

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

**Inzidenz des Trockenen Auges / der Tränenfilmhyperosmolarität
im Patientengut einer Spezialambulanz für
Rheumatologische Erkrankungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Franziska Wenzel (geb. Wolf)

(2016)

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

Gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Rebecca Fischer-Betz

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Publikationen

Schargus M, Wolf F, Tony HP, Meyer-Ter-Vehn T, Geerling G.
Correlation Between Tear Film Osmolarity, Dry Eye Disease and Rheumatoid Arthritis
Cornea.
2014 Dec; 33(12):1257-61

Wolf F, Schargus M, Feuchtenberger M, Geerling G.
Correlation of Tear Film Osmolarity and Rheumatic Disease Activity in Patients with
Rheumatoid Arthritis.
ARVO Kongress 2011 Fort Lauderdale, Florida; Poster 3787

Schargus M, Wolf F, Sullivan B, Feuchtenberger M, Geerling G.
Tear Film Osmolarity and Dry Eye Severity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis or
Sjögren Syndrome.
ARVO Kongress 2010 Fort Lauderdale, Florida; Poster 6250

Schargus M, Wolf F, Sullivan B, Feuchtenberger M, Geerling G
Tear Film Osmolarity and Dry Eye Severity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis or
Sjögren Syndrome
World Ophthalmology Congress 2010, Berlin; Poster P-MO-008

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung	8
1.1 Aufbau und Funktion des physiologischen Tränenfilms	8
1.2 Das „Trockene Auge“	9
1.2.1 Definition	9
1.2.2 Ätiopathologie und Klassifikation.....	10
1.3 Das Sjögren-assoziierte Trockene Auge	15
1.4 Trockenes Auge bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis	17
1.5 Tränenfilmosmolarität.....	18
1.5.1 Definition der Osmolarität	18
1.5.2 Historischer Hintergrund	18
1.5.3 Tränenfilmosmolarität in der normalen Bevölkerung und bei Patienten mit Trockenen Augen	18
1.5.4 Die Rolle der Tränenfilmhyperosmolarität bei der Entstehung des Trockenen Auges	19
1.5.5 Die Tränenfilmosmolarität als diagnostisches Mittel.....	21
1.6 Fragestellungen.....	22
2 Patienten und Methoden.....	23
2.1 Patienten und Kontrollprobanden.....	23
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.2 Geräte und Chemikalien.....	25
2.3 Software	25
2.4 Methoden.....	25
2.4.1 Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis durch Bestimmung des DAS28-Wertes.....	25
2.4.2 Untersuchungen zur Evaluation des Trockenen Auges.....	27

2.5	Statistische Analyse	36
2.5.1	Kriterien zur Kategorisierung eines Probanden als Patient mit „Trockenen Augen“ ..	36
2.5.2	Bestimmung von <i>Cut-Off-Values</i>	37
2.5.3	Berechnung des Gesamtschweregrades	37
2.5.4	Statistische Verfahren	39
2.5.5	Signifikanz	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Demografische Daten der Studien- und Kontrollgruppen	40
3.2	Vergleich der Mittelwerte aller Tests in den Studiengruppen.....	40
3.2.1	Konservative Testverfahren	40
3.2.2	Tränenfilmosmolarität	43
3.3	Korrelationen einzelner Testverfahren mit einem Gesamtschweregrad	44
3.3.1	Korrelation der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad.....	44
3.3.2	Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit dem Gesamtschweregrad	45
3.4	Anteil der Probanden mit „Trockenem Auge“ innerhalb der Studiengruppen	48
3.5	Zusammenhang der Tränenfilmosmolarität mit der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und des Sjögren Syndroms.....	49
3.5.1	<i>Disease Activity Score (DAS28)</i>	49
3.5.2	C-reaktives Protein und Rheumafaktor	51
3.6	Einfluss der Reflexsekretion auf die Messung der Tränenfilmosmolarität.....	52
4	Diskussion	53
4.1	Vergleich der Mittelwerte aller Tests in den Studiengruppen.....	53
4.1.1	Konservative Testverfahren	53
4.1.2	Tränenfilmosmolarität	54
4.2	Vergleich der Korrelationen einzelner Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad.....	56
4.2.1	Vergleich der Korrelationen der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad.....	56
4.2.2	Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit dem Gesamtschweregrad	57
4.3	Vergleich der Anteile an Probanden mit Trockenen Augen innerhalb der Studiengruppen.....	59
4.3.1	Dry Eye Disease bei Patientin mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom	59
4.3.2	Dry Eye Disease in der Normalbevölkerung	60

4.4	Zusammenhang der Tränenfilmosmolarität mit der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und des Sjögren Syndroms.....	62
4.4.1	<i>Disease Activity Score</i> (DAS28)	62
4.4.2	C-reaktives Protein und Rheumafaktor	64
4.4.3	Vergleich von DAS28, CRP und RF	64
5	Schlussfolgerungen	65
6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	69
A	Anhang OSDI-Fragebogen.....	75
B	Anhang Tabellen.....	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiopathogenese des Trockenen Auges; Quelle: [7].....	15
Abbildung 2: Circulus vitiosus; Darstellung nach Inhalten des DEWS-Reports [7].....	20
Abbildung 3: DAS28-Wert: 28 beurteilte Gelenke; [50].....	27
Abbildung 4: Beurteilungsschema Areale Fluorescein-Färbung der Kornea; 1=zentral, 2=superior, 3=temporal, 4=nasal, 5=inferior [6]	29
Abbildung 5: Beurteilungsschema Areale Lissamingrün-Färbung der Konjunktiva [6].....	30
Abbildung 6: Lissamingrün-Färbung der Bindehaut / Mikropunktate [54].....	31
Abbildung 7: Lissamingrün-Färbung der Bindehaut / Makropunktate; Quelle: [54].....	31
Abbildung 8: Tear Lab Osmometer System.....	35
Abbildung 9: Entnahme der Tränenprobe; Quelle: TearLab [58]	35
Abbildung 10: Mikrochip zur Messung der Tränenfilmosmolarität mittels Impedanzmessung.....	36
Diagramm 1: Mittlere Osmolarität in den drei untersuchten Gruppen.....	43
Diagramm 2: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis	46
Diagramm 3: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad in der Kontrollgruppe.....	46
Diagramm 4: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad in der Sjögren Gruppe	47
Diagramm 5: Prozentualer Anteil der Probanden mit Trockenem Auge innerhalb der Studiengruppen	48
Diagramm 6: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L	50
Diagramm 7: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 312 mOsm/L	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung des Tränenfilms	8
Tabelle 2: Ätiopathogenese des Trockenen Auges, Umwelteinflüsse [7]	11
Tabelle 3: Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom [31]	17
Tabelle 4: Tränenfilmosmolarität in der Normalbevölkerung und unter Patienten mit Trockenen Augen DE = Dry Eye Disease; SS = prim. Sjögren-Syndrom; MGD = Meibom-Dysfunktion [40]	19
Tabelle 5: Tränenfilmosmolarität als diagnostisches Mittel: ein Vergleich aktueller Studien	21
Tabelle 6: ACR-Klassifikationskriterien Rheumatoide Arthritis; Referenz: [50].....	24
Tabelle 7: Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom (European Study Group); Referenz: [50].....	24
Tabelle 8: Schweregrad-Einteilung DAS28-Wert; Referenz: [51].....	27
Tabelle 9: Beurteilungsschema Schweregrade für Kornea und Konjunktiva: Ausdehnung der Erosionen [6]	29
Tabelle 10: Beurteilungsschema Schweregrade für Kornea und Konjunktiva: Typ der Erosionen [6].....	30
Tabelle 11: Beurteilungsschema Meibom Drüsen [6] nach dem Foulks-Bron Schema [55]...	32
Tabelle 12: Grenzwerte für "Test positiv/negativ"	37
Tabelle 13: Einteilung Schweregrade DEWS Report [7]	38
Tabelle 14: Berechnung der Einzelschweregrade [w=Wichtung]	38
Tabelle 15: Demographische Daten, Studiengruppen	40
Tabelle 16 Deskriptive Statistik: Konservative Testverfahren.....	41
Tabelle 17: Signifikanzen der Varianzanalyse für die Mittelwerte der konservativen Testverfahren.....	42
Tabelle 18: Mittlere Differenzen der Mittelwerte zwischen den Studiengruppen in den konservativen Tests und deren Signifikanzen	42
Tabelle 19 Deskriptive Statistik: Tränenfilmosmolarität.....	43
Tabelle 20: Mittlere Differenzen und Signifikanzen der Mittelwerte der Tränenfilmosmolarität zwischen den Studiengruppen	44
Tabelle 21: Korrelation der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad.....	44
Tabelle 22: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad.....	45

Tabelle 23: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad ohne Einbezug der Osmolarität.....	47
Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Probanden mit Trockenem Auge innerhalb der Studiengruppen.....	48
Tabelle 25: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L.....	50
Tabelle 26: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L.....	51
Tabelle 27: Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit CRP und Rheumafaktor.....	51
Tabelle 28: Einfluss der Reflexsekretion auf die Messung der Tränenfilmosmolarität	52
Tabelle 29: Zusammenfassung bisheriger Studien über die Prävalenz des Trockenen Auges [71].....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleäre Antikörper
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclisches citrulliniertes Peptid
CRP	c-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score = Krankheitsschweregrad
DED	Dry Eye Disease = Trockene Augen
Il-1	Interleukin 1
LFU	Lacrimal Function Unit = Tränenfunktionseinheit
MAP	Mitogen-activated protein
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MGD	Meibomian Gland Dysfunction = Meibom'sche Drüsendysfunktion
mOsm/L	Milliosmol pro Liter
MMP	Matrix-Metalloproteasen
N	Nervus
NFkB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OD	Oculus Dexter = Rechtes Auge
OS	Oculus Sinister = Linkes Auge
OSDI	Ocular Surface Disease Index
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
TBUT	Tear Break Up Time = Tränenfilmaufriszeit
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Aufbau und Funktion des physiologischen Tränenfilms

Der menschliche Tränenfilm, welcher die Horn- und Bindehaut bedeckt, besteht aus drei Schichten: einer oberflächlichen Lipidschicht, einer mittleren wässrigen Schicht und einer inneren Muzinschicht (siehe Tabelle 1).

Schicht des Tränenfilms	Bildungsort	Konsistenz	Funktion
Lipidschicht	Meibom'sche Lidranddrüsen	Ölig	Schutz der wässrigen Schicht vor Verdunstung, Aufrechterhaltung der Tränenfilmstabilität
Wässrige Schicht	Tränendrüse und akzessorische Tränendrüsen	Isotonisch wässrig	Spülung und Benetzung der Augenoberfläche, Hornhautstoffwechsel, Verbesserung der optischen Eigenschaften der Hornhaut, Pufferung mit neutralem pH-Wert
Muzinschicht	Becherzellen der Bindehaut	schleimig	Spreitfähigkeit der Tränen, Reinigung, Umwandlung einer hydrophoben in eine hydrophile Oberfläche

Tabelle 1: Zusammensetzung des Tränenfilms

Der wässrige Anteil des Tränenfilms wird von der Tränendrüse, dessen orbitaler Anteil sich in der vorderen lateral-oberen Orbita, und dessen palpebraler Anteil sich oberhalb des konjunktivalen Fornix befindet, sowie den kleineren akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen), welche in der oberen Übergangsfalte liegen, gebildet [1].

Über zehn und mehr Ausführungsgänge gelangt die Tränenflüssigkeit von der Tränendrüse über den lateralen oberen Bindehautfornix auf die Augenoberfläche [1].

Eine gesunde Augenoberfläche wird durch eine physiologische Tränenfunktionseinheit (*LFU; Lacrimal Functional Unit*) gewährleistet. Hierbei handelt es sich um ein integriertes System, welches aus den Tränendrüsen, der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut und

Meibom-Drüsen) und den Lidern, sowie den sensorischen und motorischen Nerven, die sie verbinden, besteht [2].

Der Tränenreflex wird folgendermaßen ausgelöst: afferente sensorische Nervenfasern des N. trigeminus verlaufen zum Nucleus salivatorius superior, von dort aus steigen efferente Fasern im N. intermedius zum Ganglion pterygopalatinum ab, welche anschließend als N. zygomaticus und später als N. lacrimalis in der Tränendrüse enden und diese durchsetzen. Diese parasympathischen Nervenfasern bewirken schließlich die Tränensekretion [3].

Derzeit wird in Betracht gezogen, dass der Ruhe-Tränenfluss eine Reflexreaktion auf afferente Impulse ist, die insbesondere, aber nicht vollständig von der Augenoberfläche stammen [4]. Der sensorische Input der Nasenschleimhaut leistet dazu auch einen Beitrag [5].

Ein physiologischer Tränenfilm ist sowohl für die Befeuchtung von Hornhaut und Bindehaut, als auch für die optischen Eigenschaften der Hornhaut durch Glättung deren Oberfläche verantwortlich. Ein intakter Tränenfilm spült und desinfiziert die Augenoberfläche durch dessen bakterizide Eigenschaften und ernährt zudem das Epithel der Hornhaut [1].

1.2 Das „Trockene Auge“

1.2.1 Definition

Das Trockene Auge, auch synonym mit dem Begriff *Keratokonjunktivitis sicca* bezeichnet, ist als Störung der Tränenfunktionseinheit (LFU; siehe auch Kapitel 1.1) bekannt [2].

Eine Definition für das Trockene Auge wurde 1995 auf dem *Dry Eye Workshop des National Eye Institute (NEI)* veröffentlicht. Sie lautete:

„Das Trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms, aufgrund eines Tränenmangels oder übermäßiger Verdunstung, was eine Beschädigung der interpalpebralen Augenoberfläche verursacht und mit Symptomen von Augenbeschwerden verbunden ist.“ [6]

Diese Definition wurde 2007 von dem Unterausschuss für Definition und Klassifikation des *International Dry Eye Workshop* überarbeitet und lautet nun:

„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.“ [7]

1.2.2 Ätiopathologie und Klassifikation

Eine Übersicht über die ätiopathogene Klassifikation des Trockenen Auges ist in Abbildung 1 dargestellt. Tabelle 2 zeigt Umwelteinflüsse, welche einen Einfluss auf die Entstehung eines Trockenen Auges haben.

1.2.2.1 Umweltbedingungen

Unter dem *Milieu interieur* werden diejenigen Faktoren verstanden, welche für eine Person spezifisch sind und das Risiko der Entstehung eines Trockenen Auges beeinflussen können.

Ein Beispiel hierfür ist die Blinzelrate. Eine verlangsamte Blinzelrate erhöht das Lidschlagintervall. Der Zeitraum für den Verdunstungsverlust zwischen jedem Lidschlag ist somit erhöht [8].

Ebenso schwankt die natürliche Höhe der Augenlidöffnung in der Primärposition zwischen Einzelpersonen und ethnischen Gruppen [9]. Auch ist die Öffnung beim Blick nach oben größer als beim Blick nach unten [10]. Mit zunehmender Augenlidbreite steigt auch der Verlust an Tränenflüssigkeit durch Verdunstung und ist daher mit Blick nach oben verstärkt [11].

Es existieren ebenfalls umfangreiche Hinweise darauf, dass Sexualhormone in der Ätiologie des Trockenen Auges eine bedeutende Rolle spielen. Man spricht hierbei generalisiert davon, dass geringe Androgenkonzentrationen und hohe Östrogenkonzentrationen Risikofaktoren für das Trockene Auge darstellen [12].

Zunehmendes Alter stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar, da physiologische Veränderungen, wie verringertes Tränenvolumen und -fluss, erhöhte Osmolarität [13], reduzierte Tränenfilmstabilität [14], sowie eine veränderte Zusammensetzung der Meibom-Lipide [15] prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines Trockenen Auges darstellen.

Zum *Milieu exterieur* zählen externe und Arbeitsbedingungen, welche die Entstehung eines Trockenen Auges begünstigen.

Aufenthalt an Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit, entweder im Zuge natürlicher geographischer Variationen oder durch künstliche Umgebungsbedingungen wie durch Klimaanlage oder Flugreisen kann zu vermehrtem Tränenflüssigkeitsverlust durch Verdunstung führen [16]. Ebenfalls wird angenommen, dass die Evaporation durch erhöhte Windgeschwindigkeit begünstigt wird. Auch berufsbedingte Faktoren können eine Rolle spielen. Zum Beispiel führt häufiges Arbeiten an Bildschirmen zu einer erniedrigten Blinzelrate und somit zu einer erhöhten Evaporation [17].

Umwelteinflüsse	
Milieu interieur	Milieu exterieur
Niedrige Blinzelrate, Blickrichtung bei weiter Lidöffnung, niedriger Androgenpool, Alter	Geringe relative Luftfeuchtigkeit, hohe Windgeschwindigkeit, berufliches Umfeld

Tabelle 2: Ätiopathogenese des Trockenen Auges, Umwelteinflüsse [7]

1.2.2.2 Trockenes Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel

Es werden zwei Formen des von Tränenflüssigkeitsmangel bedingten Trockenen Auges unterschieden: das Sjögren-assoziierte Trockene Auge im Rahmen des Sjögren Syndroms und das Nicht-Sjögren-assoziierte Trockene Auge. Ersteres wird ausführlich in Kapitel 1.3 erläutert.

1.2.2.2.1 Das Nicht-Sjögren-assoziierte Trockene Auge

Bei dieser Form des durch Tränenflüssigkeitsmangel bedingten Trockenen Auges wurden die für das Sjögren Syndrom charakteristischen systemischen autoimmunen Merkmale ausgeschlossen. Die häufigste Form ist das altersbedingte Trockene Auge. Es wird zu den Primären Tränendrüsendefiziten gezählt.

Das altersbezogene Trockene Auge entsteht wahrscheinlich durch eine mit dem Alter zunehmende Ductuspathologie, welche durch ihre Verschlusswirkung eine Tränendrüsendiffunktion fördern könnte [18], [19]. Zu diesen Veränderungen wurden periduktale Fibrose, interazinäre Fibrose, paraduktaler Blutgefäßverlust und azinäre Zellatrophie gezählt [18], [19].

Weitere Formen primärer Tränendrüsendifzite sind kongenitale Alakrimie, zum Beispiel bei Allgrove-Syndrom oder als Folge einer generalisierten Unempfindlichkeit gegenüber Schmerzen wie bei der Familiären Dysautonomie. [7]

Sekundäre Tränendrüsendifzite wurden beobachtet bei entzündlichen Infiltrationen der Tränendrüse, unter anderem bei: Sarkoidose, Lymphom, AIDS, Graft-versus-Host-Disease, Tränendrüsenahtion oder Denervierung der Tränendrüse. [7]

Auch ein Verschluss der Tränendrüsengänge führt zu einem Mangel an Tränenflüssigkeit. Ursachen hierfür können jede Form der vernarbenden Konjunktivitis, Trachom, Narben- und Schleimhautpemphigoid, Erythema multiforme, sowie chemische und thermische Verbrennungen sein. [7]

Eine weitere Ursache für einen quantitativen Tränenmangel ist eine Reflex-Hyposekretion durch eine Störung des in Kapitel 1.1 beschriebenen Tränenreflexes.

Man nimmt an, dass ein reflex-sensorischer Block die Entstehung eines Trockenen Auges auf zwei Wegen fördert: zum einen durch Verringerung der reflexinduzierten Tränensekretion und zum anderen durch Reduktion der Blinzelrate (siehe auch Kapitel 1.2.2.1). [20] Zum Beispiel verringert bilateral angewandtes topisches Proparacain die Blinzelrate um ca. 30% und die Tränensekretion um 60-75% [4]. Beispiele für einen reflexsensorischen Block sind unter anderem das Tragen von harten Kontaktlinsen oder Diabetes mellitus [7].

Ein reflexmotorischer Block entsteht durch Beschädigung des N. facialis. Das Trockene Auge ist hierbei nicht nur durch eine Hyposekretion der Tränenflüssigkeit, sondern auch durch einen Lagophthalmus bedingt.

Des Weiteren seien auch noch systemische Medikamente genannt, welche mit der Entstehung eines Trockenen Auges, vorrangig durch verringerte Tränendrüsensekretion, in Verbindung gebracht werden. Diese umfassen: Antihistaminika, Betablocker, Antispasmodika und Diuretika, sowie mit geringerer Evidenz trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und andere psychotrope Medikamente. [21]

1.2.2.3 Evaporatives Trockenes Auge

1.2.2.3.1 Intrinsische Ursachen

Unter den intrinsischen Ursachen werden diejenigen verstanden, welche die Lidstrukturen, oder deren Dynamik beeinflussen.

Die Meibom'sche Drüsendifunktion (*Meibomian gland dysfunction = MGD*) ist die häufigste Form des evaporativen Trockenen Auges [22], [23]. Das ölige Sekret der Meibom'schen Lidranddrüsen bietet der wässrigen Tränenschicht einen Schutz vor Verdunstung und ist ein wichtiger Faktor für die Stabilität des Tränenfilms (siehe auch Kapitel 1.1). Eine Störung dieser Schutzschicht ist somit ein wesentlicher Faktor in der Entwicklung eines evaporativen Trockenen Auges.

Ursachen dieser Dysfunktion können zum einen hypersekretorischer Natur sein, zum Beispiel bei der Meibom-Seborrhoe zum anderen hyposekretorisch, beispielsweise durch Retinoid-Therapie. Es kann aber auch eine obstruktive Ursache vorliegen. Die MGD kann Folge einer lokalen Erkrankung sein, zum Beispiel bei anteriorer Blepharitis, aber auch einer systemischen Erkrankung, wobei hier vor allem die Acne rosacea, seborrhoische Dermatitis, Atopie, Ichthyosis und die Psoriasis zu erwähnen sind [7]. Man unterscheidet zwischen einer einfachen MGD, wobei die Drüsenöffnungen in der Haut auf dem Lid, anterior zum mukokutanen Übergang, lokalisiert sind, und einer vernarbenden MGD, bei der die Gangöffnungen nach hinten auf das Lid und die tarsale Mukosa gezogen sind.

Neben der Meibom'schen Drüsendifunktion existieren weitere intrinsische Ursachen. Wie bereits in Kapitel 1.2.2.1 angesprochen, steigt mit zunehmender Augenlidbreite auch der Verlust an Tränenflüssigkeit durch Verdunstung [11]. Somit stellen Störungen der Lidöffnung, der Augapfelkongruität oder –dynamik Ursachen für eine Vergrößerung der exponierten Verdunstungsfläche des Auges dar. Beispiele hierfür sind unter anderem die endokrine Orbitopathie, hohe Myopie oder Kraniostenose.

Des Weiteren spielt auch an dieser Stelle die ebenfalls in Kapitel 1.2.2.1 erwähnte verminderte Blinzelrate eine Rolle.

1.2.2.3.2 Extrinsische Ursachen

Als extrinsische Ursachen werden diejenigen verstanden, welche zu einer Erkrankung der Augenoberfläche aufgrund einer extrinsischen Exposition führen.

Solche Ursachen sind unter anderem Vitamin-A-Mangel, Konservierungsstoffe in topischen Arzneimitteln (besonders in der Glaukomtherapie), das Tragen von Kontaktlinsen und allergische Erkrankungen der Augenoberfläche [7].

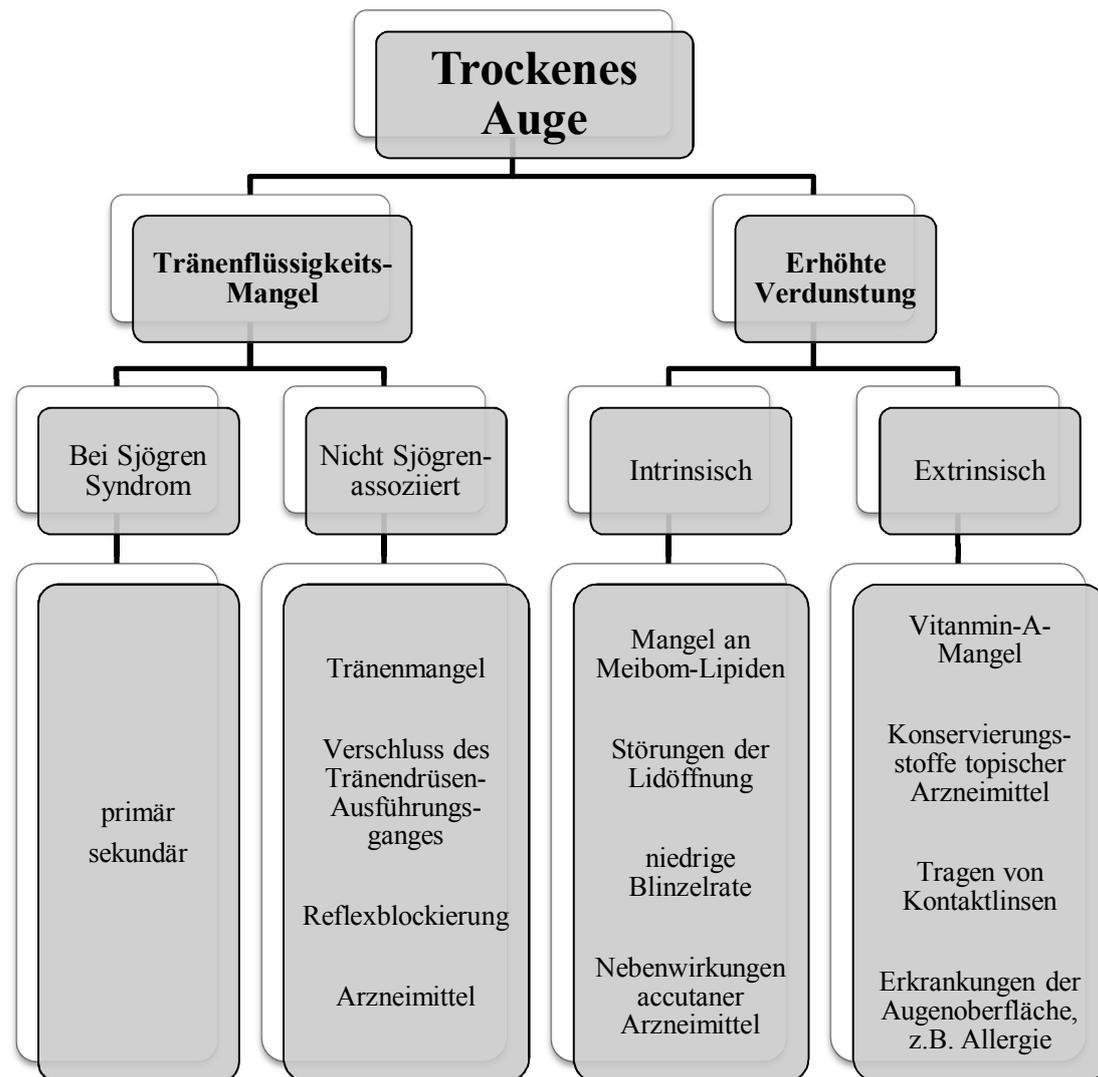


Abbildung 1: Ätiopathogenese des Trockenen Auges; Quelle: [7]

1.3 Das Sjögren-assozierte Trockene Auge

Das primäre Sjögren Syndrom ist charakterisiert durch eine autoimmune, lymphoplasmozytäre, sekundär destruktive Entzündung exokriner Drüsen. Insbesondere betroffen sind die Speichel- und Tränendrüsen. Typisch ist die Kombination von Xerostomie und Xerophthalmie mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Ro/SS-A und Ro/SS-B [24].

Das Sjögren Syndrom ist die zweithäufigste entzündliche rheumatische Systemerkrankung nach der Rheumatoiden Arthritis (siehe Kapitel 1.4). Die Prävalenz beträgt ca. 0,2% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung mit einer Jahresinzidenz von 4/100.000, der Anteil von Männern zu Frauen wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben: 1:20 [25] bis 1:9 [26]. Diese Daten beziehen sich auf das primäre Sjögren Syndrom.

Eine sich im Krankheitsverlauf entwickelnde breitbasige polyklonale Hypergammaglobulinämie ist Ausdruck der chronischen B-Zell-Stimulation [24].

Die Tränen- und Speicheldrüsen werden durch aktivierte T-Zellen infiltriert, die den azinären und duktalem Zelltod, sowie Tränen- und Speicheldrüsenhyposekretion verursachen [7].

Die Augentrockenheit bei Patienten mit Sjögren Syndrom ist zum einen bedingt durch die Hyposekretion, zum anderen durch entzündliche Veränderungen der Tränendrüse zusammen mit dem Vorhandensein von Entzündungsmediatoren in der Tränenflüssigkeit und innerhalb der Bindehaut [27].

Verstärkt wird die Hyposekretion durch einen neurosekretorischen Block, verursacht durch lokal freigesetzte Entzündungszytokine oder der Anwesenheit zirkulierender Antikörper, welche gegen muskarinerge Rezeptoren innerhalb der Tränendrüse gerichtet sind [28], [29], [30].

Es existieren zwei Formen des Sjögren Syndroms: das primäre und das sekundäre Sjögren Syndrom.

Das **primäre Sjögren Syndrom** wird entsprechend der Klassifikationskriterien der *European Study Group* als das Vorhandensein von mindestens 4 von 6 Kriterien zur Klassifikation des Sjögren Syndroms (siehe Tabelle 3) definiert.

Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom (<i>European Study Group</i>)
Okuläre Symptome: Trockene Augen (mindestens 3 Monate) oder Fremdkörpergefühl oder Benutzen künstlicher Tränen mehr als 3 mal täglich
Orale Symptome: Trockener Mund (mindestens 3 Monate) oder Speicheldrüsenschwellung als Erwachsener oder Notwendigkeit des Trinkens beim Genuss trockener Speisen

Augenbefunde: Schirmer-Test < 5mm/Minute, oder positiver van Bijsterveld-Score ¹
Histopathologie (Lippenspeicheldrüsenbiopsie): Focus-Score ≥ 1
Speicheldrüsenmanifestation: Speicheldrüsenziniographie pathologisch oder Parotis-Sialographie pathologisch oder Speichelflussmessung (unstimuliert) unter 1,5 ml in 15 Minuten
Autoantikörper: Anti-SS-A (Ro)- oder Anti-SS-B (La)-Antikörper oder ANA positiv oder Rheumafaktor positiv

Tabelle 3: Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom [31]

Beim **sekundären Sjögren Syndrom** treffen die Merkmale des primären Sjögren Syndroms auf Merkmale einer weiteren offenkundigen autoimmunen Bindegewebserkrankung, zum Beispiel auf die Rheumatoide Arthritis, den Systemischen Lupus erythematoses, die Polyarteriitis nodosa, die Wegener Granulomatose, die systemische Sklerose, die biliäre Sklerose oder auf eine kombinierte Bindegewebserkrankung.

1.4 Trockenes Auge bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist definiert als systemische Autoimmunerkrankung mit symmetrischem Befall von Gelenken, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Krankheitstypisch sind Rheumaknoten und Autoantikörper. Im Verlauf kommt es gelegentlich zum Befall von Tränen- und Speicheldrüsen (Sicca-Symptomatik), Sklera, Pleura, Perikard, Lungeninterstitium und Gefäßen [24].

Die Prävalenz beträgt etwa 1% der Bevölkerung. Frauen sind viermal häufiger betroffen als Männer. Das Auftreten ist am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [26].

Es wird angenommen, dass T-Lymphozyten initial eine wichtige Rolle spielen. CCP-Antikörper sind oftmals bereits vor klinischen Symptomen nachweisbar. Dabei handelt es sich um einen Antikörper, welcher überwiegend der IgG-Klasse angehört. Patienten mit Anti-CCP-Antikörpern entwickeln signifikant mehr radiologisch nachweisbare Gelenkschädigungen, als Anti-CCP-negative Patienten [32]. Somit ist ein früher Einbezug

¹ Van Bijsterveld-Score: ist ein System, welches die Augenoberfläche in drei Zonen einteilt: nasale Konjunktiva, temporale Konjunktiva und Kornea. Jede Zone wird mit drei Schweregraden beurteilt, sodass ein maximaler Gesamtwert von 9 erreicht werden kann [51]

von B-Lymphozyten belegt. Es kommt zudem zum Auftreten eines bestimmten Antikörpers, des Rheumafaktors, welcher gegen die Fc-Portion von Immunglobulinen gerichtet ist. Als Folge dieser Immunreaktionen kommt es unter anderem zur Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, zur Sekretion von Zytokinen (z.B. TNF α und Il-1), zur Rekrutierung von Entzündungszellen ins Gelenkkompartiment, zur Aktivierung von ortsständigen Zellen und schließlich zur Destruktion der Gelenke [24].

Zu den extraartikulären Manifestationen zählt unter anderem die Xerophthalmie (Sicca-Symptomatik) bei einem entzündlichen Befall der Tränendrüsen [24].

1.5 Tränenfilmosmolarität

1.5.1 Definition der Osmolarität

Die Osmolarität ist definiert als die Anzahl aller osmotisch wirksamen Teilchen (angegeben in Osmol) pro Volumeneinheit (Liter) [33].

1.5.2 Historischer Hintergrund

Im Jahre 1941 bereits postulierte von Bahr [34] einen Zusammenhang zwischen Tränenfilmosmolarität und Tränenevaporation. Elf Jahre später wies Balik [35] erstmals die Tränenfilmhyperosmolarität als Pathogenitätsfaktor des Trockenen Auges nach. Seitdem ist die Tränenfilmosmolarität immer wieder Gegenstand von ophthalmologischen Studien geworden und hat nicht zuletzt auch Eingang in die derzeit gültige Definition des Trockenen Auges gefunden, welche der Dry Eye Workshop 2007 veröffentlichte [7] (siehe Kapitel 1.2.1).

1.5.3 Tränenfilmosmolarität in der normalen Bevölkerung und bei Patienten mit Trockenen Augen

Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse verschiedener Studien über die Höhe der durchschnittlichen Tränenfilmosmolarität in der Normalbevölkerung sowie im Kollektiv von Patienten mit Trockenen Augen.

Tränenfilmosmolarität in mOsm/L (Durchschnitt und Standartabweichung)					
Referenz	Alter	Normalbevölkerung		Keratokonjunktivitis sicca Patienten	
		Männlich	weiblich	männlich	Weiblich
Farris et al [36]	< 40	303 ± 8	302 ± 6	337 ± 16(DE)	325 ± 8(DE)
	>40	306 ± 8	306 ± 7	330 ± 11(DE)	330 ± 20(DE)
Gilbard et al [37]		302 ± 6		343 ± 32	
Mathers et al [38]		303 ± 10		313 ± 9 (DE) 314 ± 10 (MGD)	
Craig et al [39]		305 ± 7		323 ± 15 (DE) 331 ± 21(SS)	
Khanal und Tomlinson [40]				323 ± 17(DE) 321 ± 12 (MGD)	

Tabelle 4: Tränenfilmosmolarität in der Normalbevölkerung und unter Patienten mit Trockenen Augen DE = Dry Eye Disease; SS = prim. Sjögren-Syndrom; MGD = Meibom-Dysfunktion [40]

Es ist jedoch an dieser Stelle anzumerken, dass bei den oben erwähnten Studien sowohl eine andere Messmethode (Gefrierpunkt-Osmometrie) als auch andere Volumenproben und Messgeräte als in dieser Studie verwendet wurden.

1.5.4 Die Rolle der Tränenfilmhyperosmolarität bei der Entstehung des Trockenen Auges

Eine Hyperosmolarität des Tränenfilms entsteht durch einen Mangel an Tränenflüssigkeit oder durch eine erhöhte Verdunstungsrate (siehe Kapitel 1.2.2). Sie steht im Mittelpunkt eines Circulus vitiosus (siehe Abbildung 2). Die Hyperosmolarität stimuliert eine Reihe von Entzündungsereignissen in den epithelialen Oberflächenzellen, an denen MAP-Kinasen, NFκB-Signalbahnen [41] und die Erzeugung von Entzündungszytokinen (TNFα; IL-1α und 1β), sowie MMP's (MMP9) [42] beteiligt sind. Diese Entzündungsereignisse führen zum Apoptosetod der Oberflächenepithelzellen, einschließlich der Becherzellen [43]. Wie schon in Kapitel 1.1 besprochen sind die Becherzellen von großer funktionaler Bedeutung für die Spreitfähigkeit des Tränenfilms auf der Augenoberfläche. Ein Verlust funktionsfähiger Becherzellen führt somit zu einer Tränenfilminstabilität, welche ursächlich für eine erhöhte Verdunstungsrate der Tränenflüssigkeit auf der Augenoberfläche ist [7] und zu einem evaporativen Trockenen Auge führen kann. Eine vermehrte Verdunstung von Flüssigkeit führt wiederum zu einer erhöhten Osmolarität.

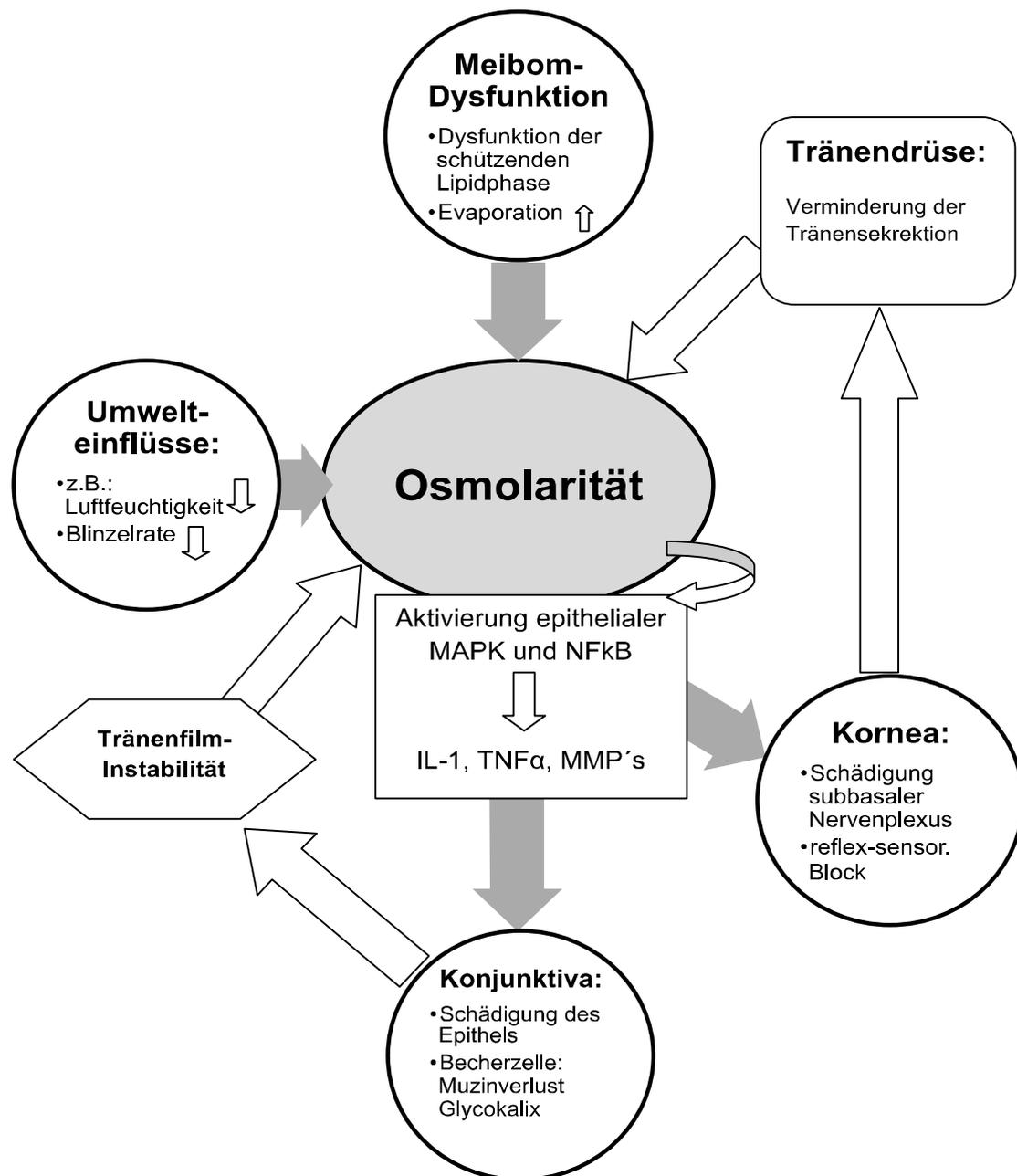


Abbildung 2: Circulus vitiosus; Darstellung nach Inhalten des DEWS-Reports [7]

In Kapitel 1.2.2.2.1 wurde bereits die bedeutende Rolle eines reflex-sensorischen Blockes in der Ätiopathologie des Trockenen Auges angesprochen. Es wird angenommen, dass es initial in den frühen Phasen des Trockenen Auges durch die Entzündungsreaktionen zu einer Reflexstimulation kommt (siehe hierzu auch Kapitel 1.1). Zudem führt die Reflexaktivität des Nervus trigeminus zu einer gesteigerten Blinzelrate sowie zu einer vermehrten Tränensekretion. Diese Art des Trockenen Auges mag dem Patienten oft paradox erscheinen. In den späteren Phasen jedoch führen die chronischen Langzeiteffekte dieser Entzündungsreaktionen zu morphologischen Veränderungen der subbasalen

Nervenplexus [44]. Es kommt somit auf lange Sicht zu einem mehr oder weniger ausgeprägten reflex-sensorischen Block, welcher ursächlich für eine verminderte Tränenflüssigkeitssekretion ist. Ein Mangel an Tränenflüssigkeit führt wiederum zu einer erhöhten Osmolarität am Auge. Der Circulus vitiosus beginnt von Neuem.

1.5.5 Die Tränenfilmosmolarität als diagnostisches Mittel

Die Messung der Tränenfilmosmolarität gilt schon seit Beginn der 80er Jahre als Goldstandart in der Diagnostik des Trockenen Auges [36]. In verschiedenen Studien wurden Grenzwerte, sogenannte „*Cut-Off-Values*“, der Tränenfilmosmolarität getestet, welche als Schwellenwert zwischen normaler und erhöhter Osmolarität fungieren sollen. Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung aktueller Studien über die Tränenfilmosmolarität als diagnostisches Mittel, *Cut-Off-Values* und deren Spezifität sowie Sensitivität.

Referenz	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
Farris [45]	> 312 mOsm/L	95	94
Tomlinson [46]	> 316 mOsm/L	69	92
		59	94
	> 312 mOsm/L	66	84
	> 322 mOsm/L	48	99
Khanal [47]	> 317 mOsm/L	78	78
Jacobi [48]	> 316 mOsm/L	87	81
Sullivan B [49]	> 318 mOsm/L	94	95

Tabelle 5: Tränenfilmosmolarität als diagnostisches Mittel: ein Vergleich aktueller Studien

Auch an dieser Stelle sei angemerkt, dass diese Ergebnisse aus unterschiedlichen Messmethoden hervorgehen.

1.6 Fragestellungen

Wie schon in Kapitel 1.5.4 beschrieben wurde, spielt die Tränenfilmosmolarität eine zentrale Rolle im Pathomechanismus des Trockenen Auges. Bisher war die Messung der Tränenfilmosmolarität ein sehr aufwändiger Prozess, welcher in Labors mittels Gefrierpunkt-, Dampfdruck- oder Siedepunkt-Analyse erfolgte. Mit dem Erscheinen des Tear Lab™ Osmometers bietet sich die Möglichkeit, diese Messungen direkt, schnell und unkompliziert vorzunehmen und mit konventionellen Verfahren zur Evaluation eines Trockenen Auges zu vergleichen.

Folgende **Fragestellungen** standen während der Entwicklung dieser Arbeit im Vordergrund:

1. Gibt es signifikante Unterschiede in den Durchschnittswerten der Tränenfilmosmolarität zwischen den Kollektiven der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom, sowie der gesunden Kontrollgruppe?
2. Unterscheiden sich die Gruppen signifikant in der Inzidenz des Trockenen Auges?
3. Korreliert in den Studiengruppen die Höhe der Tränenfilmosmolarität signifikant mit einem Gesamtschweregrad, welcher sich aus den konventionellen Verfahren berechnet?
4. Existiert ein nachweisbar signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und der Höhe der Tränenfilmosmolarität?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollprobanden

Als Basis für diese prospektive Studie wurde im Zeitraum vom 23.03.2009 bis zum 25.01.2011 ein Kollektiv von insgesamt 159 Probanden untersucht. Dieses gliedert sich in zwei Studiengruppen und eine Kontrollgruppe. Die demographischen Daten dieser Gruppen sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Die Ethikkommission des Uniklinikums Würzburg hat dieser Arbeit am 18.12.2008 zugestimmt (Aktenzeichen: 195/08).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1.1 Einschlusskriterien

An der Studie teilnehmen durften Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 80 Jahren. In die Studiengruppe I wurden Patienten eingeschlossen, welche mindestens 4 von 7 Kriterien des *American College of Rheumatology (ACR)* zur Klassifikation als Rheumatoide Arthritis (siehe Tabelle 6) erfüllten [50]. Patienten, welche in die Studiengruppe II eingeschlossen wurden, waren zuvor als Patienten mit Sjögren Syndrom diagnostiziert worden. Dies erfolgte entsprechend der *European Study Group* durch Erfüllung von mindestens 4 von 6 Kriterien zur Klassifikation als Sjögren Syndrom [50] (siehe Tabelle 7). Alle Patienten der Studiengruppe I und II waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung in medizinischer Betreuung durch Ärzte der Ambulanz der Inneren Medizin / Rheumatologie des Universitätsklinikums Würzburg.

ACR – Klassifikationskriterien Rheumatoide Arthritis
Morgensteifigkeit in und um die Gelenke von mindestens einer Stunde Dauer
Arthritis von 3 oder mehr Gelenkregionen
Schwellung mindestens einer Gelenkregion von: Hand-, MCP-, oder PIP-Gelenk
Symmetrische Arthritis
Rheumaknoten
Positiver Rheumafaktor im Serum
Für eine RA typische radiologische Veränderungen

Tabelle 6: ACR-Klassifikationskriterien Rheumatoide Arthritis; Referenz: [50]

Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom (European Study Group)
Okuläre Symptome: Trockene Augen (mindestens 3 Monate) oder Fremdkörpergefühl oder Benutzen künstlicher Tränen mehr als 3 mal täglich
Orale Symptome: Trockener Mund (mindestens 3 Monate) oder Speicheldrüsenschwellung als Erwachsener oder Notwendigkeit des Trinkens beim Genuss trockener Speisen
Augenbefunde: Schirmer-Test < 5mm/Minute, oder positiver van Bijsterveld-Score
Histopathologie (Lippenspeicheldrüsenbiopsie): Focus-Score ≥ 1
Speicheldrüsenmanifestation: Speicheldrüsenziniographie pathologisch oder Parotis-Sialographie pathologisch oder Speichelflussmessung (unstimuliert) unter 1,5 ml in 15 Minuten
Autoantikörper: Anti-SS-A (Ro)- oder Anti-SS-B (La)-Antikörper oder ANA positiv oder Rheumafaktor positiv

Tabelle 7: Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom (European Study Group); Referenz: [50]

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, auf welche mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Schwangerschaft, Stillen
- Lidspaltenveränderungen
- Aktive Allergie am Auge
- Unverträglichkeit gegenüber Fluoreszein und/oder Lissamingrün

- Anwendung von Augentropfen innerhalb der letzten 30 Tage (ausgenommen Tränenersatzmittel)
- Anwendung von Tränenersatzmitteln innerhalb der letzten 2 Stunden
- Tragen von Kontaktlinsen innerhalb der letzten 8 Stunden
- Augenoperation innerhalb des letzten Jahres

2.2 Geräte und Chemikalien

Für die Bestimmung der Tränenfilmosmolarität wurde ein Osmometer der Marke *Tear Lab*™ *Osmolarity System* (Hersteller: Ocu Sense Inc. San Diego, CA, USA © 2008) verwendet. Der Schirmer-Test wurde mit Schirmer-Teststreifen der Firma Bausch und Lomb durchgeführt. Bei den Untersuchungen wurden folgende Farbstoffe benutzt:

- Fluorescein: Bausch & Lomb Minims® Fluorescein sodium 2% w/v Eye drops solution
- Lissamingrün: Lissamine Green Ophthalmic solution, 1 %-ige Lösung

Für die Applikation dieser Farbstoffe wurden Pipetten der Marke „Research“ von Eppendorf in den Größen 5 und 10 µl verwendet.

2.3 Software

Zur Statistischen Auswertung wurde folgende Software verwendet:

- SPSS 15.0 für Windows (Hersteller: SPSS Inc., Chicago, USA)
- Microsoft Office Excel 2007 (Hersteller: Microsoft Corporation, Redmond USA)

2.4 Methoden

2.4.1 Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis durch Bestimmung des DAS28-Wertes

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der RA zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde bei jedem RA-Patienten der DAS28-Wert (*Disease Activity Score*) bestimmt. In dessen Berechnung fließen folgende Parameter mit ein:

- Anzahl geschwollener Gelenke
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- BSG
- Allgemeinurteil des Patienten [50]

Es wurden 28 Gelenke beurteilt, dazu zählten jeweils beidseits die Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und Kniegelenke, sowie ebenfalls beidseits die Gelenke MCP I-V und PIP I-V (siehe Abbildung 3). Das Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand hinsichtlich der RA wurde mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) bestimmt. Diese Skala ist 10 Zentimeter lang, wird jeweils durch einen Anfangs- und Endpunkt begrenzt und enthält im Gegensatz zur numerischen Skala keine Ziffern. Der Patient wurde aufgefordert auf dieser Strecke mit Hilfe eines Strichs sein derzeitiges Schmerzempfinden anzugeben. Anschließend wurde die Strecke ausgemessen und als Wert in Millimetern angegeben [51].

Der DAS28-Wert lässt sich durch Einbezug der Entzündungsparameter BSG oder CRP berechnen. Wir haben uns für diese Studie für die Berechnung mittels BSG entschieden, da diese Methode allgemein akzeptiert und etabliert ist.

Der DAS28-Wert wurde durch folgende Formel berechnet:

$$\text{DAS28} = 0,28 * \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 * \sqrt{\text{Anzahl druckschmerzhafter Gelenke}} + 0,7 * \ln\text{BSG} + 0,014 * \text{VAS}$$

Formel 1: Berechnung des DAS28-Wertes; Referenz: [50]

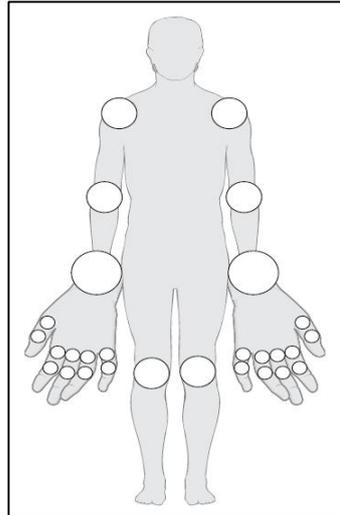


Abbildung 3: DAS28-Wert: 28 beurteilte Gelenke; [50]

Der DAS28-Wert wurde in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 8).

Schweregrad	Niedrig	Mittel	Hoch
DAS28-Wert	$\leq 3,2$	3,3 – 5,1	$> 5,1$

Tabelle 8: Schweregrad-Einteilung DAS28-Wert; Referenz: [51]

2.4.2 Untersuchungen zur Evaluation des Trockenen Auges

2.4.2.1 Ablauf der Untersuchungen:

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde der Patient umfassend über die Studie, die Testverfahren und eventuelle Komplikationen aufgeklärt. Nach dem Einverständnis des Patienten/des Kontrollprobanden erfolgte eine Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.1.1). Sollte der Proband die für die Studie nötigen Kriterien erfüllt haben, wurde zunächst der bestkorrigierte Visus beider Augen einzeln bestimmt. Im Anschluss erfolgte eine Anamnese zu Vorerkrankungen und Medikamenten. Um einen störenden Einfluss der anderen Verfahren auf die Messung der Tränenfilmsmolarität z.B. durch Reflexsekretion zu vermeiden wurde die Messung der Tränenfilmsmolarität zu Beginn der Untersuchungssequenz durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine allgemeine Untersuchung der Augen an der Spaltlampe. Hierbei wurden Kornea, Iris, vordere Augenkammer und Augenlider beurteilt. Anschließend folgte der Schirmer-Test. Währenddessen wurden dem Patienten die Fragen aus dem OSDI-Fragebogen gestellt und die Antworten des Probanden notiert. Nach Abschluss des Schirmer-Tests erfolgte die Applikation von Fluoreszein, womit nun zunächst die Tränenfilmaufrisszeit beider Augen gemessen und im Anschluss

die Oberflächenstruktur der Kornea beurteilt werden konnte. Daraufhin folgte die Beurteilung der Meibom-Drüsen. Als letzte Untersuchung erfolgte die Beurteilung der Konjunktiven mittels Lissamingrün-Färbung.

2.4.2.2 Konservative Untersuchungen

2.4.2.2.1 Schirmer-1-Test

Der Schirmer-1-Test wurde ohne Anästhesie durchgeführt. Gemessen wurde somit die reflektorische Antwort auf den Reiz des Schirmer-Streifens am Auge in Form der Tränensekretion. Der Test wurde beidseits gleichzeitig durchgeführt. Es wurden 35 mal 5 Millimeter große Papierstreifen verwendet, welche nach den ersten fünf Millimetern abgeknickt, und über dem unteren Lidrand (zwischen mittleren und äußeren Drittel) angebracht wurden [52]. Der Patient wurde gebeten die Augen für fünf Minuten zu schließen. Anschließend wurde der befeuchtete Anteil der Streifen ausgemessen und in Millimetern angegeben.

2.4.2.2.2 Tränenfilm-Aufrisszeit

Die Messung der Tränenfilm-Aufrisszeit (TBUT) ist ein Test zur Beurteilung der Stabilität des Tränenfilms. Sie wird definiert als Intervall zwischen dem letzten vollständigen Blinzeln und dem Auftreten eines ersten trockenen Punktes oder einer Unterbrechung des Tränenfilms [6].

Mittels Applikation durch eine Eppendorf-Pipette wurden 5µl der Fluorescein-Lösung dem Tränenfilm beigefügt. Hierbei war es besonders wichtig sowohl das Auge als auch die Lider des Patienten nicht direkt zu berühren, um einen reflektorischen Tränenfluss zu vermeiden. Eine strenge Standardisierung des applizierten Volumens war ebenso wichtig, da ein erhöhtes Volumen eine verlängerte TBUT zur Folge haben kann [53]. Nach der Applikation wurde der Patient angeleitet wenige Sekunden normal zu blinzeln bis sich die Farblösung gleichmäßig im Tränenfilm verteilt hat. Anschließend wurde der Tränenfilm an der Spaltlampe unter blauem Kobaltlicht betrachtet und die Zeit zwischen dem letzten Blinzeln und dem ersten Aufreißen des Tränenfilms gemessen. Ein vorzeitiges Blinzeln wurde hierbei durch vorsichtiges Fixieren des oberen Augenlides mittels eines Wattestäbchens verhindert. Die TBUT wurde pro Auge jeweils dreimal gemessen, in Sekunden angegeben und anschließend der Mittelwert aus den drei Werten berechnet.

2.4.2.2.3 Beurteilung der Kornea mittels Fluorescein-Färbung

Um eventuelle oberflächliche Erosionen der Hornhaut sichtbar zu machen und zu beurteilen, wurden dem Patienten mittels einer Pipette jeweils 5 µl 2%-ige Fluorescein-Lösung auf jedes Auge geträufelt. Durch mehrmaliges normales Blinzeln wurde die Flüssigkeit gleichmäßig auf der Augenoberfläche verteilt. Nach zwei bis drei minütigem Warten konnte die Kornea an der Spaltlampe unter blauem Kobaltlicht hinsichtlich eventueller Oberflächenerosionen beurteilt werden. Evaluiert wurden dabei fünf getrennte Areale: zentral, superior, temporal, nasal und inferior (siehe Abbildung 4). Aufgeteilt nach den Kriterien „Ausdehnung der Erosionen“ (keine Färbung, < 10%, 10-50%, > 50%) und „Typ der Erosionen“ (keine Färbung, Mikropunktate, Makropunktate, konfluierende Makropunktate) wurden jeweils Schweregrade für jedes Areal vergeben (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Für jedes Auge getrennt wurden anschließend die Schweregrade der fünf Areale zu einem Gesamtwert addiert, welcher somit minimal 0 und maximal 30 betrug.

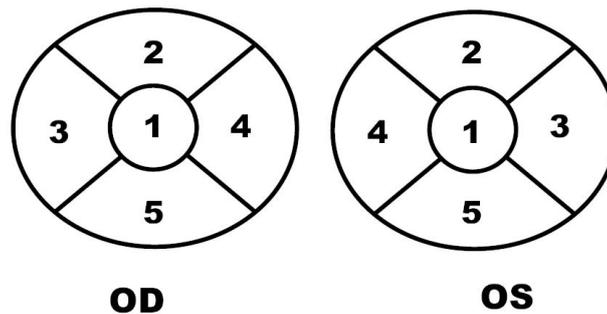


Abbildung 4: Beurteilungsschema Areale Fluorescein-Färbung der Kornea; 1=zentral, 2=superior, 3=temporal, 4=nasal, 5=inferior [6]

Ausdehnung der Erosionen		
Grad 0	Normal	Keine Färbung
Grad 1	Mild	Oberflächliche getüpfelte Mikropunktate
Grad 2	Moderat	Makropunktate mit einigen konfluierenden Arealen
Grad 3	Schwer	Viele konfluierende Makropunktate und /oder flächige Areale

Tabelle 9: Beurteilungsschema Schweregrade für Kornea und Konjunktiva: Ausdehnung der Erosionen [6]

Typ der Erosionen		
Grad 0	Normal	Keine Färbung
Grad 1	Mild	Weniger als 10% Abdeckung des Hornhautareals
Grad 2	Moderat	10 bis 50% Abdeckung des Hornhautareals
Grad 3	Schwer	> 50% Abdeckung des Hornhautareals

Tabelle 10: Beurteilungsschema Schweregrade für Kornea und Konjunktiva: Typ der Erosionen [6]

2.4.2.2.4 Beurteilung der Konjunktiva mittels Lissamingrün-Färbung

Entzündung und Erosionen der Konjunktiva wurden durch Anfärben mit Lissamingrün sichtbar gemacht (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7). Nach einer mindestens zehnmütigen Wartezeit nach Fluorescein-Färbung wurden dem Patienten auf jedes Auge jeweils 10 µl 1%-ige Lissamingrün-Farblösung mittels einer Pipette appliziert. Der Patient wurde angeleitet normal zu blinzeln. Der Farbstoff wurde somit gleichmäßig auf der Augenoberfläche verteilt. Nach einer Wartezeit von zwei bis drei Minuten, nachdem das Phänomen des „Pooling“, also das Ansammeln des Farbstoffes im Tränenfilm, welches nicht mit dem Anfärben der Konjunktiva verwechselt werden darf, verschwunden war, konnte die Bindehaut an der Spaltlampe unter weißem Licht begutachtet werden. Es wurden hierbei vier Areale getrennt beurteilt (siehe Abbildung 5). Dies erfolgte nach dem gleichen Beurteilungsschema wie bei der Fluorescein-Färbung der Kornea (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Anschließend wurden ebenfalls die Schweregrade zu einem Gesamtwert addiert, welcher von 0 und bis 24 schwanken konnte. Die durch das Tragen der Schirmerstreifen entstandenen konjunktivalen Reizungen an der unteren Konjunktiva wurden bei der Beurteilung vernachlässigt.

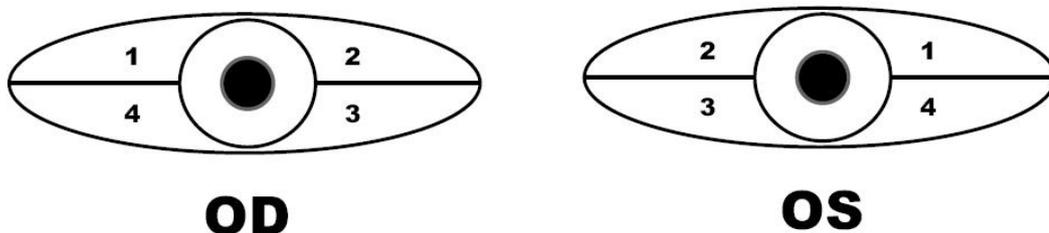


Abbildung 5: Beurteilungsschema Areale Lissamingrün-Färbung der Konjunktiva [6]



Abbildung 6: Lissamingrün-Färbung der Bindehaut / Mikropunktate [54]

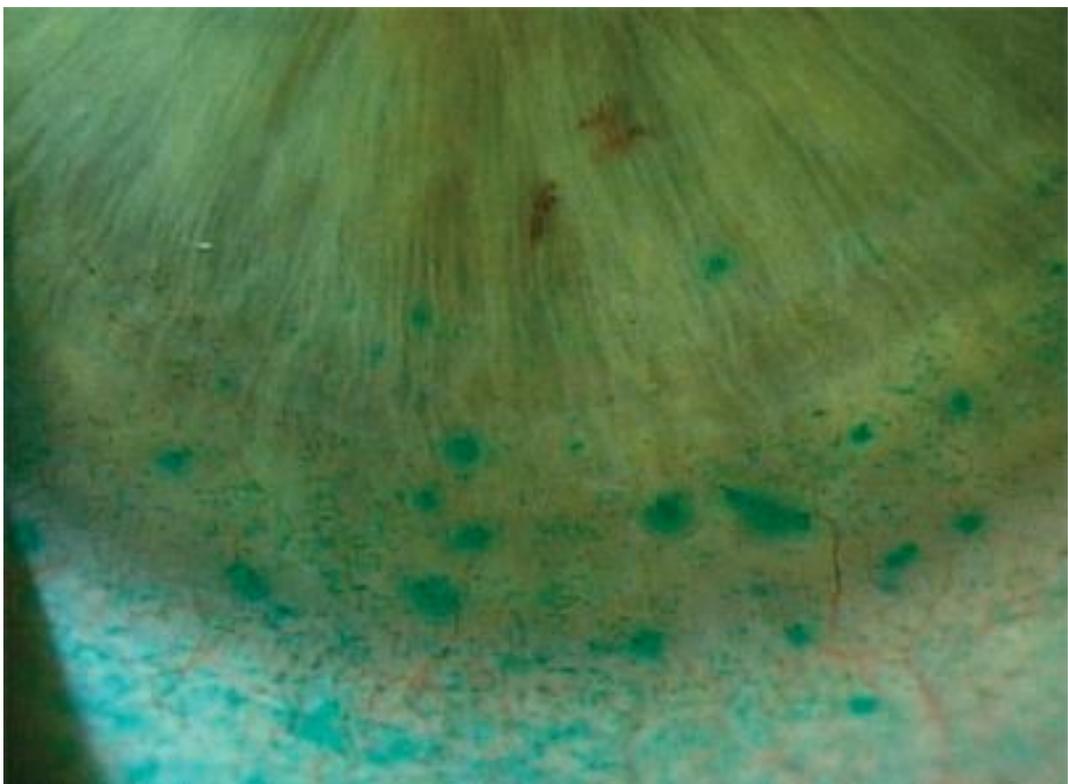


Abbildung 7: Lissamingrün-Färbung der Bindehaut / Makropunktate; Quelle: [54]

2.4.2.2.5 Beurteilung der Funktion der Meibom-Drüsen

Die Funktion, bzw. Dysfunktion der Meibom Drüsen wurde an der Spaltlampe beurteilt. Es wurde zunächst evaluiert, ob Drüsen verdickt waren, oder ob eine vermehrte Kongestion vorlag. Es wurde geprüft, ob Telangiectasien zu sehen waren. Weiterhin wurde die Qualität des Sekretes beurteilt. Hierzu wurde das Sekret der Meibom Drüsen durch leichten Druck auf das Lid exprimiert. Es wurde der Druck eingeschätzt, welcher nötig war, um das Sekret aus den Drüsen zu exprimieren sowie die Menge des Sekrets, welche hierbei freigesetzt wurde. Anhand der genannten Gesichtspunkte wurden Schweregrade nach einem Schema verteilt (siehe Tabelle 11). Diese Schweregrade wurden anschließend zu einem Gesamtwert addiert.

Beurteilung der Meibom-Drüsen			
Verdickung		Vaskularität	
0	Normal	0	Normal
1	Mild	1	Leichte Kongestion
2	Moderat	2	Moderate Kongestion
3	Schwer	3	Starke Kongestion
Telangiectasie		Sekretionsqualität	
0	Keine	0	Klar
1	Einzelne Telangiectasie	1	Wolkig
2	≥ 2 und ≤ 5 Telangiectasien	2	Granulär
3	> 5 Telangiectasien	3	Fest
Sekretionsexprimierbarkeit		Sekretionsvolumen	
0	Minimaler Druck	0	> 2 mm
1	Wenig Druck	1	> 1 bis ≤ 2 mm
2	Moderater Druck	2	0 bis ≤ 1 mm
3	Starker Druck	3	0 mm

Tabelle 11: Beurteilungsschema Meibom Drüsen [6] nach dem Foulks-Bron Schema [55]

2.4.2.2.6 OSDI – Symptomfragebogen

Ein weiterer Bestandteil der Studie war das Beantworten der Fragen des OSDI-Fragebogens (*Ocular Surface Disease Index*, siehe Anhang A). Dieser besteht aus zwölf Fragen und soll den Schweregrad des Trockenen Auges beurteilen. Sechs Fragen

beschäftigen sich mit der Sehfunktion, drei Fragen mit Augensymptomen und weitere drei Fragen mit Auslösern aus der Umwelt. Beurteilt wurde der Zeitraum von einer Woche vor bis zum Untersuchungstermin. Folgende Antwortmöglichkeiten standen dem Patienten dabei zur Verfügung (die Anzahl der dafür vergebenen Punkte steht in eckigen Klammern dahinter): Nie [0], manchmal [1], die Hälfte der Zeit [2], die meiste Zeit [3], die ganze Zeit [4]. Die Validität und Reliabilität dieses Symptomfragebogens wurde zuvor in einer Studie mit gut bis exzellent bewertet. [56]

2.4.2.3 Bestimmung der Tränenfilm-Osmolarität

2.4.2.3.1 Prinzip

Die Tränenfilm-Osmolarität wurde mit dem Tear Lab TM Osmolarity System bestimmt (siehe Abbildung 8). Mit diesem Messsystem ist es möglich die Osmolarität der Tränenflüssigkeit indirekt zu messen. Mittels einer temperaturkorrigierten Impedanzmessung wird die Leitfähigkeit der Tränenprobe gemessen. Aus diesem Wert berechnet das Gerät mit Hilfe einer chargenspezifischen Kalibrationskurve die Osmolarität als quantitativen Wert, welcher in mOsm/L angegeben wird. Der Messwertebereich liegt zwischen 275 und 400 mOsm/L.

2.4.2.3.2 Aufbau

Das System besteht aus drei wichtigen Komponenten: dem Lese-Tool, den Stiften und den Testkarten.

Das Lese-Tool ist ein portables Tischgerät. Es berechnet die Testergebnisse und gibt diese auf einem LCD-Display an. Links und rechts am *Lese-Tool* befinden sich zwei Mulden in welche die Stifte eingesetzt werden. Auf die Stifte werden die Testkarten aufgesetzt.

Die Stifte erkennen und signalisieren die erfolgreiche Tränenprobenentnahme und besitzen eine mechanisch/elektrische Schnittstelle zur Übertragung der gemessenen Daten auf das *Lese-Tool*.

Die Testkarten sind einzeln verpackte nicht-sterile Einweg-Mikrochips aus Polycarbonat. Sie enthalten einen mikrofluidischen Kanal über den durch passive Kapillarkräfte pro Messung (< 1 Sekunde) 50 Nanoliter Tränenflüssigkeit entnommen werden, sowie Goldelektroden zur Impedanzmessung (siehe Abbildung 10).

2.4.2.3.3 Qualitätssicherung

Die Kalibrierung des Gerätes erfolgte durch den Hersteller. Um sicher zu stellen, dass sich das System innerhalb der Kalibrierungsangaben des Herstellers befindet wurde zu Beginn jeden Messtages jeder Stift mit einer elektronischen Prüfkarte getestet. Das Ergebnis durfte nicht mehr als $\pm 3,0$ mOsm/L von dem vom Hersteller angegebenen Referenzwert abweichen. Zudem konnten in größeren Abständen und bei Verdacht auf Messungenauigkeit Testlösungen mit normaler und besonders hoher Osmolarität als Qualitätskontrolle angewendet werden.

2.4.2.3.4 Durchführung

Dieser Test wurde gleich zu Beginn des Untersuchungsablaufes durchgeführt, da die Anwendung einer Spaltlampe wegen der Induzierung eines Tränenreflexes eine Auswirkung auf die Tränenfilm-Osmolarität hätte [57]. Der Patient wurde gebeten sich bequem zu setzen und den Blick zur Decke zu richten. Mit einer Hand wurde der Kopf des Patienten fixiert. Mit der anderen Hand wurde die Spitze des Stifts knapp oberhalb des unteren Augenlides positioniert und vorsichtig an den Tränenmeniskus herangeführt (siehe Abbildung 9), bis die Spitze des Stifts mit der Tränenflüssigkeit in Kontakt getreten ist. Ein Signalton am Stift signalisierte dabei die erfolgreiche Tränenprobenentnahme. Anschließend wurde der Stift mit der Testkarte auf das Lese-Tool aufgelegt. Ein Zahlencode, welcher sich auf jeder Testkarte befindet musste mit dem Code auf dem Lese-Tool übereinstimmen und wurde eventuell korrigiert. Nach Bestätigung durch Tastendruck „OK“ am Lese-Tool berechnete dieses die gemessene Osmolarität und zeigte den Wert auf dem Display an. Dieses Verfahren wurde nacheinander an beiden Augen des Patienten durchgeführt.



Abbildung 8: Tear Lab Osmometer System

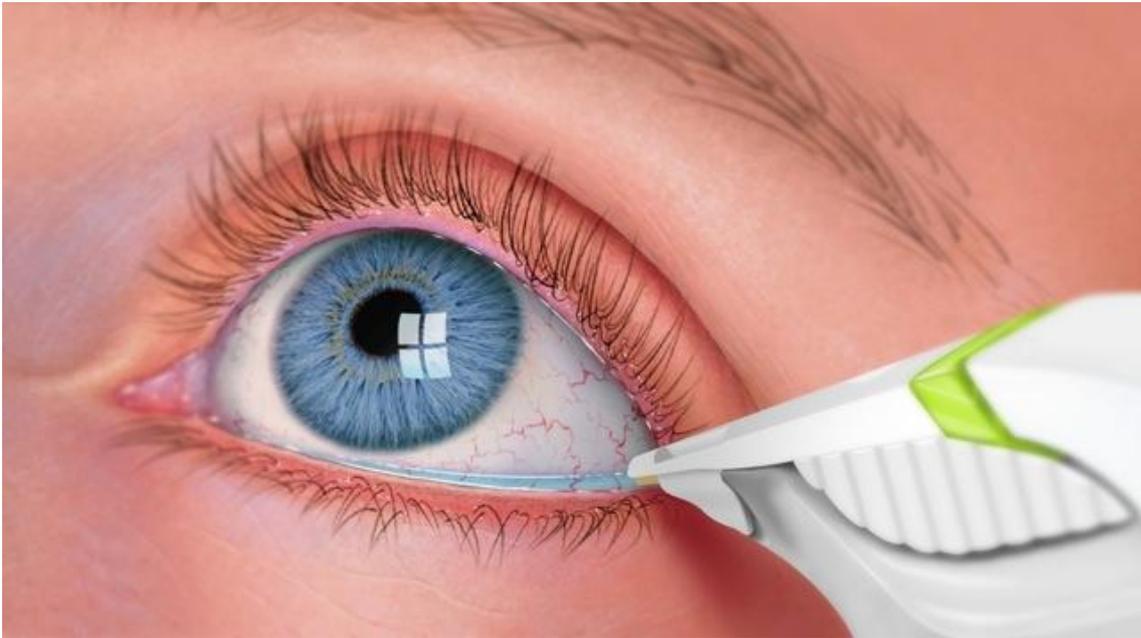


Abbildung 9: Entnahme der Tränenprobe; Quelle: TearLab [58]

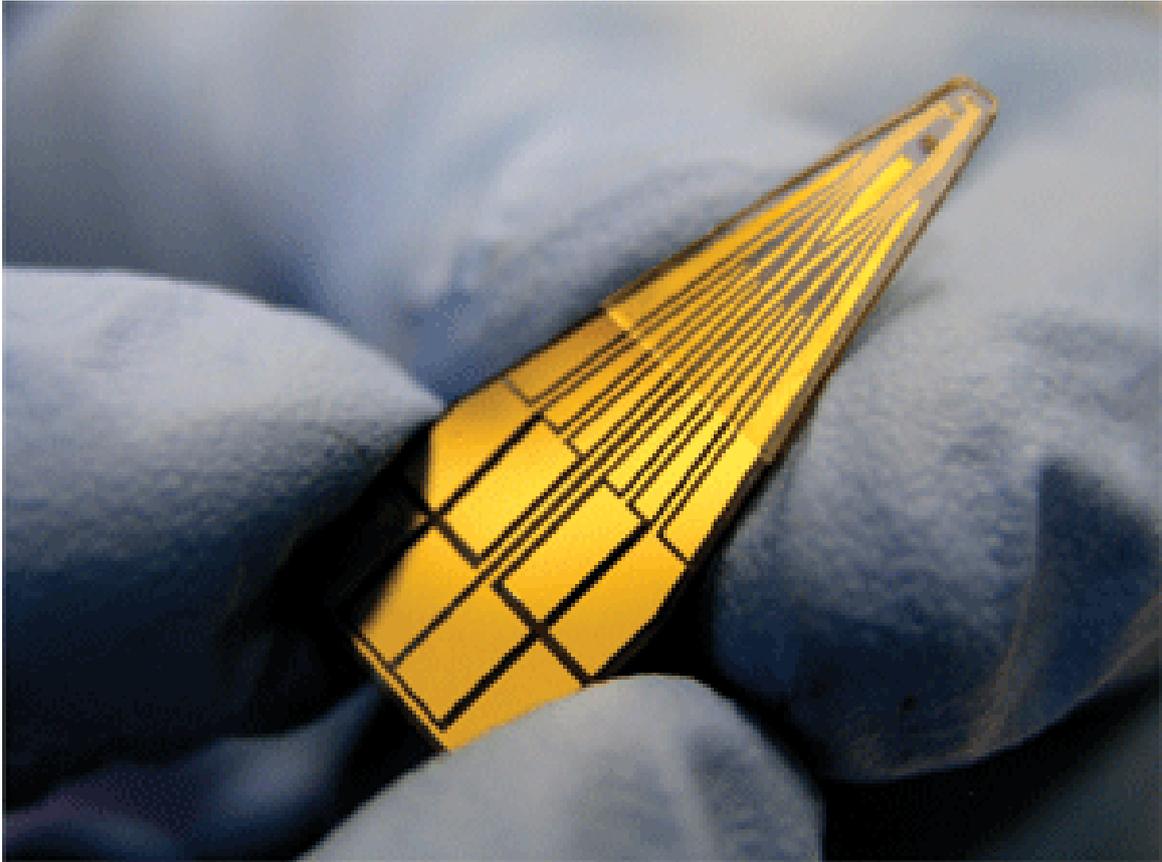


Abbildung 10: Mikrochip zur Messung der Tränenfilmosmolarität mittels Impedanzmessung

Quelle: TearLab [58]

2.5 Statistische Analyse

Da beide Augen eines Probanden zwei voneinander abhängige Variablen sind, wurde jeweils nur das Auge mit dem „schlechteren“ Ergebnis, also der höheren Tränenfilmosmolarität ausgewertet.

2.5.1 Kriterien zur Kategorisierung eines Probanden als Patient mit „Trockenen Augen“

In Vorbereitung auf die statistische Analyse wurden zunächst für die Daten der verschiedenen Untersuchungen Grenzen festgelegt, auf Grundlage derer die Testergebnisse als positiv oder negativ gewertet wurden (siehe Tabelle 12). Fielen mindestens 3 der konservativen Tests (also mit Ausnahme der Tränenfilmosmolarität) positiv aus, so wurde der Proband als Patient mit Trockenen Augen kategorisiert.

Untersuchung		Ergebnis positiv ab	Referenz
Osmolarität	1	> 312 mOsm/L	[6]
	2	> 316 mOsm/L	
Schirmer-Test		≤ 7 mm / min	
TBUT		≤ 7 sec	
Färbung Kornea		> 0	
Färbung Konjunktiva		> 0	
Meibom-Dysfunktion		> 5	
OSDI-Wert		> 15	

Tabelle 12: Grenzwerte für "Test positiv/negativ"

2.5.2 Bestimmung von *Cut-Off-Values*

Es wurden *Cut Off Values* festgelegt, welche als Grenzwerte zur Einteilung der Tränenfilmosmolarität dienen. Ein Wert kleiner oder gleich des *Cut off Values* wurde als „normale Osmolarität“ gewertet, ein Wert darüber als „erhöhte Osmolarität“ oder „Hyperosmolarität“. Die Höhe dieser Werte orientierte sich hierbei an bereits in anderen Studien verwendeten Grenzwerten (siehe Tabelle 5).

2.5.3 Berechnung des Gesamtschweregrades

Die für diese Studie verwendete Berechnung eines Gesamtschweregrades entspricht derer der Studie von B. Sullivan „*An objective approach to dry eye disease severity*“ [59]. Es wurden hierfür in die Berechnung folgende Untersuchungen einbezogen: Tränenfilm-Osmolarität, Schirmer-Test, TBUT, Färbung von Kornea und Konjunktiva, Meibom-Dysfunktion und OSDI-Wert.

Um die verschiedenen Tests in ein gemeinsames System umzuwandeln, entwickelte eine Expertenkommission des *Dry Eye Workshop DEWS* [7] zunächst eine Schweregradskala, welche in Tabelle 13 zu sehen ist.

Schweregrad	0	0,25	0,5	0,75	1,0
Schirmer (in mm)	35	7	5	2	0
TBUT (in sec)	45	7	5	3	0
Staining	0	3	8	12	20

OSDI	0	15	30	45	100
MGD	0	5	12	20	28
Osmolarität (in mmol/L)	275	308	324	364	400

Tabelle 13: Einteilung Schweregrade DEWS Report [7]

Diese Einteilung bildet die Basis für die Schweregrade der einzelnen Tests, welche sich zwischen 0 und 1 befinden. Die klinischen Tests wurden dann mittels ICA (*Independent Component Analysis*) normiert, um eine Abhängigkeit der Korrelation einzelner Tests zu vermeiden. Hierfür wurden Wichtungen in die Formel eingebracht [59], [60].

Zunächst wurde aus den gemessenen Werten ein Schweregrad für jeden einzelnen Test ermittelt (siehe Tabelle 14).

Untersuchung	Formel zur Berechnung des Schweregrades	Wichtung
Osmolarität	$w_{\text{Osmolarität}} * (\text{Wert} - 275) / 125$	10,93
Schirmer-Test	$w_{\text{Schirmer}} * 1,4063 * \log((\text{Wert} + 1) / 35) / (-5)$	6,3
TBUT	$w_{\text{TBUT}} * 1,3135 * \log((\text{Wert} + 1) / 45) / (-5)$	7,5
Färbung Kornea	$w_{\text{Kornea}} * \text{Wert} / 16$	7,44
Färbung Konjunktiva	$w_{\text{Konjunktiva}} * \text{Wert} / 16$	7,23
Meibom- Dysfunktion	$w_{\text{Meibom}} * \text{Wert} / 27$	7,24
OSDI-Wert	$w_{\text{OSDI}} * \ln((\text{Wert} + 10) / 10) / 2,38$	4,86

Tabelle 14: Berechnung der Einzelschweregrade [w=Wichtung]

Die Berechnung des Gesamtschweregrades beruht auf einer geometrischen Interpretation der Daten mit Hilfe einer Euklidischen Distanz. Schließlich wurde mittels folgender Formel aus den einzelnen Tests ein Gesamtschweregrad berechnet:

$$\begin{aligned}
 & \text{Gesamtschweregrad} \\
 &= \frac{\sqrt{(Osmo^2) + (Sch^2) + (TBUT^2) + (Kor^2) + (Kon^2) + (Mei^2) + (OSDI^2)}}{\sqrt{(wOsmo^2) + (wSch^2) + (wTBUT^2) + (wKor^2) + (wKon^2) + (wMei^2) + (wOSDI^2)}}
 \end{aligned}$$

Formel 2: Berechnung des Gesamtschweregrades [w=Wichtung; Osmo=Osmolarität; Sch=Schirmer-Test; Kor=Färbung Kornea; Kon=Färbung Konjunktiva; Mei=Meibom-Dysfunktion] [59]

2.5.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0 für Windows.

Unterschiede zwischen kategorialen Variablen, zum Beispiel zwischen den drei DAS28-Schweregraden und Kategorien der Tränenfilmosmolarität wurden mittels Kreuztabellen deskriptiv dargestellt. Anschließend wurden mit Hilfe von *Chi-Quadrat-Tests* diese Unterschiede auf ihre Signifikanz untersucht.

T-Tests wurden angewandt, um Mittelwerte von zwei verschiedenen Variablen, beispielsweise von erst- und zweitgemessenem Auge, zu bestimmen und zu vergleichen.

Sollten die Mittelwerte von mehr als zwei Fallgruppen miteinander verglichen werden, zum Beispiel zwischen den drei Studiengruppen, so wurde eine *Varianzanalyse* mit nachfolgendem *Tukey Post-Hoc Test* durchgeführt.

Korrelationen zwischen normalverteilten intervallskalierten Variablen, zum Beispiel der Tränenfilmosmolarität, wurden mit Hilfe des *Pearson Korrelationskoeffizienten* aufgezeigt.

2.5.5 Signifikanz

Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet und im Ergebnisteil mit einem „*“ markiert. Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$ wurde das Ergebnis als hochsignifikant bewertet und mit „**“ markiert.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten der Studien- und Kontrollgruppen

Studiengruppe	Anzahl der Probanden	Altersdurchschnitt [Jahre]	Geschlecht (m:w)
Studiengruppe I Patienten mit Rheumatoider Arthritis	87	57 (30-78)	18:69
Studiengruppe II Patienten mit Sjögren Syndrom	21 (16 primär, 5 sekundär)	54 (37-70)	1:20
Kontrollgruppe	51	45 (22-79)	18:33

Tabelle 15: Demographische Daten, Studiengruppen

3.2 Vergleich der Mittelwerte aller Tests in den Studiengruppen

3.2.1 Konservative Testverfahren

Im Folgenden sind die deskriptiven Statistiken für die Mittelwerte der konservativen Testverfahren (Schirmer-Test, Tränenfilmaufrisszeit, OSDI-Fragebogen, Meibom-Funktionsprüfung, korneale und konjunktivale Stippung) innerhalb der drei Studiengruppen dargestellt (Tabelle 16).

Test	Minimum	Maximum	Mittelwert		Standardabweichung
			Wert	Standardfehler	
Kontrollgruppe					
Schirmer	1,00	30,00	13,9412	1,45882	10,41808
TBUT	2,00	23,00	8,1373	0,80246	5,73069
Kornea	1,00	15,00	1,0392	0,38293	2,73467
OSDI	1,00	30,00	7,0980	0,96050	6,85931
Meibom	1,00	10,00	2,1569	0,35021	2,50098
Konjunktiva	1,00	12,00	2,6471	0,46596	3,32760
Rheumatoide Arthritis					
Schirmer	1,00	30,00	11,3448	1,08621	10,13149
TBUT	1,00	20,00	6,9885	0,41216	3,84434
Kornea	1,00	15,00	,9655	0,28434	2,65211
OSDI	1,00	34,00	8,0460	0,78084	7,28316
Meibom	1,00	9,00	2,6782	0,22207	2,07137
Konjunktiva	1,00	12,00	2,0920	0,35769	3,33631
Sjögren Syndrom					
Schirmer	1,00	30,00	4,7619	1,57798	7,23122
TBUT	1,00	10,00	4,8095	0,65690	3,01030
Kornea	0,00	10,00	4,0476	0,82369	3,77406
OSDI	4,00	34,00	15,0000	1,74028	7,97496
Meibom	0,00	11,00	3,8571	0,70131	3,21381
Konjunktiva	0,00	12,00	6,7143	0,95405	4,37199

Tabelle 16 Deskriptive Statistik: Konservative Testverfahren

In allen konservativen Untersuchungen stellten sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen dar (Tabelle 17).

Welche Studiengruppen im Genauen eine signifikante Differenz der Mittelwerte aufzeigten sind Tabelle 18 zu entnehmen. Es zeigte sich in keinem der konservativen Testverfahren ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der RA-Gruppe. Die Kontroll- und die Sjögren-Gruppe unterschieden sich signifikant in allen sechs konservativen Untersuchungen. Zwischen der RA- und der Sjögren-Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede in den Untersuchungen: Schirmer-Test, OSDI-Fragebogen, korneale und konjunktivale Stippung.

Test	Signifikanz in Varianzanalyse
Schirmer	0,002**
TBUT	0,017*
Kornea	0,000**
OSDI	0,000**
Meibom	0,025*
Konjunktiva	0,000**

Tabelle 17: Signifikanzen der Varianzanalyse für die Mittelwerte der konservativen Testverfahren

Test	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz
Kontrollgruppe versus RA-Gruppe			
Schirmer	2,596	1,747	0,300
TBUT	1,149	0,785	0,312
Kornea	0,074	0,502	0,988
OSDI	-0,948	1,278	0,739
Meibom	-0,521	0,421	0,432
Konjunktiva	0,555	0,614	0,639
Kontrollgruppe versus Sjögren-Gruppe			
Schirmer	9,180	2,568	0,001**
TBUT	3,328	1,155	0,012*
Kornea	-3,008	0,738	0,000**
OSDI	-7,902	1,878	0,000**
Meibom	-1,700	0,619	0,018*
Konjunktiva	-4,067	0,903	0,000**
RA-Gruppe versus Sjögren-Gruppe			
Schirmer	6,583	2,408	0,019*
TBUT	2,179	1,083	0,113
Kornea	-3,082	0,692	0,000**
OSDI	-6,954	1,761	0,000**
Meibom	-1,180	0,580	0,108
Konjunktiva	-4,622	0,847	0,000**

Tabelle 18: Mittlere Differenzen der Mittelwerte zwischen den Studiengruppen in den konservativen Tests und deren Signifikanzen

3.2.2 Tränenfilmosmolarität

Tabelle 19 zeigt die deskriptiven Statistiken für die Mittelwerte der Tränenfilmosmolarität in den drei Studiengruppen. Die Gruppen unterschieden sich in der Varianzanalyse nicht signifikant ($p=0,574$). Die Differenzen innerhalb der Gruppen sind in Tabelle 20 dargestellt.

Gruppe	Minimum	Maximum	Mittelwert		Standardabweichung
			Wert	Standardfehler	
Kontroll	284,00	347,00	309,8800	2,35374	16,64349
RA	278,00	336,00	307,6437	1,49193	13,91584
Sjögren	284,00	349,00	310,9048	4,10047	18,79070

Tabelle 19 Deskriptive Statistik: Tränenfilmosmolarität

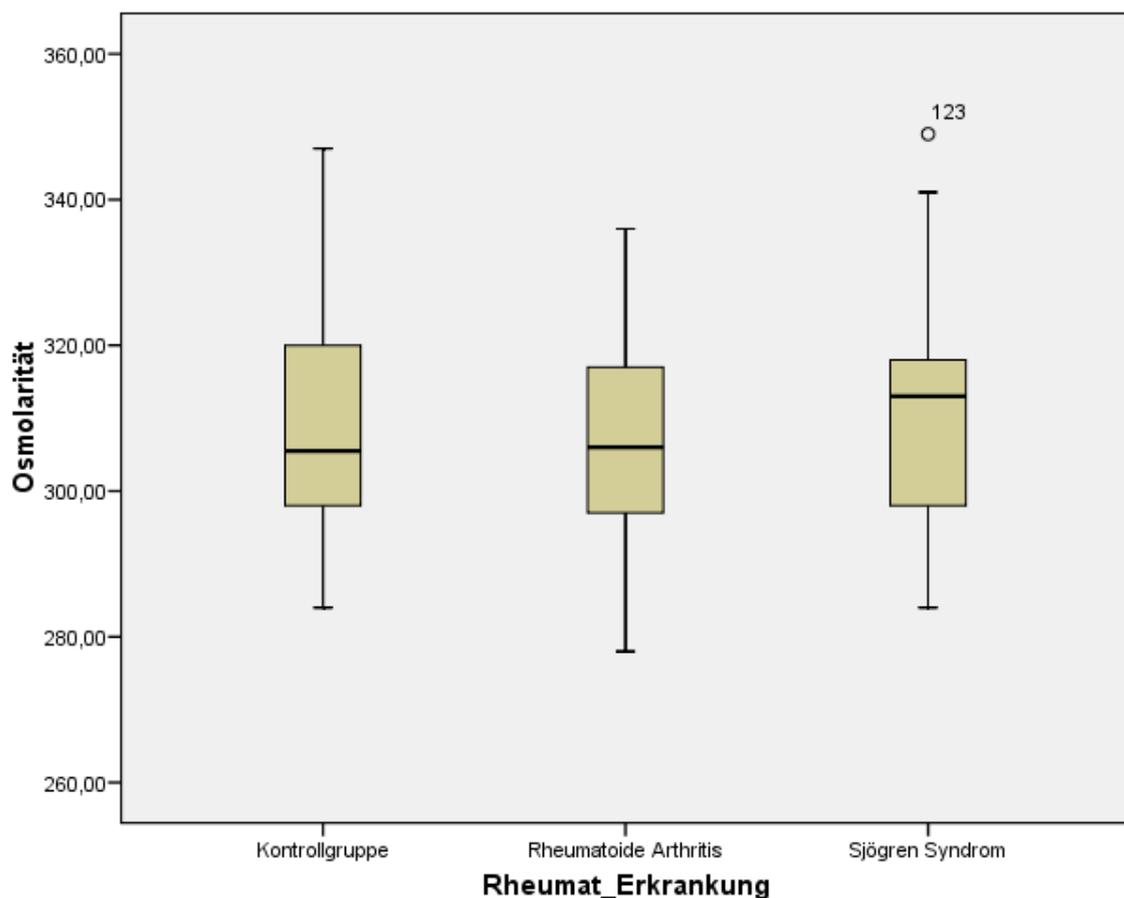


Diagramm 1: Mittlere Osmolarität in den drei untersuchten Gruppen

Gruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz
Kontroll versus RA	2,236	2,753	0,696
Kontroll versus Sjögren	-1,025	4,0333	0,965
RA versus Sjögren	-3,261	3,771	0,663

Tabelle 20: Mittlere Differenzen und Signifikanzen der Mittelwerte der Tränenfilmosmolarität zwischen den Studiengruppen

3.3 Korrelationen einzelner Testverfahren mit einem Gesamtschweregrad

3.3.1 Korrelation der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad

Zunächst wurde für jeden Patienten ein individueller Gesamtschweregrad errechnet, welcher sich aus allen sieben Tests (konservative Testverfahren plus Tränenfilmosmolarität) zusammensetzt. Im Anschluss wurden die Testergebnisse der jeweiligen Verfahren in Zusammenhang mit diesem Gesamtschweregrad gesetzt, indem deren Korrelation, welche in Tabelle 21 zu sehen ist, errechnet wurde.

Test	Studiengruppe		
	Rheumatoide Arthritis	Sjögren Syndrom	Kontrollgruppe
Schirmer	R= -0,458 p=0,000**	R=-0,425 p=0,055	R= - 0,166 p=0,249
TBUT	R= -0,393 p=0,000**	R=-0,535 p=0,012*	R= -0,327p=0,020*
OSDI	R=0,348 p=0,001**	R=0,347 p=0,123	R=0,347 p=0,014*
Meibom	R=0,370 p=0,000**	0,414 p=0,062	R=0,585 p=0,000**
Kornea	R=0,703 p=0,000**	R=0,882 p=0,000**	R=0,439 p=0,001**
Konjunktiva	R=0,666 p=0,000**	R=0,837 p=0,000**	R=0,673 p=0,000**

Tabelle 21: Korrelation der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad

*=die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant; **=die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

3.3.2 Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit dem Gesamtschweregrad

3.3.2.1 Gesamtschweregrad aus sieben Tests

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Berechnung der Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und einem Gesamtschweregrad dargelegt, welcher sich aus allen sieben durchgeführten Tests (Schirmer-Test, TBUT, korneale und konjunktivale Stippung, OSDI-Fragebogen, Meibom-Funktion und Tränenfilmosmolarität) zusammensetzt.

Es zeigten sich signifikante positive Korrelationen in allen drei Untersuchungskollektiven (siehe Tabelle 22, sowie Diagramm 2 und Diagramm 3).

Studiengruppe	p-Wert	Korrelation
Rheumatoide Arthritis	0,000**	0,727
Sjögren Syndrom	0,000**	0,831
Kontrollgruppe	0,000**	0,828

Tabelle 22: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad

**=die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

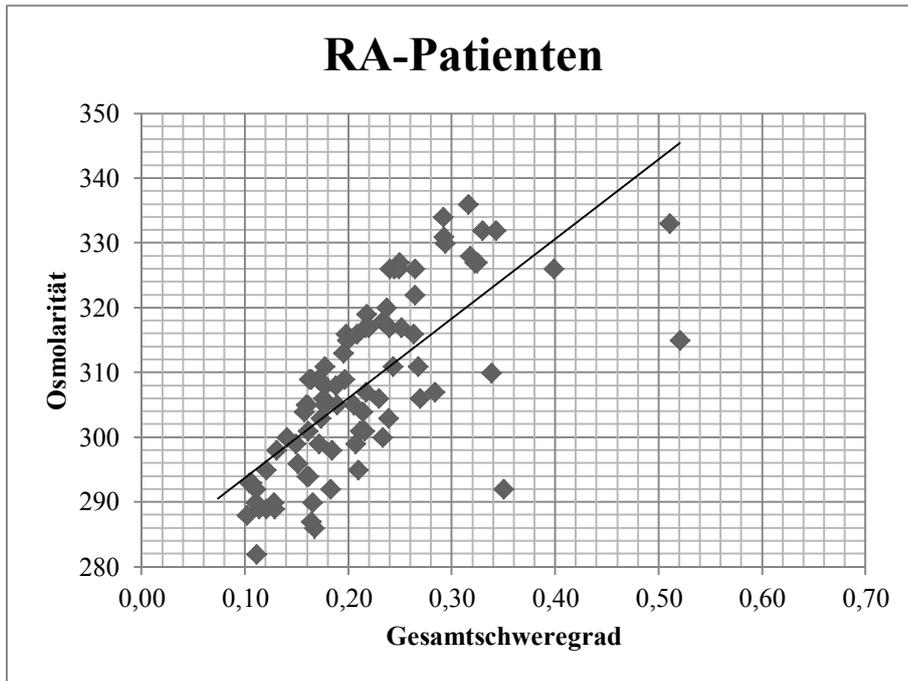


Diagramm 2: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

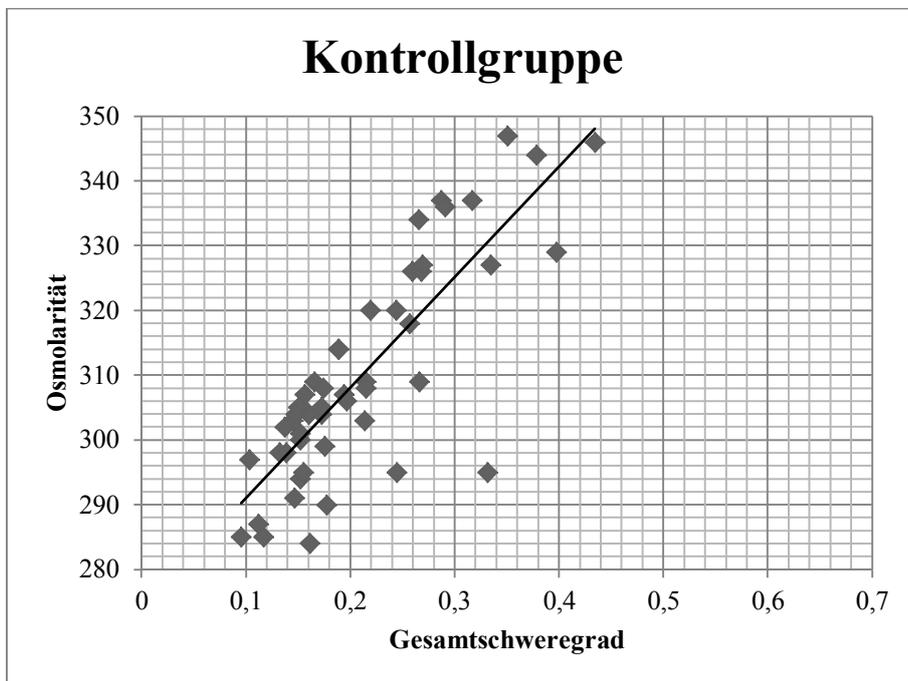


Diagramm 3: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad in der Kontrollgruppe

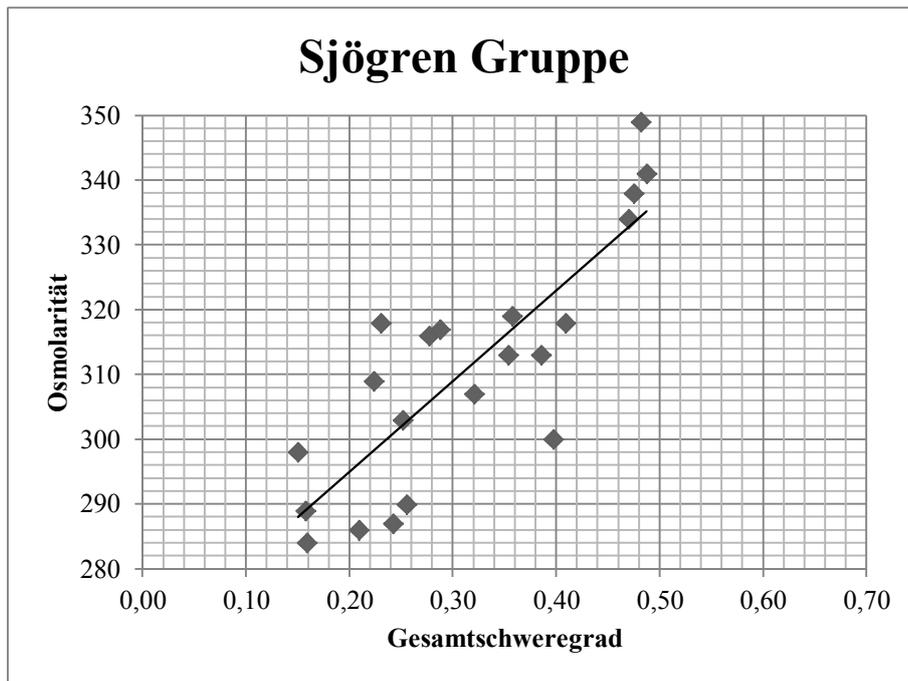


Diagramm 4: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad in der Sjögren Gruppe

3.3.2.2 Gesamtschweregrad ohne Einbezug der Tränenfilmosmolarität

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse zeigen die Korrelationen zwischen der Tränenfilmosmolarität und einem Gesamtschweregrad aus folgenden Untersuchungen: Schirmer-Test, TBUT, korneale und konjunktivale Stippung, OSDI-Fragebogen und Meibom-Funktion. Folglich wurde bei dieser Berechnung des Gesamtschweregrades im Gegensatz zum vorangegangenen Abschnitt die Tränenfilmosmolarität nicht mit in den Gesamtschweregrad einkalkuliert.

Es zeigten sich hierbei ebenfalls signifikante positive Korrelationen in allen drei Studiengruppen (siehe Tabelle 23).

Studiengruppe	p-Wert	Korrelation
Rheumatoide Arthritis	0,005**	0,300
Sjögren Syndrom	0,001**	0,658
Kontrollgruppe	0,035*	0,299

Tabelle 23: Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und Gesamtschweregrad ohne Einbezug der Osmolarität

*=die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant; **=die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

3.4 Anteil der Probanden mit „Trockenem Auge“ innerhalb der Studiengruppen

Der prozentuale Anteil der Patienten mit Trockenem Auge, also Probanden welche mindestens drei von sechs positiven Testergebnissen bei den konservativen Testverfahren (Schirmer Test, TBUT, OSDI-Fragebogen, Meibom-Funktionsprüfung, korneale und konjunktivale Stippung) aufzeigten, betrug in der Kontrollgruppe 31,4 %, in der Gruppe der Patienten mit Rheumatoider Arthritis 34,5 % und in der Gruppe der Patienten mit Sjögren Syndrom 81,0 % (siehe Tabelle 24 und Diagramm 5).

	Kontroll- gruppe	Rheumatoide Arthritis	Sjögren Syndrom
Anteil der Probanden mit Trockenem Auge [%]	31,4	34,5	81,0

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der Probanden mit Trockenem Auge innerhalb der Studiengruppen

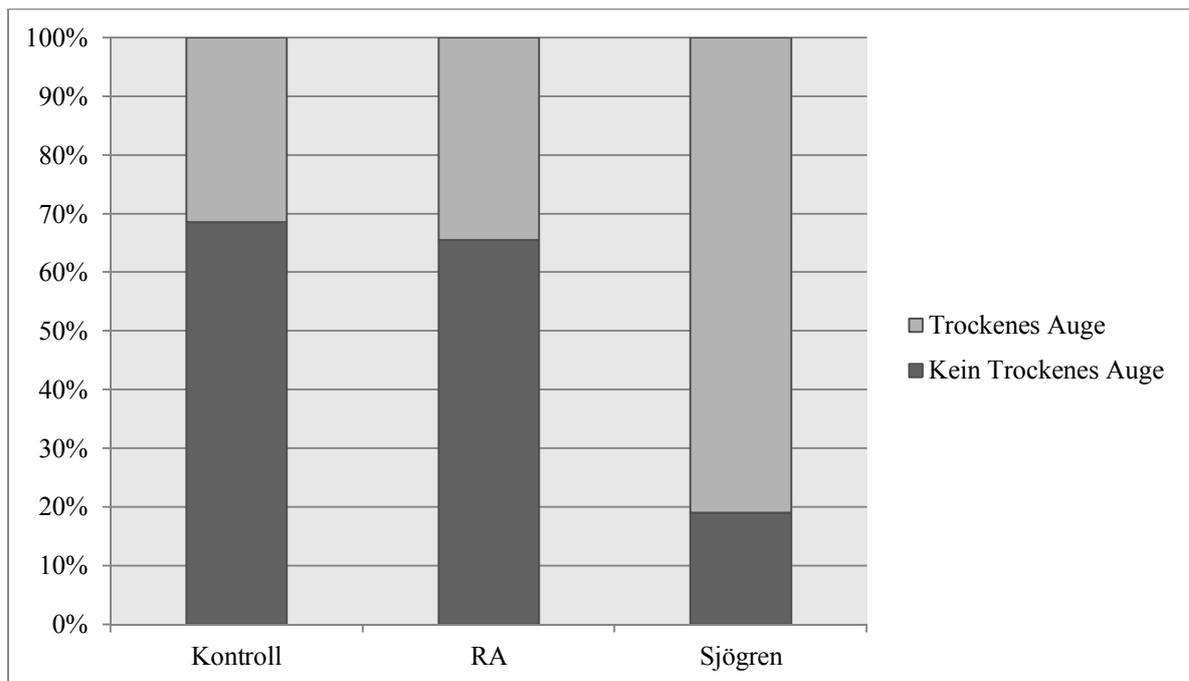


Diagramm 5: Prozentualer Anteil der Probanden mit Trockenem Auge innerhalb der Studiengruppen

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil der Probanden mit Trockenem Auge zwischen der Sjögren-Gruppe und der Kontrollgruppe mit $p=0,000$ und zwischen der Sjögren- und der RA-Gruppe mit $p=0,000$. Zwischen der Gruppe der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und der Kontrollgruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied in diesem Punkt nachweisen ($p=0,924$).

3.5 Zusammenhang der Tränenfilmosmolarität mit der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und des Sjögren Syndroms

3.5.1 Disease Activity Score (DAS28)

Da der DAS28-Wert ein Verlaufsparemeter zum Monitoring der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis ist, beziehen sich die folgenden Ergebnisse ausschließlich auf die Gruppe der Patienten mit Rheumatoider Arthritis.

3.5.1.1 Zusammenhang von DAS28 und Tränenfilmosmolarität nach Bestimmung von *Cut-Off-Values*

Die *Cut-Off-Values* funktionieren als Grenzwerte zur Einteilung der Tränenfilmosmolarität. Ein Wert kleiner oder gleich des *Cut Off Values* wurde als „normale Osmolarität“ gewertet, ein Wert oberhalb dieser Grenze als „erhöhte Osmolarität“.

3.5.1.1.1 *Cut-Off-Value* 316mOsm/L

In der Gruppe der Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis zeigten sich bei 19,4% der Probanden eine erhöhte Tränenfilmosmolarität, in der Gruppe der Patienten mit mittlerer Krankheitsaktivität waren es 23,5% und in im Kollektiv der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität betrug der prozentuale Anteil an Probanden mit erhöhter Tränenfilmosmolarität 66,7% (siehe auch Diagramm 6).

Die 3 Gruppen unterschieden sich in diesem Punkt signifikant ($p=0,016$).

			Osmolarität_316		Gesamt
			≤ 316 mOsm/L	>316 mOsm/L	
DAS28	niedrig	Anzahl	25	6	31
		Erwartete Anzahl	22,6	8,4	31,0
		% von DAS28	80,6%	19,4%	100,0%
	mittel	Anzahl	26	8	34
		Erwartete Anzahl	24,8	9,2	34,0
		% von DAS28	76,5%	23,5%	100,0%

	hoch	Anzahl	3	6	9
Erwartete Anzahl		6,6	2,4	9,0	
% von DAS28		33,3%	66,7%	100,0%	

Tabelle 25: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L

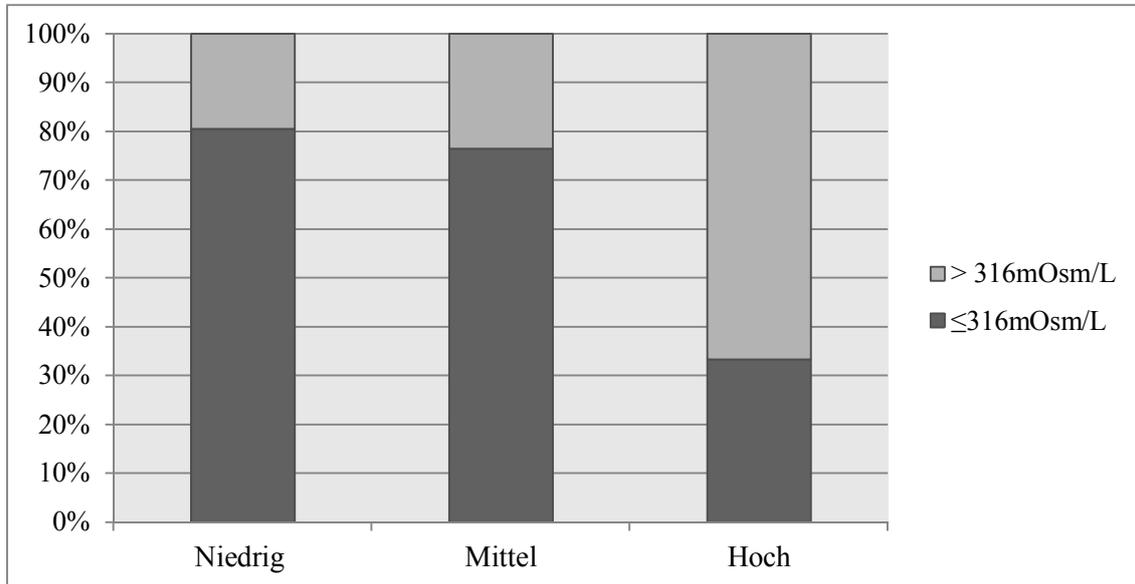


Diagramm 6: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L

3.5.1.1.2 Cut-Off-Value 312mOsm/L

Der prozentuale Anteil der Probanden mit erhöhter Osmolarität betrug in der Gruppe der Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis 25,8%, im Kollektiv der Patienten mit mittlerer Aktivität 38,2% und in der Gruppe mit hoher Krankheitsaktivität 66,7%.

			Osmolarität_312		Gesamt
			≤312 mOsm/L	>312 mOsm/L	
DAS28	niedrig	Anzahl	23	8	31
		Erwartete Anzahl	19,7	11,3	31,0
		% von DAS28	74,2%	25,8%	100,0%
	mittel	Anzahl	21	13	34
		Erwartete Anzahl	21,6	12,4	34,0
		% von DAS28	61,8%	38,2%	100,0%

	hoch	Anzahl	3	6	9
Erwartete Anzahl		5,7	3,3	9,0	
% von DAS28		33,3%	66,7%	100,0%	

Tabelle 26: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 316 mOsm/L

Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p=0,078).

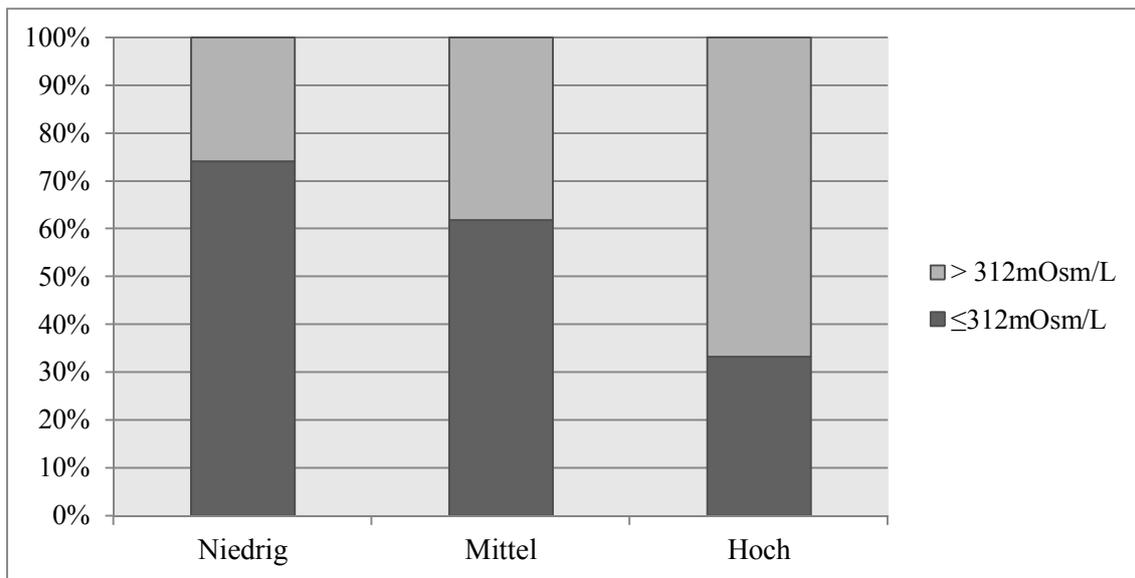


Diagramm 7: Zusammenhang von DAS28-Wert und Tränenfilmosmolarität bei einem Cut Off Value von 312 mOsm/L

3.5.2 C-reaktives Protein und Rheumafaktor

Es konnte in keiner der beiden Studiengruppen eine signifikante Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und CRP oder Rheumafaktor nachgewiesen werden (siehe Tabelle 27).

	Rheumatoide Arthritis	Sjögren Syndrom
CRP	R= -0,104 p=0,353	R=0,116 p=0,827
Rheumafaktor	R=0,138 p=0,226	R= -0,257 p=0,623

Tabelle 27: Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit CRP und Rheumafaktor

3.6 Einfluss der Reflexsekretion auf die Messung der Tränenfilmosmolarität

Der Mittelwert der Tränenfilmosmolarität für das erstgemessene Auge betrug 302,65mOsm/L und für das zweitgemessene Auge 302,57mOsm/L. Die mittlere Differenz dieser beiden Werte betrug somit 0,08mOsm/L. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,972$) zwischen den Werten des erst- und des zweitgemessenen Auges nachweisen.

Messung	Mittelwert [mOsm/L]	Standardfehler	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Signifikanz
Erstgemessenes Auge	302,65	15,62	0,08 mOsm/L	2,13	0,972
Zweitgemessenes Auge	302,57	15,71			

Tabelle 28: Einfluss der Reflexsekretion auf die Messung der Tränenfilmosmolarität

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Mittelwerte aller Tests in den Studiengruppen

4.1.1 Konservative Testverfahren

Die Ergebnisse der Sjögren-Gruppe zeigten signifikante Unterschiede zur RA-Gruppe und zur Kontrollgruppe.

Signifikante Unterschiede zwischen Sjögren-Gruppe und Kontrollgruppe zeigten sich in folgenden Testverfahren:

- TBUT
- Schirmer-Test
- OSDI Score
- Beurteilung Kornea
- Beurteilung Konjunktiva
- Beurteilung Meibom Drüsen

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich alle sechs konservativen Untersuchungen gut dazu eignen ein Trockenes Auge an einem Sjögren-Patienten zu diagnostizieren.

Es galt zudem prüfen, ob sich auch die Patienten mit Rheumatoider Arthritis signifikant von den Sjögren-Patienten unterscheiden.

Es zeigten sich signifikante Differenzen, hierbei in vier von sechs Untersuchungen. Dazu zählten:

- Schirmer-Test
- Korneale Stippung
- Konjunktivale Stippung
- OSDI-Fragebogen

Die Differenzen beider Gruppen waren weniger deutlich ausgeprägt. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass Patienten mit Rheumatoider Arthritis häufiger Trockene Augen entwickeln als Kontrollprobanden ohne Autoimmunerkrankung.

Hierzu wurden die Werte der RA- und der Kontrollgruppe miteinander verglichen. Es zeigten sich hierbei jedoch ähnliche Durchschnittswerte. Beide Gruppen wiesen in keinem der konservativen Testverfahren einen signifikanten Unterschied auf.

4.1.2 Tränenfilmosmolarität

Eine Hauptfragestellung dieser Arbeit ist, ob es einen signifikanten Unterschied in den Durchschnittswerten der Tränenfilmosmolarität zwischen den drei Studiengruppen gibt. Es wurde hierbei davon ausgegangen, dass zumindest zwischen der Sjögren- und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied nachzuweisen ist, da die Messung der Tränenfilmosmolarität bereits als neuer Goldstandard in der Diagnose des Trockenen Auges propagiert wurde [45] und das Trockene Auge als Kriterium zur Diagnosestellung des Sjögren Syndroms hinzugezogen wird.

Dieser Unterschied konnte jedoch in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die Mittelwerte der Tränenfilmosmolarität zeigten mit 309,88 mOsm/L in der Kontroll-, 307,64 mOsm/L in der RA- und 310,90 mOsm/L in der Sjögren-Gruppe ähnliche Werte und wiesen keine signifikante Differenz auf.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in vergleichbaren Studien. Die Fachzeitschrift *Cornea* veröffentlichte 2012 eine ungarische Studie, in der ebenfalls die Durchschnittswerte der Osmolaritäten zwischen Sjögren-Patienten und Kontrollprobanden verglichen wurden. Die mittlere Osmolarität in der Sjögren-Gruppe betrug 296,8 mOsm/L und in der Kontrollgruppe 303,5 mOsm/L, somit konnte in dieser Studie ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Osmolaritäten beider Gruppen nachgewiesen werden [61]. Auffällig ist zudem, dass die durchschnittliche Osmolarität entgegen der Erwartung in der Kontrollgruppe sogar noch höher war als in der Sjögren-Gruppe.

In einer 2010 veröffentlichten Studie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden die Osmolaritäten zwischen Kontrollprobanden und Patienten mit DED verglichen. Hierbei unterschieden sich die Mittelwerte mit 307,1 mOsm/L in der Kontroll- und 308,9 mOsm/L in der DED-Gruppe ebenfalls nicht signifikant. Ein Unterschied war sogar dann nicht feststellbar, wenn mehr als fünf von sechs der konservativen Testverfahren positiv ausfielen [62].

In beiden Studien wurde, wie auch in dieser Studie, das TearLab-System genutzt.

Diesen Veröffentlichungen stehen die z.T. konträren Ergebnisse anderer Studien entgegen, wie zum Beispiel eine 2011 in der Zeitschrift *Cornea* veröffentlichte Studie der Universität Erlangen-Nürnberg. Es wurde ebenfalls das TearLab System genutzt, um Kontrollprobanden von Patienten mit schwerer Keratokonjunktivitis sicca zu unterscheiden. Der Mittelwert der Osmolarität betrug in der Kontrollgruppe 301 mOsm/L, in der DED-Gruppe 320 mOsm/L. Die Diskrepanz beider Werte war signifikant [48].

Es stellte sich die Frage, warum in unserer Studie kein signifikanter Unterschied nachweisbar wurde? Schließlich waren doch signifikante Unterschiede in den konservativen Testverfahren zu finden?

Ein Grund hierfür könnte die geringe Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit den konservativen Testverfahren sein, wie sie in Studien immer wieder nachgewiesen wurde [61] [62]. Einige Autoren propagierten, das neue TearLab System sei somit in der Praxis besser in Kombination mit anderen Tests zu nutzen [61].

Ein weiterer Grund könnte die Messung von Reflextränen sein. Es wurde nachgewiesen, dass pathologische Veränderungen nur in Basaltränen und nicht in Reflextränen analysiert werden können [37] [35]. Um auszuschließen, dass Reflextränen gemessen wurden, wurde die mittlere Osmolarität von erst- und zweitgemessenem Auge bestimmt und miteinander verglichen. Die mittlere Osmolarität für das erstgemessene Auge betrug 302,65 mOsm/L und für das zweitgemessene Auge 302,57 mOsm/L. Da sich diese Werte nicht signifikant unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass die Messungen nur gering invasiv erfolgten, sodass der Einfluss eines Tränenreflexes auszuschließen ist.

Der wahrscheinlichste Grund ist jedoch am Ehesten die geringe Probandenzahl, insbesondere in der Sjögrengruppe (n=21).

4.2 Vergleich der Korrelationen einzelner Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad

4.2.1 Vergleich der Korrelationen der konservativen Testverfahren mit dem Gesamtschweregrad

Durch den Einbezug von sieben verschiedenen Testverfahren (Tränenfilmosmolarität, TBUT, Schirmer Test, OSDI Fragebogen, Beurteilung der Meibom Drüsen sowie Beurteilung der Oberfläche von Kornea und Konjunktiva) wurde mit Hilfe der Berechnung des Gesamtschweregrades versucht, eine möglichst objektive Einschätzung der „Trockenheit“ und deren Auswirkungen am Auge zu erzielen.

Durch die Berechnung der Korrelationen der einzelnen Testverfahren mit diesem Gesamtschweregrad sollte gezeigt werden, welcher Test die höchste Korrelation aufweist, und sich somit am besten eignet die Gesamtsituation am Auge wiederzugeben.

Die Ergebnisse zeigen, dass in der Kontrollgruppe alle konservativen Tests, mit Ausnahme des Schirmer-Tests, signifikant mit dem Gesamtschweregrad korrelieren. Die höchste signifikante Korrelation fand sich bei der Beurteilung der Konjunktiva mit einem Wert von $r=0,673$.

In der RA-Gruppe fanden sich zwischen allen sechs konservativen Tests und dem Gesamtschweregrad signifikante Korrelationen. Die höchste Korrelation fand sich mit einem Wert von $r=0,703$ bei der Beurteilung der kornealen Stippung.

Unter den Patienten mit Sjögren-Syndrom fand sich die höchste signifikante Korrelation ebenfalls bei der Untersuchung der Kornea ($r=0,882$). Hier fanden sich signifikante Korrelationen jedoch nur in drei von sechs Testverfahren. Hierzu zählen die Tränenfilmaufrisszeit, sowie die korneale und konjunktivale Stippung der Augenoberfläche. Dies ist wahrscheinlich auf die vergleichsweise geringere Anzahl an Probanden zurückzuführen.

4.2.2 Korrelation der Tränenfilmosmolarität mit dem Gesamtschweregrad

4.2.2.1 Gesamtschweregrad aus sieben Tests

Unter Betrachtung der konservativen Testverfahren eignen sich die Beurteilung von Kornea und Konjunktiva mittels Färbung besonders gut, um den Gesamtschweregrad am Auge widerzuspiegeln. Unter Betrachtung der Ergebnisse der Tränenfilmosmolarität fallen noch höhere Korrelationen auf ($r=0,828$ in der Kontroll-, $r=0,727$ in der RA- und $r=0,831$ in der Sjögren-Gruppe).

Zu diesem Ergebnis kam ebenfalls eine 2011 veröffentlichte Studie von Utine, welche lautet: die Tränenfilmosmolarität ist höher bei Sjögren-Syndrom und trockenen Augen im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Werte korrelieren signifikant positiv mit dem Gesamtschweregrad des Trockenen Auges [63].

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer Studie der *Tear Lab Corporation*, den Entwicklern des *Tear Lab*™ Osmometers, welches für diese Studie verwendet wurde. Hierbei wies die Tränenfilmosmolarität die höchste Korrelation zum Gesamtschweregrad auf [59].

Ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen Tränenfilmosmolarität und Ausprägung trockener Augen fanden sich in einer Studie der Mount Sinai School of Medicine in New York [64].

Um die Abhängigkeit der Testverfahren untereinander aus der Rechnung zu eliminieren wurde in der Studie von Sullivan, B. [59] und auch in dieser Studie ein Wert als eine Art Gewichtung einberechnet, welche eine eventuelle Abhängigkeit ausgleichen soll. Trotzdem ist die Tränenfilmosmolarität immer noch Teil der Berechnung des Gesamtschweregrades. Auffällig hierbei ist jedoch eine prozentual im Vergleich zu den anderen Testverfahren relativ hohe Gewichtung der Tränenfilmosmolarität. So wurde für die Osmolarität eine Gewichtung um den Faktor 10,93 einberechnet. Im Vergleich dazu waren es beim Schirmer Test Faktor 6,3 und bei TBUT 7,5 (siehe Tabelle 14: Berechnung der Einzelschweregrade [w=Wichtung]).

Es stellte sich hierbei die Frage, ob die Osmolarität auch dann noch eine signifikante Korrelation aufweist, wenn sie an der Berechnung des Gesamtschweregrades gar nicht beteiligt ist.

Hierzu wurde im Folgenden die Korrelation berechnet zwischen der Tränenfilmosmolarität und einem Gesamtschweregrad, welcher sich lediglich aus den sechs konservativen Tests berechnet. Die Tränenfilmosmolarität wurde somit aus der Berechnung dieses Gesamtschweregrades herausgenommen.

4.2.2.2 Gesamtschweregrad ohne Einbezug der Tränenfilmosmolarität

Unter Ausschluss der Tränenfilmosmolarität aus der Berechnung eines Gesamtschweregrades zeigten sich trotzdem in allen drei Studiengruppen signifikante Korrelationen zwischen dem Gesamtschweregrad und der Tränenfilmosmolarität.

Die Interpretation der Ergebnisse und der Vergleich mit anderen Studien legen die Schlussfolgerung nahe, dass die Messung der Tränenfilmosmolarität ein guter Marker ist, um den Gesamtschweregrad am Auge widerzuspiegeln. Um ein sichereres Ergebnis zu erhalten kann ein weiteres Testverfahren hinzugezogen werden. Hierbei eignet sich besonders gut die Begutachtung der Augenoberflächenstruktur (Kornea, Konjunktiva) mittels Färbung.

4.3 Vergleich der Anteile an Probanden mit Trockenen Augen innerhalb der Studiengruppen

Patienten bei denen mindestens drei von den sechs konservativen Tests positiv ausfielen, wurden als Patienten mit Trockenem Auge gewertet. Anschließend wurde berechnet wie hoch der prozentuale Anteil dieser Patienten am Gesamtkollektiv der jeweiligen Studiengruppe ist.

In der Kontrollgruppe betrug der Anteil Trockener Augen 31,4%, in der RA-Gruppe lag der Anteil bei 34,5%.

4.3.1 Dry Eye Disease bei Patientin mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom

Extraartikuläre Manifestationen der Rheumatoiden Arthritis finden sich bei 10-20% der Patienten. Zu den Manifestationen am Auge gehören neben dem Trockenen Auge auch Skleritis, Episkleritis, Hornhautveränderungen und retinale Vaskulitis [65], [66].

Eine Studie von Zlatanovic et al aus dem Jahr 2010 untersuchte von 1998 bis 2009 691 Patienten mit der Diagnose der Rheumatoiden Arthritis auf extraartikuläre Manifestationen. Als Ergebnis zeigte sich die Keratokonjunktivitis sicca als die häufigste okuläre Manifestation bei insgesamt 122 Patienten. Dies entspricht einer Prävalenz von 17,65%. Insgesamt betrug der Anteil von Augenmanifestationen 27,2%. Frauen waren häufiger betroffen als Männer. Die Häufigkeit stieg mit zunehmendem Alter [67].

In unserer Studie belief sich der Anteil der Patienten mit Trockenen Augen in der Rheumagruppe auf insgesamt 34,5%. Die Prävalenz ist hier also sehr viel höher. Ein Grund dafür könnte in der wesentlich kleineren Gruppe untersuchter Probanden liegen. Im Vergleich stehen hier 691 versus 87 Patienten. An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass der Altersdurchschnitt in unserer Gruppe mit 57 Jahren vergleichsweise hoch ist. Zum Vergleich: in der Studie von Zlatanovic befand sich der Hauptanteil untersuchter RA-Patienten zum im Altersbereich von 30-50 Jahren.

Auch andere Studien beschrieben die Dry Eye Disease als häufigste Augenerkrankung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, hierbei betrugen die Prävalenzen 15-25% [68] [69].

In der von uns untersuchten Gruppe mit Sjögren-Syndrom betrug der Anteil der Probanden mit Trockenen Augen 81,0%.

Dieser Anteil ist somit deutlich höher als in den Vergleichsgruppen. Der Hauptgrund hierfür liegt sicherlich in erster Linie an der Pathogenese der Erkrankung, da es sich um eine autoimmune Zerstörung von exokrinen Drüsen, inklusive der Tränendrüsen, handelt. Ein weiterer wichtiger Grund ist, dass das Trockene Auge auch ein Diagnosekriterium des Sjögren Syndroms ist.

Diesem deutlichen Ergebnis gegenüber steht eine japanische Studie von Fujita aus dem Jahr 2005. In dieser Studie wurden 72 RA-Patienten auf Trockene Augen untersucht, sowohl mit, als auch ohne sekundärem Sjögren-Syndrom. Im Ergebnis stellten sich keine signifikanten Unterschiede dar, so zeigten sogar in der Nicht-Sjögren-Gruppe 90% der Patienten Zeichen Trockener Augen [70].

4.3.2 Dry Eye Disease in der Normalbevölkerung

In unserer Kontrollgruppe betrug der Anteil der Patienten mit Trockenen Augen 31,4% und ist somit fast idem zu dem Ergebnis der RA-Gruppe. Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Studien fällt auf, dass dieser Wert vergleichsweise hoch ist.

Tabelle 29 zeigt einen Überblick über die Prävalenzen des Trockenen Auges verschiedener Populationen in verschiedenen Studien [71]. Das Subkomitee des Dry Eye Workshops zog hierbei die Daten wichtiger Studien zu diesem Thema zu einem Summary zusammen. Die Spanne für die Prävalenz des Trockenen Auges in einer Kontrollpopulation reicht von 5% bis zu über 35%. Zu beachten sei jedoch, dass jede dieser Studien eine andere Definition des Trockenen Auges verwendet. Des Weiteren unterscheiden sich die Studien in Alters- und Populationskollektiv sowie in der Anzahl der Probanden.

So ist zum Beispiel die Womens Health Study eine sehr große Studie und umfasst ein Patientenkollektiv von fast 37000 Probanden, andere Studien liegen hierbei „nur“ im vierstelligen oder dreistelligen Bereich, z.B. Salisbury Eye Study mit 2420 Probanden und das Melbourne Visual Impairment Project mit 926 Probanden.

Bei Betrachtung von Tabelle 29 könnte geschlussfolgert werden, dass DED in asiatischen Ländern häufiger auftritt, als in den USA und Australien.

Dies kann unter anderem genetisch bedingt sein. Möglicherweise sind aber auch die äußeren Umstände hierfür verantwortlich, z.B. die Luftfeuchtigkeit oder die Schadstoffbelastung der Umgebungsluft.

Es könnte aber auch an den Studienbedingungen, insbesondere an den Voraussetzungen zur Klassifikation des Trockenen Auges liegen. Vergleicht man zum Beispiel die Sharpaj Studie mit der Women's Health Study fallen nicht nur die stark variierenden Prävalenzen, sondern vor allem auch die unterschiedlichen Diagnosekriterien auf. Während die Women's Health Studie nur Probanden als DED-Patienten diagnostizierte, welche entweder schwere Symptome aufwiesen oder an einer physischen Untersuchung teilnahmen, reichte in den beiden asiatischen Studien bereits 1 von 6 erfüllten Kriterien (Trockenheit, Gefühl von Sand in den Augen, Brennen der Augen, Tränen, Rötung, Verklebung der Augenlider). Sicherlich spiegeln sich diese Unterschiede in den Diagnosekriterien auch in den Prävalenzen des DED wieder: Women's Health Study mit 7,8% versus Sharpaj Studie mit 33,7%

Auch variieren die Studien was die Altersverteilung angeht. So schließt beispielsweise die Sumatra-Studie bereits sehr junge Probanden Anfang Zwanzig mit ein, während die Salisbury Eye Study erst Probanden über 65 Jahren an der Studie teilnehmen ließ.

Studie	Population	Alter	Prävalenz
Salisbury Eye Study	USA	≥65J	14,6%
Beaver Dam	USA	≥48J	14,4%
Women's Health Study	USA	≥49J	7,8%
Blue Mountains	Australien	≥50J	16,6%
Melbourne Visual Impairment Project	Australien	≥40J	5,5%
Shihpai	Asien	≥65J	33,7%
Sumatra	Asien	≥21J	27,5%

Tabelle 29: Zusammenfassung bisheriger Studien über die Prävalenz des Trockenen Auges [71]

Im Vergleich dieser Studien sollten hierbei sorgfältig die Untersuchungsbedingungen verglichen werden. So zeigen sich unter anderem gravierende Unterschiede in den Probandenzahlen, den Diagnosekriterien, dem Anteil von Frauen zu Männern sowie den Umgebungsbedingungen.

An dieser Stelle stellt sich die Frage, warum in dieser Studie Kontroll- und RA-Gruppe vergleichsweise hohe Prävalenzen für DED aufwiesen.

Es wäre möglich, dass sowohl in der Normalbevölkerung, als auch unter Patienten mit RA die Prävalenz für DED deutlich höher ist, als bisher angenommen. Ein anderer Grund könnte sein, dass die Diagnosekriterien der DED einfacher zu erfüllen waren, als die Kriterien vergleichbarer Studien mit Ergebnissen niedrigerer Prävalenzen. Häufig jedoch haben die oben genannten Studien nur Symptome abgefragt, während bei dieser Studie zudem verschiedene physische Testverfahren eingesetzt wurden, welche in Kombination eine vergleichsweise höhere Verlässlichkeit aufweisen.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass sich für diese prospektive Studie bevorzugt Patienten mit Trockenen Augen zur Verfügung gestellt haben, da sie möglicherweise bereits vor Beginn der Studie Beschwerden bemerkten und somit die Motivation an der Studie teilzunehmen entsprechend höher war.

4.4 Zusammenhang der Tränenfilmosmolarität mit der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und des Sjögren Syndroms

4.4.1 Disease Activity Score (DAS28)

4.4.1.1 Zusammenhang von DAS28 und Tränenfilmosmolarität nach Bestimmung von *Cut Off Values*

Nach der Messung der Tränenfilmosmolarität wurden *Cut-Off-Values* bei 316 und 312 mOsm/l festgelegt. Diese Werte dienen als Grenzwerte, um die Ergebnisse der Tränenfilmosmolarität in normale und erhöhte Werte einzuteilen.

Bei Festlegung des *Cut Off Value* bei 316 mOsm/l zeigten in der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität 19,4% der Patienten eine erhöhte Tränenfilmosmolarität, in der Gruppe

der RA-Patienten mit einer mittleren Krankheitsaktivität waren es 23,5%. In der Gruppe der RA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zeigte sich bei zwei von drei Patienten eine Tränenfilmosmolarität über 316 mOsm/l. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant.

Bei einem *Cut Off Value* von 312 mOsm/l fand sich eine vergleichbare Tendenz, das Ergebnis erwies sich mit $p=0,078$ jedoch als nicht signifikant.

Es wird ersichtlich, dass systemische autoimmune Entzündungsprozesse der RA sich nicht nur artikulär, sondern auch an der Augenoberfläche in Form einer Sicca Symptomatik manifestieren und dass die Ausprägung dieser Symptomatik positiv mit der Krankheitsaktivität der RA an den Gelenken korreliert.

Zu dem gleichen Ergebnis kam eine aktuelle Studie von Türkyilmaz aus dem Jahr 2013.

In dieser Studie stellten sich signifikante positive Korrelationen zwischen dem DAS28-Wert und der Tränenfilmmolarität sowie signifikante negative Korrelationen zwischen dem DAS28-Wert und TBUT- sowie Schirmer-Test dar. Auch die Arbeit von Türkyilmaz basiert auf der Messung mit dem Tear Lab™ System sowie der Einteilung des DAS28-Wertes in drei Schweregrade. Von Vorteil ist, dass die Probanden dieser Studie neu-diagnostiziert und somit medikamentös unbehandelt an der Studie teilnahmen. Einen Einfluss von z.B. systemisch verabreichten Glucokortikoiden kann hierdurch weitestgehend ausgeschlossen werden. Nachteilig ist die vergleichsweise geringere Probandenzahl ($n=64$) [72].

Anhand der Höhe der Tränenfilmosmolarität wurden 71,8% der Probanden als DED-Patienten diagnostiziert. [72]. Dieser Anteil erscheint im Vergleich zu anderen Studien sehr hoch (siehe dazu auch Kapitel 4.3.1).

Zum gegenteiligen Ergebnis kam die bereits in Kapitel 4.3.1 zitierte japanische Studie von Fujita „Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity“ in welcher der Autor zu der Schlussfolgerung kam, dass die Krankheitsaktivität der RA und des Trockenen Auges stets getrennt voneinander betrachtet sollten, da diese zwei voneinander unabhängige Faktoren darstellen [70]. Aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsmethoden ist die Studie jedoch mit dieser Arbeit sowie der zuvor zitierten

Studie von Türkyilmaz nur bedingt vergleichbar. Fujita nutzte vorrangig die konservativen Verfahren (Schirmer-Test, TBUT, Bengalrosa-Färbung und Fluoreszein-Färbung der Augenoberfläche).

4.4.2 C-reaktives Protein und Rheumafaktor

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem CRP-Wert und der Tränenfilmosmolarität oder dem Rheumafaktor und der Tränenfilmosmolarität nachgewiesen werden. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der Osmolarität besteht.

4.4.3 Vergleich von DAS28, CRP und RF

Kombinierte Verfahren, wie der DAS28-Wert zeigten höhere Korrelationen mit der Krankheitsaktivität der RA wie Einzelparameter wie zum Beispiel der CRP-Wert [73]. Dies könnte erklären, warum sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DAS28-Wert und Tränenosmolarität, nicht aber zwischen CRP, RF und der Tränenfilmosmolarität nachweisen ließ. Ein Entzündungsmarker wie CRP ist im Vergleich unspezifisch. Der DAS28 Wert hingegen gibt unter Einbezug objektiver Parameter wie BSG oder Gelenkschwellungen auch das subjektive Empfinden des Patienten wieder.

5 Schlussfolgerungen

Am Ende der Diskussion sollen noch einmal die Fragestellungen dieser Arbeit aufgegriffen werden.

- 1. Gibt es signifikante Unterschiede in den Durchschnittswerten der Tränenfilmosmolarität zwischen den Kollektiven der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom sowie der Kontrollgruppe?*

Nein. Es konnte keine signifikante Differenz der Mittelwerte der Osmolaritäten zwischen den drei Studiengruppen nachgewiesen werden. Dadurch bleibt weiterhin fraglich, ob die Messung der Tränenfilmosmolarität als Einzelmarker zur Diagnostik eines Sjögren-Syndroms hinzugezogen werden kann.

- 2. Unterscheiden sich die Gruppen signifikant in der Inzidenz des Trockenen Auges?*

Ja und nein. Es waren signifikante Differenzen in den Inzidenzen des Trockenen Auges zwischen der Sjögren-Gruppe und der Kontrollgruppe sowie der Sjögren-Gruppe und der RA-Gruppe nachweisbar.

Ein signifikanter Unterschied zwischen RA-Gruppe und Kontrollgruppe war nicht nachweisbar.

Eine Sicca-Symptomatik am Auge dient als Diagnosekriterium bei Sjögren Syndrom. Für die Diagnosestellung der RA kann eine Sicca-Symptomatik nicht sicher hinzugezogen werden.

- 3. Korreliert die Höhe der Tränenfilmosmolarität signifikant mit einem Gesamtschweregrad, welcher sich aus den konventionellen Verfahren berechnet?*

Ja. Die Messung der Tränenfilmosmolarität zeigte in allen drei Studiengruppen nicht nur eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtschweregrad, sie zeigte auch die höchste Korrelation im Vergleich mit den anderen Testverfahren. Dieser Zusammenhang besteht

auch dann noch, wenn die Osmolarität selbst aus der Berechnung des Gesamtschweregrades ausgeschlossen wird.

Die Messung der Tränenfilmosmolarität ist somit ein guter Marker, um den Gesamtschweregrad des Trockenen Auges widerzugeben. Es empfiehlt sich jedoch weiterhin eine Kombination mit den konventionellen Verfahren zur Diagnostik des Trockenen Auges. Hierbei eignet sich besonders die Darstellung der Augenoberflächenstruktur mittels Färbung.

4. Existiert ein nachweisbar signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis und der Höhe der Tränenfilmosmolarität?

Ja. Die Krankheitsaktivität der RA, beurteilt mit Hilfe des DAS28-Wertes, korreliert positiv mit der Höhe der Tränenfilmosmolarität. Es wurde ersichtlich, dass systemische autoimmune Entzündungsprozesse der RA sich nicht nur artikulär, sondern auch an der Augenoberfläche in Form einer Sicca Symptomatik mit erhöhter Tränenfilmosmolarität manifestieren.

6 Zusammenfassung

Die Messung der Tränenfilmosmolarität gilt seit Beginn der 80er Jahre als Goldstandart in der Diagnostik des Trockenen Auges. Bisher war die Messung der Tränenfilmosmolarität ein sehr aufwändiger Prozess, welcher in Labors mittels Gefrierpunkt-, Dampfdruck- oder Siedepunkt-Analyse erfolgte. Mit dem Erscheinen des *Tear Lab*™ Osmometers bot sich die Möglichkeit, diese Messungen direkt am Patienten und im Vergleich mit den bisherigen Methoden schnell und unkompliziert vorzunehmen.

In dieser prospektiven Studie wurden sowohl diese neue Messmethode der Tränenfilmosmolarität, als auch die seit vielen Jahren in der Ophthalmologie praktizierten konservativen Untersuchungen (Schirmer Test, TBUT, OSDI Fragebogen, Beurteilung von Kornea und Konjunktiva) verwendet, um Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren Syndrom auf Trockene Augen zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen.

Dabei zeigten sich zunächst große Unterschiede in den Anteilen der Probanden mit Trockenen Augen (Sjögren-Gruppe 81,0%; RA-Gruppe 34,5%; Kontrollgruppe 31,4% Anteil Personen mit Trockenen Augen). Zwischen der Gruppe der Sjögren-Patienten und den anderen beiden Gruppen war somit eine signifikante Differenz nachweisbar. Die RA-Gruppe und die Kontrollgruppe zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Auch in den Ergebnissen der konservativen Testverfahren zeigten sich signifikante Differenzen zwischen der Sjögren-Gruppe und den anderen beiden Studiengruppen, jedoch nicht zwischen der RA- und der Kontrollgruppe.

Die Mittelwerte der Tränenfilmosmolaritäten der drei Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Sjögren-Gruppe 310,9 mOsm/L; RA-Gruppe 307,6 mOsm/L; Kontrollgruppe 309,8 mOsm/L).

Die Messung der Tränenfilmosmolarität zeigte in allen drei Studiengruppen nicht nur eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtschweregrad, sie zeigte auch die höchste

Korrelation im Vergleich mit den anderen Testverfahren. Dieser Zusammenhang besteht auch dann noch, wenn die Osmolarität selbst aus der Berechnung des Gesamtschweregrades ausgeschlossen wird.

Die Messung der Tränenfilmosmolarität ist somit ein guter Marker, um den Gesamtschweregrad des Trockenen Auges widerzugeben. Es empfiehlt sich jedoch weiterhin eine Kombination mit den konventionellen Verfahren zur Diagnostik des Trockenen Auges. Hierbei eignet sich besonders die Darstellung der Augenoberflächenstruktur mittels Färbung.

Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem DAS28-Wert, d.h. der Krankheitsaktivität der RA und der Tränenfilmosmolarität nachgewiesen werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass systemische autoimmune Entzündungsprozesse der RA sich nicht nur artikulär, sondern auch an der Augenoberfläche in Form einer Sicca Symptomatik manifestieren und dass die Ausprägung dieser Symptomatik positiv mit der Krankheitsaktivität der RA an den Gelenken korreliert.

Ein Zusammenhang zwischen der Tränenfilmosmolarität und dem Rheumafaktor oder dem Entzündungsmarker CRP war jedoch nicht nachweisbar.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Matthias Sachsenweger, *Augenheilkunde, Duale Reihe.*: Georg Thieme Verlag, 2003.
- [2] Beuerman RW, Fox RI, et al. Stern ME, "The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and the lacrimal glands," *Cornea*, no. 17:584-9, 1998.
- [3] Herbert Lippert, *Lehrbuch Anatomie.*: Urban und Fischer Verlag, 2003.
- [4] Baum J Jordan A, "Basic tear flow. Does it exist?," *Ophthalmology*, no. 87:920, 1980.
- [5] Heigle T, Pflugfelder SC Gupta A, "Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production," *Cornea*, no. 16:645-8, 1997.
- [6] MA Lemp, "Report of the National Eye Institute Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye," *The CLAO Journal*, no. 21:221-32, 1995.
- [7] Special Issue, "2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS)," *The Ocular Surface*, no. 5(2):75-92, 2007.
- [8] Odawara M, Nakajima T, et al. Nakamori K, "Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions," *Am J Ophthalmol.*, no. 124:24-30, 1997.
- [9] Luague S Mangubat L, "Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among filipinos," *Philipp J Surg Surg Spec* , no. 21:304-6, 1966.
- [10] Meyer DR Stoller SH, "Quantitating the change in upper lid position during downgaze," *Ophthalmology*, no. 101:1604-7, 1994.
- [11] Sheng C, Chan C, et al. Cho P, "Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze," *Curr Eye Res*, no. 20: 64-70, 2000.
- [12] DA Sullivan, "Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuermann RW, Stern ME (eds.)," New York, 2004.
- [13] Lane JA, Zimmerman MB Mathers WD, "Tear film changes associated with normal aging," *Cornea*, no. 15: 229-34, 1996.
- [14] Farrell JC Patel S, "Age-related changes in precorneal tear film stability," *Optom Vis Sci*, no. 66:175-8, 1989.

- [15] Evans JE, Dana MR, Sullivan DA Sullivan BD, "Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions," *Arch* , no. 124: 286-92, 2006.
- [16] Stefaniotou M, Papageorgiou J, et al. Paschides CA, "Ocular surface and environmental changes," *Acta Ophthalmol Scand* , no. 876:74-7, 1998.
- [17] Nakamori K Tsubota K, "Dry eyes and video display terminals," *N Engl J Med*, no. 328:584, 1993.
- [18] Allan D, Murray SB, Lee WR Damato BE, "Senile atrophy of the human lacrimal gland: The contribution of chronic inflammatory disease," *Br J Ophthalmol*, no. 68:674-80, 1984.
- [19] Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R Obata H, "Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging," *Ophthalmology*, no. 102:678-86, 1995.
- [20] Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC Battat L, "Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface," *Ophthalmology*, no. 108:1230-5, 2001.
- [21] Klein R, Klein BE Moss SE, "Incidence of dry eye in an older population," *Arch Ophthalmol* , no. 122: 369-73, 2004.
- [22] Bron AJ Foulks G, "A clinical description of meibomian gland dysfunction," *The Ocular Surface*, 2003.
- [23] Tiffany JM Bron AJ, "The contribution of Meibomian disease to dry eye," *Cornea*, no. 2:149-64, 2004.
- [24] Seitz M Villiger PM, *Rheumatologie in Kürze - Klinisches Basiswissen für die Praxis.*: Georg Thieme Verlag, 2005.
- [25] G Westhoff and A Zink, "Epidemiologie des primären Sjögren Syndroms," *Zeitschrift für Rheumatologie*, Februar 2010.
- [26] Johannes-Martin Hahn, *Checkliste Innere Medizin.*: Georg Thieme Verlag, 2010.
- [27] Monroy D, Ji Z, et al. Jones DT, "Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 35:3493-504, 1994.
- [28] D Zoukhri, "Effect of inflammation on lacrimal gland function," *Exp Eye Res*, no. 82:885-98, 2006.

- [29] Tobin A, Smith P, Gordon T Dawson L, "Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going?," *Arthritis Rheum*, no. 52:2984-95, 2005.
- [30] Stanbury J, Venn N, et al Dawson LJ, "Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells," *Arthritis Rheum*, no. 54:1165-73, 2006.
- [31] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, *Qualitätssicherung in der Rheumatologie.*: Springer, 2007.
- [32] et al. Kroot, *Arthritis Rheum.* , no. 43, pp. 1831-1835, 2000.
- [33] Bernd Engels, Carsten Schmuck, and Tanja Schirmeister, *Chemie für Mediziner*, Pearson, Ed., 2008.
- [34] G Von Bahr, "Könnte der Flüssigkeitsabgang durch die Cornea von physiologischer Bedeutung sein?," *Acta Ophthalmol*, no. 19, pp. 125-134, 1941.
- [35] J Balik, "The lacrimal fluid in keratoconjunctivitis sicca; a quantitative and qualitative investigation," *Am J Ophthalmol*, no. 35, pp. 1773-1782, 1952.
- [36] Stuchell RN, Mandel ID Farris RL, "Basal and reflex human tear analysis," *Ophthalmology*, no. 88:852-7, 1981.
- [37] Farris RL, Santamaria J 2nd Gilbard JP, "Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca," *Arch Ophthalmol*, no. 96, pp. 677-81, 1978.
- [38] Lane JA, Sutphin JE, Zimmermann MB Mathers WD, "Model for ocular tear film function," *Cornea*, no. 15, pp. 110-9, 1996.
- [39] Tomlinson A Craig JP, "Tear physiology in rheumatoid arthritis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995.
- [40] Alan Tomlinson and Santosh Khanal, "Assesment of Tear Film Dynamics: Quantification Approach," *The Ocular Surface*, vol. 3, no. 2, pp. 81-93, April 2005.
- [41] Chen Z, Song XJ, et al. Li DQ, "Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells," *Invest* , no. 45:4302-11, 2004.
- [42] Corrales RM, Villarreal AL, et al. De Paiva CS, "Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye," *Exp Eye Res*, no. 83:526-35, 2006.

- [43] Song XJ, Farley W, et al. Yeh S, "Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 44:124-9, 2003.
- [44] Acosta MC, Wassfi MA, et al. Benitez-Del-Castillo JM, "Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 48:173-81, 2007.
- [45] RL Farris, "Tear osmolarity - a new goldstandard?," *Adv Exp Med Biol*, no. 350:495-503, 1994.
- [46] Khanal S, Ramaesh K, et al. Tomlinson A, "Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 47:4309-15, 2006.
- [47] S Khanal, *Diagnosis and Management of Dry Eye*, 2006.
- [48] C Jacobi, A Jacobi, FE Kruse, and C Cursiefen, "Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology," *Cornea*, no. 30, pp. 1289-92, 2011.
- [49] B Sullivan, "4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film and Ocular Surface and Dry Eye Syndromes," 2004.
- [50] J Kuipers, H Zeidler, and L Köhler, *Medal Rheumatologie - Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen.:* wiskom, 2006.
- [51] R. Husic and J. Hermann, "Krankheitsaktivität der Polyarthritiden Instrumente zur Beurteilung der Erkrankung helfen bei Therapieentscheidungen," *rheuma plus*, März 2010.
- [52] OP van Bijsterveld, "Diagnostic tests in the sicca syndrome," *ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY*, no. 82:10-14, Juli 1969.
- [53] Murphy PJ Johnson ME, "The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements," *Cornea*, no. 24:811-7, 2005.
- [54] J Thimons, "Managing Concomitant Glaucoma and Ocular Surface Disease," *Optometric Management*, Dezember 2008, Copyright 2008 by PentaVision LLC. Bildzitat mit Genehmigung / Reprinted with permission.
- [55] GN Foulks and AJ Bron, "Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification and grading," *Ocul Surf*, vol. 1, pp. 107-126, 2003.

- [56] Christianson D, Jacobson G et. al. Schiffman R, "Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index," *ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY*, no. 118:615-21, 2000.
- [57] Benjamin WJ, Hill RM White KM, "Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy," *Acta Ophthalmol (Copenh)*, no. Aug; 71(4):524-9, 1993.
- [58] Gary N Foulks, Michael A Lemp, Michael Berg, Rahul Bhola, and Benjamin Sullivan, "TEARLAB OSMOLARITY AS A BIOMARKER FOR DISEASE SEVERITY IN MILD TO MODERATE DRY EYE DISEASE.," Bildzitat mit Genehmigung / Reprinted with Permission from Tear Lab Corp.
- [59] BD Sullivan et al., "An objective approach to dry eye disease severity," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 51, pp. 6125-30, 2010.
- [60] Anthony Bell and Terrence Sejnowski, "An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution," *Neural Computation*, pp. 1129-1159, 1995.
- [61] E Szalai, "Evaluation of tear osmolality in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with TearLab system," *Cornea*, no. 31, pp. 867-71, 2012.
- [62] E Messmer, M Bulgen, and A Kampik, "Hyperosmolality of the Tear Film in Dry Eye Syndrome," *Dev Ophthalmol*, no. 45, pp. 129-138, 2010.
- [63] CA Utine, M Bicakcigil, S Yavuz, and F Ciftci, "Tear osmolality measurements in dry eye related to primary Sjögren's Syndrome," *Curr Eye Res*, 2011.
- [64] M Suzuki et al., "Tear osmolality as a biomarker for dry eye disease severity," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, no. 51, pp. 4557-61, 2010.
- [65] V Lilleby and JT Gran, "Systemic rheumatoid arthritis," *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1997.
- [66] MA Cimmino, C Salvarani, and P Maccioni, "Extra-articular manifestations in Italian patients with rheumatoid arthritis," *Rheumatol Int*, 2000.
- [67] Gordana Zlatanovic et al., "Ocular manifestations of rheumatoid arthritis - different forms and frequency," *Bosnian Journal of basic medical sciences*, 2010.
- [68] Foster CS Harper SL, "The ocular manifestations of rheumatoid disease," *IntOphthalmolClin*, no. 38, pp. 1-19, 1998.
- [69] Tanzer DJ, Smith RE Fuerst DJ, "Rheumatoid Diseases," *IntOphthalmolClin*, no. 38, pp. 47-80, 1998.

- [70] M Fujita et al., "Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity," *Am J Ophthalmol*, 2005.
- [71] Subcommittee des International Dry Eye Workshop, "Epidemiologie des Trockenen Auges," *The Ocular Surface*, 2007.
- [72] K Türkyilmaz et al., "Investigation of tear osmolarity in early rheumatoid arthritis: relation to disease activity," *Can J Ophthalmol*, 2013.
- [73] DM van der Heijde, MA van't Hof, and PL van Riel, "Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in Rheumatoid Arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 51, pp. 177-181, 1992.
- [74] Doyle JJ, Stern L, et al. Behrens A, "Dysfunctional Tear Syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations," *Cornea*, no. 25:90-7, 2006.
- [75] TearLab Corporation, "OTO protocol TP00007 TearLab Core Validation Study CVS ," in *A Prospective Study to Establish Normative Values, Demographic Variations, Referent Diagnostic Values and Disease Severity Correlations for Dry Eye Disease and TearLab Osmometry.*, 2009.

A Anhang OSDI-Fragebogen

Patient: _____ Geburtsdatum: _____ Untersuchungsdatum: _____

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])²

Bitte beantworten Sie die 12 folgenden Fragen, und kreisen Sie die Antwort in dem jeweiligen Kästchen ein, welche am ehesten auf die Frage zutrifft. Bitte kreuzen Sie „N/A“ an, wenn Sie die betreffende Tätigkeit in den letzten Wochen nie ausgeführt haben oder den beschriebenen Bedingungen nie ausgesetzt waren.

Sind bei Ihnen folgende Symptome während <u>der letzten Woche</u> aufgetreten?	Immer	Meistens	Die Hälfte der Zeit	Manchmal	Nie
1. Lichtempfindliche Augen?	4	3	2	1	0
2. Augenreiben durch Augengrieß?	4	3	2	1	0
3. Schmerzhaft oder wund Augen?	4	3	2	1	0
4. Verschwommene Sicht?	4	3	2	1	0
5. Mangelhafte/schwache Sicht?	4	3	2	1	0

Haben Sie die Augenprobleme bei der Durchführung der folgenden Aktivitäten, <u>während der letzten Woche</u>, eingeschränkt?	Immer	Meistens	Die Hälfte der Zeit	Manchmal	Nie	N/A
6. Beim Lesen?	4	3	2	1	0	N/A
7. Beim Fahren während der Nacht?	4	3	2	1	0	N/A
8. Beim Arbeiten am Computer oder am Bank- bzw. Geldautomaten?	4	3	2	1	0	N/A
9. Beim Fernsehen schauen?	4	3	2	1	0	N/A

Hatten Sie, <u>während der letzten Woche</u>, in den folgenden Situationen ein unangenehmes Gefühl in den Augen?	Immer	Meistens	Die Hälfte der Zeit	Manchmal	Nie	N/A
10. Bei windigen Umständen?	4	3	2	1	0	N/A
11. An Orten oder Gebieten mit geringer Luftfeuchtigkeit?	4	3	2	1	0	N/A
12. An Orten die klimatisiert sind?	4	3	2	1	0	N/A

B Anhang Tabellen

- **Tabelle zu Kontrollgruppe (Probanden K1 bis K51)**
- **Tabelle zu Rheumagruppe (Probanden R1 bis R118)**

Erläuterung:

- Geschlecht: 0=weiblich; 1=männlich
- Rheumatische Erkrankung: 1=RA; 2=Sjögren Syndrom

Nr.	Datum	Alter	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
				OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
K1	23.03.09	45	1	1	0,9	304	300	11	5	15	21
K2	25.03.09	23	0	0,8	0,9	307	320	5	9	11	8
K3	25.03.09	23	0	1	1	334	321	9	21	24	23
K4	25.03.09	22	0	1,25	1	337	327	30	30	20	20
K5	01.04.09	25	1	1	1,25	309	336	19	25	2	8
K6	03.04.09	36	1	1	1	309	303	28	23	10	20
K7	11.08.09	27	0	1	0,33	308	298	30	30	6	7
K8	11.08.09	55	0	0,66	0,66	297	300	5	5	6	8
K9	11.08.09	51	0	0,66	0,66	326	346	27	30	6	5
K10	11.08.09	68	0	0,66	0,66	292	295	10	5	6	4
K11	11.08.09	48	1	0,5	1	290	304	27	30	9	6
K12	11.08.09	34	1	1	1	282	287	28	11	17	17
K13	11.08.09	47	0	1	1	300	303	16	23	3	5
K14	11.08.09	52	1	0,5	0,66	303	303	19	30	20	20
K15	11.08.09	59	1	0,66	0,5	305	301	7	10	11	10
K16	12.08.09	70	0	0,5	0,5	326	310	30	29	7	3
K17	12.08.09	70	0	0,33	0,33	303	305	30	15	20	8
K18	12.08.09		0	1	1	298	296	30	30	29	4
K19	12.08.09	57	0			290	337	30	29	7	10
K20	12.08.09	55	0	0,66	0,33	299	306	0	5	5	8
K21	12.08.09	42	0	1	1	289	297	30	30	18	25
K22	12.08.09	28	0	1	1	285	307	30	30	19	22
K23	12.08.09	36	0	1	1	314	281	20	15	7	7
K24	12.08.09	43	1	0,66	0,66	294	290	30	25	4	4
K25	13.08.09	52	0	0,66	0,66	332	347	11	10	3	3
K26	13.08.09	48	0	0,66	1	305	292	20	17	8	7

Nr.	Datum	Alter	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
				OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
K27	13.08.09	75	0	0,14	0,25	294	307	25	5	3	4
K28	13.08.09	58	0	0,66	0,5	309	294	28	25	3	3
K29	13.08.09	53	0	0,66	0,33	300	318	15	7	3	5
K30	13.08.09	69	1	0,14	0,14	281	290	2	5	7	8
K31	13.08.09	29	0	0,5	0,33	326	290	0	1	11	8
K32	13.08.09	51	0	0,5	0,5	303	314	30	20	20	20
K33	13.08.09	44	0	0,5	0,5	284	284	5	5	6	4
K34	14.08.09	54	0	1	1	280	299	1	2	4	4
K35	14.08.09	38	0	0,66	1	278	285	30	28	12	10
K36	14.08.09	23	0	1	1	280	285	30	30	15	12
K37	26.02.09	72	0	1	1	320	327	10	9	3	4
K38	27.02.09	32	0	1,25	1,25	289	291	30	19	5	10
K39	27.02.09	22	1	1	1			4	3	2	4
K40	06.03.09	22	0	1	1	300	302	10	35	9	10
K41	06.03.09	26	1	1	0,8	301	301	22	35	19	18
K42	06.03.09	23	0	0,8	0,8	327	317	8	7	4	4
K43	06.03.09	27	1	1,25	1,25	304	303	20	12	14	9
K44	06.03.09	26	1	1,25	1	298	293	20	10	6	5
K45	09.03.09	79	0	1	0,63	308	308	4	0	5	6
K46	18.03.09	79	0	1	0,8	316	329	4	3	2	2
K47	18.03.09	27	1	1	1	295	295	7	3	13	8
K48	24.03.09	28	1	1,25	1	309	307	4	2	3	3
K49	25.06.09	48	1	1,25	1,25	305	320	3	3	9	6
K50	09.07.09	58	1	1	1	344	314	14	20	13	8
K51	20.07.09	54	1	1	1,25	290	295	4	3	15	14

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissammingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
K1	0	0	0	0	0	3	3	4	2	1	0,5
K2	2	0	0	0	0	3	3	4	0	1	0
K3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0,25	0
K4	11	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
K5	7	0	0	0	0	5	2	3	3	0,5	0,5
K6	3	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0,25
K7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K9	9	0	0	0	0	6	6	6	12	1	1
K10	17	0	0	0	0	5	5	4	12	1	1
K11	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K13	3	0	0	0	0	4	4	6	4	1	0,5
K14	9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
K15	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
K16	18	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
K17	7	0	0	0	0	3	3	0	2	0	0,5
K18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K19	9	0	0	0	0	0	0	0	6	0	1
K20	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0,5
K21	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K22	4	0	0	0	0	2	2	2	2	0,5	0,5
K23	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K24	3	0	0	0	0	5	5	2	2	0,5	0,5
K25	13	0	0	0	0	4	4	0	1	0	0,25

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissammingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
K26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K27	0	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0
K28	10	0	0	0	0	0	3	4	6	1	1
K29	15	1	1	0,2	0,2	0	0	8	4	1,5	1
K30	16	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2
K31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K32	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K33	15	0	2	0	1,2	0	0	0	0	0	0
K34	3	0	0	0	0	1	1	4	0	0,5	0
K35	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K36	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K37	13	2	5	1	1	4	4	5	7	1,25	1,25
K38	13	0	0	0	0	4	4	0	1	0	0,25
K39	30	15	10	1,8	1,4	8	9	12	12	3	3
K40	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
K41	2	0	0	0	0	0	0	4	4	1,5	1,25
K42	2	1	2	0,4	0,8	0	0	4	2	0,5	0,5
K43	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K44	3	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0,5
K45	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0,5	0
K46	28	7	7	1	1	10	10	6	6	1,25	1,25
K47	4	8	8	0,8	1	5	5	2	0	0,5	0
K48	3	4	6	0,6	1	4	4	4	4	0,5	0,5
K49	7	2	2	0,4	0,4	1	1	2	2	0,5	0,5
K50	2	4	4	0,4	0,4	6	4	8	4	1	1

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissammingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
K51	0	1	1	0,2	0,2	5	5	0	2	0	0,5

Rheumagruppe:

Nr.	Datum	Alter	Rheumat. Erkrankung	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
					OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
R1	26.03.09	58	1	0	1	1	324	332	13	14	20	20
R2	26.03.09	53	1	0	1	1	331	328	4	22	10	9
R3	02.04.09	60	1	0	1	1	327	307			10	3
R5	02.04.09	45	2	0	0,66	0,5	309	305	30	30	3	7
R6	03.04.09	59	1	0	0,5	0,5	317	315	14	15	7	20
R7	03.04.09	46	1	1	1	1	319	326	12	6	7	5
R8	03.04.09	77	1	1	0,33	0,66	306	302	6	7	6	4
R9	06.04.09	35	1	0	1	1	300	326	30	22	7	9
R10	06.04.09	53	1	0	0,33	0,33	327	326	7	5	7	7
R11	06.04.09	46	1	0	1	1	316	310	20	11	9	9
R12	07.04.09	72	1	1	1	0,66	326	313	30	30	4	6
R13	07.04.09	70	1	0	1	0,5	301	311	20	14	20	10
R14	09.04.09	76	1	0	0,5	0,5	315	317	9	10	11	7
R15	09.04.09	41	2	0	0,5	0,66	341	340	4	0	3	3

Nr.	Datum	Alter	Rheumat. Erkrankung	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
					OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
R16	14.04.09	40	1	0	0,66	0,66	305	318	5	5	7	3
R17	14.04.09	41	2	0	1	1	310	316	7	8	7	4
R18	16.04.09	35	1	0	0,66	1	289	281	15	5	11	5
R19	16.04.09	45	1	1	1	0,66	289	289	5	9	8	11
R20	16.04.09	68	2	0	0,5	0,5	281	284	5	7	3	4
R21	16.04.09	69	1	0	1	0,66	290	303	9	8	10	9
R22	17.04.09	42	1	1	1	0,25	309	280	15	30	12	10
R23	17.04.09	43	1	0	0,33	0,66	292	283	5	4	6	5
R24	17.04.09	77	1	0	0,66	0,66	299	306	0	0	6	7
R25	20.04.09	55	1	0	0,5	0,66	306	307	2	0	14	8
R26	20.04.09	37	2	0	1	1	308	317	1	3	9	10
R27	21.04.09	46	1	0	1	1	311	308	10	4	6	7
R28	21.04.09	51	1	0	0,66	0,66	305	315	1	1	0	0
R29	23.04.09	41	1	1	0,66	0,33	298	284	9	11	9	5
R30	23.04.09	54	1	0	0,33	0,66	299	308	30	30	12	12
R31	23.04.09	39	1	0	0,66	0,66	309	293	10	7	21	10
R32	23.04.09	71	1	0	0,25	0,33	316	308	4	2	5	6
R33	23.04.09	44	1	0	0,66	0,66	286	293	14	21	20	23
R34	24.04.09	43	1	0	0,5	0,66	295	332	13	3	10	10
R35	27.04.09	69	1	0	0,33	0,66	306	301	10	14	14	18
R36	27.04.09	69	1	1	1	0,5	315	314	25	20	14	15
R37	27.04.09	63	1	0	0,5	0	326	316	15	21	5	10
R38	27.04.09	65	1	0	0,5	0,5	301	305	25	9	8	6
R39	30.04.09	57	1	1	0,66	1	300	296	4	6	8	8
R40	30.04.09	54	1	1	1	1	315	319	30	30	10	17
R41	30.04.09	55	1	0	1	1	306	309	30	30	14	13

Nr.	Datum	Alter	Rheumat. Erkrankung	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
					OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
R42	30.04.09	45	1	0	0,5	1	309	307	18	18	10	10
R43	04.05.09	58	1	0	0,66	0,66	308	313	25	15	10	10
R44	04.05.09	44	1	0	0,5	0,66	300	309	30	30	6	7
R45	04.05.09	56	1	0	0,66	0,66	299	305	4	0	12	9
R46	04.05.09	56	2	0	0,5	0,66	302	318	10	30	10	30
R47	04.05.09	68	1	0	0,66	0,5	322	308	0	2	7	8
R48	04.05.09	55	1	0	0,66	0,66	326	311	10	5	4	9
R49	05.05.09	57	1	0	1	0,33	305	298	17	25	11	8
R50	07.05.09	69	1	0	0,25	0,66	293	291	30	19	11	10
R51	07.05.09	63	1	0	0,25	0,25	282	280	15	5	12	12
R52	11.05.09	55	1	0	0,66	0,66	285	295	5	6	11	5
R53	11.05.09	30	1	0	1	1	290	275	21	30	20	20
R54	11.05.09	46	1	0	0,5	0,66	286	275	30	30	7	7
R55	11.05.09	61	1	0	0,66	0,66	296	299	25	12	4	7
R56	11.05.09	60	1	0	0,66	0,66	292	288	25	30	9	7
R57	12.05.09	61	1	1	0,66	0,5	291	303	9	15	5	5
R58	14.05.09	54	1	1	0,33	0,14	291	301	1	5		
R59	14.05.09	68	1	0	0,66	0,1	294	291	5	9	6	5
R60	15.05.09	42	1	0	0,33	0,66	276	289	30	30	6	7
R61	15.05.09	67	1	0	0,66	0,66	287	296	9	16	4	4
R66	25.05.09	67	1	0	0,5	0,66	317	296	5	20	4	6
R69	26.05.09	57	1	0	1	0,66	295	285	20	10	6	10
R73	28.05.09	59	1	0	0,66	0,66	300	298	12	8	20	13
R74	28.05.09	56	1	0			295	292	30	30	7	8
R75	28.05.09	57	1	0	0,5	0	292	299	10	7	7	7
R76	28.05.09	65	1	0	0,66	0,5	292	287	15	5	4	4

Nr.	Datum	Alter	Rheumat. Erkrankung	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
					OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
R77	28.05.09	57	1	0	1	1	317	294	12	9	5	4
R78	29.05.09	69	1	1	0,5	0,33	291	301	30	30	8	7
R79	29.05.09	55	1	1	1	1	289	290	4	2	4	5
R80	02.06.09	66	1	0	0,33	0,66	311	328	6	6	5	5
R81	02.06.09	78	1	0	0,66	0,2	308	288	10	14	5	4
R82	02.06.09	57	2	0	1	1	287	349	2	0	1	1
R83	04.06.09	77	1	0	0,66	0,66	336	306	3	3	5	5
R84	04.06.09	60	1	1	1	1	278	277	30	30	15	13
R85	04.06.09	51	1	0	1	1	293	305	3	4	6	10
R86	04.06.09	56	1	0	0,66	0,66	288	275	30	25	6	4
R87	05.06.09	69	1	0	0,66	0,66	283	305	30	28	7	8
R88	05.06.09	58	1	0	0,5	0,33	308	310	2	4	3	3
R89	08.06.09	59	1	0	0,66	0,5	294	307	10	4	4	5
R90	08.06.09	53	1	0	0,66	0,5	292	301	30	30	5	4
R91	08.06.09	78	1	1	0,25	0,25	293	304	9	9	7	7
R92	09.06.09	49	1	1	1,25	1	287	287	3	2	10	9
R93	15.06.09	63	1	1	0,66	0,66	299	297	17	7	5	8
R94	15.06.09	68	1	0	0,66	0,66	320	287	3	4	5	4
R95	15.06.09	63	1	0	0,66	0,66	279	290	30	30	9	4
R96	16.06.09	42	1	0	1	1	294	282	5	0	7	9
R97	16.06.09	50	1	0	0,1	0,33	281	304	30	30	3	3
R98	16.06.09	58	1	0	0,66	0,66	290	311	3	0	6	4
R99	18.06.09	56	1	0	0,66	1	293	298	16	20	9	8
R100	18.06.09	58	1	0	0,66	0,5	333	289	0	0	1	1
R101	22.06.09	67	1	0	0,25	0,5	330	307			8	7
R102	22.06.09	78	1	0	0,33	0,66	302	316	25	20	7	4

Nr.	Datum	Alter	Rheumat. Erkrankung	Geschlecht	V.c.c.		Osmolarität		Schirmertest		TBUT	
					OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
R103	22.06.09	53	1	1	1	1	288	334	2	1	6	8
R104	23.06.09	51	1	0	1	0,5	327	311	2	2	5	5
R105	03.03.09	70	2	0	1	1	318	316	0	1	2	2
R106	24.03.09	54	2	0	0,4	0,32	291	307	12	13	6	7
R107	12.05.09	50	2	0	0,8	0,8	338	338	2	2	2	1
R108	06.08.09	50	2	0	1	1	334	333	2	3	2	2
R109	24.01.11	61	2	1			275	287	0	0	5	5
R110	24.01.11	56	2	0			303	286	0	1	6	11
R111	24.01.11	41	2	0			288	313	0	0	3	3
R112	24.01.11	64	2	0			298	274	7	7	7	7
R113	24.01.11	39	2	0			289	274	18	14	10	11
R114	24.01.11	60	2	0			290	276	0	0	7	10
R115	25.01.11	62	2	0			300	295	2	0	4	4
R116	25.01.11	60	2	0			292	313	5	12	4	2
R117	25.01.11	62	2	0			282	286	0	0	4	3
R118	25.01.11	64	2	0			303	319	5	5	10	10

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissammingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
R1	9	10	0	1	0	3	3	0	0	0	0
R2	18	0	0	0	0	4	4	2	0	0,25	0
R3	34	0	0	0	0	6	6	0	2	0	0,25
R5	25	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0
R6	1	2	2	0,2	0,2	9	9	0	0	0	0
R7	0	0	0	0	0	6	6	0	2	0	0,5
R8	15	4	2	0,8	0,2	6	6	0	0	0	0
R9	5	0	0	0	0	3	3	1	0	0,25	0
R10	0	0	1	0	0,2	2	3	0	0	0	0
R11	1	0	0	0	0	3	2	1	0	0,25	0
R12	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
R13	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R14	6	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0
R15	18	9	7	0,8	1,4	7	8	12	12	1,75	2
R16	7	5	1	1,2	0,2	0	0	0	0	0	0
R17	14	1	3	0,2	0,4	0	3	0	6	0	1
R18	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R19	4	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0,25
R20	12	1	0	0,2	0	3	2	1	1	0,25	0,25
R21	13	1	0	0,2	0	4	2	0	0	0	0
R22	14	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0
R23	19	0	0	0	0	4	4	2	2	0,5	0,5
R24	5	0	3	0	0,4	5	5	0	6	0	1
R25	5	0	0	0	0	1	0	2	2	0,5	0,5
R26	6	0	1	0	0,6	4	4	8	8	1	1

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissamingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
R27	8	0	0	0	0	3	4	6	8	0,5	1
R28	17	15	10	3	2,6	7	7	12	12	3	3
R29	25	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0,25
R30	0	0	0	0	0	4	4	0	3	0	0,75
R31	2	0	0	0	0	3	3	2	0	0,5	0
R32	2	1	1	0,2	0,6	5	5	6	4	0,5	1
R33	3	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R34	18	1	1	0,2	0,2	2	1	6	8	0,5	1
R35	12	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R36	11	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
R37	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R38	10	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0
R39	9	0	0	0	0	0	0	0	8	0	1
R40	14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0,25
R41	3	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
R42	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R43	10	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
R44	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R45	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R46	24	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R47	1	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R48	12	10	0	1	0	5	5	8	6	1	1
R49	4	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R50	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R51	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissamingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
R52	12	0	0	0	0	0	0	2	6	0,5	1
R53	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R54	13	0	0	0	0	5	5	4	0	0,5	0
R55	1	2	2	0,6	0,2	5	5	6	2	1	0,5
R56	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R57	15	0	0	0	0	2	3	8	4	1	1
R58	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R59	6	0	0	0	0	1	1	2	4	0,5	1
R60	6	0	0	0	0	5	4	2	2	0,5	0,5
R61	5	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R66	20	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R69	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R73	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R74	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R75	3	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R76	26	0	5	0	0,8	3	3	0	12	0	1
R77	2	0	0	0	0	3	3	2	0	0,5	0
R78	11	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
R79	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R80	6	0	0	0	0	2	2	8	8	1	1
R81	2	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0
R82	23	6	2	1,8	0,6	0	0	12	12	1	1
R83	15	1	0	0,4	0	5	5	0	0	0	0
R84	4	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R85	2	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissamingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
R86	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R87	3	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0
R88	0	0	4	0	1,2	0	0	12	10	1	1
R89	20	2	2	0,8	0,8	0	0	8	8	1	1
R90	24	0	0	0	0	2	2	4	4	1	1
R91	1	2	1	0,8	0,4	3	0	0	0	0	0
R92	4	0	0	0	0	3	3	4	4	1	1
R93	4	1	1	0,2	0,2	1	0	4	0	0,5	0
R94	2	2	0	0,6	0	1	1	0	0	0	0
R95	7	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R96	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0,5
R97	26	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
R98	9	0	0	0	0	2	1	0	2	0	0,5
R99	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R100	10	12	12	2	2	4	4	12	12	2	2
R101	1	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0
R102	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
R103	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R104	22	0	0	0	0	5	5	6	6	1	1
R105	14	10	10	1,8	1,8	5	5	8	8	3	3
R106	24	5	5	0,8	0,8	9	9	7	8	2	2
R107	11	10	10	2	2	8	8	10	10	3	3
R108	34	10	10	2,6	2,6	11	11	8	8	3	3
R109	11	0	3	0	0,6	3	2	4	6	1	1,5
R110	9	1	2	0,2	0,4	0	0	6	6	1,5	1,5

Nr.	OSDI	Fluoreszeinfärbung d. Kornea				Beurteilung Meibom		Lissamingrünfärbung d. Konjunktiva			
		Areal		Typ		OD	OS	Areal		Typ	
		OD	OS	OD	OS			OD	OS	OD	OS
R111	17	9	9	1,8	1,8	5	5	8	8	1	1
R112	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R113	17	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
R114	5	2	2	0,4	0,4	0	0	8	8	1	1
R115	22	8	8	1,6	1,6	0	0	12	12	1	1
R116	4	3	3	0,6	0,2	4	4	12	12	1	1
R117	7	1	1	0,6	0,2	1	1	4	4	1	1
R118	10	2	2	0,8	0,8	3	3	8	12	1	1

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.

Datum, Unterschrift

Franziska Wenzel