ermittelten Signifikanzen im Post-hoc-Test.

5.3 Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit und den GvHD-Score

Zunächst wurden die Daten (maximale Osmolarität und maximaler Schweregradindex nach Sullivan (2010)) auf Normalverteilung getestet. Diese konnte nicht bestätigt werden (p -Wert $< 0,001$). Die Prüfung auf Normalverteilung bei logarithmierten Werten war für die logarithmierten Werte des maximalen Schweregradindex signifikant (p -Wert = 0,283), nicht jedoch für die logarithmierten Werte der maximalen Osmolarität (p -Wert $< 0,001$).

Da allerdings bei einer Stichprobe dieser Größe ($N= 122$ bzw. $N= 136$) statistisch von einer annähernden Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde im Folgenden die Normalverteilung der Daten angenommen.

5.3.1 Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit

Da die Stammzelltransplantation der Probanden zum Zeitpunkt der Augenuntersuchung unterschiedlich lange zurücklag, war im Rahmen der Querschnittsstudie eine Beobachtung der Entwicklung des trockenen Auges über den Zeitverlauf möglich.

Als Maß für das trockene Auge wurden die Tränenfilmosmolarität und der Schweregradindex nach Sullivan (2010) gewählt.

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen Tränenfilmosmolarität und vergangener Zeit nach der Transplantation betrachtet. Das Zeitfenster wurde auf bis 1000 Tage nach Transplantation festgelegt. Dadurch ergab sich eine Datenmenge von $N= 110$ für die Osmolarität, beziehungsweise $N= 99$ für den Schweregradindex. Abbildung 19 zeigt die Osmolarität in Abhängigkeit der Tage nach Transplantation und somit den zeitlichen Verlauf der Tränenfilmosmolarität.

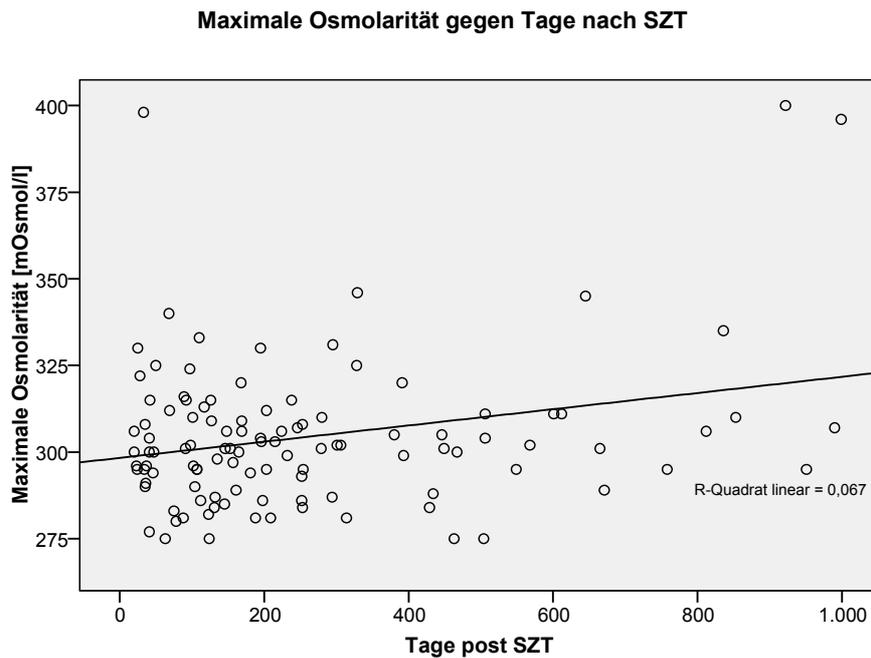


Abbildung 19: Zeitliche Entwicklung der Osmolarität; N= 110

Die Korrelation nach Pearson betrug 0,259 und war somit gering. Im t-Test war das Ergebnis signifikant (p-Wert= 0,006). Die lineare Regression ergab ein niedriges R^2 von 0,067. Die Qualität der linearen Approximation war somit unzureichend.

Daran anschließend wurde der Zusammenhang von Schweregradindex nach Sullivan (2010) und vergangener Zeit nach der Transplantation betrachtet. Abbildung 20 zeigt den Schweregradindex in Abhängigkeit der Tage nach Transplantation und somit den zeitlichen Verlauf des Schweregrads des trockenen Auges.

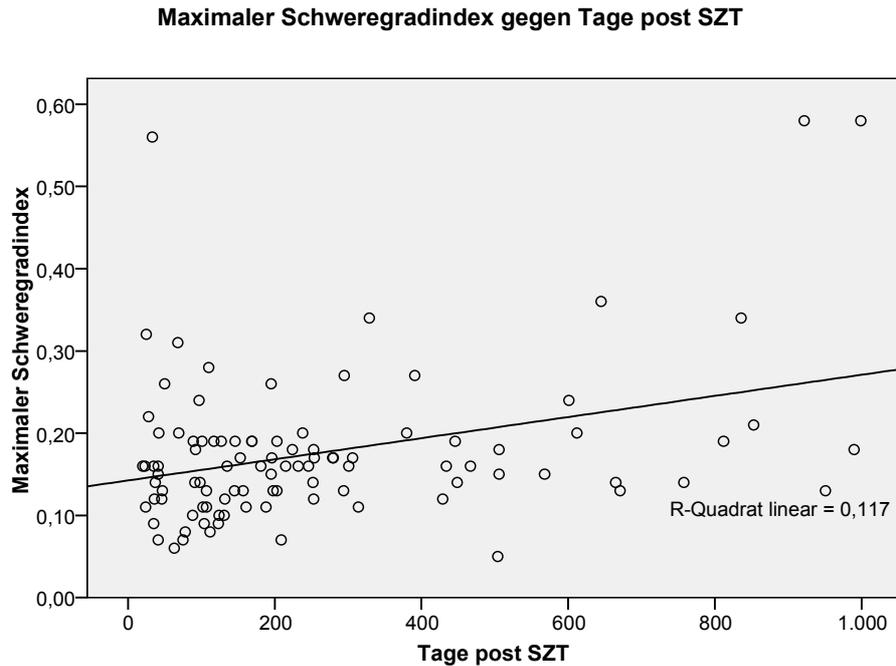


Abbildung 20: Zeitliche Entwicklung des Schweregradindex nach Sullivan (2010);
N= 99

Die Korrelation nach Pearson betrug 0,342 und war somit gering. Im t-Test war das Ergebnis signifikant (p-Wert= 0,001). Die lineare Regression ergab ein niedriges R^2 von 0,117. Die Qualität der linearen Approximation war somit unzureichend.

Nun wurden die Daten in vier Zeitabschnitte eingeteilt: 1-6 Monate, 7-12 Monate, 13-24 Monate und Untersuchungen, die mehr als 24 Monate nach der Transplantation durchgeführt worden waren, wurden unter der zeitlichen Gruppe 25+ zusammengefasst. Im Folgenden wird die zeitliche Entwicklung der DEWS DED-Severity, der Osmolarität und des Schweregradindex nach Sullivan (2010) dargelegt und analysiert. Zunächst wurde die Verteilung der DED-Severity-Grade in Abhängigkeit der Zeitabschnitte betrachtet, welche in Tabelle 10 aufgezeigt wird.

		Monate nach SZT				Gesamt
		1-6	7-12	13-24	25+	
DED-Severity	1	20	5	4	7	36
	2	23	12	5	9	49
	3	11	6	6	8	31
	4	3	0	2	9	14
Gesamt		57	23	17	33	130

Tabelle 10: Verteilung der DED-Severity-Grade in Abhängigkeit der Zeitabschnitte

Die Abhängigkeit der beiden Variablen (Zeitabschnitte und DED-Severity) voneinander war im Chi-Quadrat-Test signifikant (p-Wert= 0,029). Um die Stärke des Zusammenhangs zu quantifizieren, wurde die Korrelation nach Spearman-Rho berechnet. Es ergab sich eine positive und signifikante Korrelation von 0,250 (p-Wert= 0,004). Dies bedeutet, dass es im untersuchten Patientenkollektiv eine schwache Steigungstendenz der DEWS DED-Severity mit der Zeit gibt.

Des Weiteren wurde die Entwicklung der maximalen Osmolarität und des maximalen Schweregradindex nach Sullivan (2010) über die Zeit betrachtet.

Zunächst wurde die Osmolarität im Zeitverlauf betrachtet. Abbildung 21 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen zeitlich zusammengefassten Untersuchungsgruppen.

Zeitliche Entwicklung der Osmolarität (maximale GvHD jedes Patienten)

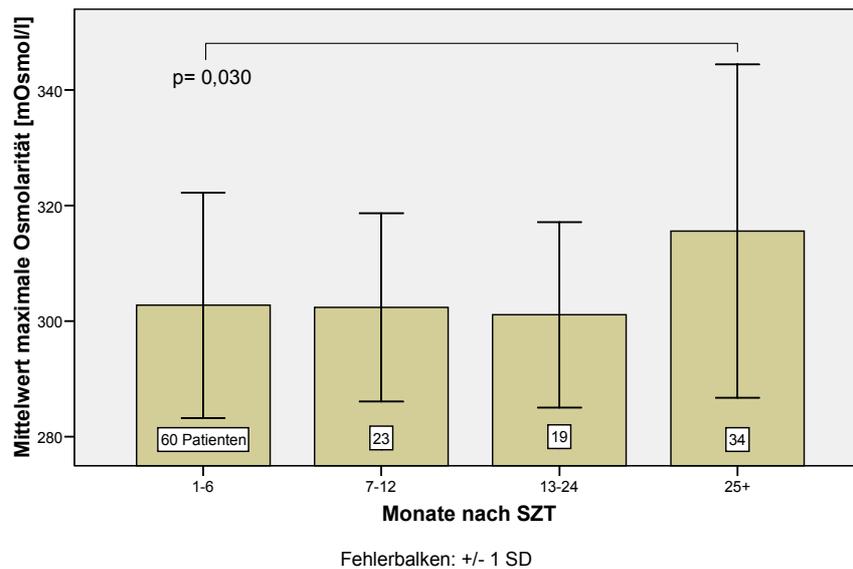


Abbildung 21: Zeitliche Entwicklung der Osmolarität; Standardabweichung; Signifikanz eingezeichnet; N= 136

In Tabelle 18 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen Zeitabschnitte angegeben.

In der statistischen Auswertung durch die einfaktorielle ANOVA ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen (t-Test: p-Wert= 0,023).

Über den Post-hoc-Test konnte ermittelt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Osmolarität der Gruppe „1-6 Monate nach SZT“ und „25+ Monate nach SZT“ besteht (t-Test: p-Wert= 0,030). Die Mittelwertvergleiche aller anderen zeitlichen Gruppen (7-12, 13-24 Monate nach SZT) ergaben keine Unterschiede (t-Test: p-Werte >0,05). Die genauen Werte zeigt Tabelle 19 (siehe Anhang).

Die zeitliche Entwicklung des maximalen Schweregradindex nach Sullivan (2010) wurde als nächstes betrachtet. Abbildung 22 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes der zeitlichen Untersuchungsgruppen.

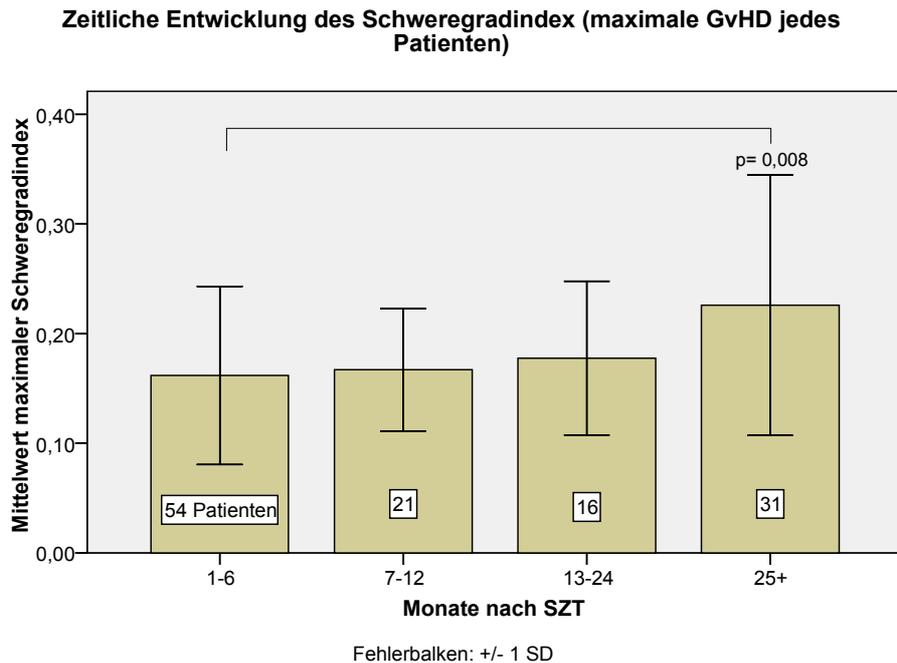


Abbildung 22: Zeitliche Entwicklung des Schweregradindex nach Sullivan (2010); Standardabweichung; Signifikanz eingezeichnet; N= 122

In Tabelle 20 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes der jeweiligen Zeitabschnitte angegeben.

In der einfaktoriellen ANOVA ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen (t-Test: p-Wert= 0,013).

Über den Post-hoc-Test konnte ermittelt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Schweregradindex der Gruppe „1-6 Monate nach SZT“ und „25+ Monate nach SZT“ besteht (t-Test: p-Wert= 0,008). Die Mittelwertvergleiche aller anderen zeitlichen Gruppen (7-12, 13-24 Monate nach SZT) ergaben keine signifikanten Unterschiede (t-Test: p-Werte >0,05). Die genauen Werte zeigt Tabelle 21 (siehe Anhang).

5.3.2 Entwicklung des trockenen Auges über den GvHD-Score

Des Weiteren soll betrachtet werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des trockenen Auges und dem GvHD-Score zum Untersuchungszeitpunkt besteht. Von den 136 untersuchten Patienten litten 55 Patienten zum Untersuchungszeitpunkt an

einer GvHD, was einem Prozentsatz von 40,4% entspricht. Für die statistische Auswertung wurden alle GvHD-Scores über 2 unter der Gruppe 2+ zusammengefasst.

Im Folgenden werden die Verteilungen der DEWS DED-Severity, der Osmolarität und des Schweregradindex nach Sullivan (2010) auf die GvHD-Score-Gruppen dargelegt und analysiert.

Zuerst wurde die Verteilung der DED-Schweregrade auf die GvHD-Scores betrachtet, welche in Tabelle 11 aufgezeigt wird. Der DED-Schweregrad konnte bei 130 Patienten ermittelt werden. Bei den übrigen sechs Patienten konnten aus gesundheitlichen Gründen neben der Osmolaritätsmessung keine der erforderlichen Untersuchungen zur Feststellung des DED-Schweregrads durchgeführt werden, sodass diese nicht mit einbezogen wurden.

		GvHD-Score				Gesamt
		0	0-1	1	2+	
DED-Severity	1	26	4	2	4	36
	2	33	7	7	2	49
	3	17	7	6	1	31
	4	4	1	8	1	14
Gesamt		80	19	23	8	130

Tabelle 11: Verteilung der DED-Severity-Grade auf die GvHD-Scores

Die Abhängigkeit der beiden Variablen (GvHD-Score und DED-Severity) voneinander war im Chi-Quadrat-Test signifikant (p-Wert= 0,005). Um die Stärke des Zusammenhangs zu quantifizieren, wurde die Korrelation nach Spearman-Rho berechnet. Es ergab sich eine schwach positive und signifikante Korrelation von 0,225 (p-Wert= 0,010). Dies bedeutet, dass es im untersuchten Patientenkollektiv eine schwache Steigungstendenz der DEWS DED-Severity mit dem Schweregrad der GvHD-Erkrankung gab.

Als Nächstes wurde die Verteilung der maximalen Osmolarität und des maximalen Schweregradindex in Abhängigkeit der verschiedenen GvHD-Scores betrachtet.

Zunächst erfolgte die Analyse der Abhängigkeit der maximalen Osmolarität vom GvHD-Score. Abbildung 23 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der einzelnen GvHD-Scores.

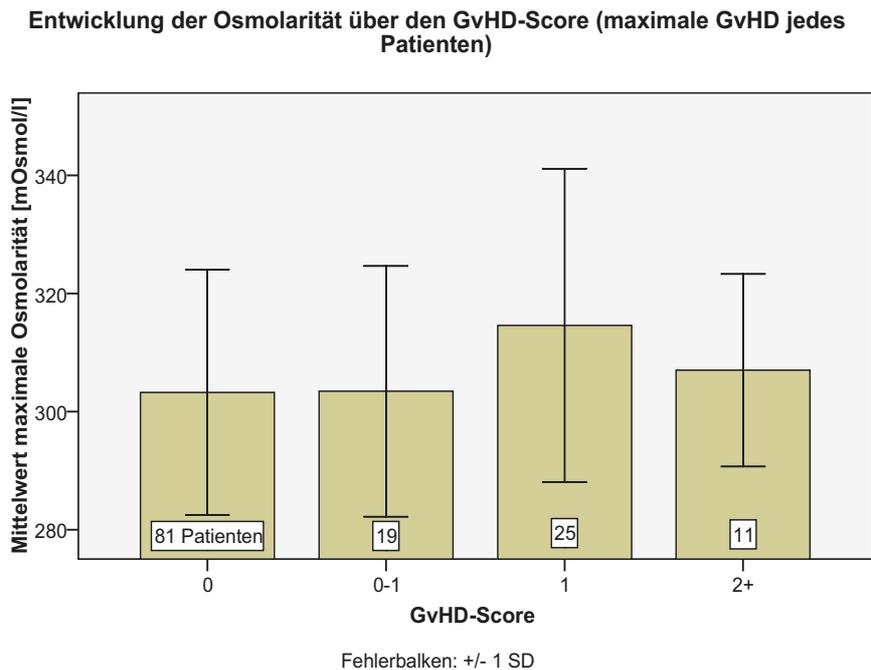


Abbildung 23: Verteilung der Mittelwerte der maximalen Osmolarität in Abhängigkeit der GvHD-Scores; N= 136

In Tabelle 22 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen GvHD-Scores angegeben.

In der einfaktoriellen ANOVA konnte kein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (t-Test: p-Wert= 0,145), ebenso nicht im Post-hoc-Test (siehe Tabelle 23, siehe Anhang).

Die GvHD-Scores wurden nun nach folgendem Schema noch weiter zusammengefasst:

- Gruppe 1: GvHD-Score 0 und 0-1 (keine oder nicht gesicherte GvHD)
- Gruppe 2: GvHD-Score 1, 2 und 3 (gesicherte GvHD)

Es ergab sich beim Vergleich der Osmolaritäten der beiden Gruppen mittels einfaktorieller ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten (p-Wert= 0,034; Abbildung 24).

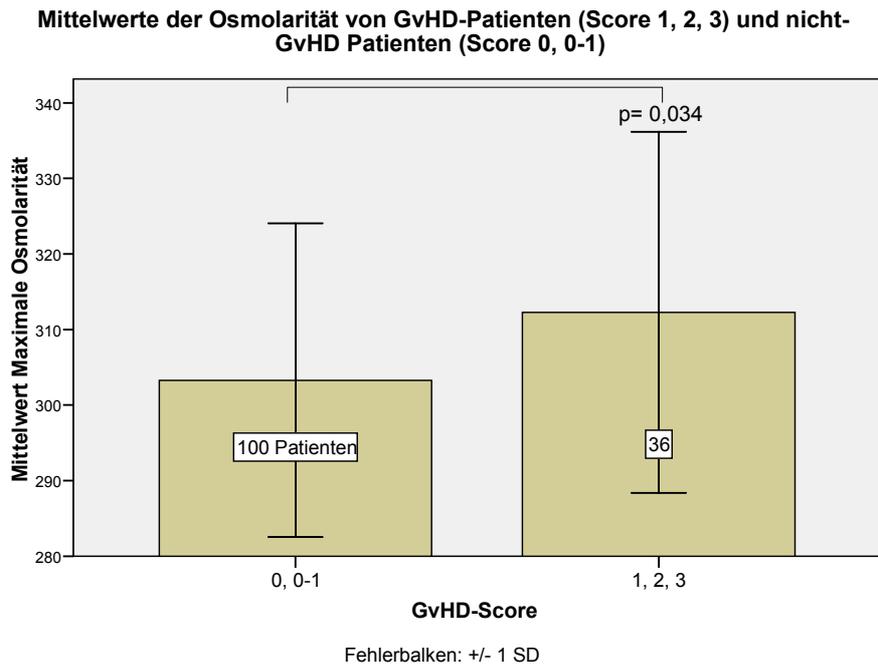


Abbildung 24: Mittelwertvergleiche der Osmolarität der GvHD-Score-Gruppen; Signifikanz eingezeichnet; N= 136

In Tabelle 24 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores angegeben.

Des Weiteren wurde die Verteilung des maximalen Schweregradindex in Abhängigkeit der verschiedenen GvHD-Scores betrachtet. In Abbildung 25 ist dies dargestellt.

Entwicklung des Schweregradindex über den GvHD-Score (maximale GvHD jedes Patienten)

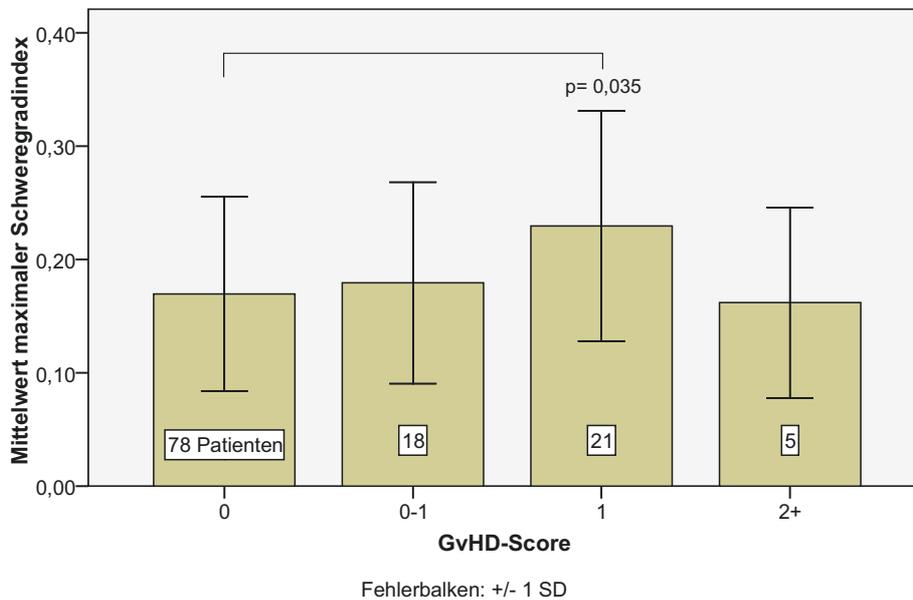


Abbildung 25: Verteilung der Mittelwerte des maximalen Schweregradindex nach Sullivan (2010) in Abhängigkeit der GvHD-Scores; Signifikanz eingezeichnet; N= 122

In Tabelle 25 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes der jeweiligen GvHD-Scores angegeben.

In der einfaktoriellen ANOVA ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen (t-Test: p-Wert= 0,05).

Über den Post-hoc-Test konnte ermittelt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Schweregradindex der Gruppe „GvHD 0“ und „GvHD 1“ besteht (t-Test: p-Wert= 0,035). Für die Mittelwertvergleiche aller anderen GvHD-Scores (0-1, 2+) untereinander konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (t-Test: p-Werte > 0,05). Die genauen Werte zeigt Tabelle 26 (siehe Anhang).

Außerdem wurden die GvHD-Scores wieder weiter zusammengefasst:

- Gruppe 1: GvHD-Score 0 und 0-1 (keine oder nicht gesicherte GvHD)
- Gruppe 2: GvHD-Score 1, 2 und 3 (gesicherte GvHD)

Dabei ergab sich beim Vergleich des Schweregradindex der beiden Gruppen mittels einfaktorieller ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten (p-Wert= 0,024). Abbildung 26 zeigt dies grafisch auf.

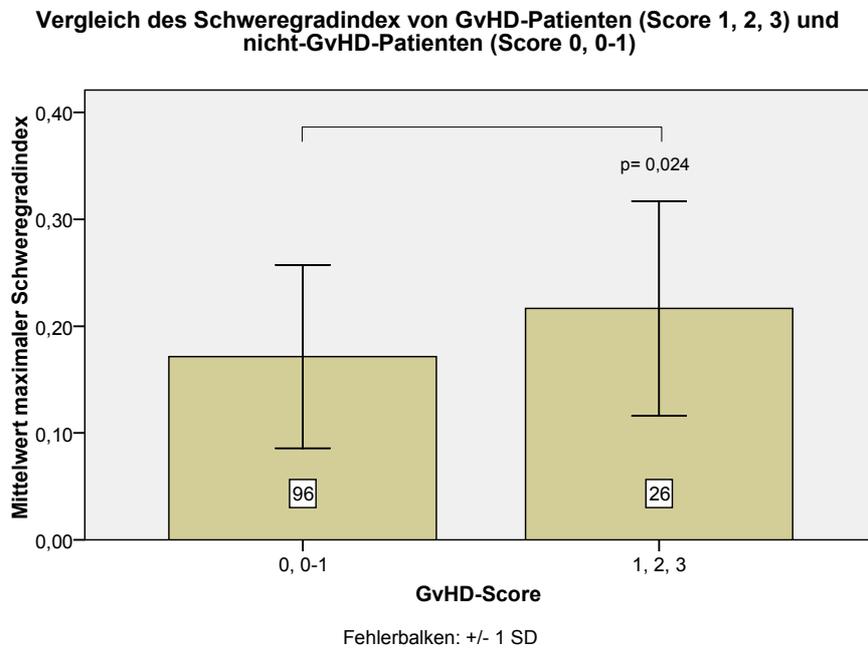


Abbildung 26: Mittelwertvergleich des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der GvHD-Score-Gruppen; Signifikanz eingezeichnet; N=122

In Tabelle 27 (siehe Anhang) werden die Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregradindex der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores angegeben.

6 Diskussion

Die häufigste okuläre Komplikation nach einer allogenen Stammzelltransplantation ist das trockene Auge [DEWS 2007; PARRA-COLÍN P et al. 2011; OGAWA Y et al. 1999]. Es entsteht meist im Rahmen einer chronischen GvHD und kann zu enormer Einschränkung der Lebensqualität [CALISSENDORFF B et al. 1989; OGAWA Y et al. 1999; MENCUCCI R et al. 1997] und bis zur Blindheit führen. Es tritt bei etwa der Hälfte (40-60%) der Patienten auf [LAVI FJ et al. 1995].

Eine erhöhte Tränenfilmosmolarität ist ein Zeichen einer Tränenfilmstörung. Die Osmolarität kann seit kurzem mit dem OcuSense Tearlab™-Osmometer der Firma Tearlab Corporation, San Diego, California einfach und schnell *in vivo* gemessen werden.

Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob die Osmolaritätsmessung als eine schnelle, zuverlässige und alltagstaugliche Untersuchungsmethode für das trockene Auge bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation geeignet wäre. Im optimalen Fall sollte das Ergebnis dieser Untersuchungsmethode nicht nur den Schweregrad der okulären Erkrankung angeben, sondern auch Rückschlüsse auf den Aktivitätszustand der zugrunde liegenden GvHD-Erkrankung ziehen lassen. Dazu wurde bei 136 Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation die Osmolaritätsmessung des Tränenfilms, OSDI (Ocular Surface Disease Index)-Fragebogen, Schirmer-Test, Ermittlung der Tear-Break-Up-Time, Fluoreszein-Färbung der Kornea, Meibomdrüsen-Dysfunktionstest und konjunktivale Färbung mit Lissamin-Grün miteinander und einem Composit-Score aller Untersuchungen verglichen und mit dem Grad des trockenen Auges entsprechend dem DEWS-Report und dem GvHD-Score in Beziehung gesetzt.

6.1 Demographische Daten und GvHD-Inzidenz

Von den 136 untersuchten Probanden der Stammzellambulanz waren 64,7% männlich und 35,3% weiblich. Trotz der deutlichen Mehrheit des männlichen Geschlechts in dieser Studie treten hämatologische Erkrankungen nicht generell häufiger bei Männern auf [HEROLD G et al. 2010]. Eine leichte Mehrheit des männlichen Geschlechts

(59,6%) ist in einer weiteren Studie aber ebenfalls zu finden [PARRA-COLÍN P et al. 2011].

Im untersuchten Patientenkollektiv trat bei 55 der 136 Patienten eine GvHD in unterschiedlicher Ausprägung auf, was 40,4% der Probanden entspricht. In der Literatur wurden Werte zwischen 25–80% berichtet [ANDERSON NG et al. 2004; BRAY LC et al. 1991; FAHNEHJELM KT et al. 2008; OGAWA Y et al. 2003]. Somit liegt die Anzahl der Würzburger GvHD-Patienten genau in diesem Bereich.

Die GvHD-Erkrankung trat bei dieser Studie in Mittelwert 186,32 (\pm 184,562) Tage nach der Transplantation auf. In Studien wurde beschrieben, dass die GvHD oft beginnt, sobald deren medikamentöse Prophylaxe beendet wird, was um den Tag 180 nach der Transplantation stattfindet [OGAWA Y et al. 1999]. Diese Erkenntnis entspricht gut dem zeitlichen Auftreten der GvHD in der hier vorliegenden Studie. Es wird ebenfalls beschrieben, dass der Zeitpunkt der Diagnose einer chronischen GvHD häufig mit dem Auftreten eines trockenen Auges zusammen fällt [OGAWA Y et al. 1999, 2003]. Das Ergebnis der Studie von OGAWA Y et al. (1999) kam auf einen Wert von 171 (\pm 59) Tage, was wiederum gut mit dem Ergebnis der Würzburger Studie (186,32 \pm 184,562 Tage) zusammenpasst.

Alle 130 Probanden, für die neben der Tränenfilmosmolaritätsmessung noch wenigstens eine weitere Untersuchung durchgeführt werden konnte, zeigten mindestens ein Symptom oder einen Befund eines trockenen Auges, so dass allen ein DEWS DED-Severity Grad zugeordnet wurde. Im Würzburger Patientenkollektiv litten somit 100% der 130 Probanden nach der Stammzelltransplantation an einem trockenen Auge, davon 45 Probanden (35%) an einem moderaten bis schweren trockenen Auge (DEWS Dry-Eye-Disease-Severity Grad 3 und 4). In der Studie von PARRA-COLÍN P et al. (2011) entwickelten 40% der Patienten ein trockenes Auge. OGAWA Y et al. (1999) kamen auf ein Ergebnis von 50%, MENCUCCI R et al. (1993) auf 40% und CALISSENDORFF B et al. (1989) auf 43%. Der Wert meiner Untersuchungen liegt somit deutlich über diesen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. In einer Studie von ARAIN MA et al. (2010) trat in 75% der Fälle ein trockenes Auge auf, was eher zu meinem ermittelten Ergebnis passt. ARAIN MA et al. konnte aber nur auf Daten von 12 Probanden (im Vergleich zu 130 Probanden in meinem Kollektiv) zurückgreifen. In den angegebenen Quellen konnte allerdings eine genaue Differenzierung, beziehungsweise

ab welchem Schweregrad des trockenen Auges ein Proband einbezogen wurde, nicht gefunden werden. Betrachtet man in meiner Studie nur die Patienten mit schwerem trockenem Auge (DEWS DED-Severity Grad 3 und 4), so kommt man auf eine Häufigkeit von 35%. Dieses Ergebnis liegt somit nur leicht unter den in der Literatur beschriebenen Werten.

6.2 Vergleich der Untersuchungsmethoden

Der Vergleich der Untersuchungsmethoden erfolgte zunächst anhand ihrer Korrelation zum Schweregradindex nach Sullivan (2010). Hierbei zeigte sich die stärkste Korrelation mit der Tränenfilmosmolarität bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,969. Die lineare Regression war für Schweregradindex und Osmolarität hochsignifikant. Das ermittelte Ergebnis ($R^2 = 0,938$) ist nochmals deutlich besser als das Ergebnis der Studie von SULLIVAN B et al. (2010), in welcher das R^2 0,55 betrug, jedoch konnte er auf eine deutlich größere Datenmenge zurückgreifen ($N = 299$). Die Ergebnisse der Regression von Schweregradindex und den weiteren Untersuchungsmethoden (OSDI-Score, Schirmer-Test, TBUT, Kornea-Färbung, Meibom-Score, Konjunktiva-Färbung) lagen in meiner Studie alle etwas unter denen, die SULLIVAN B et al. (2010) ermitteln konnten. Als ein Grund dafür sollte angemerkt werden, dass die Bewertung der Untersuchungsmethoden Kornea-Färbung, Meibom-Score und Konjunktiva-Färbung untersucherabhängig sind und somit nie gleiche Ergebnisse in zwei unterschiedlichen Studien zu erwarten sind.

Nachteil des Schweregradindex nach Sullivan (2010) ist, dass in diesen Score alle Untersuchungsergebnisse in vorgegebenen Anteilen einfließen, so auch die Tränenfilmosmolarität. Somit ist ein gewisser Grad an Korrelation schon von vornherein vorbestimmt. Dennoch konnte bei der Berechnung des Schweregradindex und der anschließenden statistischen Auswertung der ermittelten Ergebnissen gezeigt werden, dass der Gesamtschweregrad des trockenen Auges sehr gut durch alleinige Untersuchung der Osmolarität beurteilt werden kann. Anhand des Ergebnisses dieser Studie kann somit die Aussage von SULLIVANs B et al. (2010) Studie bestätigt werden, dass die Tränenfilmosmolarität der beste einzelne Test für die Einschätzung des Schweregrades des trockenen Auges ist. Der Schirmer-Test wurde von LUCCA JA et

al. (1990) und OGAWA Y et al. (1999) als Goldstandard für die Diagnostik des trockenen Auges bei GvHD benannt. Diese Einschätzung wird nun durch die vorliegende Studie widerlegt.

Des Weiteren wurde geprüft, ob und inwieweit die Osmolarität des Tränenfilms und der errechnete Schweregradindex mit dem DEWS DED-Severity-Grad im Zusammenhang stehen.

In der vorliegenden Studie korreliert der DEWS DED-Severity-Grad signifikant mit der Tränenfilmosmolarität (Korrelationskoeffizient: 0,377; ANOVA: $p= 0,000$) bei einer Datenmenge von $N= 130$. Dieser Wert liegt geringfügig unter dem von SUZUKI M et al. (2010) ermittelten Ergebnissen (Korrelationskoeffizient: 0,47; t-Test: $p= 0,04$), allerdings enthielt seine Studie nur Daten von 19 Probanden, wodurch eine geringere Streuung der Daten zu erwarten ist. Anhand des ermittelten Ergebnisses bei einer großen Datenmenge von 130 Probanden in meinem Kollektiv kann die Meinung des DEWS-Reports (2007) bekräftigt werden, nämlich dass die erhöhte Tränenfilmosmolarität eine wichtige Komponente des trockenen Auges ist und diese mit zunehmendem DED-Severity-Grad ebenfalls ansteigt.

Außerdem wurden die beiden Scoring-Systeme für das trockene Auge, also der Schweregradindex nach Sullivan (2010) und die DEWS DED-Severity, einander direkt gegenübergestellt. Es ergab sich ein positiver, signifikanter Zusammenhang. Dies war zu erwarten, da SULLIVAN B et al. (2010) ihr Scoring-System basierend auf dem des DEWS-Reports (2007) entwickelt haben, beziehungsweise die gleiche zugrunde liegende Einteilung der Messergebnisse in bestimmte Schweregrade vorgenommen haben.

6.3 Entwicklung des trockenen Auges über die Zeit

Da sich vor Beginn der Untersuchung die Frage stellte, ob das trockene Auge bei GvHD-Patienten eher abhängt von der Zeit nach der Transplantation oder dem Schweregrad der GvHD-Erkrankung, wurden beide Ansätze gesondert bewertet.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs von Schweregrad des trockenen Auges und der Zeit nach der Transplantation, zeigte sich sowohl eine geringe Steigungstendenz der Tränenfilmosmolarität, als auch des Schweregradindex nach SULLIVAN B et al.

(2010). Dieses Ergebnis bekräftigt die Erkenntnisse von OGAWA Y et al. (1999), die besagen, dass die okuläre Komplikation in Form eines trockenen Auges nach SZT häufig erst mit dem Absetzen der Immunsuppression (um den 180. Tag nach der Transplantation) und im Zusammenhang einer chronischen GvHD auftreten. Deshalb nimmt die Häufigkeit des trockenen Auges, und somit als wichtiges Charakteristikum die Tränenfilmsmolarität, mit der Zeit nach der Transplantation zu. Des Weiteren gilt das trockene Auge allgemein als späte okuläre Komplikation nach der Stammzelltransplantation [TABBARA KF et al. 2009; KÄSMANN B et al. 1993], was ebenso zum Ergebnis meiner Studie passt.

Nach der Einteilung der Zeit nach der Transplantation in Monatsabschnitte (1-6, 7-12, 13-24, 25+) konnte man ebenfalls feststellen, dass sich das trockene Auge mit der Zeit verstärkt. Der DEWS DED-Severity-Grad nahm signifikant mit der Zeit nach Transplantation zu. Dies bekräftigt wiederum die Aussage von TABBARA KF et al. (2009), TRELEAVEN J et al. (2008), KÄSMANN B et al. (1993) und anderen Gruppen, dass die Keratokonjunktivitis sicca eine späte okuläre Komplikation nach der Stammzelltransplantation ist und somit vermehrt bei Patienten auftritt, die ihre Transplantation schon einige Zeit hinter sich haben, beziehungsweise sich mit der Zeit verschlechtert.

Auch die Osmolaritätsentwicklung wurde in Zeitblöcken von 1-6, 7-12, 13-24, 25+ Monaten betrachtet und statistisch beurteilt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied der Osmolarität zwischen der frühesten (1-6 Monate) und der spätesten Zeitgruppe nach Transplantation (25+ Monate) ermittelt werden. Bereits TABBARA KF et al. (2009) und TRELEAVEN J et al. (2008) beschrieben, dass die okuläre Komplikation in Form einer Keratokonjunktivitis sicca (oft im Rahmen einer chronischen GvHD), und damit die Tränenfilmsmolarität, mit der Zeit zunehmen. Es gibt also eine Steigungstendenz der Osmolarität mit der Zeit nach der Transplantation.

Allerdings wäre zu erwarten gewesen, dass es einen kontinuierlichen Anstieg der Osmolarität mit der Zeit gäbe, vor allem nach dem 180. Tag (ab der Gruppe 7-12 Monate), an dem meist die Immunsuppression reduziert wird. Solch einen kontinuierlichen Anstieg der Osmolarität mit der Zeit gab es allerdings nicht, sondern nur einen signifikanten Unterschied der Osmolaritätswerte zwischen der frühesten und spätesten Zeitgruppe nach der Transplantation. Dies kann man vor allem darauf

zurückführen, dass die Anzahl der Probanden je Zeitgruppen stark variierten (Maximum: 60 Probanden; Minimum: 19 Probanden). Ein signifikanter Unterschied bestand nur zwischen den beiden Gruppen mit der größten (60 Probanden) und zweitgrößten Anzahl (34 Probanden) an untersuchten Probanden. Die anderen Gruppen unterschieden sich stark in der Größe, dass bei einer statistischen Auswertung keine allgemeingültigen Ergebnisse und Signifikanzen zu erwarten waren.

Des Weiteren wurde die zeitliche Entwicklung des Schweregradindex nach Sullivan (2010) in Zeitblöcken von 1-6, 7-12, 13-24, 25+ Monaten betrachtet. Dieser verhielt sich ähnlich wie die Tränenfilmosmolarität, was schon durch die Ergebnisse des „Vergleichs der Untersuchungsmethoden“ (siehe Kapitel 6.2) zu erwarten war. Sie besagen, dass eine hohe Korrelation zwischen Osmolarität und Schweregradindex besteht. So konnte ein signifikanter Unterschied des Schweregradindex nach Sullivan (2010) zwischen der frühesten (1-6 Monate) und der spätesten Zeitgruppe nach Transplantation (25+ Monate) ermittelt werden. Wiederum wird die Aussage von TABBARA KF et al. (2009), TRELEAVEN J et al. (2008) und KÄSMANN B et al. (1993) bekräftigt, dass die Keratokonjunktivitis sicca eine späte okuläre Komplikation nach der SZT ist (oft im Rahmen einer chronischen GvHD) und ihre Häufigkeit somit mit der Zeit zunimmt. Es gibt also eine Steigungstendenz des Schweregradindex nach Sullivan (2010) mit der Zeit nach der Transplantation.

Allerdings wäre wieder, wie auch schon bei der Tränenfilmosmolarität beschrieben (siehe oben), ein kontinuierlicher Anstieg des Schweregradindex mit der Zeit zu erwarten gewesen und somit ein signifikanter Unterschied zwischen allen Zeitgruppen. Grafisch ist eine kontinuierliche Steigung ansatzweise erkennbar (siehe Abbildung 22). Dass statistisch keine signifikanten Unterschiede bestehen, ist auch hier wiederum auf die unterschiedliche Anzahl der Probanden je Zeitgruppe zurückzuführen. Der einzige signifikante Unterschied lag ebenfalls zwischen den beiden Gruppen mit den meisten Probanden. Die anderen Zeitgruppen unterschieden sich wieder stark in der Größe, dass bei einer statistischen Auswertung keine allgemeingültigen Ergebnisse und Signifikanzen zu erwarten waren.

Im Allgemeinen können die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass das trockene Auge eine späte okuläre Komplikation nach der Stammzelltransplantation ist. Sein

Schweregrad, sowie auch sein bester diagnostischer Wert, die Tränenfilmosmolarität, steigen mit der Zeit nach der Transplantation an.

6.4 Entwicklung des trockenen Auges über den GvHD-Score

Des Weiteren wurde überprüft, ob und in welchem Zusammenhang der Aktivitätsgrad der GvHD (GvHD-Score) mit dem aktuellen Schweregrad des trockenen Auges steht.

Zunächst wurde dafür der Zusammenhang von DEWS DED-Severity und GvHD-Score betrachtet. Dabei ergab sich ein schwach positiver signifikanter Zusammenhang. Dadurch kann zwar die Aussage von HIRST LW et al. (1983) und OGAWA Y et al. (1999) bestätigt werden, dass das Ausmaß des trockenen Auges mit der GvHD korreliert, jedoch ist die Korrelation bei einem Koeffizient von 0,225 recht gering ausgeprägt. Außerdem liegen die unterschiedlichen GvHD-Scores im Probandenkollektiv in stark variierender Anzahl vor. Einen GvHD-Score von 0 (also keine GvHD) hatten 80 Probanden, einen GvHD-Score von 2 oder mehr nur acht Probanden. Die Aussagekraft des statistischen Ergebnisses sollte also kritisch betrachtet werden.

Außerdem wurde überprüft, wie sich Tränenfilmosmolarität und GvHD-Score gegenüber verhalten. Bei der Einteilung des GvHD-Scores in vier verschiedene Gruppen (0, 0-1, 1 und 2+) ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zur Tränenfilmosmolarität. Dies widerspricht dem Ergebnis von OGAWA Y et al. (1999) und HIRST LW et al. (1983), dass die Schwere der GvHD-Erkrankung mit dem Ausmaß des trockenen Auges, und damit seinem wichtigsten diagnostischen Marker, der Tränenfilmosmolarität, korreliert. Ebenso verhielt es sich mit den literarisch beschriebenen Normalwerten für die Osmolarität für das trockene und normale Auge. Die ermittelten Mittelwerte für die Tränenfilmosmolarität der Probanden ohne GvHD-Erkrankung (GvHD-Score 0) und die der Probanden mit einer schweren GvHD (GvHD-Score 2+) (siehe Tabelle 22 im Anhang) lagen jeweils laut GILBARD JP et al. (1978) und NELSON JD et al. (1986) beide im Normbereich (300-310 mOsmol/l). TOMLINSON A et al. (2006) ermittelte für das trockene Auge einen Grenzwert von 316 mOsmol/l. Somit lagen auch die Probanden mit schwerer GvHD im Schnitt unter diesem Wert, also im Bereich eines gesunden Auges, was bei einer Korrelation von

GvHD und Schweregrad des trockenen Auges nicht zu erwarten gewesen wäre. Wiederum ist hier als mögliche Ursache die unterschiedliche Gruppengröße der einzelnen GvHD-Scores zu diskutieren. In der Gruppe GvHD-Score 0 (also keine GvHD-Erkrankung) waren 81 Probanden enthalten, die jeweils mit ihrer maximalen Tränenfilmosmolarität vertreten waren, für die Gruppe mit einem GvHD von 2 und größer konnten nur elf Probanden rekrutiert werden. Bei einer (annähernd) gleichen Gruppengröße wäre der Einfluss von Streuwerten jeweils gleich oder ähnlich und somit besser vergleichbare Mittelwerte vorhanden. Die statistische Aussagekraft eines Mittelwertes aus elf Werten sollte kritisch betrachtet werden.

Um die Gruppengrößen besser vergleichbar zu machen, wurden die GvHD-Gruppen weiter zusammengefasst, sodass letztlich eine Unterscheidung nur zwischen GvHD-Patient (alles Scores ≥ 1) und nicht-GvHD-Patient (alle Scores <1) stattfand. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Osmolaritätswerten der beiden Gruppen. Der Mittelwert der Tränenfilmosmolarität von GvHD-Patienten (siehe Tabelle 24 im Anhang) liegt dabei über dem von GILBARD JP et al. (1978) und NELSON JD et al. (1986) ermittelten Normalwert und nur leicht unter dem von TOMLINSON A et al. (2006) ermittelten für das trockene Auge (316 mOsmol/l).

Damit bestätigt meine Untersuchung, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der GvHD-Erkrankung und dem trockenen Auge, und damit seinem wichtigsten diagnostischen Marker, der Tränenfilmosmolarität, gibt. Dieser war allerdings in meiner Studie nicht über alle GvHD-Scores hinweg zu beobachten.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang des Schweregradindex nach Sullivan (2010) und dem GvHD-Score analysiert. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Schweregradindex von nicht-GvHD-Patienten (GvHD-Score 0) und Patienten mit einem GvHD-Score von 1. Dies bestätigt zwar die Aussage von HIRST LW et al. (1983) und OGAWA Y et al. (1999), dass ein höherer GvHD-Score mit einem stärker betroffenen trockenen Auge zusammenhängt, jedoch besteht im Ergebnis meiner Studie keine Korrelation mit den anderen GvHD-Score-Gruppen. Wiederum ist dafür die unterschiedliche Gruppengröße verantwortlich zu machen. Die einzige Signifikanz besteht zwischen den beiden GvHD-Score-Gruppen mit der größten Anzahl an Probanden (GvHD 0: 78 Probanden; GvHD 1: 21 Probanden). Die anderen GvHD-Scores waren jeweils nur von einer Probandenmenge kleiner 20 vertreten. Somit war die

statistische Aussagekraft eingeschränkt. Wie auch schon bei der Tränenfilmosmolarität wurde zum besseren Vergleich eine weitere Zusammenfassung der GvHD-Scores vorgenommen, sodass letztlich eine Unterscheidung nur zwischen GvHD-Patient (alle Scores ≥ 1) und nicht-GvHD-Patient (alle Scores <1) stattfand. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Schweregradindizes der beiden Gruppen.

Es wird somit bestätigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der GvHD-Erkrankung und dem trockenen Auge gibt, der allerdings in der vorliegenden Studie nicht über alle GvHD-Scores hinweg zu beobachten war. Durch die Ermittlung der Tränenfilmosmolarität und des Schweregradindex nach Sullivan (2010) kann also lediglich abgeschätzt werden, ob der Patient eine GvHD-Erkrankung hat oder nicht. Auf den Aktivitätsgrad, beziehungsweise den genauen GvHD-Score, lassen sich durch die Höhe der Tränenosmolarität keine Rückschlüsse ziehen. Ebenso auch nicht über den Schweregradindex nach Sullivan (2010), welcher neben der Tränenfilmosmolarität noch weitere ophthalmologische Untersuchungstechniken mit einschließt. Dies bedeutet, dass man durch alleinige Untersuchung der Augen bei GvHD-Patienten nicht den Gesamtschweregrad der zugrunde liegenden GvHD-Erkrankung beurteilen kann.

6.5 Beantwortung der Fragen

1. *Ist die Osmolaritätsmessung eine geeignete Untersuchungsmethode für die Diagnostik des trockenen Auges bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation? Korreliert die Tränenfilmosmolarität bei GvHD-Patienten mit dem nach SULLIVAN B et al. (2010), beziehungsweise dem Dry Eye Workshop 2007 klassifizierten Schweregrad des trockenen Auges?*

Unter allen verglichenen Untersuchungsmethoden zeigte die Tränenfilmosmolarität die beste Korrelation zum Schweregrad des trockenen Auges bei GvHD-Patienten. Sie erwies sich als geeignete Untersuchungsmethode für das trockene Auge bei GvHD und kann somit den vorherigen Goldstandard für die Diagnostik, den Schirmer-Test [LUCCA et al. (1990), OGAWA Y et al. (1999)], ablösen.

Sowohl der Schweregradindex nach Sullivan, als auch die DEWS DED-Severity korrelieren positiv mit der Tränenfilmosmolarität.

2. *Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens oder Schweregrad des trockenen Auges und der Zeit nach der Stammzelltransplantation?*

Die DEWS DED-Severity nimmt im Laufe der Zeit nach der Transplantation zu. Auch beim Schweregradindex nach Sullivan (2010) und der Tränenfilmosmolarität zeigt sich eine zeitliche Steigerung, welche allerdings im Patientenkollektiv nicht kontinuierlich besteht, sondern nur beim Vergleich von frühen und späten Untersuchungszeitpunkten nach der Transplantation offensichtlich wird. Das trockene Auge tritt eher später im Verlauf nach der Transplantation auf und nimmt im Laufe der Zeit in seinem Schweregrad zu.

3. *Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der GvHD und dem trockenen Auge, so dass die Schwere des trockenen Auges gegebenenfalls Rückschlüsse auf die Aktivität der GvHD erlaubt?*

Es besteht ein schwach positiver Zusammenhang zwischen GvHD-Score und DEWS DED-Severity.

Der Schweregradindex nach Sullivan unterscheidet sich bei Patienten mit GvHD Grad 0 und Grad 1 und allgemein bei GvHD-Patienten und nicht-GvHD-Patienten signifikant. Die Tränenfilmosmolarität unterscheidet sich nur bei GvHD-Patienten und nicht-GvHD-Patienten signifikant.

Es bestehen somit zwar statistische Zusammenhänge, jedoch ist es nicht möglich über den Schweregradindex des trockenen Auges (Sullivan und DEWS DED-Severity) oder die Höhe der Tränenfilmosmolarität Rückschlüsse auf den Aktivitätsgrad der GvHD (GvHD-Score) zu ziehen. Es können lediglich Aussagen darüber getroffen werden, ob der Patient möglicherweise an einer GvHD leidet, oder nicht.

6.6 Kritikpunkte

Schwachstelle der Studie ist vor allem ihr Ansatz als Querschnittsstudie. Um bessere Aussagen über die Entwicklung des trockenen Auges, sowohl über die Zeit als auch über den Schweregrad der GvHD-Erkrankung folgern zu können, sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden. Diese sollte unter anderem auch augenärztliche Untersuchungen vor der Transplantation einschließen, um einen Ausgangswert jedes Patienten zum Vergleich bereit zu haben. Ursprünglich war meine Studie als prospektive Untersuchung geplant gewesen, was aber aufgrund mangelnder Compliance der schwerkranken Patienten nicht möglich war.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie sind die unterschiedlich großen Gruppen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt nach der Transplantation und die unterschiedlich großen Gruppen der einzelnen GvHD-Scores. Die Größenunterschiede ergaben sich vor allem dadurch, dass Patienten früh nach der Transplantation häufig zur Nachkontrolle einbestellt werden und somit zu frühen Zeitpunkten viele Patienten rekrutiert werden konnten. Die Häufigkeit der Kontrolltermine in der Onkologie nimmt aber mit zunehmender Zeit nach der Transplantation ab und somit auch die Anzahl der rekrutierten Patienten zu späteren Zeitpunkten nach der Transplantation. Die unterschiedliche Größe der GvHD-Score-Gruppen beruht vor allem darauf, dass gering ausgeprägte GvHD-Erkrankungen im Allgemeinen häufiger auftreten als sehr stark ausgeprägte. Für weitere Studien sollten annähernd gleich große Gruppen, sowohl für den Zeitpunkt der Augenuntersuchung nach der Transplantation als auch für die GvHD-Scores angestrebt werden, sodass die Ergebnisse besser vergleichbar werden. Damit könnten eindeutigere Signifikanzen ermittelt und aussagekräftigere Erkenntnisse formuliert werden.

7 Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel: Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist eine Therapieoption für viele hämatologische Erkrankungen. Eine ihrer wichtigsten Komplikationen stellt die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) dar. Die häufigste okuläre Komplikation ist das trockene Auge, das meist im Zusammenhang mit einer chronischen GvHD auftritt. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es herauszufinden, ob die Messung der Tränenfilmosmolarität eine geeignete Untersuchungsmethode für das trockene Auge bei GvHD-Patienten ist. Es war zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen der Zeit nach Stammzelltransplantation und Ausprägung des trockenen Auges gibt und die Osmolarität mit einem etablierten GvHD-Score korreliert.

Material und Methoden: Bei 136 Patienten wurde nach SZT die Tränenfilmosmolarität (OcuSense TearlabTM), der Schirmer-Test, Symptome (OSDI-Fragebogen), Tear-Break-Up-Time, Fluoreszein-Färbung der Kornea, Meibomdrüsen-Dysfunktionstest und Lissamin-Grünfärbung der Konjunktiva durchgeführt und hieraus die Dry-Eye-Disease-Severity (DEWS 2007) und der Schweregradindex des trockenen Auges nach Sullivan et al. (2010) ermittelt.

Ergebnisse: Eine GvHD trat bei 40,4% der Patienten auf. Bei 130 Patienten, für die neben der Osmolaritätsmessung noch wenigstens eine weitere Untersuchung durchgeführt werden konnte, fand sich mindestens ein Befund oder Symptom eines trockenen Auges. 35% litten an einem moderaten bis schweren trockenen Auge.

Die Tränenfilmosmolarität zeigte die höchste Korrelation zum Schweregradindex nach Sullivan ($r= 0,969$; $R^2= 0,938$; $p< 0,001$). Sie korrelierte auch mit der DEWS DED-Severity ($r= 0,377$; $p< 0,001$). Beide (Osmolarität: $r= 0,259$; $p= 0,006$; Sullivan-Index $r= 0,342$; $p= 0,001$) korrelierten schwach mit der Zeit nach SZT. Auch die DEWS DED-Severity nahm mit der Zeit nach SZT zu ($r= 0,252$, $p= 0,024$). Osmolarität ($p= 0,046$) und Sullivan-Index ($p= 0,014$) waren zu einem späten Zeitpunkt höher als bei einem frühen Untersuchungszeitpunkt nach der SZT. Die Höhe des GvHD-Scores korrelierte schwach mit der Höhe der DEWS DED-Severity ($r= 0,225$; $p= 0,005$). Die Tränenfilmosmolarität stand in keinem Zusammenhang zu den einzelnen GvHD-Scores ($p= 0,154$). Der Sullivan-Index war nur bei Patienten mit GvHD Grad 0 und 1 unterschiedlich ($p= 0,035$). Sowohl die Tränenfilmosmolarität ($p= 0,034$), als auch der

Sullivan-Index ($p= 0,024$) waren bei GvHD-Patienten höher als bei Patienten ohne GvHD.

Fazit: Die Messung der Tränenfilmosmolarität ist eine geeignete Untersuchungsmethode für das trockene Auge bei GvHD. Sie korreliert unter allen Untersuchungsmethoden am besten mit dem Schweregradindex des trockenen Auges nach Sullivan und der DEWS DED-Severity. Der Schweregrad des trockenen Auges nimmt mit der Zeit nach der Transplantation zu. Tränenfilmosmolarität und Sullivan-Index sind bei GvHD-Patienten höher als bei Patienten ohne GvHD. Allerdings kann durch alleinige Untersuchung der Augen der Schweregrad der GvHD-Erkrankung nicht beurteilt werden.

8 Literaturverzeichnis

ANDERSON NG, REGILLO C (2004)

Ocular manifestations of graft versus host disease
Current Opinion in Ophthalmology 2004, 15: 503–507

ARAIN MW, NIAZI MK, KHAN MD, AHMED P, NAZ MA, FAYYAZ M (2010)

Frequency of ocular manifestations of chronic graft versus host disease
J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010 Jan-Mar; 22 (1): 80-3

AUW-HAEDRICH C, POTSCH C, BÖHRINGER D, MITTELVIEFHAUS H, MAIER P, REINHARD T, FREUDENBERG N, FINKE J, COUPLAND SE (2007)

Histological and immunohistochemical characterisation of conjunctival graft vs host disease following haematopoietic stem cell transplantation
Graefse Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jul; 245 (7): 1001-7

BAN Y, OGAWA Y, GOTO E, UCHINO M, et al. (2009)

Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft-vs-host disease
Eye (2009) 23, 202–208

BILLINGHAM RE (1966)

The biology of graft-versus-host reactions
Harvey Lect 1966, 62: 21–78

BRAY LC, CAREY PJ, PROCTOS SJ, EVANS RG, HAMILTON PJ (1991)

Ocular complications of bone marrow transplantation
Br. J. Ophthalmol 1991; 75; 611-614

BRIGNOLE F, PISELLA PJ, GOLDCHILD M, et al. (2000)

Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes
Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1356-63

CALISSENDORFF B, EL AZAZI M, LÖNNQVIST B (1989)

Dry eye syndrome in long-term follow-up of bone marrow transplanted patients
Bone Marrow Transplant 1989; 4: 675–678

CUTLER C, GIRI S, JEYAPALAN S, et al. (2001)

Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis
J Clin Oncol 2001; 19: 3685-91

DE MARCO R, DASSIO DA, VITTONI P, et al. (1996)

A retrospective study of ocular side effects in children undergoing bone marrow transplantation

Eur J Ophthalmol. 1996 Oct-Dec; 6 (4): 436-9

DEWS (2007)

Definition und Klassifikation des trockenen Auges: Bericht des Unterausschusses für Definition und Klassifikation des Internationalen Dry Eye WorkShop (2007)

Ocul Surf. 2007; 5 (2): 65-204

DEVERGIE A (2008)

Haematopoietic Stem Cell Transplantation

The EBMT Handbook 5th Edition 2008; Kapitel 11: Graft versus host disease, 218-34

DRENCKHAHN D, WASCHKE J (2008)

Benninghoff/ Drenckhahn Taschenbuch Anatomie

Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 1. Auflage 2008

DUA HS, FARAJ LA, SAID DG, GRAY T, LOWE J (2013)

Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer)

Ophthalmology 2013 May.

FARNEHJELM KT, TÖRNQUISTAL, WINIARSKI J, et al. (2008)

Dry-eye syndrome after allogeneic stem-cell transplantation in children

Acta Ophthalmol 2008 May; 86(3): 253-8

FILIPOVICH AH, WEISDORF D, PAVLETIC S, et al. (2005)

National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report

Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 945-56

FRANKLIN RM, KENYON KR, TUTSCHKA PJ, et al. (1983)

Ocular manifestations of graft-vs-host disease

Ophthalmology. 1983; 90: 4-13

GILBARD JP, DARTT DA (1982)

Changes in rabbit lacrimal gland fluid osmolarity with flow rate

Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982; 23: 804-806

GILBARD JP, FARRIS RL, SANTAMARIA J (1978)

Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca

Arch Ophthalmol. 1978; 96: 677-681

GILBARD JP, FARRIS RL (1979)

Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca

Arch Ophthalmol. 1979; 97: 1642-1646

GLUCKSBERG H, STORB R, FEFER A, BUCKNER CD, NEIMAN PE, CLIFT RA, LERNER KG, THOMAS ED (1974)

Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors
Transplantation 1974; 18(4): 295-304

GREHN F (2008)

Augenheilkunde
Springer Medizin Verlag Heidelberg, 30. Auflage 2008; S. 72f, 105f, 138

HEROLD G et al. (2010)

Innere Medizin
Gerd Herold Köln 2010 (S. 90)

HIRST LW, JABS DA, TUTSCHKA PJ, et al. (1983)

The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study
Arch Ophthalmol. 1983; 101: 580–584

HOROWITZ M. (1998)

Uses and growth of hematopoietic cell transplantation
In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds.
Hematopoietic Cell Transplantation. Malden: Blackwell Science, 1998: 12–18

JABS DA, WINGARD J, GREEN WR, et al. (1989)

The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graftvs-host disease
Arch Ophthalmol. 1989; 107: 1343– 348

JACK MK, et al. (1983)

Ocular manifestations of graft-v-host disease
Arch Ophthalmol 1983, 101: 1080–1084

KÄSMANN B, RUPRECHT KW (1993)

Ophthalmologic findings in Graft versus Host Disease (GvHD)
Klin Monbl Augenheilkd. 1993 Jun; 202 (6): 491-9

KERTY E, VIGANDER K, FLAGE T, et al. (1999)

Ocular findings in allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation
Ophthalmology. 1999; 106: 1334– 1338

KHANAL S, TOMLINSON A, MCFADYEN A, DIAPER C, RAMAESH K (2008)

Dry Eye Diagnosis
IOVS, April 2008, Vol. 49, No. 4

KIANG E, TESAVIBUL N, YEE R, KELLAWAY J, PRZEPIORKA D (1998)

The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease
Bone Marrow Transplant. 1998 Jul; 22 (2): 147-51

KOSRIRUKVONGS P, CHIRAPAPAIAN N, VISUTHISAKCHAI S, ISSARAGRISIL S, GONGGETYAI V et al. (2008)

Sjögren-like Syndrome after Bone Marrow Transplantation
J Med Assoc Thai. 2008 Nov; 91 (11): 1739-47

KUNERT KS, TISDALE AS, GIPSON IK (2002)

Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine
Arch Ophthalmol 2002; 120: 330-7

LAVID FJ, HERRERAS JM, CALONGE M, et al. (1995)

Calcareous corneal degeneration: report of two cases
Cornea.1995; 14: 97–102

LEE SJ (2005)

New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host-disease
Blood 2005; Vol. 105 No. 11: 4200-4206

LEMP MA (1995)

Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes
CLAO J 1995; 21: 221–32

LIU H, BEGLEY C, CHEN M, BRADLEY A, BONANNO J, MCNAMARA NA, NELSON JD, SIMPSON T (2009)

A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Aug; 50 (8): 3671-9

LUCCA JA, NUNEZ JN, FARRIS RL (1990)

A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity
CLAO J. 1990 Apr-Jun; 16 (2): 109-12

MENCUCCI R, ROSSI FERRINI C, BOSI A, et al. (1997)

Ophthalmological aspects in allogeneic bone marrow transplantation: Sjogren-like syndrome in graft-versus-host disease
Eur J Ophthalmol. 1997; 7: 13–18

MOHAMMADPOUR M (2007)

Progressive corneal vascularization caused by graft-versus-host disease
Cornea. 2007 Feb; 26 (2): 225-6

MOHTY M, KUENTZ M, MICHALLET M, et al. (2002)

Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study
Blood. 2002; 100: 3128–3134

NELSON JD, WRIGHT JC (1986)

Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement
Curr Eye Res. 1986; 5: 677–681

NICHOLS JJ, SINNOTT LT (2006)

Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye
Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 1319-28

OGAWA Y, OKAMOTO S, WAKUI M, et al. (1999)

Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation
Br J Ophthalmol. 1999; 83: 1125–1130

OGAWA Y, KUWANA M (2003)

Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation
Cornea. 2003 Oct; 22 (7 Suppl): 19-27

OGAWA Y, YAMAZAKI K, KUWANA M et al (2001)

A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GvHD
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan; 42 (1): 111-9

PARRA-COLÍN P de la, AGAHAN ALD, PÉREZ-SIMÓN JA, LÓPEZ A, CABALLERO D, HERNÁNDEZ E, BARRIENTOS-GUTIERREZ T, CALONGE M (2011)

Dry Eye Disease in Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results from a Spanish retrospective Cohort Study
Transplant Proc. 2011 Jun; 43 (5): 1934-8

PAVLETIC SZ, MARTIN P, LEE SJ, et al. (2006)

Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response Criteria Working Group report
Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 252– 66

PRZEPIORKA D, WEISDORF D, MARTIN P, KLINGEMANN HG, BEATTY P, HOWS J, THOMAS ED (1995)

1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading
Bone Marrow Transplant 1995; 15(6): 825-8

SALE GE, SHULMAN HM, HACKMAN RC (1998)

Pathology of hematopoietic cell transplantation.
In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. Hematopoietic Cell Transplantation
Malden: Blackwell Science, 1998: 248–263

SANDERS JE (2002)

Chronic graft-versus-host disease and late effects after hematopoietic stem cell transplantation

Int J Hematol. 2002; 76 (Suppl 2): 15–28

SCHIFFMAN RM, CHRISTIANSON MD, JACOBSEN G, HIRSCH JD, REIS BL (2000)

Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index

Arch Ophthalmol. 2000 May; 118 (5): 615-21

SCHÜNKE M, SCHULTE E, SCHUMACHER U ET AL. (2006)

Prometheus Lernatlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2006: S. 123, 127

SILBERNAGL S, DESPOPOULOS A (2007)

Taschenatlas Physiologie

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 7. Auflage 2007: S. 350

SOBOTTA J, WELSCH U (2006)

Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie.

Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2. völlig überarbeitete Auflage, 2006

SUH DW, RUTTUM MS, STUCKENSCHNEIDER BJ, MIELER WF, KIVLIN JD et al. (1999)

Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population

Ophthalmology. 1999 Aug; 106 (8): 1564-70

SULLIVAN B, WITHMER D, NICIHOLS K, TOMLINSON A, FOULKS G, GEERLING G (2010)

An Objective Approach to Dry Eye Disease Severity

IOVS, Dezember 2010, Vol. 51, No. 12, S. 6135-6130

SUZUKI M, MASSINGALE ML, YE F, GODBOLD J, ELFASSY T, VALLABHAJOSVULA M, ASBELL PA (2010)

Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010, Sep; 51 (9): 4557-61. Epub 2010 Apr 14

TABBARA KF, AL-GHAMDI A, AL-MOHAREB F, AYAS M, CHAUDHRI N, AL-SHARIF F, AL-ZAHRANI H, MOHAMMED SY, NASSAR A, ALJURF M (2009)

Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Ophthalmology.

2009 Sep; 116 (9): 1624-9

TOMLINSON A, KHANAL S, RAMAESH K, DIAPER C, MCFADYEN A (2006)

Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:4309–4315

TRELEAVEN J, BARRETT AJ (2008)

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice
Churchill Livingstone, Elsevier, 2009

YEH S, SONG XJ, FARLEY W, et al. (2003)

Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye
Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:124-9

ZHAO H, JUMBLATT JE, WOOD TO, JUMBLATT MM (2001)

Quantification of MUC5AC protein in human tears
Cornea 2001; 20: 873-7

9 Anhang

Korrelationen zum Schweregradindex nach Sullivan (2010)

Untersuchungsmethode	Pearson-Korrelation	Spearman-Rho-Korrelation	Signifikanz	N
Osmolarität	0,969		2,6317E-74	122
OSDI	0,552		4,3245E-11	122
TBUT	-0,446		2,6692E-07	122
Schirmer-Test	-0,388		1,0042E-05	122
Kornea-Färbung *		0,519	9,2175E-10	122
Meibom-Dysfunktionstest *		0,302	0,0010	122
Konjunktiva-Färbung *		0,493	8,2615E-09	122

* ordinale Variable

Tabelle 12: Korrelationen der Einzeltests zum Schweregradindex nach Sullivan (2010); Signifikanzen auf vier Dezimalstellen gerundet

Lineare und ordinale Regression
unabhängige Variable: Schweregradindex
(Sullivan (2010))

Untersuchungsmethode	R ² , bzw Pseudo-R ²	Signifikanz	N
Osmolarität	0,938	2,6317E-74	122
OSDI	0,305	4,3245E-11	122
TBUT	0,199	2,6692E-07	122
Schirmer-Test	0,151	1,0042E-05	122
Kornea-Färbung *	0,270	2,4523E-08	122
Meibom-Dysfunktionstest *	0,121	3,8363E-04	122
Konjunktiva-Färbung *	0,265	3,5837E-08	122

* ordinale Variable

Tabelle 13: Übersicht über die Ergebnisse der linearen und ordinalen Regression; Signifikanzen auf vier Dezimalstellen gerundet

Osmolarität gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity		
DED-Grad	Mittelwert Osmolarität [mOsmol/l]	Standardabweichung
1	297,25	13,882
2	300,47	13,766
3	312,52	25,048
4	331,00	33,155

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen DED-Grade

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche			
Abhängige Variable	DED-Grad	DED-Grad	Signifikanz
maximale Osmolarität	1	2	0,879
		3	0,010 *
		4	< 0,001 *
	2	1	0,879
		3	0,043 *
		4	< 0,001 *
	3	1	0,010 *
		2	0,043 *
		4	0,022 *
	4	1	< 0,001 *
		2	< 0,001 *
		3	0,022 *

*Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,05 signifikant.

Tabelle 15: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität zwischen den DEWS Dry-Eye-Severity-Graden

Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen DEWS Dry-Eye-Disease-Severity-Grad		
DED-Grad	Mittelwert Schweregradindex	Standardabweichung
1	0,1273	0,04941
2	0,1585	0,04753
3	0,2206	0,09757
4	0,2938	0,13131

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen DED-Grade

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche			
Abhängige Variable	DED-Grad	DED-Grad	Signifikanz
Maximaler Schweregradindex (Sullivan (2010))	1	2	0,288
		3	< 0,001 *
		4	< 0,001 *
	2	1	0,288
		3	0,003 *
		4	< 0,001 *
	3	1	< 0,001 *
		2	0,003 *
		4	0,020 *
	4	1	< 0,001 *
		2	< 0,001 *
		3	0,020 *

*Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,05 signifikant.

Tabelle 17: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) zwischen den DEWS Dry-Eye-Severity-Gruppen

Osmolarität gegen Zeitabschnitte

Zeitabschnitte	Mittelwert Osmolarität [mOsmol/l]	Standardabweichung
1-6	302,75	19,50
7-12	302,39	16,30
13-24	301,11	16,04
25+	315,56	28,82

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen Zeitabschnitte

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable	Monate nach SZT	Monate nach SZT	Signifikanz
maximale Osmolarität	1-6	7-12	1,000
		13-24	0,991
		25+	0,030 *
	7-12	1-6	1,000
		13-24	0,997
		25+	0,108
	13-24	1-6	0,991
		7-12	0,997
		25+	0,090
	25+	1-6	0,030 *
		7-12	0,108
		13-24	0,090

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,95 signifikant

Tabelle 19: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität der zeitlichen Gruppen

Schweregradindex nach Sullivan (2010) gegen Zeitabschnitte

Zeitabschnitte	Mittelwert Schweregradindex	Standardabweichung
1-6	0,1619	0,08117
7-12	0,1671	0,05587
13-24	0,1775	0,07010
25+	0,2258	0,11871

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen Zeitabschnitte

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable	Monate nach SZT	Monate nach SZT	Signifikanz
Maximaler Schweregradindex (Sullivan (2010))	1-6	7-12	0,995
		13-24	0,923
		25+	0,008 *
	7-12	1-6	0,995
		13-24	0,984
		25+	0,089
	13-24	1-6	0,923
		7-12	0,984
		25+	0,284
	25+	1-6	0,008 *
		7-12	0,089
		13-24	0,284

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,05 signifikant

Tabelle 21: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der zeitlichen Gruppen

Osmolarität gegen GvHD-Score		
GvHD-Score	Mittelwert Osmolarität [mOsmol/l]	Standardabweichung
0	303,25	20,789
0-1	303,42	21,209
1	314,60	26,541
2+	307,00	16,310

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen GvHD-Scores

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable	GvHD-Score	GvHD-Score	Signifikanz
maximale Osmolarität	0	0-1	1,000
		1	0,107
		2+	0,950
	0-1	0	1,000
		1	0,332
		2+	0,972
	1	0	0,107
		0-1	0,332
		2+	0,768
	2+	0	0,950
		0-1	0,972
		1	0,768

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,05 signifikant.

Tabelle 23: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte der Osmolarität der GvHD-Gruppen

Osmolarität gegen GvHD-Score		
GvHD-Score	Mittelwert Osmolarität [mOsmol/l]	Standardabweichung
<1	303,28	20,761
>=1	312,28	23,909

Tabelle 24: Mittelwerte und Standardabweichungen der Osmolarität der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores

Schweregradindex gegen GvHD-Score		
GvHD-Score	Mittelwert Schweregradindex	Standardabweichung
0	0,1696	0,08558
0-1	0,1794	0,08888
1	0,2295	0,10161
2+	0,1620	0,08408

Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schweregradindizes nach Sullivan (2010) der jeweiligen GvHD-Scores

Post-hoc-Test: Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable	GvHD-Score	GvHD-Score	Signifikanz
Maximaler Schweregradindex (Sullivan (2010))	0	0-1	0,974
		1	0,035 *
		2+	0,998
	0-1	0	0,974
		1	0,301
		2+	0,980
	1	0	0,035 *
		0-1	0,301
		2+	0,425
	2+	0	0,998
		0-1	0,980
		1	0,425

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0,05 signifikant.

Tabelle 26: Ergebnisse des Post-hoc-Tests; Mehrfachvergleiche der Mittelwerte des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der GvHD-Gruppen

Schweregradindex gegen GvHD-Score		
GvHD-Score	Mittelwert Schweregradindex	Standardabweichung
<1	0,1715	0,08581
>=1	0,2165	0,10064

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregradindex nach Sullivan (2010) der jeweiligen zusammengefassten GvHD-Scores

Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Geerling, Direktor der Universitätsaugenklinik Düsseldorf, für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung und die Übernahme des Referates. Vor allem möchte ich mich für die wertvollen konstruktiven Anregungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Annahme der Promotion. Die Studie wurde an der Universität Würzburg durchgeführt und freundlicherweise konnte ich nach dem Wechsel von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Geerling als externe Doktorandin meine Promotion an der Universität Düsseldorf fertig stellen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Kobbe, Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie an der Universität Düsseldorf, für die Übernahme des Koreferates.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn Dr. med. M. Schargus, leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Universitätsaugenklinik Bochum, für die Hilfe beim Erfassen der Patientendaten und die Betreuung während der ganzen Zeit. Vielen Dank für die ermutigende und fachliche Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Oberärzten und Assistenzärzten der Stammzelltransplantationseinheit der Universitätsklinik Würzburg für die Hilfe bei jeglichen Problemen und Fragen. Besonders hervorheben möchte ich hier Herrn Dr. med. G. U. Grigoleit, Herrn Prof. Dr. med. S. Mielke und Herrn Dr. med. M. Kapp.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau J. Waigand für die freundliche Unterstützung bei der Auswahl und Einbestellung der Patienten.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei allen Patienten bedanken, die sich trotz teils schwerer gesundheitlicher Beeinträchtigung bereiterklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Julia Muck

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

03.11.2014, Julia Muck