

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prävalenz des trockenen Auges und Charakteristiken des Tränenfilms –
Ergebnisse der Young Cohort der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Daniela Verena Semmler
aus Ludwigsburg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27.05.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung/ Ziel der Dissertation	9
2. Literaturdiskussion	10
2.1. Aufbau des Tränenfilms	10
2.2. Funktionen des Tränenfilms.....	12
2.3. Definition des trockenen Auges	13
2.4. Prävalenz des trockenen Auges	15
2.5. Klinische Relevanz des trockenen Auges	18
2.6. Diagnostik.....	19
2.6.1. Differentialdiagnosen.....	23
2.7. Ökonomische Bedeutung.....	23
2.8. Assoziierte Faktoren und Komorbiditäten.....	24
3. Material und Methoden.....	28
3.1. Gutenberg-Gesundheitsstudie	28
3.1.1. Ophthalmologische Ziele der GHS	28
3.2. Untersuchung und Kohorte	29
3.3. Tränenfilmaufrisszeit.....	29
3.4. Fotografie vorderer Augenabschnitt.....	32
3.4.1. Tränenmeniskus.....	32
3.4.2. Rötung	34
3.5. Schirmer-Test	35
3.6. Objektive Refraktion und Sehschärfe.....	36
3.7. Fragebogen	36
3.8. Weitere Parameter.....	37
3.9. Statistik.....	37
4. Ergebnisse	39
4.1. Nonresponder-Analyse	42
4.2. Parameter der Tränen und des trockenen Auges.....	44
4.2.1. OSDI-Score.....	44
4.2.2. Tränenfilmaufrisszeit	45
4.2.3. Schirmer-Test.....	46
4.2.4. Tränenmeniskus.....	47
4.2.5. Rötung	48
4.3. Stratifikation nach OSDI-Score	50

4.4.	Stratifikation nach Kontaktlinsen	53
4.5.	Stratifikation nach Bildschirmnutzung	54
4.6.	Stratifikation nach Einnahme von NSAID	56
4.7.	Stratifikation nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen	57
4.8.	Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge.....	59
5.	Diskussion.....	61
5.1.	Allgemein.....	61
5.2.	Nonresponder-Analyse	62
5.3.	Prävalenz.....	62
5.4.	OSDI-Score	63
5.5.	Tränenfilmaufriszeit.....	63
5.6.	Schirmer-Test	64
5.7.	Tränenmeniskus	64
5.8.	Rötung.....	65
5.9.	Stratifikation nach OSDI-Score	65
5.10.	Assoziierte Faktoren.....	65
5.10.1.	Bildschirmnutzung	65
5.10.2.	Kontaktlinsen	66
5.10.3.	NSAID	66
5.10.4.	Schilddrüsenhormone	66
5.11.	Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge	67
5.12.	Fazit	67
6.	Zusammenfassung.....	69
7.	Literaturverzeichnis	71
8.	Danksagung	79
9.	Tabellarischer Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis

Avg BUT	Durchschnittliche tear breakup time
CATI	computerassistiertes standardisiertes Telefoninterview
DED	Dry Eye Disease
DEQ	Dry Eye Questionnaire
EKG	Elektrokardiogramm
F-NITBUT	first non-invasive tear breakup time
FTBUT	Fluorescein tear breakup time
GCP	Gute klinische Praxis
GEP	Gute epidemiologische Praxis
GERD	Gastro-oesophageale Refluxkrankheit
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
GVHD	Graft-versus-host Erkrankung
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV1	humanes T-lymphotropes Virus 1
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IQR	Interquartilsabstand
LA	Linkes Auge
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
NIK BUT	Non Invasive Keratograph Break Up Time
NITBUT	Non-invasive tear break up time
NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika
OCT	optische Kohärenztomographie
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OTC	„over the counter“
PEK	Keratitis superficialis punctata
PRT	Phenol red thread test
RA	Rechtes Auge
SAP	statistischer Analyseplan
SEQ	sphärisches Äquivalent
SES	sozioökonomischer Status
TBUT	Tränenfilmaufrisszeit
TFOS DEWS	Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop
UK	United Kingdom
US	United States
VFQ-25	Visual Function 25
VR-QoL	visusbezogene Lebensqualität
WHS	Women's Health Study

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Seite 10: Dreischichtiges Modell des Tränenfilms. Erstellt nach (1-3, 4 Seite 124, 5-7, 8 Seite 70, 9 Seite 7)

Abbildung 2, Seite 11: Modell des Tränenfilms: Dacruon, erstellt nach (10, 12 Seite 81, 13 Seite 81)

Abbildung 3, Seite 12: Anteile des Tränenfilms bei geöffnetem Auge, erstellt nach (1)

Abbildung 4, Seite 30: Keratograph aus Perspektive des Patienten. Eigene Aufnahme.

Abbildung 5, Seite 30: Reflektion des Ringmusters auf der Kornea. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 6, Seite 31: farbcodierte Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit sowie Zeitpunkt des ersten und durchschnittlichen Aufrisses des Tränenfilms und Klassifikation der Tränenfilmaufrisszeit. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 7, Seite 32: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph. Messung des Tränenmeniskus zentral sowie nasal und temporal unterhalb des Limbus. Gute Bildqualität. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 8, Seite 33: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph: mäßige Bildqualität. Schätzung des lateralen Limbus. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 9, Seite 33: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph: Nicht messbar, da der Bildfokus nicht zentral auf der Pupille liegt. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 10, Seite 35: Automatische Berechnung der Rötung. Links: gute Qualität. Rechts: schlechte Qualität. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Abbildung 11, Seite 39: Altersverteilung aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 12, Seite 39: Altersverteilung männlicher Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=941).

Abbildung 13, Seite 40: Altersverteilung weiblicher Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1015).

Abbildung 14, Seite 40: Häufigkeitsverteilung SES aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 15, Seite 44: Häufigkeitsverteilung OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 16, Seite 45: Tränenfilmaufrisszeit rechtes Auge (RA) aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 17, Seite 45: Tränenfilmaufrisszeit linkes Auge (LA) aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 18, Seite 46: Schirmer-Test RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 19, Seite 46: Schirmer-Test LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 20, Seite 47: Tränenmeniskus mittig RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 21, Seite 47: Tränenmeniskus mittig LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 22, Seite 48: bulbäre Rötung RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 23, Seite 48: Bulbäre Rötung LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 24, Seite 51: Tränenfilmaufrisszeit stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 25, Seite 53: Kontaktlinsen stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Abbildung 26, Seite 60: Spearman-Korrelation des sphärischen Äquivalents, der Tränenfilmaufrisszeit, des Schirmer-Tests, des Rötungs-Grades und des Tränenmeniskus zwischen rechtem und linkem Auge. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Seite 41/42: Beschreibung des Studienkollektivs. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 2, Seite 43/44: Nonresponder-Analyse. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 3, Seite 49/50: Ophthalmologische Parameter der Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 4, Seite 52: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 5, Seite 54: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Kontaktlinsen. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 6, Seite 55/56: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Bildschirmnutzung. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 7, Seite 57: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach der Einnahme von NSAID. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Tabelle 8, Seite 58: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

1. Einleitung/ Ziel der Dissertation

Zur Epidemiologie des trockenen Auges in Deutschland liegen bisher kaum Daten vor. Vorhandene Daten und Schätzungen der Prävalenz variieren zudem sehr stark. Deshalb ist es nur sehr eingeschränkt möglich, daran die tatsächliche Prävalenz einzuschätzen. Dies wird außerdem dadurch erschwert, dass es viele unterschiedliche Definitionen des trockenen Auges gibt.

Mithilfe der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) an der Universitätsmedizin Mainz können epidemiologische Daten über die deutsche Bevölkerung gewonnen werden. Die kürzlich begonnene Young Cohort der GHS (Alter 25 bis 44 Jahre) analysiert hierbei Parameter des Tränenfilms und ergänzt die bisherige Kohortenstudie durch neu gezogene Probanden in diesem Alter. Sie stellt damit eine neu gezogene bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie dar.

Zu dem ophthalmologischen Untersuchungsprogramm gehören eine Messung der Tränenfilmaufrisszeit, eine Fotografie des vorderen Augenabschnitts, die Bestimmung der Höhe des Tränenmeniskus, eine Messung der Tränenproduktion mithilfe des Schirmer-Tests, die Bestimmung von Sehschärfe und Refraktion sowie ein Fragebogen zur Symptomatik des trockenen Auges. Mithilfe eines weiteren Fragebogens können Informationen bezüglich Medikamenteneinnahme, Bildschirmnutzung, Raucherstatus, Diabeteserkrankung und sozioökonomischen Status des Studienkollektivs gesammelt werden.

Das Ziel dieser Dissertation ist es, erstmalig epidemiologische Daten zur Prävalenz des trockenen Auges in dieser Altersklasse in Deutschland zu ermitteln sowie die Charakteristiken der verschiedenen Tränenfilmparameter in diesem Zusammenhang zu analysieren. Mithilfe der epidemiologischen Daten soll eine Einschätzung der klinischen und ökonomischen Relevanz des trockenen Auges ermöglicht werden.

Zudem sollen mit dem trockenen Auge potenziell assoziierte Faktoren wie Medikamenteneinnahme, Bildschirmnutzung und Kontaktlinsen-Tragen untersucht werden, die somit künftig in der Anamnese bei Verdacht auf trockene Augen von Bedeutung werden könnten und die Identifikation möglicher Risikogruppen nach sich ziehen könnten.

Durch die Ermittlung subjektiver Symptome anhand des Fragebogens und durch den Vergleich mit objektiven Untersuchungsergebnissen können Rückschlüsse auf deren Zusammenhang gezogen werden und künftig in der Diagnostik des trockenen Auges berücksichtigt werden.

2. Literaturdiskussion

2.1. Aufbau des Tränenfilms

Nach dem 1946 von Wolff entwickelten Modell des Tränenfilms sei dieser aus drei Schichten aufgebaut (1-3). Dies seien eine Muzinschicht, eine wässrige Schicht und eine Lipidschicht (1-3). Dabei liege die Muzinschicht direkt auf der Augenoberfläche, in der Mitte befinde sich die wässrige Schicht und darauf folge als äußerste Schicht die Lipidschicht (1-3) (siehe Abbildung 1).

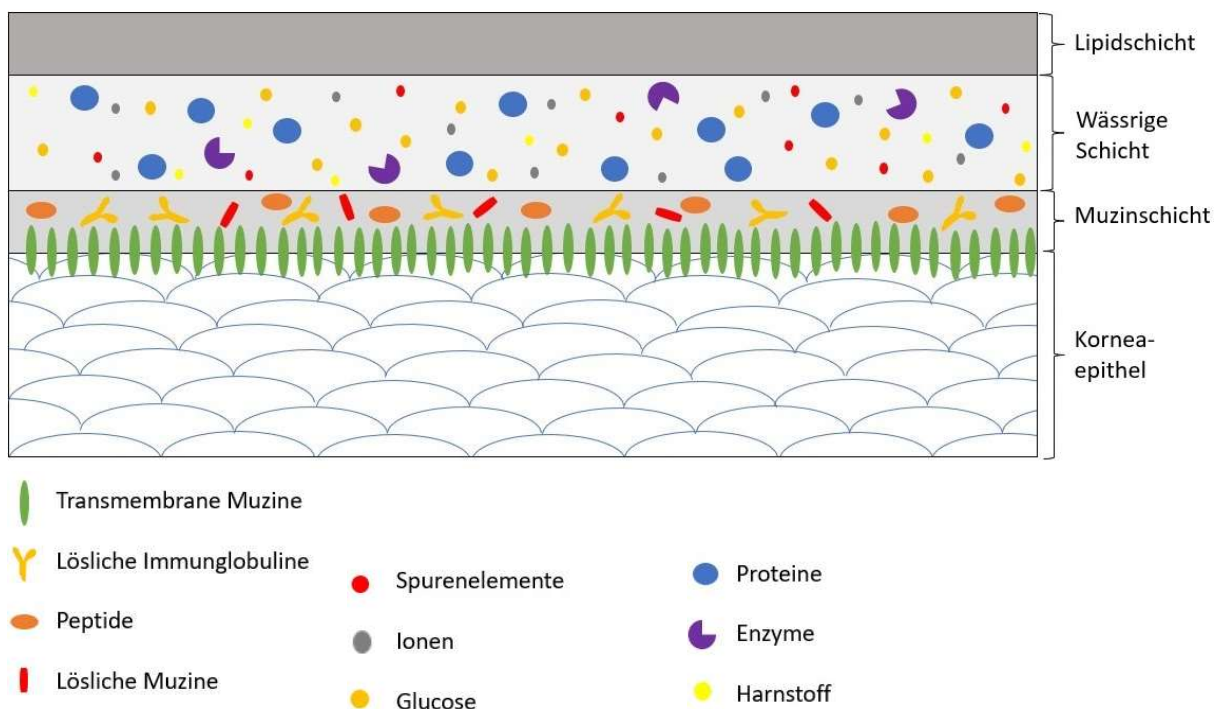


Abbildung 1: Dreischichtiges Modell des Tränenfilms. Erstellt nach (1-3, 4 Seite 124, 5-7, 8 Seite 70, 9 Seite 7)

Eine Alternative zum dreischichtigen Modell stellt das von Cher entworfene „Dacruon“ dar (10, 11) (siehe Abbildung 2). Dieser Neologismus solle die verschiedenen synonym verwendeten Begriffe wie zum Beispiel Tränen und Tränenfilm ersetzen (11). Mit diesem Begriff solle laut Cher die die Augenoberfläche konstant bedeckende Flüssigkeit in den Bereichen retropalpebral, interpalpebral und im Bereich der Menisken bezeichnet werden (10). In diesem Modell unterscheidet Cher einen wässrig-muzinösen Teil und abdichtende Lipide, die keine richtigen Schichten bilden würden, sondern vielmehr eine Einheit (10, 11). Nach Cher sei das Dacruon interpalpebral wesentlich dicker als retropalpebral, sodass retropalpebral eine Lücke zwischen dem Dacruon auf Lid und Auge entstehe (10). Ein weiterer Unterschied zwischen dem retro- und interpalpebralen Dacruon sei, dass es die abdichtende Schicht aus Lipiden nur interpalpebral und nicht retropalpebral gebe (10).

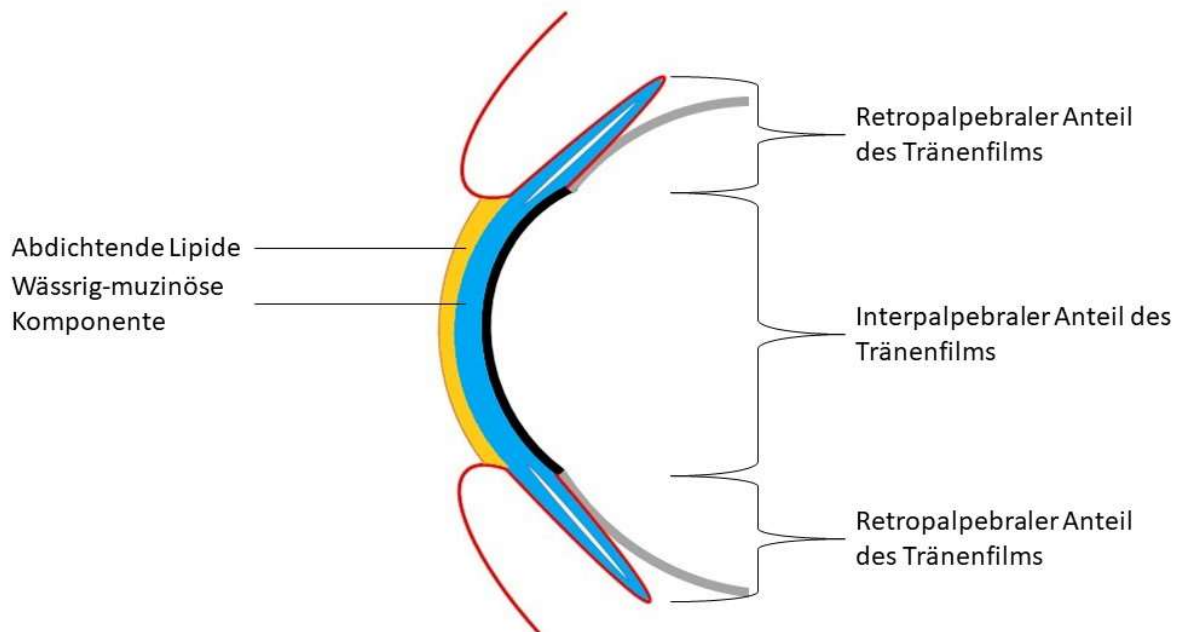


Abbildung 2: Modell des Tränenfilms: Dacruon, erstellt nach (10, 12 Seite 81, 13 Seite 81)

Das dreischichtige Modell von Wolff wird von Doane als eine vereinfachte Darstellung des realen Aufbaus des Tränenfilms angesehen (14). Dies begründet er damit, dass die Lipide zwar als dünne Schicht abgrenzbar seien, sonst aber die einzelnen Schichten und Bestandteile jedoch nicht klar voneinander abzugrenzen seien, da die Muzine sowohl in der wässrigen Phase als auch in einer Schicht auf dem Korneaepithel vorkommen würden (14). Daher wird von mehreren Autoren ein zweiphasiges /-schichtiges Modell vorgeschlagen, das aus einer Lipidphase /-schicht und einer wässrigen Phase/Schicht bestehe (1, 14).

Dieser wässrige Anteil wird auch als wässriges Gel bezeichnet (15). Die enthaltenen Muzine weisen laut Lemp Gradienten auf, wobei der Anteil Muzin von der Augenoberfläche bis hin zur Lipidschicht abnehme (15).

Bei den Muzinen können verschiedene Typen unterschieden werden. In der Tränenflüssigkeit können sowohl lösliche als auch membrangebundene Muzine nachgewiesen werden (5). Mehrere Autoren beschreiben, dass transmembrane Muzine in den Tränenfilm hineinragen würden und so einen Bestandteil der Glykokalyx bilden würden (1, 6).

Das Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop (TFOS DEWS) II Tear Film Subcommittee erläutert, dass innerhalb der Tränenflüssigkeit bei geöffneten Augen drei verschiedene Anteile unterschieden werden könnten (1) (siehe Abbildung 3). Als diese Anteile beschreiben sie erstens die Tränenflüssigkeit im Bereich des Fornix und retrotarsal, zweitens den Anteil präokular und drittens den Anteil im Tränenmeniskus (1). Der präokulare Anteil könne weiter aufgeteilt werden in einen präkornealen und einen präkonjunktivalen Teil (1).

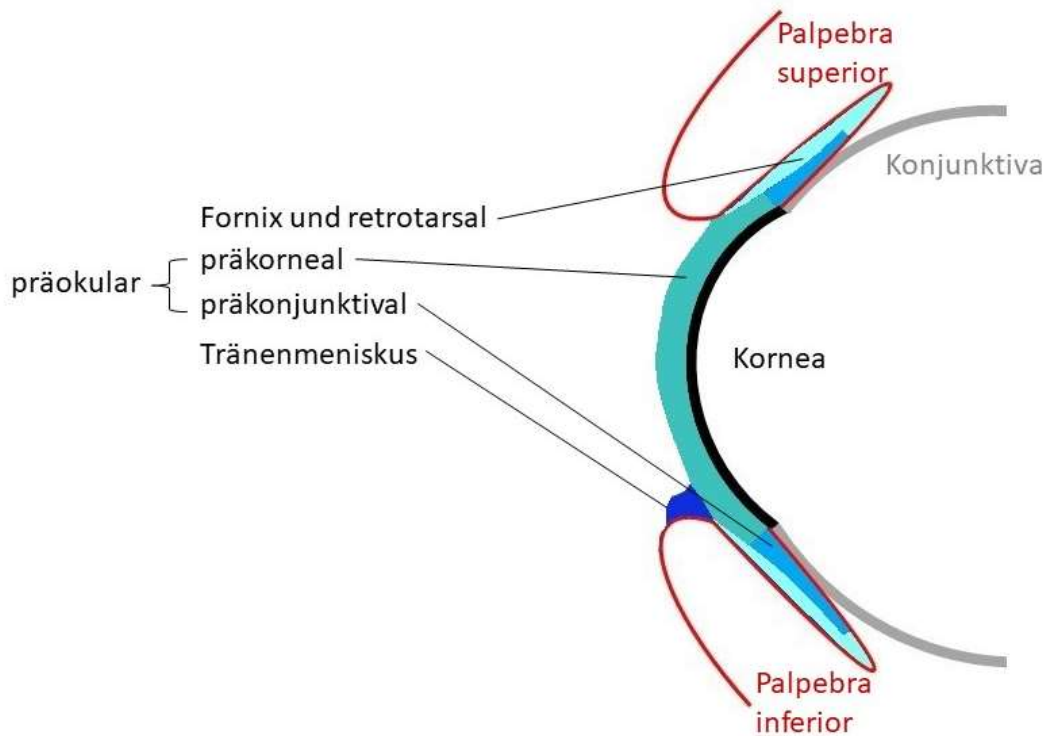


Abbildung 3: Anteile des Tränenfilms bei geöffnetem Auge, erstellt nach (1)

Einige Autoren beschreiben, dass bei den Tränen vier verschiedene Arten unterschieden werden könnten (1, 16): der basale Teil, der das Auge kontinuierlich bedeckt; emotionale Tränen; durch Reflexe bedingte Tränen; Tränen bei geschlossenen Augen (1, 16). Dabei spielen insbesondere der basale Anteil eine Rolle in der Pathophysiologie des trockenen Auges (1).

2.2. Funktionen des Tränenfilms

Der Tränenfilm hat vielfältige Funktionen für die Augen, wobei jedem Bestandteil spezifische Aufgaben zugeordnet werden können. Der Tränenfilm wird von einigen Autoren als die erste Grenzfläche diskutiert, an der Licht im Auge gebrochen werde (1, 2). Dass der Tränenfilm für den Visus relevant zu sein scheint, zeigt sich zum Beispiel bei Patienten mit trockenen Augen durch die in Zusammenhang mit der Verabreichung von Tränenersatzmittel auftretende Verbesserung der Sehschärfe (17).

In der Literatur werden die Funktionen des Tränenfilms zusammengefasst als Schutz, Immunabwehr und Befeuchtung der Kornea und Konjunktiva (1, 2).

Nach der Beschreibung von Holly und Lemp bildet die wässrige Schicht den größten Anteil (2). Diese bestünde unter anderem aus Enzymen, Proteinen, Spurenelementen sowie anorganischen Salzen, Harnstoff und Glucose und verfüge aufgrund der enthaltenen Bicarbonationen und Proteinen über eine Pufferfunktion (2).

Der wässrig-muzinöse Anteil enthält zahlreiche Proteine und Muzine (1, 5, 7). Dazu gehören Peptide wie Lysozym, Beta-Lysin und Lactoferrin, Zytokine und lösliche Immunglobuline, die über antimikrobielle Eigenschaften verfügen (1, 2, 7, 18). Enthaltene proteingebundene Glykane beeinflussen die Interaktion zwischen Bakterien und dem Auge (19).

Leukozyten können aus konjunktivalen Gefäßen durch die Tränenflüssigkeit an die Oberfläche des Auges gelangen und hier sowohl Zellschrott beseitigen als auch bei Verletzungen zur Heilung beitragen (2, 20).

Die enthaltenen Muzine ermöglichen die Benetzbarkeit des Auges durch die Tränen (1, 21). Ein Erklärungsansatz von Holly und Lemp hierfür ist, dass durch die Muzine sowohl die Oberflächenspannung als auch die Grenzflächenspannung sinke, wodurch ermöglicht werde, dass sich die Tränenflüssigkeit über die Augenoberfläche verteilen könne (21).

Cher diskutiert die Funktionen im Sinne eines Schmiermittels und stellt die These auf, dass das Dacruon die Reibung und Einwirkung von Scherkräften reduziere, die beim Blinzeln entstehen, sodass Mikrotraumen an Auge und Lidern verhindert würden (10).

Beim Blinzeln wird die Lipidschicht über dem Auge gleichmäßig verteilt (14). Untersuchungen an Menschen und Tieren zeigten, dass das Meibomdrüsensekret, das die Lipidschicht bildet, aus verschiedenen Lipiden wie vor allem Wachsestern und Cholesterolestern, aber auch Cholesterol, Triglyceriden, Phospholipiden und Fettsäuren besteht (2, 22-25). Die Lipidschicht verhindert beziehungsweise reduziert die Verdunstung der Tränenflüssigkeit, denn in Studien konnte gezeigt werden, dass bei Fehlen oder Veränderung der Lipidschicht die Verdunstung steigt (1, 26-28). Somit wird durch die Lipidschicht die Stabilität des Tränenfilms erhöht (1).

2.3. Definition des trockenen Auges

Für „trockenes Auge“ existieren in der Literatur verschiedene Bezeichnungen, die sehr ähnlich verwendet werden. Hierzu gehören „Keratokonjunktivitis sicca“, „Dysfunctional Tear Syndrome“ sowie „Dry Eye Syndrome“ und „Dry Eye Disease“ (15).

Das Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) Definition and Classification Subcommittee definierten 2017 das trockene Auge als „a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles.“ (29)

Zu den Symptomen, die Teil der TFOS DEWS II Definition sind, zählen ein unangenehmes Gefühl im Auge, im Sinne eines „Sandgefühls“, und eine Beeinträchtigung beim Sehen (29). Voraussetzung für die Diagnose des trockenen Auges sind demnach neben klinisch erkennbaren Zeichen an der Augenoberfläche auch die entsprechenden Symptome beim Patienten (29).

Unter den Begriff der Augenoberfläche fallen in dieser Definition die Kornea und Konjunktiva des Auges sowie Augenlider und Wimpern, Tränen- und Meibomdrüsen und der Tränenfilm (29).

2007 wurde das trockene Auge erstmals vom DEWS Definition and Classification Subcommittee als eine Krankheit definiert (29, 30). Frühere Definitionen enthalten Bezeichnungen wie Störung oder Dysfunktion (29, 31, 32). Nach dem TFOS DEWS II spielte die Anerkennung des trockenen Auges als Erkrankung für den Patienten eine große Rolle, da

diese Definition der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität gerecht werde (29).

Beim trockenen Auge können zwei ätiologische Haupttypen unterschieden werden (29, 33, 34). Zum einen ein Mangel an Flüssigkeit im Sinne eines reduzierten Tränenvolumens, wobei die Ursache den Tränendrüsen zugeordnet werden kann (29, 33, 34). Zum anderen eine vermehrte Evaporation der Tränenflüssigkeit, was von Anomalien der Augenoberfläche sowie Augenlider und Dysfunktion der Meibomdrüsen verursacht werden kann (29, 33, 34). Dabei beschreibt das TFOS Definition and Classification Subcommittee, dass es zwischen diesen beiden Typen einen fließenden Übergang gebe, sodass eine eindeutige Unterscheidung am Patienten schwierig sei (29). Dies zeigte sich auch in einer Studie zur Verteilung der ätiologischen Typen, in der auch Mischformen identifiziert wurden (33). Zu Beginn der „Dry Eye Disease“ (DED) liegt häufig nur eine der beiden Ursachen vor, wobei bei fortgeschrittenen Stadien häufig eine kombinierte Form vorliegt (29, 33).

Nach TFOS DEWS II sei bei DED häufig nicht nur die Quantität des Tränenfilms verändert, sondern auch dessen Zusammensetzung und Stabilität (29). Das Tear Film Subcommittee fasst die klinischen Charakteristika zusammen, nach denen neben der gesteigerten Evaporation und höheren Osmolarität des Tränenfilms auch eine Reduktion von Tränenvolumen und Tränenfilmaufrisszeit typisch seien (1).

Das TFOS DEWS II Definition and Classification Subcommittee diskutierte auch die Bedeutung der Differentialdiagnostik und kam zu dem Schluss, dass viele verschiedene Augenerkrankungen den Eindruck eines trockenen Auges vermitteln können, sodass die Diagnose der DED häufig als Ausschlussdiagnose vergeben werde (29). Außerdem wird betont, dass trockene Augen sowohl bei diversen Augenerkrankungen als Komorbidität auftreten können, als auch sekundäre Formen der DED durch eben diese anderen Erkrankungen des Auges verursacht werden können (29).

Da sowohl Symptome als auch klinische Zeichen Teil der Definition des trockenen Auges sind, werden durch die Autoren des TFOS DEWS II einerseits typische Symptome des trockenen Auges ohne klinisches Korrelat entweder als ein präklinisches Stadium oder als neuropathischer Schmerz betrachtet (29). Andererseits wird das umgekehrte Phänomen, klinische Anzeichen ohne entsprechende Symptome, in Zusammenhang mit einer reduzierten Sensibilität der Cornea gebracht beziehungsweise als eine Prädisposition für DED eingestuft (29).

Eine weitere Definition aus 2017, veröffentlicht von der „Asia Dry Eye Society“, definiert das trockene Auge als „a multifactorial disease characterized by unstable tear film causing a variety of symptoms and/or visual impairment, potentially accompanied by ocular surface damage.“ (35)

Eine neuere Definition von 2020, entstanden im Rahmen einer Diskussion zwischen internationalen Teilnehmern mit Expertise im Bereich DED, definiert das trockene Auge als „a multifactorial disease characterized by a persistently unstable and/or deficient tear film causing discomfort and/or visual impairment, accompanied by variable degrees of ocular surface epitheliopathy, inflammation and neurosensory abnormalities.“ (36)

Diese drei zitierten Definitionen führen zu dem Eindruck, dass in der Fachwelt bezüglich Ätiologie und Klinik der DED ein Konsens besteht, hierbei aber in den Definitionen etwas unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt werden.

2.4. Prävalenz des trockenen Auges

Das trockene Auge wird von Sickenberger als eine der häufigsten Augenerkrankungen eingestuft (37). Das TFOS DEWS Epidemiology subcommittee bemerkt, dass die Angaben zur Prävalenz des trockenen Auges in der Bevölkerung in der Literatur sehr stark variieren (38). Hierfür gibt es verschiedene Gründe. Mehrere Autoren betonen, dass bislang keine standardisierten diagnostischen Kriterien für die Diagnose des trockenen Auges existieren (38-40).

Als eine weitere Ursache für die große Variabilität der ermittelten Prävalenz nennen mehrere Autoren die unterschiedlichen verwendeten Definitionen der DED, wodurch der Vergleich der Prävalenzen erschwert wird (15, 38). Auch Unterschiede in den untersuchten Populationen werden als hierzu beitragender Aspekt aufgeführt, denn das Auftreten des trockenen Auges ist mit vielen verschiedenen Faktoren assoziiert, zum Beispiel die unveränderlichen Faktoren wie Alter und Geschlecht, aber auch modifizierbare Faktoren wie Lebensstil, Medikamente und Umwelteinflüsse (38). Näheres hierzu folgt im Abschnitt „Assoziierte Faktoren und Komorbiditäten“.

Außerdem gibt es weitere mögliche Ursachen, die das Vorliegen so unterschiedlicher Werte für die Prävalenz erklären können. Einige Autoren kritisieren, dass sich die Messtechniken in den Studien unterscheiden und einheitliche Cut-off-Werte fehlen, ab wann die Diagnose vergeben wird (38, 40). Des Weiteren wird kritisiert, dass bei einigen Untersuchungen eine schlechte Reproduzierbarkeit vorliegt (38, 39). Insbesondere bei weniger schweren Formen der Erkrankung zeigten sich zum Beispiel in einer Studie eine schlechtere Reproduzierbarkeit bei den Untersuchungsergebnissen des Schirmer-Tests (39). Gleichzeitig wird diskutiert, ob diese schlechte Reproduzierbarkeit aber eventuell auch auf kurzfristige Veränderungen der Krankheitsausprägung zurückzuführen sein kann (39).

Hieraus resultiert die Schwierigkeit verschiedene epidemiologische Studien und deren ermittelte Prävalenzen miteinander zu vergleichen.

In einer systematischen Literatursuche in PubMed mit dem Suchbegriff „population-based study“ AND „dry eye“ AND „prevalence“ konnte bislang keine Studie zur Prävalenz des trockenen Auges in der deutschen Bevölkerung gefunden werden.

Einzig eine deutsche Studie befasst sich retrospektiv anhand der Daten von mehr als 3,6 Millionen Versicherten bei Betriebskrankenkassen mit der Prävalenz (41). Die ermittelte Prävalenz beträgt darin im Jahr 2008 20,24 Fälle pro 1000 Versicherten und verzeichnet einen Anstieg zum Jahr 2014 mit 23,13 Fällen pro 1000 Versicherten (41). Diese Daten spiegeln jedoch nur diejenigen Fälle des trockenen Auges wider, bei denen Betroffene einen Augenarzt aufgesucht haben und dort die entsprechende Diagnose festgestellt wurde (41). Somit wird nicht die Prävalenz aller Betroffenen in der deutschen Bevölkerung repräsentiert (41). Diese ermittelte Prävalenz liegt daher vermutlich unter dem wahren Wert (41).

In weltweiten Studien ermittelte Prävalenzen unterscheiden sich sowohl zwischen verschiedenen Regionen und Kontinenten wie Asien, Europa und Amerika als auch innerhalb.

Dies zeigt sich zum Beispiel an asiatischen Studien aus Japan, China, Korea, Singapur und Thailand. Studienergebnisse aus Japan zeigen Prävalenzen in der Bevölkerung ab 40 Jahren von 12,5% bei Männern und 21,6% bei Frauen, die entweder unter Symptomen leiden oder bereits die klinische Diagnose trockenes Auge erhalten haben (42). Für das Vorliegen von mindestens einem Symptom und einer Tränenfilmauflöszeit mit Fluoreszein (FTBUT) ≤ 5 Sekunden als Definition des trockenen Auges wird in einer japanischen Studie an Teilnehmern

aus der Bevölkerung zwischen 6 und 96 Jahren eine Prävalenz von 33,4% des trockenen Auges angegeben (43).

Zwei bevölkerungsbasierte chinesische Studien untersuchen beide die Prävalenz von Symptomen des trockenen Auges bei über 40-Jährigen (44, 45). In der einen Studie beträgt die ermittelte Prävalenz für Symptome 52,4% (44), in der anderen hingegen nur 21% (45).

In zwei südkoreanischen Studien, die DED durch entweder das Vorliegen einer klinischen Diagnose oder Symptome definieren und Teilnehmer des „Korea National Health and Nutrition Examination Survey“ untersuchen, beträgt die Prävalenz in der Bevölkerung für die Diagnose trockenes Auge in der einen Studie 8% (46) und in der anderen 10,4% (47). Die Prävalenz für das Vorliegen von Symptomen wird mit 14,4% (46) beziehungsweise 17,7% (47) angegeben. Eine bevölkerungsbasierte koreanische Studie, die die gleiche Definition verwendet, schließt nur Frauen aus dem „Korea National Health and Nutrition Examination Survey“ ein und gibt für die Diagnose eine Prävalenz von 12,3% und für Symptome eine Prävalenz von 20% an (48). Eine weitere bevölkerungsbasierte an über 65-Jährigen durchgeführte koreanische Studie definiert das trockene Auge so, dass ein Symptom oft oder immer vorliegen muss, und gibt eine Prävalenz von 30,3% an (49).

Eine weitere asiatische Studie aus Singapur an 40- bis 80-Jährigen gibt eine Prävalenz der Tränenfilmdysfunktion in der Bevölkerung im Sinne von oft oder immer Symptome zu haben von 6,5% an (50).

Mithilfe einer Smartphone-App und dem Ocular-Surface-Disease-Index (OSDI) Fragebogen wurde unter freiwilligen Teilnehmern in Thailand der OSDI-Score bestimmt und für einen OSDI-Score ≥ 13 eine Prävalenz von 85,8% bestimmt (51).

Zwei Studien aus Vorderasien, eine aus dem Iran und eine aus Jordanien, definieren das trockene Auge beide mithilfe des OSDI-Symptomfragebogens (52, 53). In einer Studie an der 40- bis 64-jährigen Bevölkerung aus dem Iran gilt ein Wert von ≥ 23 Punkten und mindestens einem objektiven Zeichen als Definition des trockenen Auges (53). Die so ermittelte Prävalenz des trockenen Auges beträgt 8,7%, als symptomatisch mit einem OSDI ≥ 23 gelten 18,3% (53). In einer jordanischen Studie an der Bevölkerung ab 18 Jahren wurde ein Cut-off Wert von 20 im OSDI-Fragebogen festgelegt (52). Nach dieser Definition wird eine Prävalenz von 59% für trockene Augen berichtet (52).

Auch eine afrikanische Studie aus Ghana an der Bevölkerung zwischen 18 und 90 Jahren definiert das trockene Auge mithilfe des OSDI-Fragebogens, hier wird ab einem Wert von 13 Punkten eine symptomatische DED definiert (54). Die Prävalenz für das symptomatische trockene Auge liegt hier bei 69,3% (54). In einer bevölkerungsbasierten Studie in Nigeria wurde die Diagnose bei einem OSDI ≥ 13 und Tränenfilmaufrisszeit (TBUT) < 10 s vergeben und so eine Prävalenz von 28,2% ermittelt (55).

Auch in nord- und südamerikanischen Studien werden unterschiedliche Definitionen verwendet. Eine US-amerikanische (United States) Studie untersucht männliche Ärzte ab 50 Jahren und definiert das trockene Auge durch entweder das Vorliegen einer entsprechenden Diagnose oder schwerer Symptome und gibt hierfür eine Prävalenz von 4,3% an (56). Im Vergleich dazu definiert eine andere Studie aus den USA die DED durch Symptome oder den täglichen Gebrauch befeuchtender Augentropfen und gibt hierfür eine Prävalenz von 14,5% bei den untersuchten 21- bis 84-Jährigen aus der Bevölkerung an (57).

Eine südamerikanische Studie aus Mexiko an der Bevölkerung ab 50 Jahren definiert das trockene Auge mithilfe des „Dry Eye Questionnaire“ (DEQ), wobei ab sechs Punkten eine leichte bis mittlere und ab zwölf Punkten eine schwere Form der Erkrankung vorliegt (58). Die Prävalenz für leichte bis schwere Symptome liegt hier bei 41,1% insgesamt (58). Eine

bevölkerungsbasierte Studie aus Sao Paulo ermittelt eine Prävalenz von 24,4% für entweder eine DED-Diagnose oder schwere Symptome (59).

Europäische Studien aus Spanien, dem Vereinigten Königreich (UK), Frankreich, den Niederlanden und Finnland verwenden unterschiedliche Definitionen. In einer spanischen Studie wird DED durch Symptome mit gleichzeitig mindestens einem klinischen Zeichen definiert, wobei eine Prävalenz in der untersuchten Bevölkerung zwischen 40 und 96 Jahren von 11% für die Erkrankung angegeben wird und 18,4% der Studienteilnehmer symptomatisch sind (60). Eine weitere spanische Studie an freiwilligen Teilnehmern definiert DED über OSDI-Score ≥ 13 oder DEQ-5 ≥ 6 und gleichzeitig eine Veränderung von Non Invasive Keratograph Break Up Time (NIK BUT) oder Osmolarität und ermittelt eine Prävalenz von 63,3% (61).

Eine britische Studie untersucht Frauen, freiwillige Teilnehmerinnen aus einem Verzeichnis von Zwillingen, zwischen 20 und 87 Jahren und definiert DED durch das Vorliegen einer ärztlichen Diagnose und einer Therapie mit Augentropfen (62). Hier beträgt die Prävalenz 9,6%. (62) Symptomatisch sind in dieser Studie 20,8% (62).

In einer französischen Studie wird bei eigenem Bericht der Probanden über trockene Augen, wenn dies entweder durch die Verwendung von Augentropfen und/oder einem OSDI-Score ≥ 22 bestätigt wird, die Diagnose DED vergeben (63). Die so ermittelte Prävalenz in der eingeschlossenen Bevölkerung zwischen 73 und 94 Jahren für das trockene Auge liegt bei 21,9% (63).

Ebenfalls den OSDI-Fragebogen verwendet eine Studie an der älteren Bevölkerung zwischen 62 und 86 Jahren in Finnland (64). Für einen OSDI-Score ≥ 13 sowie mindestens eine weitere Auffälligkeit bei Untersuchung von NIBUT und Anfärbbarkeit mit Fluoreszein oder Lissamin wird hier eine Prävalenz von 10% bestimmt (64).

Mithilfe zweier Fragebögen, „Women's Health Study (WHS)“ und „Visual Function 25 (VFQ-25)“ wurden in einer großen Studie über 89.000 Teilnehmer aus der niederländischen Bevölkerung zwischen 18 und 96 Jahren zur Häufigkeit des trockenen Auges und dessen Einfluss auf die Lebensqualität befragt und mithilfe des WHS-Fragebogens eine Prävalenz von 9,1% für das Vorliegen des trockenen Auges bestimmt (65).

In vielen Studien wurde speziell die Prävalenz unter Studenten oder Schülern untersucht. Eine serbische Studie bestimmt mithilfe des OSDI mit einem Cut-Off-Wert ≥ 13 unter Studenten zwischen 18 und 34 Jahren eine Prävalenz von 60,5 % (66). Unter thailändischen Studenten beträgt mit den gleichen diagnostischen Kriterien die Prävalenz 70,8% (67). Äthiopische Studenten zeigen mit einem OSDI-Score ≥ 13 eine Prävalenz von 50,5% (68). Mit einer chinesischen vereinfachten Version des OSDI und ebenfalls dem Cut-Off-Wert ≥ 13 wurde unter chinesischen High School Schülern eine Prävalenz von 70,5% festgestellt (69). Eine japanische Studie an High School Schülern mit jüngeren Teilnehmern zwischen 15 und 18 Jahren ermittelt Prävalenzen einer klinischen Diagnose von 4,3% bei Jungen und 8 % bei Mädchen und für das Vorliegen schwerer Symptome von 21% bei Jungen und 24,4% bei Mädchen (70). Bei Universitätsstudenten in Jordanien und dem Irak wurde der Fragebogen WHS eingesetzt und nach den Kriterien des WHS-Fragebogens eine Prävalenz von 33,4 % ermittelt (71).

Anhand der hier vorgestellten Prävalenzstudien wird nochmals wie oben beschrieben deutlich, dass verschiedene Definitionen beziehungsweise diagnostische Kriterien für das trockene Auge verwendet werden und die untersuchten Populationen zum Beispiel bezüglich ihrer Altersstruktur maßgebliche Unterschiede aufweisen, sodass ein Vergleich von Prävalenzen schwierig ist.

2.5. Klinische Relevanz des trockenen Auges

Trockene Augen zu haben bedeutet für die Patienten unter einer Vielzahl von Symptomen zu leiden, die mit weiteren erheblichen Beeinträchtigungen und Folgen einhergehen.

Die betroffenen Patienten leiden an einem beeinträchtigten Visus, der mit verschwommenem und schlechtem Sehen sowohl in der Nähe als auch in der Ferne verbunden ist (34, 72, 73). Auch das Kontrastsehen der Betroffenen ist reduziert (34, 73, 74). Zudem sind sie bei der Arbeit, Freizeit sowie bei zahlreichen Alltagsaktivitäten eingeschränkt, wozu Lesen, nachts und tagsüber Autofahren und Bildschirmnutzung an Computer sowie Fernseher gehören (34, 72, 73, 75). Hinzu kommen Schmerzen der Augen und eine erhöhte Empfindlichkeit in Bezug auf die Einwirkung von Umwelteinflüssen (34, 72, 73, 76, 77). Häufig berichten Patienten, dass sich ihre Symptome im Lauf des Tages verschlimmern und am Abend ihren Höhepunkt erreichen (34, 73, 77).

Die für das trockene Auge typische Instabilität des Tränenfilms zeige sich laut Lemp insbesondere in den Phasen zwischen dem Blinzeln, in denen sich auch der Visus verschlechtere (15). Das kompensatorisch schnellere Blinzeln der Betroffenen führe auch zu dem Gefühl, dass die Augen ermüden (15).

Zu den Umweltreizen, die Patienten mit DED beeinträchtigen gehören neben Licht auch die Einwirkung von Zigarettenrauch und Klimaanlage (34, 72, 73, 77). Ridder et al. betonen, dass die Betroffenen nicht nur bei hellem Sonnenlicht eingeschränkt seien, sondern auch in der Dunkelheit aufgrund der dann nur geringen Kontraste (73).

Die beschriebenen Schmerzen und unangenehmen Empfindungen der Augen bei DED sind vielseitig und umfassen verschiedene Qualitäten. Hierzu zählen zum Beispiel ein Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl im Auge sowie die Wahrnehmung, dass sich das Auge trocken anfühlt (73, 77).

In einer deutschen Studie wurde die Verteilung der Symptome bei Patienten mit trockenem Auge untersucht (78). Am häufigsten gaben die Patienten in dieser Studie ein Gefühl trockener Augen (43%) und eine Überempfindlichkeit bei Umwelteinflüssen (42%) an (78). Weitere häufige Symptome waren vermehrtes Tränen (36%), Schmerzen (35%), Fremdkörpergefühl (32%) sowie Juckreiz (31%) (78). Über ein Druckgefühl klagten zudem 6% der Patienten (78).

Wie eine Studie von Begley et al. zeigte, führen diese Symptome auch direkt zu einer Einschränkung im Alltag der Patienten, denn die Betroffenen müssen alltägliche Aktivitäten häufig unterbrechen und pausieren, da sie aufgrund des brennenden und trockenen Gefühls im Auge und der Lichtempfindlichkeit zwischendurch immer wieder das Bedürfnis verspüren für einen Moment ihre Augen zu schließen (77).

Durch die symptombedingten Schwierigkeiten im Alltag kommt es zudem auch zu Einschränkung von sozialen Funktionen und einer gewissen Abhängigkeit (34, 72). Diese umfassende Bedeutung der Erkrankung für den Patienten wird auch daran deutlich, dass das trockene Auge von Roy et al. als ein chronisches Schmerzsyndrom bezeichnet wird, das die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt (76). Auch die psychische Gesundheit der Patienten leidet hierunter, denn die schlechtere visusbedingte Lebensqualität geht zum Beispiel auch mit dem Auftreten von Depressionen und Ängsten bei den Betroffenen einher (34, 72). Dass das trockene Auge zu einer Reduktion der visusbezogenen Lebensqualität (VR-QoL) führt, zeigte sich auch in einer großen niederländischen bevölkerungsbasierten Studie (65). Dabei wurden mit der VR-QoL sowohl Auswirkungen auf die Gesundheit, psychische und soziale Aspekte als auch Alltagsfunktionen erfasst (65).

Zu den symptombedingten Einschränkungen der Patienten kommt hinzu, dass laut Roy et al. auch das Ergebnis von Operationen durch das trockene Auge beeinträchtigt werden könne (76). Zu diesen Operationen würden chirurgische Eingriffe bei Katarakt und Glaukom sowie Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) gehören (76). Außerdem würden laut Roy et al. durch das trockene Auge Schwierigkeiten beim Kontaktlinsentragen entstehen (76).

Durch Symptome und Einschränkungen sind die Patienten nicht nur akut beeinträchtigt, sondern auch mit Folgeschäden konfrontiert. So erhöhe das trockene Auge laut Clegg et al. das Risiko für Infektionen des Auges (79). Andere Autoren sehen den Zusammenhang zwischen trockenen Augen und Infektionen eher kritisch (80).

Ridder et al. diskutieren, ob Veränderungen des Tränenfilms auf die Dauer zum Zelltod und dadurch zu Unregelmäßigkeiten der Augenoberfläche führen könnten, was dann letztendlich in Beeinträchtigungen beim Sehen resultieren könne (73). Als Folgeerkrankung des Korneaepithels beim trockenen Auges nennen sie die Keratitis superficialis punctata (PEK), die nicht nur zu DED-typischen fluktuierenden Symptomen sondern zu dauerhaften Einschränkungen des Sehens führe (73). In einer Studie an DED-Patienten und Gesunden konnte gezeigt werden, dass es in der Kornea von Patienten mit trockenen Augen zu Veränderungen oberflächlicher Epithelzellen und der Innervation kommt (81).

Des Weiteren kann durch Juckreiz bedingtes Augenreiben zu einer Dermatitis im Bereich der Augenlider führen, was insbesondere bei älteren Patienten mit trockenem Auge im Rahmen eines Sjögrens Syndroms auftritt (73, 82). Das Auslösen retinaler Auren als Ausgangspunkt eines Migräneanfalls kann nach einem Fallbericht eventuell außerdem eine mögliche Auswirkung des Augenreibens darstellen, sodass DED zum potenziellen Triggerfaktor der Migräne werden könnte (73, 83).

Somit stellt das trockene Auge eine Erkrankung dar, die die Patienten nicht nur mit unangenehmen Symptomen belastet, sondern auch zu zahlreichen Einschränkungen im alltäglichen Leben und der Lebensqualität sowie auch zu langfristigen Problemen führen kann.

2.6. Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik des trockenen Auges existieren vielfältige Untersuchungsmöglichkeiten und -techniken, jedoch kritisieren viele Autoren, dass es bislang keinen „Goldstandard“ in der Diagnostik gebe (34, 39, 40, 84, 85). Hierdurch entstehen laut dem TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee Schwierigkeiten bei der Bewertung verschiedener Untersuchungen und ihrer Ergebnisse, da dieser Goldstandard als Referenzuntersuchung fehle (34).

Dafür liegen verschiedene Gründe vor. So kommt es bei den Untersuchungen von Patienten mit trockenem Auge im Vergleich zu gesunden Vergleichspatienten zu einer Überlappung der Werte in den Untersuchungsergebnissen (34, 84). Savini et al. machen deutlich, dass unterschiedliche Definitionen des trockenen Auges die Diagnosestellung erschweren würden (40).

Außerdem wird die Diagnostik dadurch erschwert, dass die klinischen Anzeichen der Erkrankung in Untersuchungen sowie die entsprechenden Symptome nicht kontinuierlich und gleich stark ausgeprägt sind, sondern fluktuieren und variabel in ihrer Ausprägung sind (34, 86). Diese Variabilität ist unterschiedlich deutlich, je nachdem wie schwer die Erkrankung ausgeprägt ist (86). Aufgrund der nicht konstanten Ausprägung von Symptomen und

klinischen Zeichen werde es laut TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee auch erschwert, den Erfolg einer Therapie in einer Verlaufsuntersuchung zu beurteilen (34).

Hinzu kommt, dass klinische Zeichen des trockenen Auges und das Vorliegen entsprechender Symptome nicht oder nur eingeschränkt miteinander korrelieren (15, 34, 85, 87-91). Diese Zusammenhänge erweisen sich als unterschiedlich bei verschiedenen Formen der Erkrankung (34, 87). Das bedeutet auch, dass Befunde aus der Untersuchung der Augenoberfläche nicht mit der Lebensqualität der Untersuchten assoziiert sind (92).

Als Erklärungsansatz hierfür beschreiben mehrere Autoren, dass die Sensibilität der Augenoberfläche im Krankheitsverlauf verringert sei, sodass Symptome weniger wahrgenommen würden, wenn es zu einer Zunahme der Erkrankung komme (15, 40, 91).

Zudem sind die klinischen Zeichen in verschiedenen Untersuchungen häufig widersprüchlich, sodass es in den verschiedenen Untersuchungen bei einem Patienten zu gleichzeitig sowohl pathologischen als auch normalen Ergebnissen kommt (84, 85). Somit erweist sich auch die Korrelation zwischen verschiedenen klinischen Zeichen als sehr gering (87).

Ein idealer klinischer Marker für Diagnostik und Monitoring der Erkrankung müsste laut dem TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee über bestimmte Eigenschaften verfügen (34). Laut den Überlegungen des Subcommittees sollte er an der Pathogenese des trockenen Auges beteiligt sein, spezifisch für die Erkrankung sein sowie sich unter Therapie eindeutig verbessern (34). Bezüglich der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungen machen die Mitglieder des Subcommittees deutlich, dass diese maßgeblich durch die Festlegung der Höhe der Cut-off-Werte bestimmt werden würden (34). Des Weiteren diskutieren sie, dass die Sensitivität der Diagnostik durch die parallele Durchführung verschiedener Untersuchungen erhöht werden könne, wodurch aber gleichzeitig die Spezifität verringert werde (34).

Um trotz oben beschriebener Schwierigkeiten eine optimale Diagnostik zu ermöglichen, werden in der Literatur verschiedene Empfehlungen aufgeführt. Zum Beispiel erwähnen Nichols, Mitchell und Zadnik, dass die verschiedenen Tests durch zuvor durchgeführte Untersuchungen beeinflusst werden würden, sodass die Untersuchungsreihenfolge bedacht werden müsse (39). Die Mitglieder des TFOS DEWS II Subcommittee schlagen vor, dass die Reihenfolge der Untersuchungen nach deren Invasivität festgelegt werden müsse, sodass mit der am wenigsten invasiven Untersuchung begonnen werden müsse und zum Schluss die am meisten invasive Untersuchung folge, wodurch Einflüsse auf die Testergebnisse durch zum Beispiel Licht oder Blinzeln bei der Untersuchung so gering wie möglich gehalten werden würden (34). Nichols, Mitchell und Zadnik überlegen, dass eine standardisierte Durchführung zu zuverlässigeren Ergebnissen führen könnte (39). Außerdem empfehlen sie, aufgrund ihrer geringen Reproduzierbarkeit Wiederholungen von Untersuchungen und Messungen durchzuführen anstatt nur einmalig bestimmte Werte zu interpretieren (39).

Nach dem TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee sei die Frage nach typischen Symptomen wichtig für ein Screening sowie, um zu entscheiden, ob weitere Diagnostik bei Verdacht auf ein trockenes Auge erforderlich ist, und um den Verlauf und gegebenenfalls das Fortschreiten der Erkrankung sowie das Ansprechen auf Therapieversuche einschätzen zu können (34).

Deshalb empfiehlt das Subcommittee, direkt zu Beginn des Patientenkontakts einen für das trockene Auge spezifischen Symptomfragebogen, die Sehprobleme, Symptome der Augenoberfläche und im Alltag sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität erfassen würden, einzusetzen (34). Zudem würden laut dem Subcommittee die Symptome des Patienten durch den Einsatz der Fragebögen, die selbstständig durch den Patienten ausgefüllt werden, besser

quantifiziert und standardisiert werden, als dies in einem freien Arzt-Patienten-Gespräch möglich wäre (34). Für eine bessere Quantifizierung der Symptomatik seien laut Foulks außerdem sowohl Informationen zur Schwere als auch zur Häufigkeit der Symptome sinnvoll (91). Als eine weitere Funktion der Patientenbefragung beschreibt das TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee, dass dadurch ausgeschlossen werden könne, dass die Symptome eventuell durch etwas anderes verursacht werden (34). In einer Studie an kaukasischen Teilnehmern zwischen 18 und 89 Jahren wurde der OSDI (Ocular Surface Disease Index) Fragebogen verwendet und ein Symptom-Score von 16,7 (6,3-30,3) (Median und (Interquartilsabstand) IQR) ermittelt (61). Eine Studie an freiwilligen gesunden Teilnehmern zwischen 18 und 27 Jahren verwendete ebenfalls den OSDI-Fragebogen und bestimmt einen Symptom-Score von $6,9 \pm 9,6$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) (93).

Gleichzeitig betonen Sullivan et al., dass Symptome allein nicht ausreichend seien, um das trockene Auge zu diagnostizieren (89). Dies begründen sie unter anderem damit, dass die Ergebnisse aus Symptomfragebögen innerhalb kurzer Zeit sehr unterschiedlich ausfallen könnten und die entsprechenden Symptome auch von einer anderen Erkrankung als trockener Augen verursacht sein könnten (89).

Die verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten des trockenen Auges berücksichtigen jeweils verschiedene Aspekte der Erkrankung und können entsprechend unterteilt werden. So sei zum Beispiel laut TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee eine verringerte Stabilität des Tränenfilms eine typische Eigenschaft des trockenen Auges (34). Die Untersuchung der Aufrisszeit des Tränenfilms („tear film break up time“, TBUT) beschreibt das Subcommittee als die gemessene Zeit zwischen dem Blinzeln bis zur Beobachtung, dass der Tränenfilm erstmals aufreißt, wobei dies durch die Applikation fluoreszierender Substanzen besser sichtbar gemacht werden könne (34). Gleichzeitig wird hierdurch aber das Untersuchungsergebnis beeinflusst, da durch diese Substanzen die Stabilität des Tränenfilms verringert wird, weswegen nicht-invasive Messungen ohne Fluorescein vorteilhaft erscheinen könnten (34, 94-97). Nicht-automatisierte Messungen der Tränenfilmaufrisszeit werden im TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report als untersucherabhängig bezeichnet (34). Mehrere Autoren beschreiben den Vorteil, dass automatisierte und untersucherunabhängige Messungen mithilfe eines Keratographen durchgeführt werden könnten (34, 94). Der Untersuchungsablauf wird so beschrieben, dass die Reflektion eines Gittermusters oder einer Placido-Scheibe im Tränenfilm analysiert werde und hierdurch Rückschlüsse auf die Stabilität des Tränenfilms gezogen würden (34). Hierbei handle es sich um eine nicht-invasive Untersuchung („non-invasive tear break up time“, NITBUT) (34). Die Bestimmung der NITBUT wird von Best, Drury und Wolffsohn als die Untersuchung, die über die höchste Sensitivität und höchste Spezifität in der Diagnostik des trockenen Auges verfüge, bezeichnet (94). Alternativ könne mittels Interferometrie die Zeit zwischen dem Blinzeln und dem Aufreißen der Lipidschicht ermittelt werden (34). In einer Studie aus London wurde mithilfe eines Keratographen eine nichtinvasive Tränenfilmaufrisszeit von 9,4s (6,3-14,4) (Median und IQR) bestimmt (98). Ebenfalls mithilfe eines Keratographen wurde in einer Studie an kaukasischen Teilnehmern zwischen 18 und 89 Jahren eine nichtinvasive Tränenfilmaufrisszeit von 6,69s (4,40–10,66 s) (Median und IQR) gemessen (61). In einer Studie an freiwilligen Teilnehmern zwischen 18 und 27 Jahren wurde mithilfe eines Keratographen eine Tränenfilmaufrisszeit von $15,7 \pm 8,2$ s (Mittelwert \pm Standardabweichung) bestimmt (93).

Ein weiterer Aspekt in der Diagnostik des trockenen Auges stelle laut dem „TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report“ das typischerweise reduzierte Tränenvolumen dar (34). Bei der Meniskometrie werde die Größe der Tränenmenisken gemessen (34). Holly beschreibt, dass der Tränenmeniskus den größten Teil der Tränenflüssigkeit enthalten würde und schätzt diesen Anteil auf 75 bis 90 Prozent (99). Jedoch wurde in einer Studie gezeigt, dass es zwischen Tränenmeniskus und der Dicke des Tränenfilms keine Korrelation gibt (100). In einer

anderen Studie wurde hingegen gezeigt, dass der Tränenmeniskus bei DED-Patienten im Vergleich zu Gesunden reduziert ist (101). Die Messung des Tränenmeniskus könne während einer Untersuchung an der Spaltlampe oder aus Aufnahmen der Augen zum Beispiel mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden (34). Dabei sei der im Rahmen der Meniskometrie gemessene Wert laut TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren wie der seit dem letzten Blinzeln vergangenen Zeit, dem gewählten Messpunkt sowie verschiedenen Umwelteinflüssen (34). Das Tragen von Kontaktlinsen beeinflusst auch die Größe des Tränenmeniskus, weswegen empfohlen wird, diese vor einer Untersuchung nicht zu tragen (102, 103). In einer Studie aus London wurde der untere Tränenmeniskus mittig gemessen mit einem Wert von $0,25\text{mm} \pm 0,11\text{mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) (98). Ebenfalls mittig gemessen wurde der Tränenmeniskus mit $0,2 \pm 0,1\text{mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) in einer Studie an freiwilligen Teilnehmern zwischen 18 und 27 Jahren (93).

Das Tränenvolumen könne auch mittels „Phenol red thread test“ (PRT) mit einem ph-sensitiv gefärbten Baumwollfaden oder beim Schirmer Test mithilfe eines Papierstreifens bestimmt werden (34). Der Schirmer Test könne in verschiedenen Varianten nach nasaler Stimulation, Applikation einer Lokalanästhesie (Schirmer II) oder ohne Anästhesie (Schirmer I) durchgeführt werden (34). Mehrere Autoren beschreiben, dass ohne Anästhesie der Reflex-Tränenfluss durch Stimulation aufgrund der Irritation durch den Papierstreifen gemessen werden würde (34, 104). In einer Studie wurden die Ergebnisse des Schirmer Tests nach Applikation von Anästhetika als vergleichsweise zuverlässiger beurteilt (34, 105). In einer Studie an der australischen Bevölkerung über 40 Jahren wurde im Schirmer-Test mit Lokalanästhesie eine Laufstrecke von $11,9 \pm 1,7\text{mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen (106). In einer anderen Kohorte der GHS wurde der Schirmer-Test mit Lokalanästhesie durchgeführt und bei einer Laufzeit von fünf Minuten am rechten Auge $23,15 \pm 9,31\text{ mm}$ und am linken Auge $22,93 \pm 9,00\text{ mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen (107). Ohne Lokalanästhesie wurde der Schirmer-Test in einer anderen Studie an der russischen Bevölkerung über 40 Jahren durchgeführt, wobei am rechten Auge eine Laufstrecke von $11,8 \pm 6,8\text{ mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) und ein Median von 10mm gemessen wurden (108).

Die Zusammensetzung des Tränenfilms könne laut TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report mittels der Bestimmung der Tränenfilmosmolarität untersucht werden, wobei beim trockenen Auge eine Hyperosmolarität typisch sei (34). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Untersuchung der Tränenfilmosmolarität am besten die Schwere der Erkrankung widerspiegelt (34, 84). Außerdem zeigte sich in einer Studie, dass die Osmolarität der Tränenflüssigkeit im Vergleich zu verschiedenen anderen Untersuchungen im Lauf der Zeit am wenigsten variiert (86). Zudem wird die Osmolarität von Sullivan et al. als ein linearer und objektiver Marker eingeschätzt, der auch untersucherunabhängig sei (84). Die Untersuchung der Tränen auf Hyperosmolarität würde deswegen laut Sullivan et al. als diagnostischer Goldstandard des trockenen Auges vorgeschlagen werden (86).

Die Entzündung der Augenoberfläche wird vom TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee als unspezifisches Symptom eingeschätzt, da diese auch auf andere Erkrankungen als das trockene Auge zurückzuführen sein könne (34). Dennoch ist die Entzündung als ätiologischer Faktor ein Bestandteil der TFOS DEWS II Definition (29). Zur Einschätzung der Entzündung könne die konjunktivale Rötung im Rahmen einer Spaltlampenuntersuchung oder durch Beurteilung digitaler Aufnahmen bestimmt werden (34). Die der Rötung zugrundeliegende Gefäßdilatation entstehe reaktiv infolge einwirkender Reize (34). Mithilfe eines Keratographen wurde in einer Studie aus London eine bulbäre Rötung von $0,9 \pm 0,5$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) ermittelt (98). Bei freiwilligen Teilnehmern

zwischen 18 und 27 Jahren wurde mithilfe eines Keratographen eine bulbäre Rötung von $0,5 \pm 0,3$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen (93).

2.6.1. Differentialdiagnosen

Bei der Diagnostik des trockenen Auges geben mehrere Autoren zu bedenken, dass einige Differentialdiagnosen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen könnten, abgegrenzt werden müssten (34, 40). Das TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee empfiehlt hierfür zunächst die Patienten zu befragen, wobei gleichzeitig Ursachen und Komorbiditäten erkannt werden könnten, sowie eine Untersuchung aller Bestandteile des Auges an der Spaltlampe durchzuführen (34).

Zu den möglichen Differentialdiagnosen gehören Konjunktividen. So zum Beispiel eine allergische Konjunktivitis, wobei laut TFOS DEWS II DED und allergische Konjunktivitis auch gleichzeitig vorliegen könnten (34, 109). Zudem würden auch infektiöse Konjunktividen wie die virale Konjunktivitis und die seltenere bakterielle Konjunktivitis infragekommen (34). Eine weitere Differentialdiagnose und gleichzeitig mögliche Ursache für das trockene Auge stelle die anteriore Blepharitis dar (34).

In Betracht gezogen werden müsse auch ein Befall mit Demodex Milben (34). Diese würden durch die Nutzung von Epithelzellen als Nahrung direkt das Lid schädigen können sowie zusätzlich durch die auf den Milben vorhandenen Bakterien zu einer Entzündung führen können (34, 110). Zudem würden die in den Milben selbst sowie in ihren Abfallprodukten enthaltenen Proteinen entzündliche Reaktionen des Wirts hervorrufen können (34, 110).

Als eine weitere mögliche von DED abzugrenzende parasitäre Infektion solle die Infektion der Augen mit Chlamydia trachomatis bedacht werden (34). Dabei können trockene Augen verursacht werden, indem es zu einer reduzierten Anzahl von Becherzellen kommt (111).

Pathologien von Kornea und Konjunktiva wie zum Beispiel limbale Stammzellerkrankung oder konjunktivale Vernarbungen würden gleichzeitig mit dem trockenen Auge vorliegen können oder zur Entstehung der Erkrankung beitragen (34). Weitere vom trockenen Auge abzugrenzende Pathologien würden die Keratitis filamentosa und andere Formen der Keratitis darstellen (34). Außerdem würden auch Erkrankungen der Augenlider wie zum Beispiel Hordeolum und Chalazion die Symptome trockener Augen verursachen können (34).

Auch rheumatologische Erkrankungen und systemische Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise rheumatoide Arthritis und Vaskulitiden würden mit den Symptomen trockener Augen einhergehen können und mögliche Differentialdiagnosen darstellen (34). Als eine weitere systemische Erkrankung, die die Symptome trockener Augen verursachen könne, nennt das TFOS DEWS II Diagnostiv Methodology Subcommittee die Graft-versus-Host Erkrankung (GVHD) (34). Außerdem könnten auch das Tragen von Kontaktlinsen sowie psychologische Faktoren zu Symptomen führen, wie sie typisch für DED sind (34).

2.7. Ökonomische Bedeutung

Aufgrund der hohen weltweiten Prävalenz diskutieren mehrere Autoren die ökonomische Belastung, die durch das trockene Auge verursacht werde, wovon die Patienten selbst, die Gesellschaft allgemein sowie das Gesundheitssystem betroffen seien (112-114). Hierbei

unterscheiden die Autoren direkte und indirekte Kosten, die durch das trockene Auge verursacht werden würden (112, 114-116). Zu den direkten Kosten zählen sie medizinische Kosten, die durch Arztbesuche, Medikamente sowie operativen Eingriffe verursacht werden würden (112-115). Indirekte Kosten führen die Autoren auf Fehltage bei der Arbeit und eine verringerte Produktivität am Arbeitsplatz der Betroffenen zurück (112-116). Diese indirekten Kosten, verursacht durch die verringerte Produktivität, würden laut McDonald et al. den größten Teil der Kosten ausmachen (112). Dabei zeigte eine Studie, dass die Produktivität am Arbeitsplatz umso mehr reduziert ist, desto schwerer der Betroffene erkrankt ist (112, 113). Die Studie zeigte ebenfalls, dass auch die direkten Kosten pro Patient mit der Erkrankungsschwere ansteigen (112, 113).

Eine Studie zu den direkten Kosten für das Gesundheitssystem in Europa schätzte die durch das trockene Auge verursachten Kosten in Deutschland, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien und dem Vereinigten Königreich (UK) (79). Die hierbei ermittelten jährlichen Kosten für 1000 Patienten lagen zwischen 0,27 Millionen US-Dollar in Frankreich und bis zu 1,1 Millionen US-Dollar im UK (79). Die Schätzung für die jährlichen Kosten in Deutschland lag bei 0,54 Millionen US-Dollar (79). Auf den Patienten umgerechnet betragen die Kosten pro Jahr und pro Patient in Deutschland circa 500 US-Dollar (79). Die Verteilung der Kosten unterschied sich zwischen den verschiedenen europäischen Ländern. Dabei entstanden in Deutschland, Frankreich und Spanien mehr als 40% der gesamten jährlichen Kosten durch Besuche beim Facharzt, sodass hier der größte Kostenfaktor lag (79). Auch bei der Frequenz der Besuche beim Augenarzt zeigten sich große Unterschiede innerhalb Europas, da sie von weniger als einmal jährlich im UK bis zu fast monatlich in schweren Fällen in Spanien reichte (79). In Italien und Schweden bildete hingegen die Diagnostik des trockenen Auges den größten Kostenfaktor, während im UK die meisten Kosten durch die Verschreibung von Medikamenten entstanden (79). Schwierigkeiten in der Ermittlung der Kosten im Gesundheitssystem, die durch das trockene Auge verursacht werden, wurden in der Studie unter anderem darauf zurück geführt, dass sich viele Patienten mit freiverkäuflichen Medikamenten (OTC: „over the counter“) selbst therapieren oder nicht durch einen Facharzt behandelt werden (79).

Eine retrospektive deutsche Studie mit Daten von 3,6 Millionen Versicherten bei Betriebskrankenkassen untersucht ebenfalls die durch das trockene Auge verursachten Kosten im Gesundheitssystem (41). Hier wurden Kosten von 179 Euro pro Patient für Besuche beim Allgemeinarzt wegen trockener Augen ermittelt, für Besuche beim Augenarzt wegen trockener Augen betragen die Kosten 108 Euro pro Patient (41). Zwischen höherem Patientenalter und höheren Kosten zeigte sich eine Assoziation, da ältere Patienten häufiger einen Arzt konsultierten und pro Besuch höhere Kosten entstanden (41). Beim Vergleich von DED-Patienten und einer Kontrollgruppe ohne trockene Augen waren die Kosten insgesamt bei Patienten mit trockenen Augen höher (41). Auch in dieser Studie wird die Schwierigkeit der Kostenermittlung durch OTC-Medikamente angeführt (41).

2.8. Assoziierte Faktoren und Komorbiditäten

Laut dem TFOS DEWS II Epidemiology Subcommittee sei es für die Diagnostik der Erkrankung, zum Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge sowie zur Ermittlung therapeutischer Optionen wichtig, assoziierte Faktoren und Komorbiditäten beim trockenen Auge zu kennen (38). Hierbei sei insbesondere die Unterscheidung zwischen veränderbaren und nicht veränderbaren Faktoren relevant für die Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten (38).

In vielen Studien wurden zahlreiche Faktoren ermittelt, die mit der Prävalenz des trockenen Auges assoziiert sind. Diese umfassen Parameter wie Alter, Geschlecht und Ethnizität, Einflüsse durch Vorerkrankungen und Infektionen sowie Medikamente, medizinische Eingriffe und Therapien aber auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren.

Die meisten Studien sind sich einig, dass Frauen häufiger vom trockenen Auge betroffen sind und mehr Symptome berichten als Männer (38, 42, 45, 46, 49, 60, 63, 73, 106, 117-119). Selten wird keine Assoziation zwischen Prävalenz und Geschlecht festgestellt (120) oder eine höhere Prävalenz bei Männern ermittelt (50).

Als sicher gilt außerdem, dass das trockene Auge mit steigendem Alter assoziiert ist (38, 45, 46, 56, 60, 62, 73, 106, 118, 121). In vereinzelt Studien konnte keine Assoziation mit höherem Lebensalter gefunden werden, wobei hier auch nur Personen ab 50 beziehungsweise 65 Jahren eingeschlossen waren (119, 120).

Bezüglich ethnologischer Einflüsse auf die Prävalenz nennen mehrere Autoren eine Assoziation mit asiatischer Herkunft (38, 73). Für Lateinamerikaner schätzen die Autoren eine Assoziation mit dem trockenen Auge als unklar ein (38, 73). In einer Studie gaben asiatische und lateinamerikanische Frauen auch häufiger schwere Symptome an, in der Prävalenz der klinischen Diagnose zeigten sie jedoch keinen Unterschied (121). In einer amerikanischen Studie zeigte sich kein Unterschied in der Prävalenz der DED im Vergleich von der hell- und dunkelhäutigen Bevölkerung (120).

Der Einfluss von Hormonen auf die Augen wird neben der oben beschriebenen Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht an der Assoziation von niedrigen Androgenspiegeln, Hormonersatztherapie und der Menopause mit dem Auftreten des trockenen Auges deutlich (38, 61, 73, 117, 119, 122).

Die hormonellen und geschlechtsbedingten Einflüsse auf die Entstehung des trockenen Auges lassen sich laut dem TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report durch die Wirkung der Sexualhormone auf die einzelnen Bestandteile des Auges erklären, die unter anderem zu Unterschieden in der Produktion, Sekretion und Eigenschaften der Tränenflüssigkeit sowie der Gewebemorphologie führen würden (117). Laut dem Report würden neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Physiologie und Anatomie auch der soziokulturellen geschlechtsspezifischen Rolle im Sinne eines unterschiedlichen Inanspruchnahmeverhaltens der medizinischen Versorgung sowie der Unterschiede in Verhalten und Wahrnehmung bei der Beeinflussung der Prävalenz eine Bedeutung zukommen (117).

Neben Unterschieden in der Prävalenz zwischen Männern und Frauen scheint sich auch die Ausprägung der Symptome und daher der Leidensdruck bei betroffenen Männern und Frauen zu unterscheiden (63, 117). So geben erkrankte Frauen häufiger und stärkere Symptome an als erkrankte Männer (63, 117).

Zwischen zahlreichen Komorbiditäten und der Prävalenz des trockenen Auges konnte in Studien eine Assoziation ermittelt werden. So tritt das trockene Auge assoziiert mit Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Sarkoidose und Sjögren Syndrom auf (38, 73, 117, 123-125). Eine weitere mit dem trockenen Auge assoziierte Autoimmunerkrankung stellt die rheumatoide Arthritis dar (62, 106, 117, 118, 124).

Wahrscheinlich ist auch Diabetes mellitus mit dem trockenen Auge assoziiert (38, 73, 118, 119). Auch eine Assoziation des trockenen Auges mit Schilddrüsenerkrankungen wird beschrieben (38, 46, 50, 62, 118). Die Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen lasse sich laut dem TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report durch deren Beeinflussung von

Augenoberfläche, Tränenfilm und -drüse erklären (117). Rosazea ist ebenso mit dem trockenen Auge assoziiert (38, 60).

Auch Infektionskrankheiten scheinen mit dem Auftreten des trockenen Auges assoziiert zu sein. Beschrieben ist zum Beispiel die Assoziation mit Hepatitis C (73, 117, 126). Laut dem TFOS DEWS II Epidemiology subcommittee sei eine Assoziation mit viralen Infektionen im Allgemeinen wahrscheinlich (38). Hinweise gebe es laut Ridder et al. auch auf eine Assoziation mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem humanen T-lymphotropen Virus 1 (HTLV1) (73).

Außerdem sind auch assoziierte psychische Erkrankungen bekannt, wozu Depressionen gehören, wobei mehrere Autoren als unklar einschätzen, ob zum Beispiel das trockene Auge zur Entstehung einer Depression beiträgt oder dieses bei einer Depression häufiger symptomatisch wahrgenommen wird (38, 48, 62, 117). Assoziiert sind auch andere affektive Störungen, die mit Ängsten einhergehen (38, 48). In einer Studie konnte auch allgemein Stress als assoziierter Faktor identifiziert werden (38, 46).

Neben systemischen Erkrankungen oder Erkrankungen einzelner Organe sind auch assoziierte Faktoren im Bereich der Augen selbst untersucht. So ist zum Beispiel das Vorliegen eines Pterygiums mit dem trockenen Auge assoziiert (38, 127). Außerdem kommt das trockene Auge in einer Studie von Malet et al. gehäuft bei therapiertem erhöhtem Augeninnendruck vor, was Malet et al. aber vor allem auf die Konservierungsmittel, die in Augentropfen zur Senkung des intraokularen Drucks enthalten sind, zurückführen (63). Auch das Tragen von Kontaktlinsen ist mit dem trockenen Auge assoziiert (38, 42, 62, 117).

Daneben scheinen operative Eingriffe am Auge mit dem Auftreten des trockenen Auges assoziiert zu sein, hierzu gehören zum Beispiel refraktive chirurgische Eingriffe wie LASIK, aber auch Katarakt- und Ptosis-Operationen (38, 46, 48, 62, 73). Dabei können die Symptome laut dem TFOS DEWS II Epidemiology Subcommittee sowohl früh als auch erst spät nach LASIK auftreten (38).

Viele weitere medizinische Therapieverfahren weisen eine Assoziation mit dem Auftreten des trockenen Auges auf, so wie zum Beispiel nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (38, 73, 128). Weitere Therapien, die im Zusammenhang mit dem trockenen Auge stehen, sind Bestrahlungstherapien sowie systemische Chemotherapien und zielgerichtete Krebstherapien (73, 129, 130).

Hinzu kommen zahlreiche Medikamente, die wahrscheinlich assoziierte Faktoren darstellen. Eine Assoziation mit trockenen Augen konnte zum Beispiel für die Einnahme von Anxiolytika, Antidepressiva, Kortikosteroide, Antihistaminika und Multivitaminpräparaten sowie bei Frauen die Einnahme von Hormonen unter anderem zur Empfängnisverhütung ermittelt werden (57, 63, 119). In der Literatur besteht jedoch keine Einigkeit bezüglich der assoziierten Medikamente. So wird die Assoziation von trockenen Augen mit Multivitaminpräparaten und oralen Kontrazeptiva im TFOS DEWS II Epidemiology Report jedoch eher kritisch angesehen (38). Andere Autoren bewerten unter anderem den Einfluss von Anxiolytika als eher unklar (73). Als meist unklar wird der Einfluss von Botulinum-Toxin-Injektionen in den Musculus orbicularis oculi bei Blepharospasmus oder bei Injektion aus ästhetischen Gründen, sogenannte „Krähenfüße“, eingestuft, wobei diese Injektionen in der Literatur sowohl als Therapiemöglichkeit als auch als Ursache des trockenen Auges diskutiert werden (38, 73, 131, 132).

In den Bereichen Lebensstil, Umweltfaktoren und Ernährung sind auch zahlreiche Assoziationen untersucht worden. Uneinigkeit herrscht beim Einfluss des Zigarettenrauchens, das zum Teil von einigen Autoren als uneindeutiger Faktor eingestuft wird (38, 73) und in einer

Studie nicht assoziiert war (57), in anderen Studien jedoch als assoziierter Faktor gefunden wird (50, 118, 119, 127). Gleiches gilt für Alkoholkonsum, dessen Assoziation in einer Studie festgestellt wurde (119), aber gleichzeitig auch im TFOS DEWS II Epidemiology Report als unklar eingeschätzt wird (38) und in einer anderen Studie keine Assoziation gezeigt werden konnte (57). Eine Studie, die den Einfluss von Alkoholkonsum auf die Augenoberfläche und den Tränenfilm untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass nach Alkoholkonsum die Tränenosmolarität höher, die Tränenfilmaufriszeit kürzer und die Anfärbarkeit mit Fluoreszein höher sind (133). Es werden von den Autoren der Studie mehrere mögliche Ursachen für den Einfluss von Ethanol diskutiert, wie zum Beispiel die Wirkung als Lösungsmittel auf die Lipide des Tränenfilms, wodurch die Evaporation der Tränenflüssigkeit verstärkt werden würde, sowie der Einfluss auf die Produktion von Zytokinen, wodurch es zu Entzündungen kommen könne (133). Gleichzeitig könne Alkohol die Häufigkeit des Blinzeln beeinflussen und hierdurch zum trockenen Auge führen (133). In der Studie konnten durch Alkoholkonsum bei gesunden Probanden die Symptome des trockenen Auges ausgelöst werden (133).

Bezüglich der Assoziation des trockenen Auges mit Parametern des sozialen Status wie Einkommen oder Bildung kommen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. So wird in einer Studie an US-amerikanischen Frauen keine Assoziation mit dem Einkommen festgestellt (121). Bei Männern wird in einer anderen Studie eine Assoziation zwischen dem trockenen Auge und höherem Einkommen festgestellt (50). Studien, die den Faktor Bildung untersuchen, kommen einerseits zu dem Ergebnis, dass das trockene Auge und hohes Bildungsniveau generell (46) beziehungsweise nur bei Männern (50) assoziiert sind, und andererseits, dass das trockene Auge seltener bei hohem Bildungsstand (63) beziehungsweise höher gebildeten Frauen (121) vorkommt.

Auch die Ernährung scheint eine Rolle zu spielen. Anhand von Fallberichten werden in der Literatur der mögliche Einfluss eines Mangels an Vitamin A, bariatrischer Operationen und Essstörungen auf die Entstehung trockener Augen diskutiert (38, 134, 135). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren die Symptome des trockenen Auges bessert (38, 136).

Einigkeit besteht in der Assoziation von Computer- oder allgemein Bildschirmnutzung mit dem trockenen Auge (38, 42, 60). Einen Erklärungsansatz für diesen Zusammenhang bildet die im TFOS DEWS II Epidemiology Report beschriebene Theorie, dass bei Bildschirmnutzung seltener und nur unvollständig geblinzelt werde, sodass die Verdunstung der Tränenflüssigkeit steige und infolgedessen die Stabilität des Tränenfilms beeinträchtigt sei sowie Epithelschäden verursacht würden, was letztendlich mit den Symptomen des trockenen Auges einhergehe (38).

Auch die Assoziation von Lebensraum und Umweltfaktoren mit dem trockenen Auge ist untersucht. So sind zum Beispiel eine niedrige Luftfeuchtigkeit, höhere Ozonwerte und höhere Luftverschmutzung mit dem trockenen Auge assoziiert (38, 73, 137, 138). Gleiches gilt für einen eher städtischen als ländlichen Wohnort (38, 45, 48, 49).

Somit existieren viele verschiedene Faktoren, die eventuell die Entstehung des trockenen Auges begünstigen beziehungsweise mit deren Vorliegen assoziiert sind.

3. Material und Methoden

3.1. Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine prospektive Bevölkerungsstudie, die seit 2007 unter Beteiligung verschiedener Kliniken der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird (139, 140). Die Studie umfasst mehr als 15.000 Studienteilnehmer aus Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen im Alter von 35 bis 74 Jahren (140, 141). Die erste Phase der Studie lief von 2007 bis 2017 (141). Die anschließende zweite Phase ist bis voraussichtlich 2027 geplant und ergänzt die Studienpopulation um ältere Teilnehmer zwischen 45 und 85 sowie jüngere Teilnehmer zwischen 25 und 44 Jahren (Young Cohort) (141).

Mithilfe der Studie sollen Ursachen und Risikofaktoren von vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch vielen anderen wie beispielsweise Erkrankungen des Auges, erforscht und neue Erkenntnisse zu deren Prävention gewonnen werden (139-142). Außerdem werden protektive Faktoren und Früherkennungsmaßnahmen erforscht (142).

Um eine möglichst große Repräsentativität zu gewährleisten, ist eine freiwillige Studienteilnahme nicht möglich, sondern die Studienteilnehmer werden durch Stichprobenziehungen durch die Einwohnermeldeämter festgelegt (140, 141). Es erfolgt eine Stratifizierung der Stichprobe nach Geschlecht, Wohnort und Altersdekaden (140). Die Probanden werden postalisch zur Studienteilnahme eingeladen (143). Von der Studie ausgeschlossen werden Personen, die aufgrund von gesundheitlichen Einschränkungen nicht zur Untersuchung kommen können oder mangelnde Sprachkenntnisse haben (140). Vor der Durchführung der Untersuchungen erfolgt eine ausführliche Aufklärung sowie eine schriftliche Einverständniserklärung (140, 143). Die Studie wird unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes sowie der Einhaltung der Richtlinien von „Gute klinische Praxis“ (GCP), „Gute epidemiologische Praxis“ (GEP) sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt (140, 144).

Die Untersuchung der Probanden dauert zwischen fünf und sechs Stunden und wird im Studienzentrum durchgeführt (140, 141). Das vielseitige Untersuchungsprogramm umfasst beispielsweise mehrere Ultraschalluntersuchungen, Lungenfunktionsuntersuchung, EKG, Gewinnung von Blut-, Stuhl-, Tränen- und Urinproben (Biobanking) sowie die Untersuchung von Haut und Augen, aber auch Interviews, Fragebögen und Medikamentenanamnese (140, 145). Die Untersuchungen sind standardisiert und werden in einer bestimmten Reihenfolge durchgeführt (140). Am Ende der Untersuchungen erhalten die Teilnehmer die umfangreichen Ergebnisse und können diese mit ihrem Hausarzt besprechen (141). Zweieinhalb Jahre nach der Untersuchung erfolgt ein computerassistiertes telefonisches Interview (CATI), in dem der aktuelle Gesundheitsstatus erfragt wird (140, 143). Fünf und zehn Jahre nach der ersten Untersuchung erfolgen Follow-Up Untersuchungen (140, 141).

3.1.1. Ophthalmologische Ziele der GHS

Laut Höhn et al. ständen viele Erkrankungen des Auges im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen (146). Die Autoren betonen, dass Veränderungen der Häufigkeit sowie der Behandlung von systemischen Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus auch Augenerkrankungen beeinflussen würden (146).

In diesem Sinne sollen laut den Autoren diese Zusammenhänge zwischen systemischen und ophthalmologischen Erkrankungen im Rahmen der GHS weiter untersucht werden (146). Als weitere ophthalmologische Ziele der GHS nennen sie die Bestimmung der Häufigkeit von Augenerkrankungen sowie die Untersuchung ihrer Risikofaktoren (146). Daneben sollen laut Höhn et al. epidemiologische Daten zur Verteilung biometrischer Parameter der Augen und ihrer Assoziation zu Augenerkrankungen gewonnen werden (146).

3.2. Untersuchung und Kohorte

Die GHS wurde um die Young Cohort erweitert, um die Studie nun auch mit jüngeren Probanden fortzuführen. Dabei soll erforscht werden, ob diese jüngeren Studienteilnehmer eventuell auch schon Anzeichen für spätere Erkrankungen aufweisen, um solche frühen Anzeichen künftig erkennen zu können.

Die Young Cohort umfasst Probanden im Alter von 25 bis 44 Jahren. Insbesondere die Rekrutierung in der Altersklasse von 25 bis 34 Jahren gestaltete sich aufgrund der nicht beim Einwohnermeldeamt hinterlegten Telefonnummern schwierig.

Die Probanden wurden telefonisch zur Untersuchung eingeladen und erhielten 2 bis 3 Wochen vorher zusammen mit ihren Studienunterlagen den Fragebogen. Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war die Beantwortung des Fragebogens.

Höhn et al. beschreiben die ophthalmologische Abteilung der GHS (146). Die ophthalmologische Untersuchung der Probanden habe insgesamt 25 Minuten gedauert und sei zwischen 11 Uhr und 20 Uhr durch qualifiziertes Personal im Studienzentrum der GHS durchgeführt worden (146). Dabei seien Datenerhebung und Untersuchungen standardisiert und in festgelegter Reihenfolge erfolgt (146). Bei allen Untersuchungen sei mit dem rechten Auge begonnen worden (146).

Zu Beginn erfolgte mithilfe eines Keratographen (Keratograph® 5M, Oculus, Wetzlar, Deutschland) die Messung der Tränenfilmaufrisszeit (NITBUT) und eine Fotografie des vorderen Augenabschnitts anhand derer später die Rötung und die Höhe des Tränenmeniskus bestimmt wurden. Zudem wurden Refraktion, Akkomodationsbreite und Visus ermittelt (ARK-1s, Nidek Co., Tokio, Japan). Im nächsten Schritt wurde der Augeninnendruck mittels eines Non-Kontakt-Tonometers (NT 2000™, Nidek Co., Tokio, Japan) gemessen. Mithilfe der optischen Biometrie (Lenstar LS900™, Haag-Streit, Köniz, Schweiz) erfolgte die Vermessung der Augen. Danach wurde der Fundus fotografiert (Visucam Pro NM, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) und eine optische Kohärenztomographie (OCT) mittels SPECTRALIS (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt. Zuletzt fand mit einem Filterpapierstreifen die Tränenabnahme mit einer Laufzeit von 5 Minuten statt.

3.3. Tränenfilmaufrisszeit

Mithilfe des Keratographen (Keratograph® 5M, Oculus, Wetzlar, Deutschland) wurde eine nicht-invasive Messung der Tränenfilmaufrisszeit (NITBUT) durchgeführt (siehe Abbildung 4). Die Funktionsweise des Keratograph wird so beschrieben, dass ein beleuchtetes Ringmuster, eine Placido-Scheibe mit 22 Ringen, auf die Kornea projiziert werde (94, 147) (siehe Abbildung 5). Nachdem der Untersucher den Patienten gebeten hat, zwei Mal zu blinzeln, löse das Gerät

automatisch eine Messung sowie eine Videoaufnahme aus (94). Das Gerät beendet die Messung entweder, wenn die reflektierten Ringe verzerrt sind oder wenn der Untersuchte blinzelt (94). Dabei würden Veränderungen der Reflektion bedeuten, dass der Tränenfilm aufreißt oder instabiler werde (147). Die ersten Aufrisse des Tränenfilms würden mithilfe einer Farbcodierung dargestellt werden (94) (siehe Abbildung 6).

Die gemessenen Parameter umfassen das erste Aufreißen des Tränenfilms (F-NITBUT), die durchschnittliche Tränenfilm-Aufrisszeit und den Grad der Tränenfilm-Aufrisszeit.

Laut dem Jenvis Report, der Interpretationssoftware der Pentacam, ist eine Tränenfilmaufrisszeit von ≥ 15 Sekunden überdurchschnittlich lang, von 15 bis 11 Sekunden normal, von 11 bis 7 Sekunden kurz und unter 7 Sekunden sehr kurz.

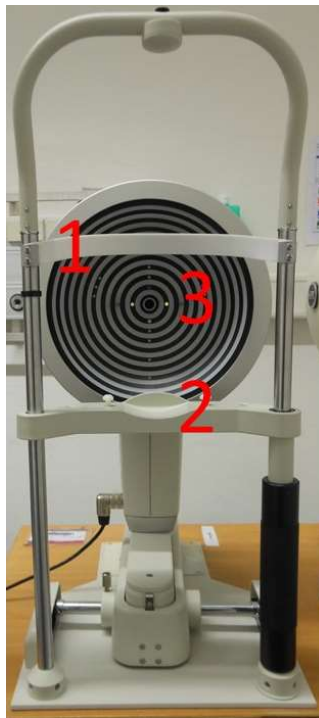


Abbildung 4: Keratograph aus Perspektive des Patienten. Eigene Aufnahme.

- 1: Stirnstütze
- 2: Kinnstütze
- 3: Placido-Scheibe

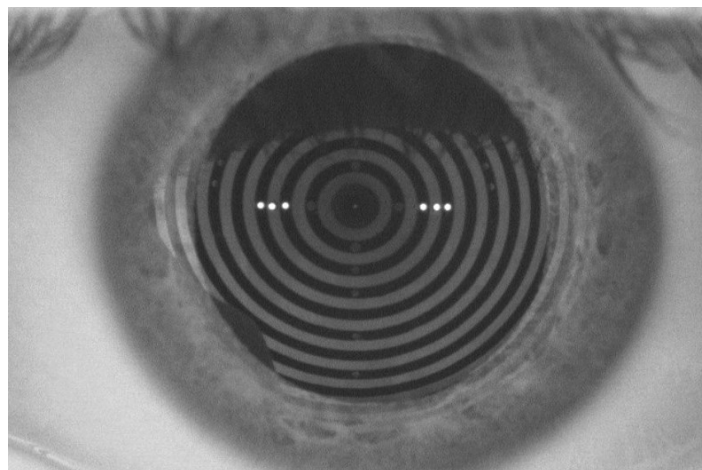


Abbildung 5: Reflektion des Ringmusters auf der Kornea. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

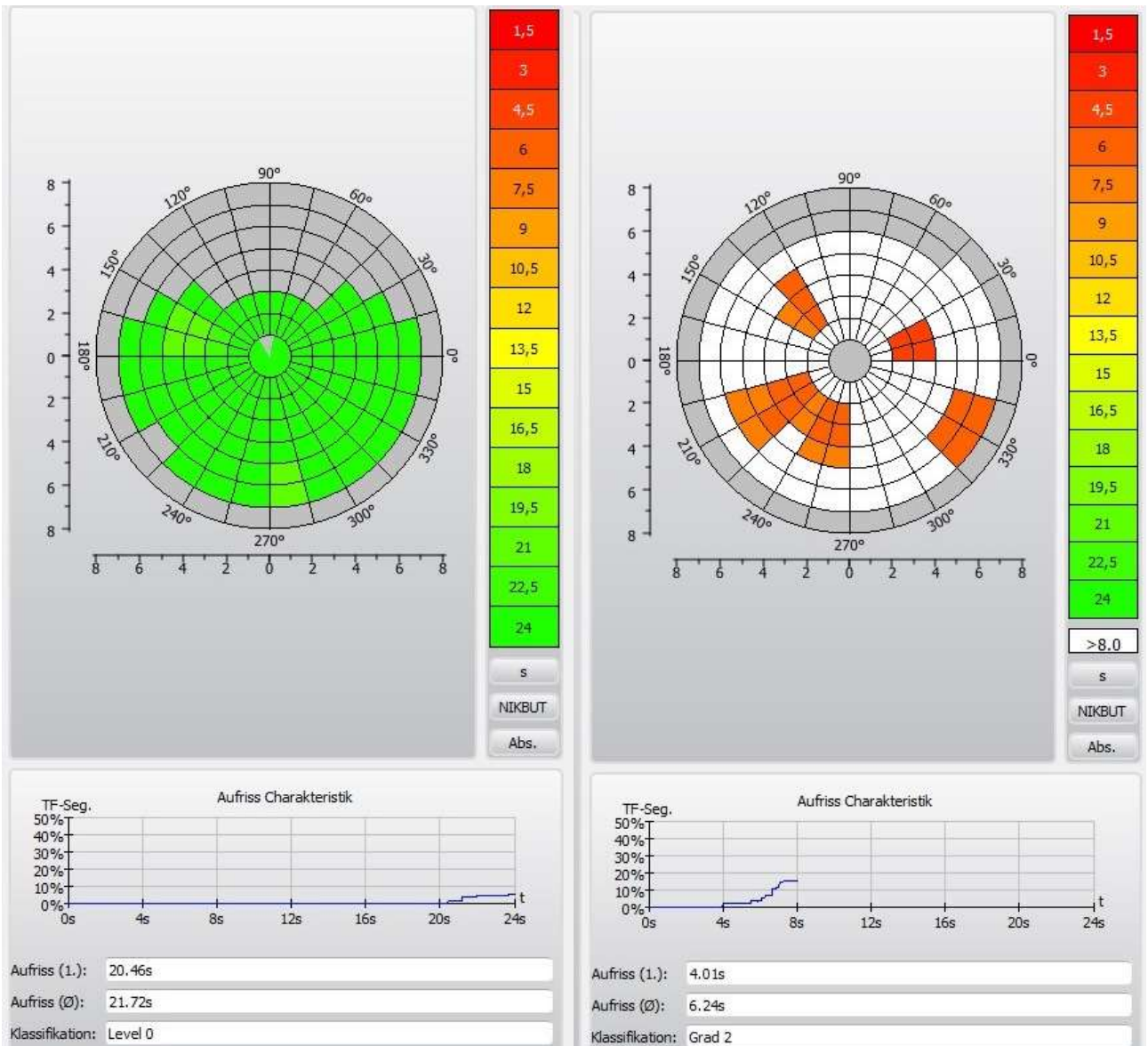


Abbildung 6: farbcodierte Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit sowie Zeitpunkt des ersten und durchschnittlichen Aufrisses des Tränenfilms und Klassifikation der Tränenfilmaufrisszeit. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

3.4. Fotografie vorderer Augenabschnitt

3.4.1. Tränenmeniskus

Die Höhe des Tränenmeniskus wurde aus Fotografien des vorderen Augenabschnitts, die mithilfe des Keratographen angefertigt wurden, gemessen. Dabei wurden am rechten und am linken Auge insgesamt jeweils drei Messungen durchgeführt. Eine Messung erfolgte medial unterhalb der Pupille sowie jeweils eine unterhalb des temporalen und nasalen Limbus (siehe Abbildung 7). Die Höhe des Tränenmeniskus wurde hierbei orthogonal zum Verlauf des Unterlids gemessen.

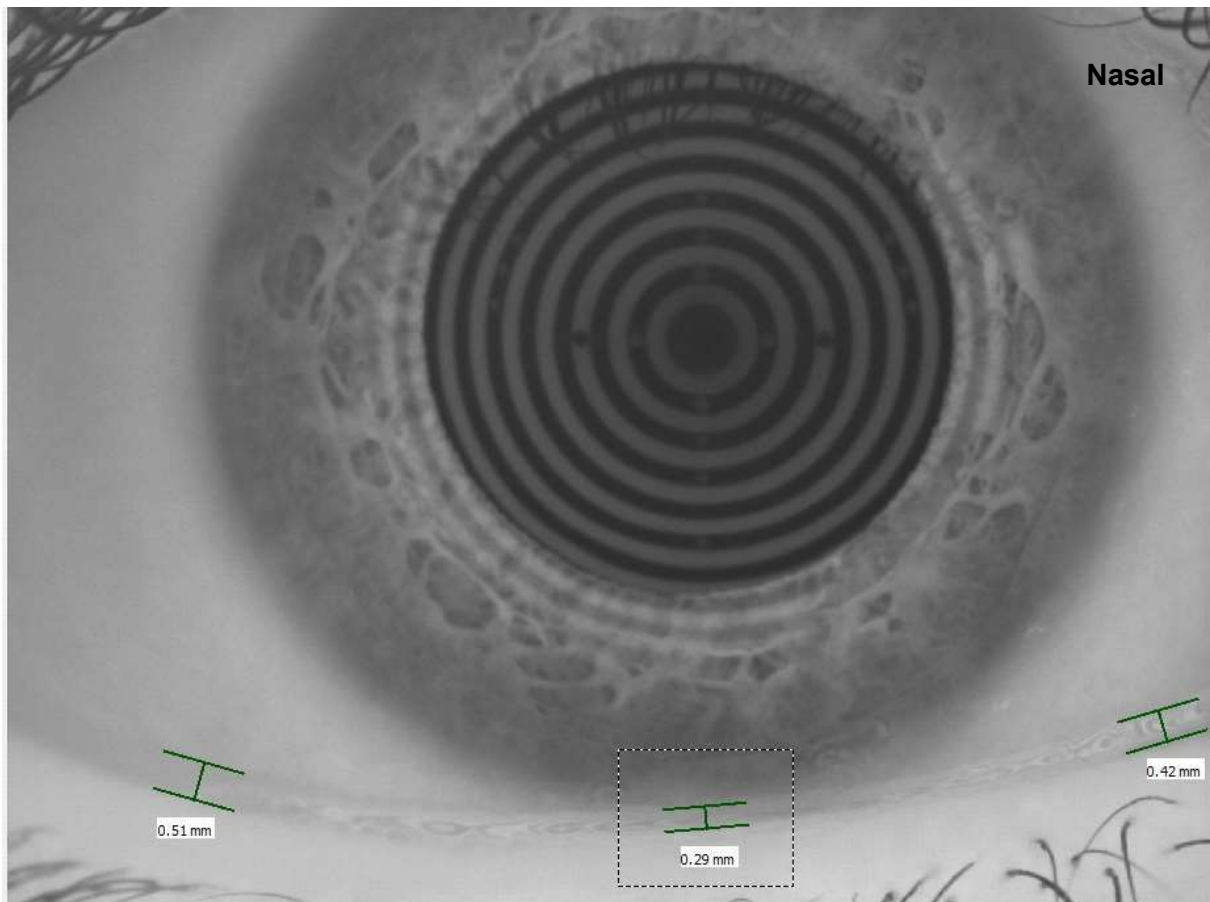


Abbildung 7: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph. Messung des Tränenmeniskus zentral sowie nasal und temporal unterhalb des Limbus. Gute Bildqualität. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Die Qualität der Fotografien wurde bewertet. Die Einteilung erfolgte in die folgenden Kategorien:

Gute Qualität: Hierunter wurden die Fotografien mit scharfer Bildqualität eingeordnet, bei denen der Fokus zentral liegt, der Tränenmeniskus gut erkennbar sowie der Limbus bis mindestens zur Hälfte der Pupillenhöhe im Bildausschnitt vollständig erfasst ist.

Mäßige Qualität: Hier wurden die Fotografien mit scharfer Bildqualität und ebenfalls zentralem Fokus und gut erkennbarem Tränenmeniskus eingeordnet, bei denen der Limbus nicht bis mindestens zur Hälfte der Pupillenhöhe in der Aufnahme erfasst ist (siehe Abbildung 8). Hier

wurden die nasale und temporale Messung anhand des geschätzten Verlaufs der Limbus vorgenommen.

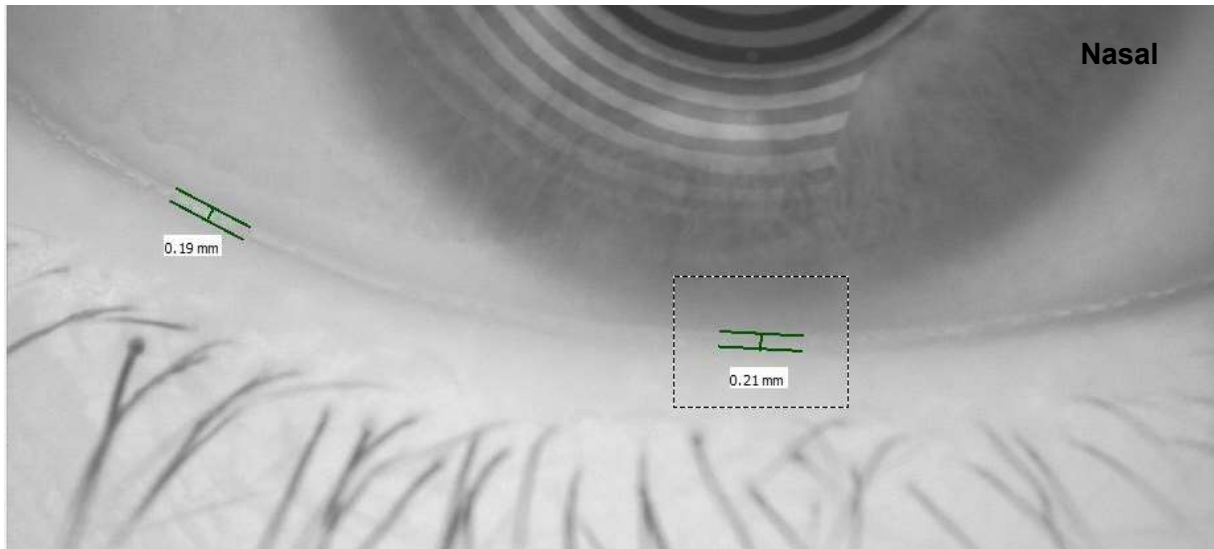


Abbildung 8: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph: mäßige Bildqualität. Schätzung des lateralen Limbus. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Nicht messbar aufgrund der Bildqualität: In diese Kategorie wurden die Aufnahmen eingeordnet, die entweder unscharf sind, der Bildfokus nicht zentral liegt oder der Untersuchte die Augen geschlossen hat (siehe Abbildung 9).

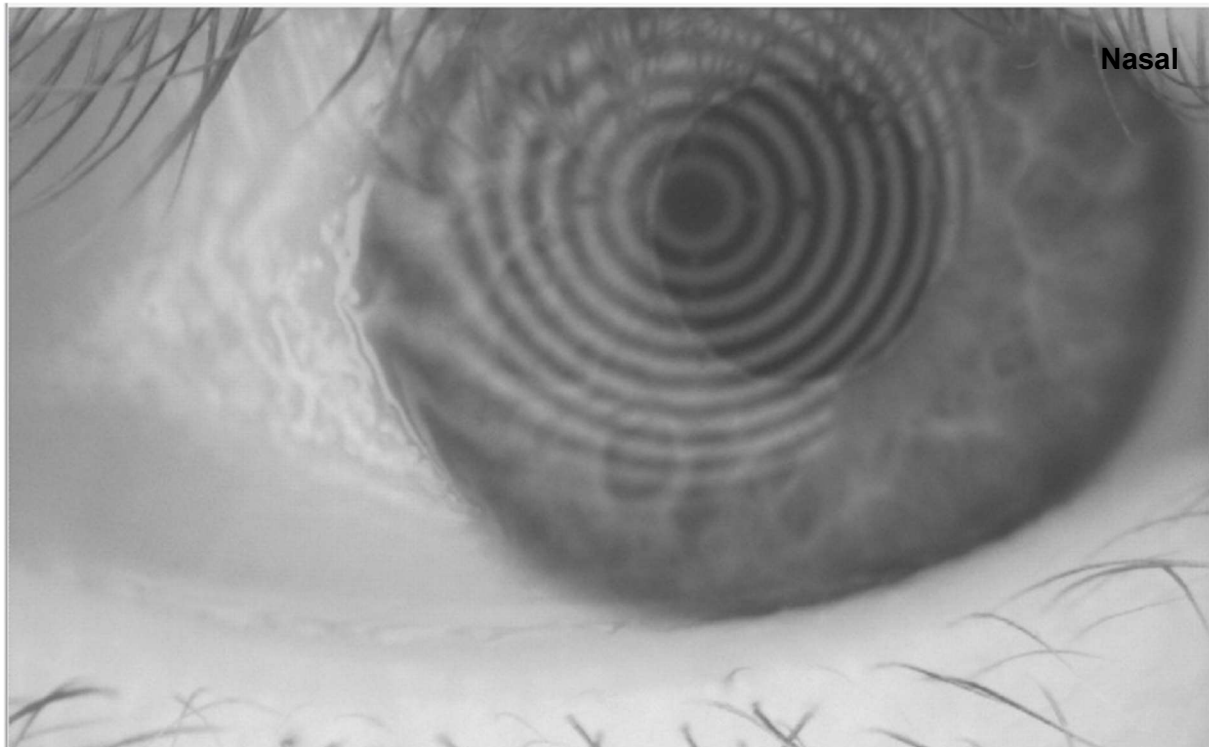


Abbildung 9: Fotografie des rechten Auges mit dem Keratograph: Nicht messbar, da der Bildfokus nicht zentral auf der Pupille liegt. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

Nicht messbar aufgrund einer Lidpathologie: Bei Probanden, die eine Veränderung im Bereich der Augenlider aufweisen, wurde keine Messung des Tränenmeniskus durchgeführt.

Fehlende Messung: Hierunter fallen die Probanden, bei denen keine Fotografie durchgeführt wurde und somit keine Messung möglich war.

Zudem wurde vermerkt, ob die Untersuchungsreihenfolge verändert wurde, das heißt, ob zum Beispiel die Tränenfilmaufrisszeit vor der Fotografie gemessen wurde.

Laut dem Jenvis Report, der Interpretationssoftware der Pentacam, kann die Höhe des Tränenmeniskus in sehr hoch ($\geq 0,35\text{mm}$), normal ($0,35\text{-}0,2\text{mm}$), leicht reduziert ($0,2\text{-}0,15\text{mm}$) und niedrig ($< 0,15\text{mm}$) eingeteilt werden.

3.4.2. Rötung

Mithilfe des Keratographen wurde aus den Fotografien des vorderen Augenabschnitts automatisch der Grad der Rötung berechnet. Dabei wurden die bulbäre und limbale Rötung für die nasalen und temporalen Bereiche jeweils getrennt berechnet. Des Weiteren wurde die Größe der hierfür analysierten Augenoberfläche und ein Gesamtwert für die bulbäre Rötung angegeben.

Die Qualität der automatisierten Analyse der Rötung wurde bewertet und in die folgenden Kategorien eingeteilt (siehe Abbildung 10):

Gute Qualität: Der zur Analyse verwendete Bereich entspricht weitestgehend der Konjunktiva. Die Fotografie ist ausreichend scharf.

Schlechte Qualität: Die Fotografie ist unscharf, das Auge partiell geschlossen oder der analysierte Bereich ist falsch gewählt und liegt zum Beispiel im Bereich der Augenlider.

Die auf der rechten Seite exemplarisch dargestellte Fotografie hat eine schlechte Qualität, da der analysierte Bereich falsch gewählt ist und hier mit dem Bereich des Unterlids überlappt.

Laut dem Jenvis Report, der Interpretationssoftware der Pentacam, und Herstellerangaben wird die Rötung in die Grade 0 bis 4 eingeteilt, wobei Werte unter 1,5 als normal, ab 1,5 als leichte, ab 2,5 als mäßige und ab 3,5 als starke Rötung gelten.



Abbildung 10: Automatische Berechnung der Rötung. Links: gute Qualität. Rechts: schlechte Qualität. Bild aufgenommen im Rahmen der Untersuchung bei der GHS.

3.5. Schirmer-Test

Zur Messung der Tränenproduktion wurde bei jedem Probanden der Schirmer I Test ohne Applikation von Anästhesie durchgeführt. Der Schirmer Test wird vom TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Subcommittee so beschrieben, dass ein Papierstreifen in der Größe 5 x 35mm im temporalen Drittel des Unterlids eingehängt werde (34). Nach einer Laufzeit von fünf Minuten könne dann gemessen werden, wie lang der Anteil des Papierstreifens ist, der durch die Tränen befeuchtet wurde (34).

Als gesund wird in der Literatur eine Laufstrecke von >10mm in 5 Minuten bei der Durchführung des Schirmer-Tests ohne Applikation von Lokalanästhetika eingestuft (148).

3.6. Objektive Refraktion und Sehschärfe

Mithilfe des Autorefrakto-Keratometers (ARK-1s, Nidek Co., Tokio, Japan) wurden mittels objektiver Refraktion die Refraktion (in Dioptrien), der Astigmatismus (in Dioptrien) sowie das sphärische Äquivalent (SEQ) (in Dioptrien) und die Sehschärfe (in logMAR) bestimmt.

3.7. Fragebogen

Zur Erfassung der Symptome der Probanden wurde eine deutsche Version des „Ocular Surface Disease Index“ (OSDI) Fragebogen verwendet. John G. Walt (Allergan Inc.) und Michael M. Rowe (Pfizer Inc.) stellten den OSDI-Fragebogen vor, der entwickelt worden sei, um die Diagnose des trockenen Auges zu vereinfachen (149, S. 1436).

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) Fragebogen besteht aus insgesamt zwölf Fragen und ist in drei Abschnitte unterteilt.

Im ersten Abschnitt werden in fünf Fragen Beschwerden der Augen wie Lichtempfindlichkeit, Sandgefühl, schmerzende beziehungsweise brennende Augen und Beeinträchtigungen beim Sehen in Form von entweder verschwommenem oder allgemein schlechtem Sehen erfragt.

Der zweite Abschnitt befasst sich in vier Fragen mit den alltäglichen Einschränkungen im Bereich Lesen, nachts Fahren, Bildschirmnutzung an Computer oder Bankautomaten und Fernseher.

Die letzten drei Fragen bilden den dritten Abschnitt und erfragen das Vorhandensein eines unangenehmen Gefühls unter verschiedenen Umwelteinflüssen wie Wind, niedrige Luftfeuchtigkeit und Klimatisierung.

Für jede Frage gibt es sechs verschiedene Antwortmöglichkeiten: Immer (vier Punkte), meistens (drei Punkte), zeitweise (zwei Punkte), selten (ein Punkt), nie (null Punkte) und „trifft nicht zu“.

Zur Berechnung des OSDI-Scores werden die Punktwerte aller Antworten addiert und mit 25 multipliziert. Dieses Produkt wird durch die Anzahl aller Fragen dividiert, die nicht mit „trifft nicht zu“ beantwortet wurden.

$$OSDI\ Score = \frac{(Summe\ der\ Punktwerte\ aller\ beantworteten\ Fragen) \times (25)}{(Anzahl\ beantworteter\ Fragen\ außer\ Fragen\ mit\ Antwort\ "trifft\ nicht\ zu")}$$

Die Cut-off-Werte, die der Auswertung in dieser Dissertation zugrunde liegen, liegen bei einem OSDI-Score von <13 für kein trockenes Auge, >12 für eine leichte Erkrankung und >22 für eine moderate oder schwere Form des trockenen Auges. Die Definition des trockenen Auges erfolgt über das Vorliegen von Symptomen mithilfe des OSDI-Scores, das heißt ab einem Wert >12 liegt ein trockenes Auge vor.

3.8. Weitere Parameter

Neben dem Fragebogen und den ophthalmologischen Untersuchungen wurden Geschlecht und Alter sowie weitere Variablen zu Komorbiditäten, Lebensstil und Medikamenten erfasst.

Das Geschlecht wurde als dichotome Variable (Mann oder Frau) erfasst. Das Alter wurde zum einen kontinuierlich in Jahren erfasst und zum anderen auch die Altersdekade berücksichtigt.

Das Tragen von harten und weichen Kontaktlinsen wurde als dichotome Variable (ja oder nein) erfragt.

Erfragte Komorbiditäten umfassen Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei wurde Diabetes mellitus definiert durch entweder das Vorliegen einer ärztlichen Diagnose, bekannte Therapie (orale Medikamente oder Insulin) oder ein HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen wurden als nominale Parameter (ja oder nein) erfasst.

Berücksichtigte Variablen aus dem Bereich Lebensstil stellen Raucherstatus, Alkoholkonsum und sozioökonomischer Status dar. Bei Rauchern wird dichotom unterschieden in Raucher und Nicht-Raucher. Alkoholkonsum wird dichotom unterschieden in Konsum und kein Konsum, wobei die Cut-off-Werte bei $>10\text{g/Tag}$ für Frauen und $>20\text{g/Tag}$ für Männer festgelegt wurden. Der sozioökonomische Status, der aus Bildung, Beruf und Einkommen bestimmt wird, wurde als kontinuierliche Variable mit Werten von 3 bis 21 erfasst (150, S. 309-334).

Sowohl lokale als auch systemische Medikation wurden ermittelt. Zur lokalen Medikation des Auges wurden die nominalen Parameter (ja oder nein) Prostaglandin-Augentropfen, Beta-Blocker sowie künstliche Tränen und befeuchtende Augentropfen erfragt.

Zu den nominalen Parametern (ja oder nein) im Bereich der systemischen Medikation gehören neben nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) Sexualhormonhaltige Medikamente wie hormonelle Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie (Östrogene, Progesteron, Androgene und weibliche Sexualhormone in Kombination, Progesteron und Östrogene in Kombination, Antiandrogene und Östrogene) und antiandrogene Therapien bei benigner Prostatahyperplasie. Diuretika, Vasodilatoren, Antihypertensiva, Beta-Blocker und Medikamente bei peptischem Ulkus oder gastroösophagealem Reflux wurden ebenso erfasst. Aus dem Bereich der Psychopharmaka wurde die Einnahme von Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa sowie Antidepressiva erfasst. Ebenso wurde die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und Steroiden erfragt.

3.9. Statistik

Der erste Schritt im Rahmen der statistischen Auswertung bildete die Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP), der die Standards der Gutenberg-Gesundheitsstudie berücksichtigt. In diesem wurden die Fragestellung, zu erhebende Daten und statistische Methoden erläutert. Die Zirkulation des SAP im Leitungsausschuss der Gutenberg-Gesundheitsstudie folgte hierauf. Daraufhin erfolgten eine Besprechung und Überarbeitung des SAP mit der Abteilung Datenmanagement und Statistik sowie dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI).

Es wurden die kategorialen (Geschlecht, Diabetes, Raucher, Bildschirmnutzung, Medikamente, Kontaktlinsentragen) und kontinuierlichen Variablen (sphärisches Äquivalent,

durchschnittliche Tränenfilmaufrisszeit, Schirmer-Test, Tränenmeniskus, Rötung, OSDI-Score) definiert. Median und Interquartil-Bereich der kontinuierlichen Variablen wurden bestimmt. Bei normalverteilten Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die Eigenschaften der Studienpopulation wurden allgemein sowie stratifiziert nach Geschlecht berechnet. Eine Item-Nonresponder-Analyse wurde durchgeführt.

Die Spearman-Korrelation der ophthalmologischen Parameter (sphärisches Äquivalent, durchschnittliche Tränenfilmaufrisszeit (Avg_BUT), Schirmer-Test, Rötung, Tränenmeniskus) zwischen rechtem und linkem Auge wurde bestimmt.

Die ophthalmologischen Parameter (durchschnittliche Tränenfilmaufrisszeit, Schirmer-Test, Tränenmeniskus, Rötung, OSDI-Score) wurden nach Geschlecht, Bildschirmnutzung, weichen Kontaktlinsen, der Einnahme von Nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika (M01A) und Schilddrüsenhormonen (H03AA) sowie nach OSDI-Score stratifiziert.

4. Ergebnisse

In die statistische Auswertung wurden die Daten von insgesamt 1956 Studienteilnehmern eingeschlossen. Von diesen waren 51,9% weiblich und 48,1% männlich. Das durchschnittliche Alter betrug insgesamt $38,11 \pm 4,56$ Jahre (siehe Abbildung 11), bei den Männern $37,97 \pm 4,52$ Jahre (siehe Abbildung 12) und bei den Frauen $38,24 \pm 4,6$ Jahre (siehe Abbildung 13).

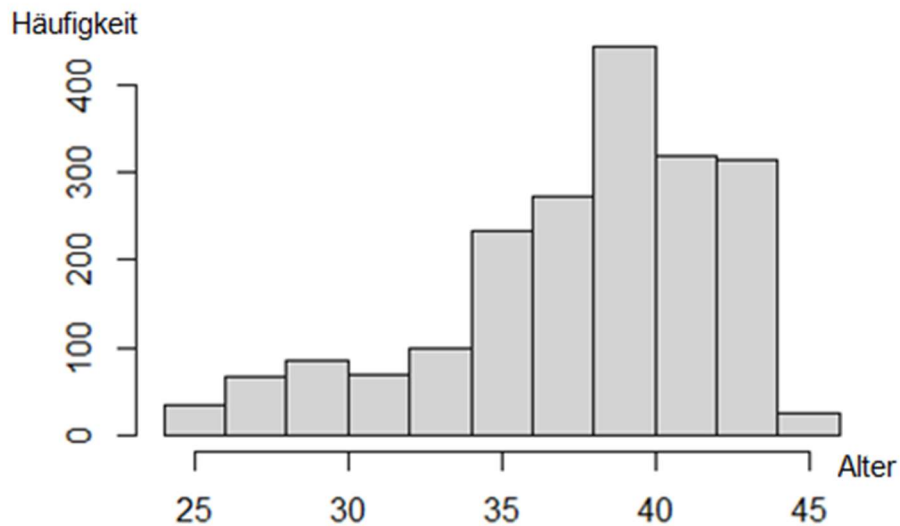


Abbildung 11: Altersverteilung aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

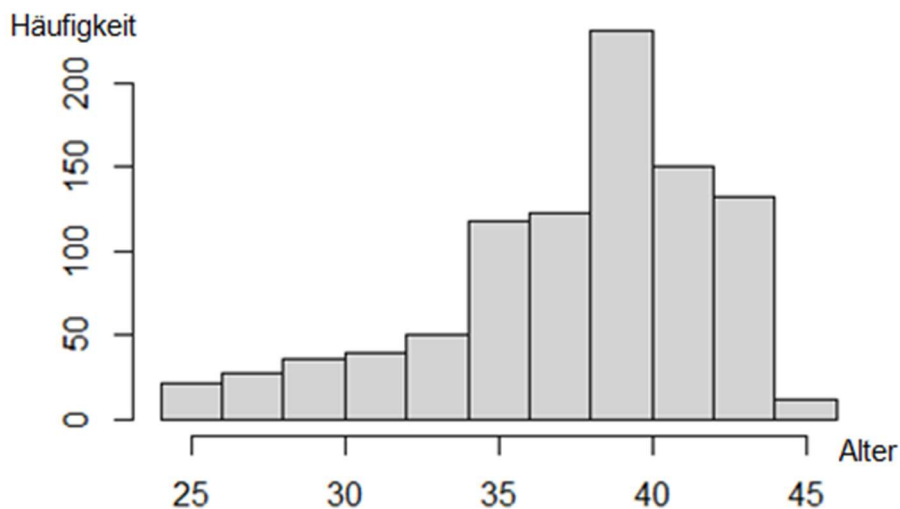


Abbildung 12: Altersverteilung männlicher Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=941).

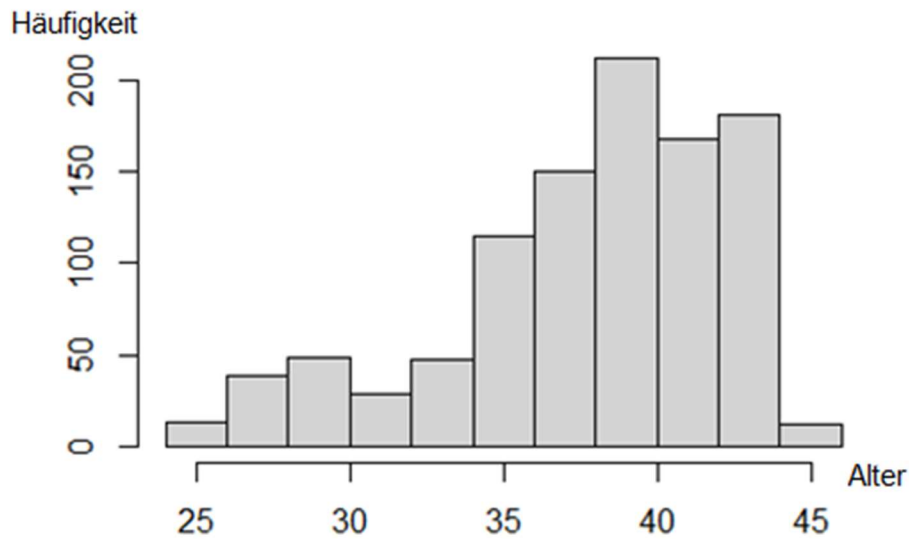


Abbildung 13: Altersverteilung weiblicher Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1015).

Der Sozioökonomische Status (SES) betrug 17,00 (14,00; 19,00) für die gesamten Teilnehmer mit einer links-schiefen Verteilung (siehe Abbildung 14), bei den Männern 17,00 (14,00; 19,00) und bei den Frauen 16,00 (14,00; 19,00).

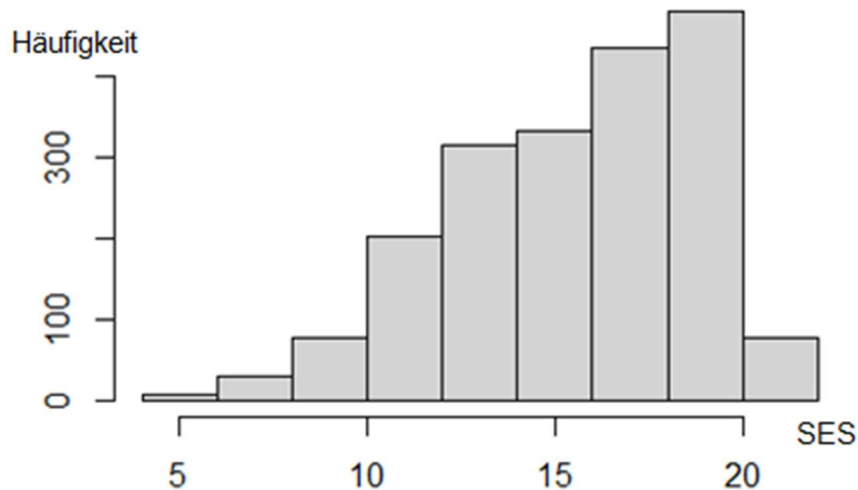


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung SES aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

2,0% (40) aller Studienteilnehmer gab an, an Diabetes mellitus erkrankt zu sein. Bei den Männern sind 3,0% (28) und bei den Frauen 1,2% (12) Diabetiker. Raucher zu sein gaben insgesamt 17,9% (351) an, bei den Männern 22,4% (211) und bei den Frauen hingegen nur 13,8% (140).

Bei der Bildschirmnutzung wurde unterschieden zwischen weniger als zwei Stunden, zwei bis vier Stunden und mehr als vier Stunden täglich. 29,7% (580) aller Studienteilnehmer, 24,0% (226) der Männer und 34,9% (354) der Frauen gaben an täglich weniger als zwei Stunden vor dem Bildschirm zu verbringen. Zwei bis vier Stunden täglich vor dem Bildschirm gaben 42,8% (838) insgesamt, 47,2% (444) der Männer und 38,8% (394) der Frauen an. 19,7% (385) insgesamt, 21,9% (206) der Männer und 17,6% (179) der Frauen gaben an, dass sie täglich mehr als vier Stunden lang einen Bildschirm nutzen.

Bei den nicht nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) wurde unterschieden zwischen regelmäßiger Einnahme und Einnahme bei Bedarf. Von allen Studienteilnehmern nehmen 15,1% (289), von den Männern 11,6% (107) und von den Frauen 18,3% (182) NSAID bei Bedarf ein. Eine regelmäßige Einnahme gaben 1,0% (20) aller, 0,9% (8) der männlichen und 1,2% (12) der weiblichen Studienteilnehmer an. Systemische hormonelle Kontrazeptiva wurden von 15,5% (154) der weiblichen Studienteilnehmern eingenommen. Schilddrüsenhormone wurden von 10,2% (196) aller Probanden, 3,6% (33) aller Männer und 16,4% (163) aller Frauen eingenommen.

Weitere Eigenschaften des Studienkollektivs siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Beschreibung des Studienkollektivs. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl (Prozent)	1956	941	1015 (51,9%)
Alter: Mittelwert (Standardabweichung)	38,11 ±4,56	37,97±4,52	38,24±4,6
SES (sozioökonomischer Status): Median (IQR)	17,00 (14,00; 19,00)	17,00 (14,00; 19,00)	16,00 (14,00; 19,00)
Diabetes			
- Diabetes	2,0% (40)	3,0% (28)	1,2% (12)
- fehlende Angabe	0,1% (1)	0,0% (0)	0,1% (1)
Raucher			
	17,9% (351)	22,4% (211)	13,8% (140)
Bildschirmnutzung			
- fehlende Angabe	7,8% (153)	6,9% (65)	8,7% (88)
- weniger als 2 Stunden täglich	29,7% (580)	24,0% (226)	34,9% (354)
- 2 bis 4 Stunden täglich	42,8% (838)	47,2% (444)	38,8% (394)
- mehr als 4 Stunden täglich	19,7% (385)	21,9% (206)	17,6% (179)
Medikamente			
Lokale ophthalmologische Medikation			
- Prostaglandin-Analoga	0,1% (2)	0,1% (1)	0,1% (1)

- Beta-Adrenozeptorantagonisten	0,1% (1)	0,1% (1)	0% (0)
- Künstliche Tränen und andere indifferente Mittel	3,2% (62)	1,6% (15)	4,7% (47)
NSAID	16,1% (309)	12,5% (115)	19,5% (194)
- regelmäßige Einnahme	1,0% (20)	0,9% (8)	1,2% (12)
- Einnahme bei Bedarf	15,1% (289)	11,6% (107)	18,3% (182)
Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung	8,0% (154)	0% (0)	15,5% (154)
Östrogene	0,2% (4)	0% (0)	0,4% (4)
Gestagene	0,5% (9)	0% (0)	0,9% (9)
Gestagene und Estrogene in Kombination	0,2% (3)	0% (0)	0,3% (3)
Antiandrogene und Estrogene	0,1% (2)	0% (0)	0,2% (2)
Mittel bei benigner Prostatahyperplasie	0,2% (3)	0,3% (3)	0% (0)
Diuretika	0,4% (7)	0,4% (4)	0,3% (3)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	1,7% (32)	1,6% (15)	1,7% (17)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit (GERD)	3,1% (60)	4,6% (42)	1,8% (18)
Anxiolytika	0,3% (6)	0,2% (2)	0,4% (4)
Hypnotika und Sedativa	0,5% (10)	0,2% (2)	0,8% (8)
Antidepressiva	3,0% (58)	2,1% (19)	3,9% (39)
Schilddrüsenhormone	10,2% (196)	3,6% (33)	16,4% (163)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	0,7% (14)	0,5% (5)	0,9% (9)

Das Tragen von harten Kontaktlinsen wurde insgesamt von 0,8% (16), bei den Männern von 0,3% (3) und bei den Frauen von 1,3% (13) angegeben. Deutlich häufiger wurden weiche Kontaktlinsen getragen und zwar insgesamt von 19,9% (389) der Studienteilnehmer, bei den Männern von 15,3% (144) und bei den Frauen von 24,1% (245).

Das sphärische Äquivalent betrug in der Studienpopulation insgesamt $-1,23 \pm 2,37$ dpt (rechtes Auge) bzw. $-1,24 \pm 2,21$ dpt (linkes Auge), bei den Männern $-0,94 \pm 1,97$ dpt (rechtes Auge) bzw. $-0,84 \pm 1,84$ dpt (linkes Auge) und bei den Frauen $-1,54 \pm 2,72$ dpt (rechtes Auge) bzw. $-1,66 \pm 2,49$ dpt (linkes Auge).

4.1. Nonresponder-Analyse

Es wurde eine Nonresponder-Analyse durchgeführt. Hier wurden Studienteilnehmer ohne Angabe eines OSDI-Scores (1600) mit den Studienteilnehmern mit OSDI-Score (1956) verglichen. Geringe deskriptive Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zeigten sich bei Geschlecht, SES, Raucherstatus, Einnahme von NSAIDs und hormonelle Kontrazeptiva. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur beim Alter ($p < 0,001$) und bei der Bildschirmnutzung ($p < 0,001$). Kein Unterschied zeigte sich bei Diabetes-Erkrankung und den anderen erfragten Medikamenten.

Genauere Ergebnisse der Nonresponder-Analyse siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Nonresponder-Analyse. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Teilnehmer ohne Angabe eines OSDI-Scores	Teilnehmer mit vorliegendem OSDI-Score
Anzahl	1600	1956
Geschlecht weiblich	55,2% (567)	51,9% (1015)
Alter: Mittelwert (Standardabweichung)	39,09 ± 3,31	38,11 ± 4,56
SES: Median (IQR)	16,00 (14,00; 19,00)	17,00 (14,00; 19,00)
Diabetes		
- Diabetes	1,8% (18)	2,0% (40)
- Fehlende Angabe	0% (0)	0,1% (1)
Raucher	17,0% (175)	17,9% (351)
Bildschirmnutzung		
- fehlende Angabe	70,9 % (729)	7,8% (153)
- weniger als 2 Stunden täglich	8,6 % (88)	29,7% (580)
- 2 bis 4 Stunden täglich	12,3% (126)	42,8% (838)
- mehr als 4 Stunden täglich	8,2% (84)	19,7% (385)
Medikamente		
Prostaglandin-Analoga	0,2% (2)	0,1% (2)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	0,0% (0)	0,1% (1)
Künstliche Tränen und andere indifferente Mittel	3,0% (30)	3,2% (62)
NSAID	17,5% (177)	16,1% (309)
- regelmäßige Einnahme	1,6% (16)	1,0% (20)
- Einnahme bei Bedarf	15,9% (161)	15,1% (289)
Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung	8,7% (88)	8,0% (154)
Östrogene	0,3% (3)	0,2% (4)
Gestagene	0,6% (6)	0,5% (9)
Androgene und weibliche Sexualhormone in Kombination	0% (0)	0% (0)
Gestagene und Östrogene in Kombination	0,1% (1)	0,2% (3)
Antiandrogene und Östrogene	0,4% (4)	0,1% (2)

Mittel bei benigner Prostatahyperplasie	0,2% (2)	0,2% (3)
Diuretika	0,6% (6)	0,4% (7)
Bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren	0,1% (1)	0% (0)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	2,0% (20)	1,7% (32)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit (GERD)	3,3% (33)	3,1% (60)
Anxiolytika	0,3% (3)	0,3% (6)
Hypnotika und Sedativa	0,6% (6)	0,5% (10)
Antidepressiva	3,8% (38)	3,0% (58)
Schilddrüsenhormone	11,4% (115)	10,2% (196)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	0,5% (5)	0,7% (14)

4.2. Parameter der Tränen und des trockenen Auges

4.2.1. OSDI-Score

Der OSDI-Score betrug bei allen Studienteilnehmern 4,55 (0,00; 12,50) (siehe Abbildung 15), war bei den Männern niedriger mit 2,27 (0,00; 9,09) und bei den Frauen höher mit 6,82 (2,08; 15,00), wobei dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen signifikant ist ($p < 0,001$). Die Verteilung des OSDI-Scores ist in Abbildung 15 dargestellt.

Nach der Klassifikation anhand des OSDI-Scores hatten 15,4% (301) aller Studienteilnehmer, 11,7% (110) der Männer und 18,8% (191) der Frauen eine milde Symptomatik. Moderat bis schwer symptomatisch waren 10,6% (207) aller Studienteilnehmer, 7,1% (67) der Männer und 13,8% (140) der Frauen. Die Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit der Symptomatik von Männern und Frauen nach OSDI-Score sind signifikant ($p < 0,001$).

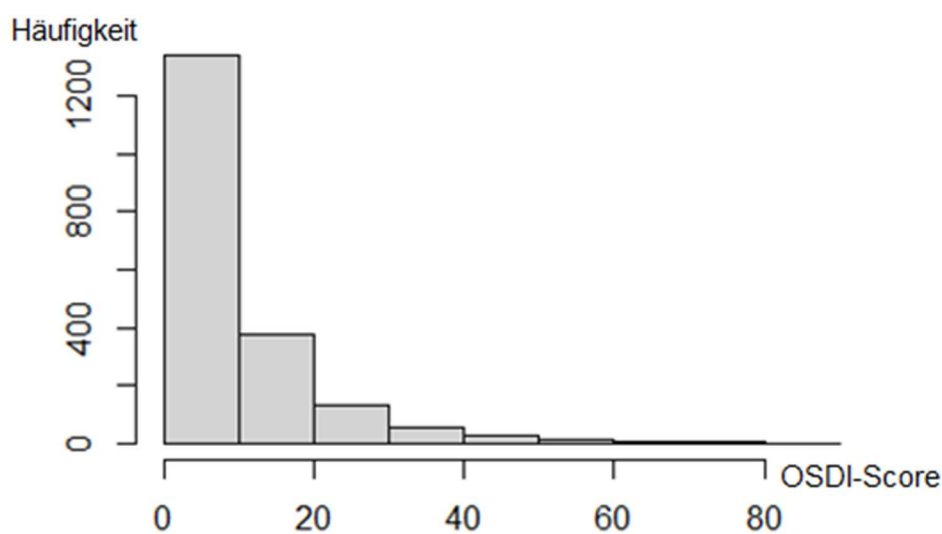


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

4.2.2. Tränenfilmaufrisszeit

Bei allen Studienteilnehmern insgesamt betrug die Tränenfilmaufrisszeit 12,81 (8,38; 18,48) Sekunden (rechtes Auge) (siehe Abbildung 16) bzw. 12,37 (7,67; 17,62) Sekunden (linkes Auge) (siehe Abbildung 17), bei den Männern 15,23 (9,75; 19,76) Sekunden (rechtes Auge) bzw. 14,28 (8,80; 18,56) Sekunden (linkes Auge) und bei den Frauen nur 11,34 (7,66; 17,78) Sekunden (rechtes Auge) bzw. 10,25 (7,36; 16,31) Sekunden (linkes Auge). Die bei Frauen im Vergleich kürzere Tränenfilmaufrisszeit ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

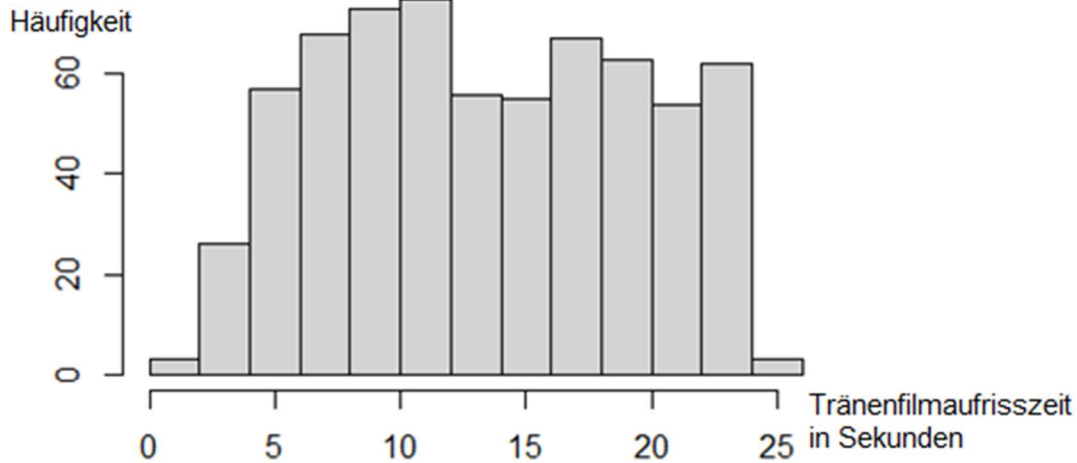


Abbildung 16: Tränenfilmaufrisszeit rechtes Auge (RA) aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

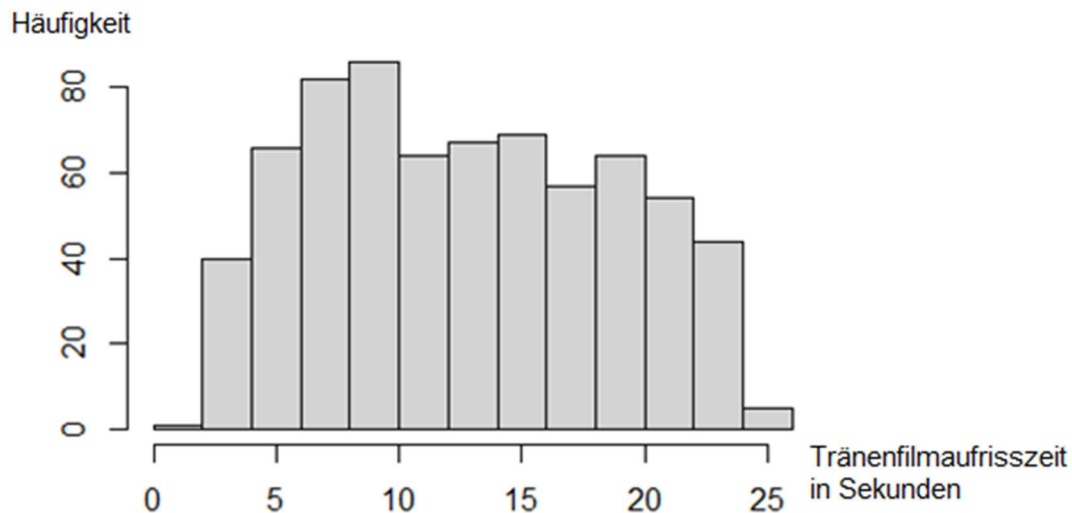


Abbildung 17: Tränenfilmaufrisszeit linkes Auge (LA) aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

4.2.3. Schirmer-Test

Der Schirmer Test zeigte eine Laufstrecke der Tränenflüssigkeit von 8,00 (5,00; 20,00) mm (rechtes Auge) (siehe Abbildung 18) bzw. 8,00 (4,00; 20,00) mm (linkes Auge) (siehe Abbildung 19) bei allen Studienteilnehmern, 8,00 (5,00; 19,00) mm (rechtes Auge) bzw. 9,00 (5,00; 20,00) mm (linkes Auge) bei den Männern und 8,00 (4,00; 20,00) mm (rechtes Auge) bzw. 8,00 (4,00; 19,00) mm (linkes Auge) bei den Frauen. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind statistisch nicht signifikant.

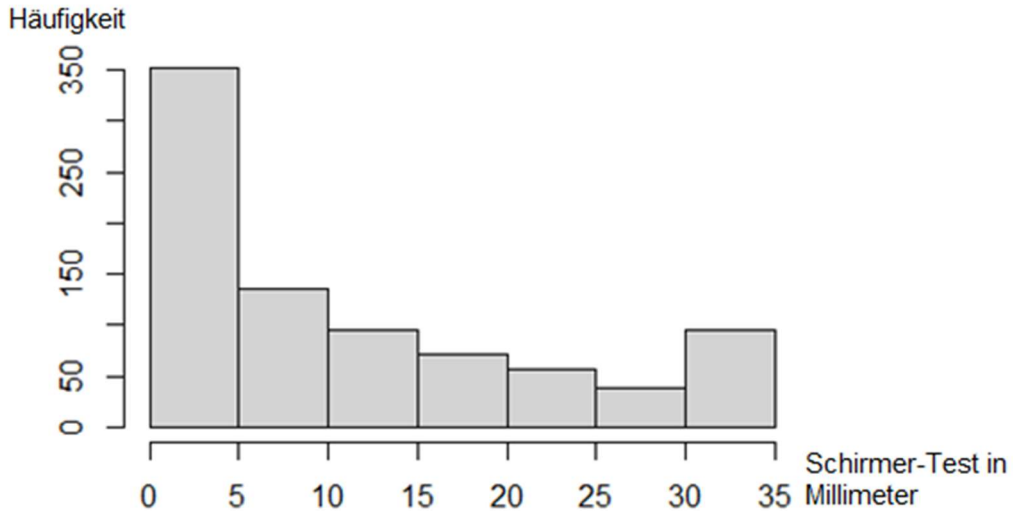


Abbildung 18: Schirmer-Test RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

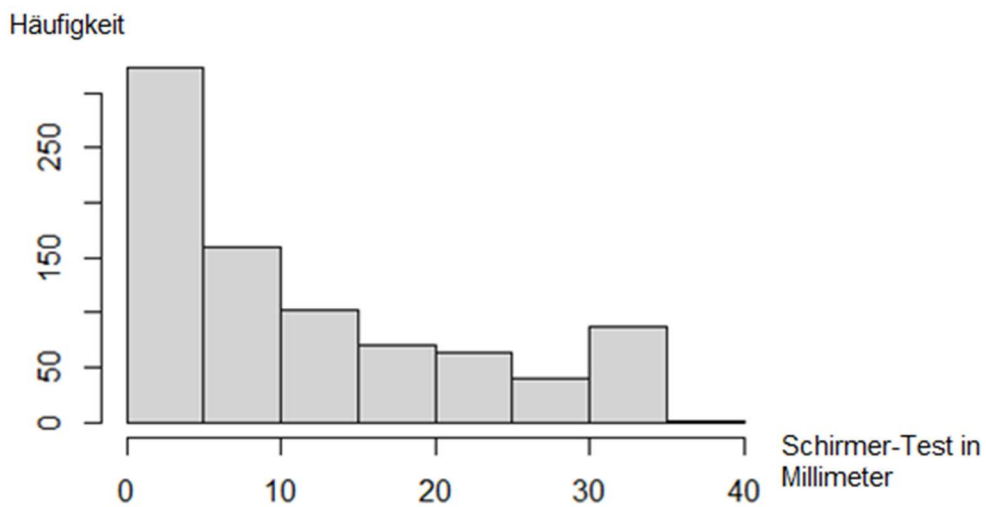


Abbildung 19: Schirmer-Test LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

4.2.4. Tränenmeniskus

Der mittig gemessene Tränenmeniskus betrug bei allen Probanden 0,26 (0,22; 0,31) mm (rechtes Auge) (siehe Abbildung 20) bzw. 0,27 (0,23; 0,34) mm (linkes Auge) (siehe Abbildung 21), bei den Männern 0,27 (0,23; 0,32) mm (rechtes Auge) bzw. 0,28 (0,24; 0,34) mm (linkes Auge) und bei den Frauen 0,25 (0,22; 0,30) mm (rechtes Auge) bzw. 0,27 (0,22; 0,34) mm (linkes Auge). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigen sich beim mittig gemessenen Tränenmeniskus des rechten ($p=0,001$) und linken Auges ($p=0,020$).

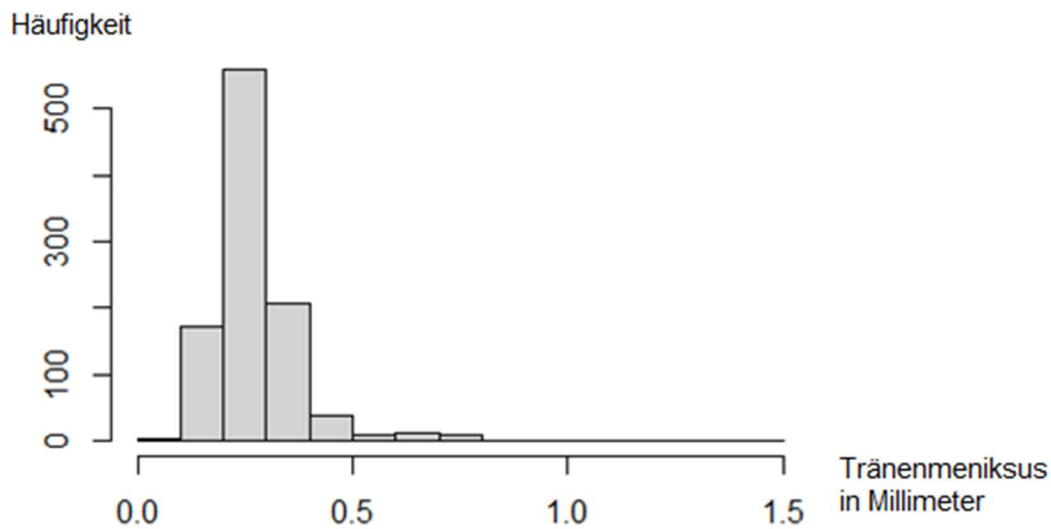


Abbildung 20: Tränenmeniskus mittig RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

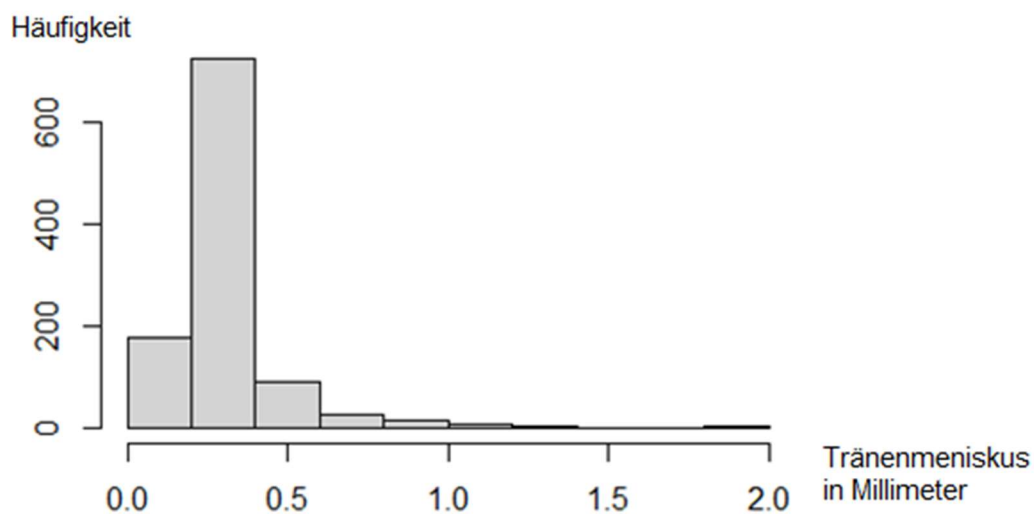


Abbildung 21: Tränenmeniskus mittig LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

4.2.5. Rötung

Bei allen Studienteilnehmern betrug am rechten Auge die bulbäre Rötung 1,00 (0,60; 1,40) (siehe Abbildung 22), die temporale Rötung 0,80 (0,60; 1,17) und die nasale Rötung 0,90 (0,70; 1,30) sowie am linken Auge die bulbäre Rötung 0,90 (0,60; 1,40) (siehe Abbildung 23), die temporale Rötung 0,90 (0,70; 1,20) und die nasale Rötung 1,00 (0,70; 1,40). Die Männer hatten rechts eine bulbäre Rötung von 1,00 (0,80; 1,50), temporal 1,00 (0,70; 1,22) und nasal 1,00 (0,80; 1,40) sowie links eine bulbäre Rötung von 1,00 (0,70; 1,50), temporal 1,00 (0,80; 1,30) und nasal 1,00 (0,80; 1,50). Bei den Frauen zeigte sich am rechten Auge eine bulbäre Rötung von 0,80 (0,60; 1,20), temporal 0,70 (0,50; 1,08) und nasal 0,90 (0,60; 1,20) sowie am linken Auge eine bulbäre Rötung von 0,80 (0,60; 1,20), temporal 0,80 (0,60; 1,02) und nasal 0,90 (0,60; 1,30). Die Unterschiede der Rötung zwischen Männern und Frauen sind alle signifikant mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$.

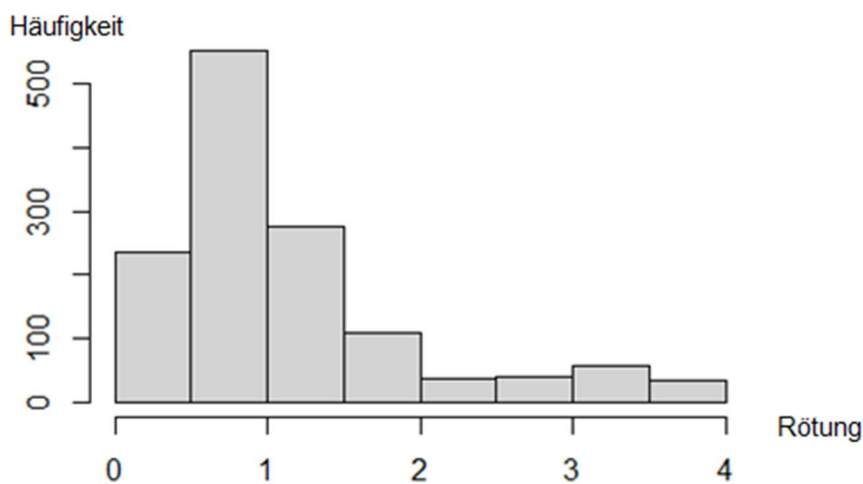


Abbildung 22: bulbäre Rötung RA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

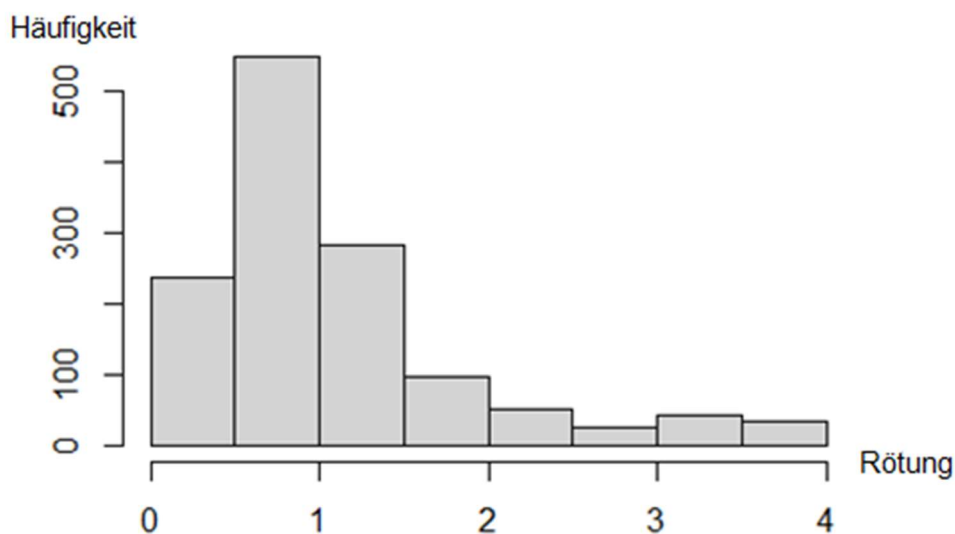


Abbildung 23: Bulbäre Rötung LA aller Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

Zur Übersicht aller ophthalmologischen Parameter siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Ophthalmologische Parameter der Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Gesamt	Mann	Frau	p-Wert
Harte Kontaktlinsen	0,8% (16)	0,3% (3)	1,3% (13)	
Weiche Kontaktlinsen	19,9% (389)	15,3% (144)	24,1% (245)	
OSDI-Score	4,55 (0,00; 12,50)	2,27 (0,00; 9,09)	6,82 (2,08; 15,00)	<0,001
Klassifikation nach OSDI-Score				<0,001
- Keine Symptome	74,0% (1448)	81,2% (764)	67,4% (684)	
- Milde Symptome	15,4% (301)	11,7% (110)	18,8% (191)	
- Moderat bis schwere Symptome	10,6% (207)	7,1% (67)	13,8% (140)	
Sphärisches Äquivalent RA (MW±SD) in dpt	-1,23 ± 2,37	-0,94 ± 1,97	-1,54 ± 2,72	
Sphärisches Äquivalent LA (MW±SD) in dpt	-1,24 ± 2,21	-0,84 ± 1,84	-1,66 ± 2,49	
Tränenfilmaufrisszeit RA in s	12,81 (8,38; 18,48)	15,23 (9,75; 19,76)	11,34 (7,66; 17,78)	<0,001
Tränenfilmaufrisszeit LA in s	12,37 (7,67; 17,62)	14,28 (8,80; 18,56)	10,25 (7,36; 16,31)	<0,001
Schirmer Test RA in mm	8,00 (5,00; 20,00)	8,00 (5,00; 19,00)	8,00 (4,00; 20,00)	0,656
Schirmer Test LA in mm	8,00 (4,00; 20,00)	9,00 (5,00; 20,00)	8,00 (4,00; 19,00)	0,154
Tränenmeniskus				
RA – lateral in mm	0,41 (0,34; 0,49)	0,41 (0,36; 0,49)	0,41 (0,34; 0,50)	0,502
RA – mittig in mm	0,26 (0,22; 0,31)	0,27 (0,23; 0,32)	0,25 (0,22; 0,30)	0,001
RA – nasal in mm	0,35 (0,28; 0,43)	0,36 (0,30; 0,43)	0,35 (0,28; 0,43)	0,165
LA – lateral in mm	0,43 (0,35; 0,54)	0,41 (0,34; 0,52)	0,44 (0,36; 0,56)	0,073
LA – mittig in mm	0,27 (0,23; 0,34)	0,28 (0,24; 0,34)	0,27 (0,22; 0,34)	0,020
LA – nasal in mm	0,37 (0,30; 0,45)	0,36 (0,28; 0,45)	0,37 (0,31; 0,46)	0,115
Bulbäre Rötung RA	1,00 (0,60; 1,40)	1,00 (0,80; 1,50)	0,80 (0,60; 1,20)	<0,001

RA - temporal	0,80 (0,60; 1,17)	1,00 (0,70; 1,22)	0,70 (0,50; 1,08)	<0,001
RA - nasal	0,90 (0,70; 1,30)	1,00 (0,80; 1,40)	0,90 (0,60; 1,20)	<0,001
Bulbäre Rötung LA	0,90 (0,60; 1,40)	1,00 (0,70; 1,50)	0,80 (0,60; 1,20)	<0,001
LA - temporal	0,90 (0,70; 1,20)	1,00 (0,80; 1,30)	0,80 (0,60; 1,02)	<0,001
LA - nasal	1,00 (0,70; 1,40)	1,00 (0,80; 1,50)	0,90 (0,60; 1,30)	<0,001
Angaben in Median (IQR)				

4.3. Stratifikation nach OSDI-Score

Die Ergebnisse wurden stratifiziert nach dem Vorliegen trockener Augen anhand des OSDI-Scores. Demnach hatten 1448 Teilnehmer keine symptomatischen trockenen Augen, 301 Teilnehmer eine leichte Form und 207 Teilnehmer eine moderate bis schwere Form des trockenen Auges. Die Prävalenz in der Studienpopulation für milde Symptome betrug 15,4%, für moderat bis schwere Symptome 10,6% und somit insgesamt 26%. Bei den ophthalmologischen Parametern zeigten sich entsprechend der Stratifizierung nach OSDI-Score unterschiedliche Ergebnisse für den OSDI-Score. Die Studienteilnehmer ohne trockene Augen hatten einen OSDI-Score von 2,08 (0,00; 6,25), die mit leichten Symptomen einen OSDI-Score von 15,91 (13,64; 18,75) und die mit moderaten bis schweren Symptomen einen OSDI-Score von 30,56 (25,00; 39,58).

Die Tränenfilmaufrisszeit betrug am rechten Auge bei Teilnehmern ohne trockene Augen 13,27 (8,38; 18,69) Sekunden und war im Vergleich bei leichter Symptomatik mit 11,97 (8,48; 18,37) Sekunden und moderat bis schwerer Symptomatik mit 12,10 (8,29; 17,60) Sekunden kürzer. Am linken Auge betrug die Tränenfilmaufrisszeit ohne Symptome 12,43 (7,67; 17,76) Sekunden, bei leichter Symptomatik 12,43 (7,64; 18,24) Sekunden und bei moderat bis schwerer Symptomatik nur 11,05 (7,78; 15,85) Sekunden. Dabei handelt es sich um rein deskriptive Unterschiede ohne statistische Signifikanz. Zur Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit stratifiziert nach OSDI-Score siehe Abbildung 24.

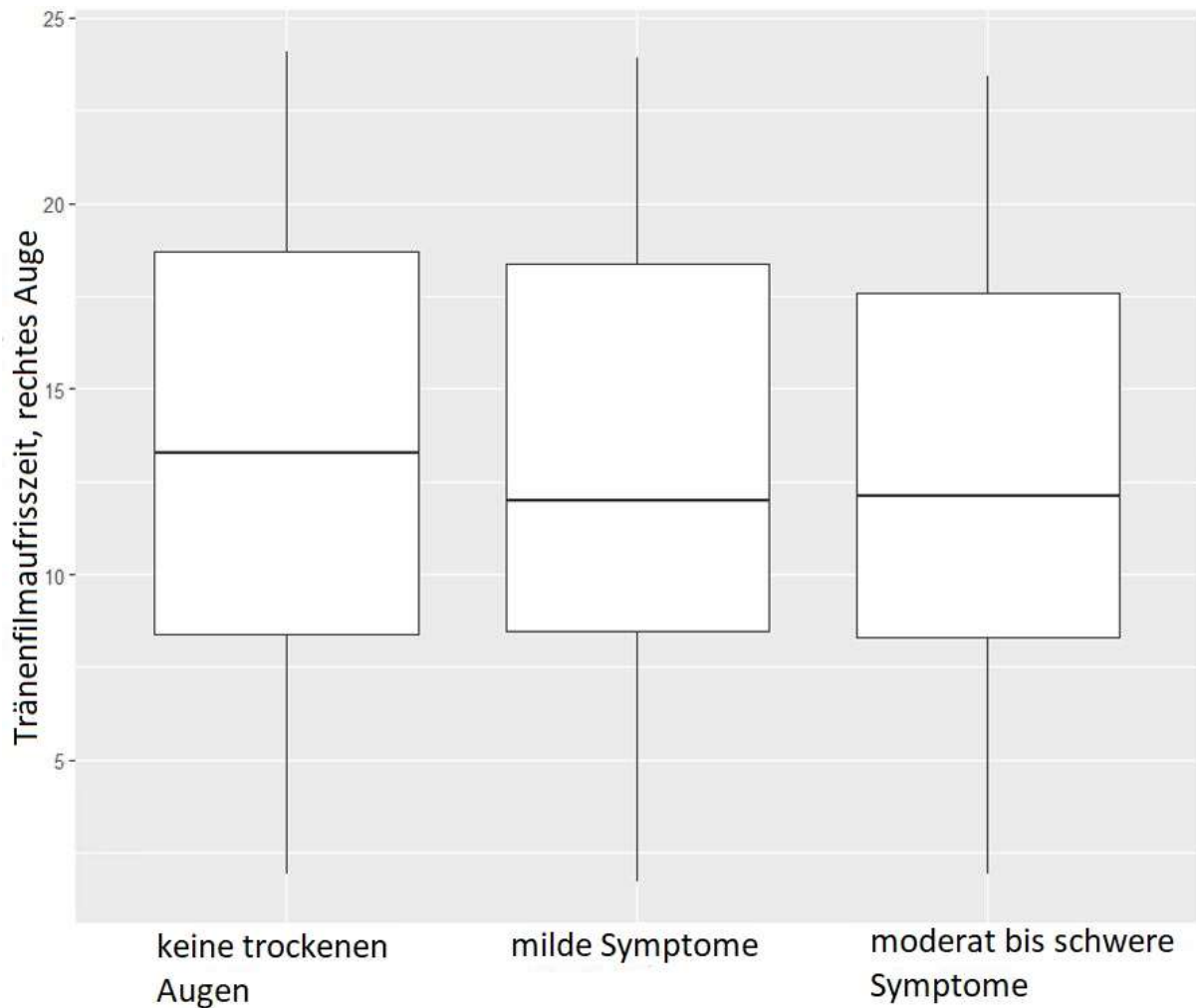


Abbildung 24: Tränenfilmaufrisszeit stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

Beim Schirmer Test zeigte sich am rechten Auge ohne trockene Augen ein im Vergleich signifikant niedrigerer Wert von 8,00 (4,00; 19,00) als bei leichter Symptomatik mit 8,50 (4,00; 20,00) und moderat bis schwerer Symptomatik mit 10,00 (5,00; 30,00) ($p=0,046$). Am linken Auge betrug das Ergebnis des Schirmer Tests ohne trockene Augen 8,00 (4,25; 19,00), war niedriger bei leichter Symptomatik mit 7,00 (4,00; 19,00), jedoch am höchsten bei moderat bis schwerer Symptomatik mit 14,00 (5,00; 27,50) ($p=0,008$).

Bei den anderen ophthalmologischen Parametern Tränenmeniskus und Rötung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern mit oder ohne trockene Augen. Genaue Ergebnisse siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Keine trockenen Augen	Leichte Symptome	Moderat bis schwere Symptome	p-Wert
Anzahl	1448	301	207	
OSDI-Score	2,08 (0,00; 6,25)	15,91 (13,64; 18,75)	30,56 (25,00; 39,58)	<0,001
Tränenfilmauf-risszeit RA in s	13,27 (8,38; 18,69)	11,97 (8,48; 18,37)	12,10 (8,29; 17,60)	0,514
Tränenfilmauf-risszeit LA in s	12,43 (7,67; 17,76)	12,43 (7,64; 18,24)	11,05 (7,78; 15,85)	0,849
Schirmer Test RA in mm	8,00 (4,00; 19,00)	8,50 (4,00; 20,00)	10,00 (5,00; 30,00)	0,046
Schirmer Test LA in mm	8,00 (4,25; 19,00)	7,00 (4,00; 19,00)	14,00 (5,00; 27,50)	0,008
Tränen-meniskus				
RA – lateral in mm	0,41 (0,34; 0,48)	0,43 (0,34; 0,52)	0,39 (0,35; 0,51)	0,885
RA – mittig in mm	0,26 (0,22; 0,31)	0,26 (0,22; 0,30)	0,27 (0,23; 0,32)	0,073
RA – nasal in mm	0,35 (0,28; 0,43)	0,35 (0,28; 0,43)	0,36 (0,30; 0,41)	0,936
LA – lateral in mm	0,43 (0,35; 0,54)	0,42 (0,35; 0,55)	0,44 (0,35; 0,62)	0,776
LA – mittig in mm	0,27 (0,23; 0,34)	0,27 (0,22; 0,34)	0,27 (0,22; 0,34)	0,948
LA – nasal in mm	0,37 (0,30; 0,45)	0,38 (0,30; 0,45)	0,37 (0,30; 0,46)	0,823
Bulbäre Rötung RA	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,60; 1,30)	0,221
RA – temporal	0,80 (0,60; 1,20)	0,80 (0,50; 1,10)	0,80 (0,60; 1,10)	0,293
RA – nasal	0,90 (0,70; 1,30)	1,00 (0,70; 1,30)	0,90 (0,70; 1,30)	0,849
Bulbäre Rötung LA	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,70; 1,33)	0,992
LA – temporal	0,90 (0,70; 1,20)	0,90 (0,60; 1,20)	0,90 (0,70; 1,10)	0,838
LA – nasal	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,70; 1,30)	0,90 (0,70; 1,40)	0,297
Angaben in Median (IQR)				

4.4. Stratifikation nach Kontaktlinsen

Stratifiziert nach dem Tragen von Kontaktlinsen zeigte sich bei den 389 Kontaktlinsenträgern (weiche Kontaktlinsen) ein signifikant höherer OSDI-Score von 6,25 (0,00; 14,58) im Vergleich zu den Studienteilnehmern ohne Kontaktlinsen, die einen OSDI-Score von 4,55 (0,00; 11,36) erreichten ($p=0,029$) (siehe Abbildung 25). Die Kontaktlinsenträger hatten anhand der OSDI-Klassifikation signifikant häufiger trockene Augen. Zu 18,0% (70) hatten die Kontaktlinsenträger milde und zu 13,4% (52) moderate bis schwere Symptome, während die, die keine Kontaktlinsen tragen, nur zu 14,7% (231) milde und zu 9,9% (155) moderate bis schwere Symptome hatten ($p=0,022$).

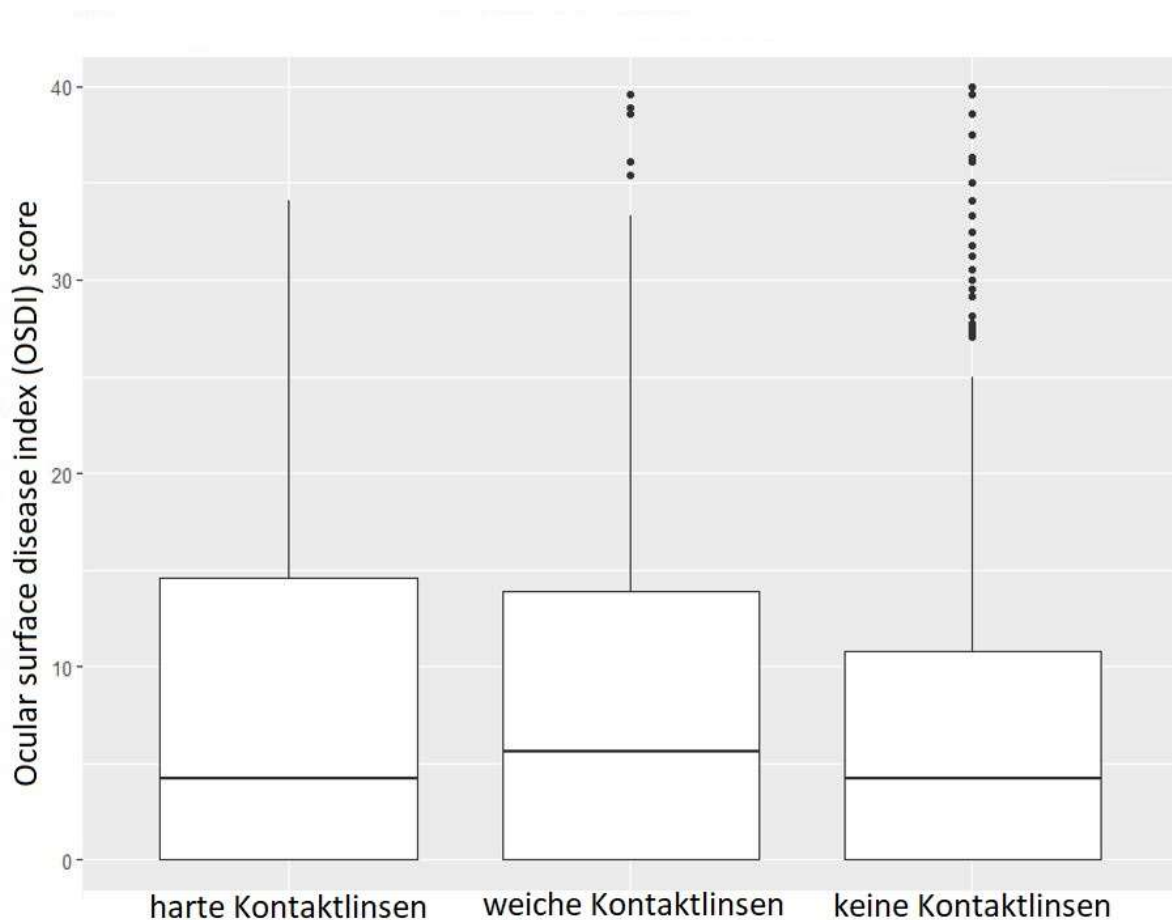


Abbildung 25: Kontaktlinsen stratifiziert nach OSDI-Score. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; $n=1956$).

Die Tränenfilmaufrisszeit war bei den Kontaktlinsenträgern mit 11,75 (7,46; 19,36) Sekunden am rechten Auge und 11,92 (7,77; 18,25) Sekunden am linken Auge rein deskriptiv kürzer als bei den Studienteilnehmern, die keine Kontaktlinsen tragen, denn diese hatten am rechten Auge eine Tränenfilmaufrisszeit von 13,05 (8,54; 18,18) Sekunden und am linken Auge von 12,46 (7,62; 17,59) Sekunden.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim nasalen Tränenmeniskus des rechten Auges ($p=0,034$), beim mittigen Tränenmeniskus des linken Auges ($p=0,003$) und beim nasalen Tränenmeniskus des linken Auges ($p=0,021$).

Bei den anderen ophthalmologischen Parametern Schirmer-Test und Rötung zeigte sich kein Unterschied. Genaue Ergebnisse siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Kontaktlinsen. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Keine Kontaktlinsen	Weiche Kontaktlinsen	p-Wert
Anzahl	1567	389	
OSDI-Score	4,55 (0,00; 11,36)	6,25 (0,00; 14,58)	0,029
Klassifikation nach OSDI-Score			0,022
- Keine Symptome	75,4% (1181)	68,6% (267)	
- Milde Symptome	14,7% (231)	18,0% (70)	
- Moderat bis schwere Symptome	9,9% (155)	13,4% (52)	
Tränenfilmaufrisszeit RA in s	13,05 (8,54; 18,18)	11,75 (7,46; 19,36)	0,583
Tränenfilmaufrisszeit LA in s	12,46 (7,62; 17,59)	11,92 (7,77; 18,25)	0,543
Schirmer Test RA in mm	8,00 (5,00; 20,00)	9,00 (4,00; 20,00)	0,793
Schirmer Test LA in mm	9,00 (4,00; 20,00)	8,00 (4,00; 20,00)	0,553
Tränenmeniskus			
RA – lateral in mm	0,41 (0,35; 0,49)	0,41 (0,33; 0,51)	0,555
RA – mittig in mm	0,26 (0,22; 0,32)	0,25 (0,22; 0,31)	0,183
RA - nasal in mm	0,35 (0,30; 0,43)	0,34 (0,27; 0,42)	0,034
LA - lateral in mm	0,43 (0,35; 0,54)	0,42 (0,34; 0,56)	0,801
LA - mittig in mm	0,27 (0,23; 0,34)	0,25 (0,21; 0,32)	0,003
LA - nasal in mm	0,37 (0,30; 0,46)	0,36 (0,28; 0,43)	0,021
Bulbäre Rötung RA	1,00 (0,60; 1,30)	0,90 (0,60; 1,50)	0,760
RA - temporal	0,80 (0,60; 1,20)	0,80 (0,60; 1,10)	0,624
RA - nasal	0,90 (0,70; 1,30)	1,00 (0,70; 1,30)	0,447
Bulbäre Rötung LA	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,60; 1,30)	0,308
LA - temporal	0,90 (0,70; 1,20)	0,90 (0,70; 1,20)	0,886
LA - nasal	1,00 (0,70; 1,40)	0,95 (0,70; 1,30)	0,962
Angaben in Median (IQR)			

4.5. Stratifikation nach Bildschirmnutzung

Die ophthalmologischen Parameter wurden außerdem nach der täglichen Dauer der Bildschirmnutzung stratifiziert betrachtet. Die Studienteilnehmer, die täglich mehr als vier Stunden vor dem Bildschirm verbringen, erreichten deskriptiv einen höheren OSDI-Score mit 5,56 (0,00; 13,64) Punkten im Vergleich zu denjenigen, die täglich weniger als zwei Stunden (OSDI-Score 4,55 (0,00; 11,36)) oder zwei bis vier Stunden täglich (OSDI-Score 4,17 (0,00; 12,50)) vor dem Bildschirm verbringen, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Die Tränenfilmaufrisszeit war deskriptiv länger bei längerer täglicher Bildschirmnutzung mit 13,06 (7,97; 17,93) Sekunden rechts und 13,82 (8,92; 18,44) Sekunden links bei mehr als vier Stunden täglich im Vergleich zu 12,87 (8,06; 18,65) Sekunden rechts und 12,24 (7,55; 17,73)

Sekunden links bei zwei bis vier Stunden täglich und im Vergleich zu 12,62 (8,81; 18,82) Sekunden rechts und 11,82 (7,44; 16,55) Sekunden links bei weniger als zwei Stunden täglich.

Deskriptive Unterschiede zeigten sich auch beim Schirmer Test. Am rechten Auge (10,00 (5,00; 22,00)) und linken Auge (10,00 (5,00; 22,00)) zeigte sich der höchste Wert bei einer täglichen Bildschirmnutzung von zwei bis vier Stunden. Niedrigere Werte zeigten sich bei weniger als zwei Stunden täglich mit rechts 8,00 (4,00; 20,00) und links 7,00 (4,00; 20,00) sowie bei mehr als vier Stunden täglich mit 7,50 (4,00; 19,00) rechts und 9,00 (5,00; 17,00) links.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim mittigen Tränenmeniskus des rechten Auges ($p=0,017$) und beim mittigen Tränenmeniskus des linken Auges ($p=0,031$).

Bei den anderen ophthalmologischen Parametern Klassifikation nach OSDI-Score und Rötung zeigte sich kein Unterschied. Genaue Ergebnisse siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Bildschirmnutzung. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	weniger als 2 Stunden täglich	2 bis 4 Stunden täglich	mehr als 4 Stunden täglich	p-Wert
Anzahl	580	838	385	
OSDI-Score	4,55 (0,00; 11,36)	4,17 (0,00; 12,50)	5,56 (0,00; 13,64)	0,172
Klassifikation nach OSDI-Score				0,579
- Keine Symptome	75,3% (437)	74,2% (622)	71,4% (275)	
- Milde Symptome	14,3% (83)	16,2% (136)	16,9% (65)	
- Moderat bis schwere Symptome	10,3% (60)	9,5% (80)	11,7% (45)	
Tränenfilmaufrisszeit RA in s	12,62 (8,81; 18,82)	12,87 (8,06; 18,65)	13,06 (7,97; 17,93)	0,841
Tränenfilmaufrisszeit LA in s	11,82 (7,44; 16,55)	12,24 (7,55; 17,73)	13,82 (8,92; 18,44)	0,152
Schirmer Test RA in mm	8,00 (4,00; 20,00)	10,00 (5,00; 22,00)	7,50 (4,00; 19,00)	0,245
Schirmer Test LA in mm	7,00 (4,00; 20,00)	10,00 (5,00; 22,00)	9,00 (5,00; 17,00)	0,096
Tränenmeniskus				
RA – lateral in mm	0,42 (0,35; 0,48)	0,41 (0,35; 0,51)	0,39 (0,34; 0,45)	0,179

RA – mittig in mm	0,26 (0,22; 0,31)	0,27 (0,22; 0,32)	0,25 (0,22; 0,30)	0,017
RA – nasal in mm	0,35 (0,28; 0,43)	0,36 (0,28; 0,44)	0,34 (0,28; 0,41)	0,177
LA – lateral in mm	0,44 (0,38; 0,54)	0,42 (0,35; 0,56)	0,41 (0,31; 0,52)	0,327
LA – mittig in mm	0,27 (0,22; 0,34)	0,28 (0,24; 0,35)	0,27 (0,22; 0,31)	0,031
LA – nasal in mm	0,37 (0,30; 0,46)	0,37 (0,30; 0,46)	0,36 (0,28; 0,43)	0,133
Bulbäre Rötung RA	0,90 (0,70; 1,33)	1,00 (0,60; 1,40)	0,95 (0,62; 1,30)	0,849
RA - temporal	0,80 (0,60; 1,10)	0,80 (0,60; 1,20)	0,80 (0,60; 1,17)	0,556
RA - nasal	1,00 (0,80; 1,30)	0,90 (0,70; 1,30)	1,00 (0,70; 1,30)	0,302
Bulbäre Rötung LA	1,00 (0,70; 1,30)	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,60; 1,30)	0,240
LA - temporal	0,90 (0,70; 1,20)	0,90 (0,60; 1,20)	0,80 (0,60; 1,10)	0,578
LA - nasal	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,70; 1,40)	1,00 (0,60; 1,30)	0,263
Angaben in Median (IQR)				

4.6. Stratifikation nach Einnahme von NSAID

Stratifiziert nach der Einnahme von NSAID (nichtsteroidale Antirheumatika) hatten die Studienteilnehmer, die NSAID einnehmen einen signifikant ($p < 0,001$) höheren OSDI-Score mit 6,25 (2,08; 15,00) als die, die keine NSAID einnehmen (OSDI-Score 4,55 (0,00; 11,36)). Nach der OSDI-Klassifikation hatten die NSAID-Einnehmer signifikant häufiger trockene Augen ($p = 0,001$). Die NSAID-Einnehmer hatten zu 15,9% (49) milde und zu 16,2% (50) moderate bis schwere Symptome. Die, die keine NSAID einnehmen, hatten hingegen nur zu 15,4% (248) milde und zu 9,3% (149) moderate bis schwere Symptome.

Die, die NSAID einnehmen, hatten zudem eine kürzere Tränenfilmaufrisszeit mit rechts 11,67 (7,77; 17,62) Sekunden und links 10,24 (6,90; 16,18) Sekunden im Vergleich zu denen, die keine NSAID einnehmen, bei denen die Tränenfilmaufrisszeit rechts 13,05 (8,58; 18,78) Sekunden und links 12,87 (7,96; 18,06) Sekunden betrug. Dabei ist lediglich der Unterschied am linken Auge signifikant ($p = 0,015$), während er am rechten Auge rein deskriptiv ist.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich außerdem bei der bulbären nasalen Rötung rechts ($p=0,019$).

Bei den anderen ophthalmologischen Parametern Schirmer-Test und Tränenmeniskus zeigte sich kein Unterschied. Genaue Ergebnisse siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach der Einnahme von NSAID. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Keine Einnahme	Einnahme von NSAID	p-Wert
Anzahl	1607	309	
OSDI-Score	4,55 (0,00; 11,36)	6,25 (2,08; 15,00)	<0,001
Klassifikation nach OSDI-Score			0,001
- Keine Symptome	75,3% (1210)	68,0% (210)	
- Milde Symptome	15,4% (248)	15,9% (49)	
- Moderat bis schwere Symptome	9,3% (149)	16,2% (50)	
Tränenfilmaufrisszeit RA in s	13,05 (8,58; 18,78)	11,67 (7,77; 17,62)	0,186
Tränenfilmaufrisszeit LA in s	12,87 (7,96; 18,06)	10,24 (6,90; 16,18)	0,015
Schirmer Test RA in mm	8,00 (4,00; 20,00)	8,00 (5,00; 20,50)	0,897
Schirmer Test LA in mm	9,00 (4,00; 20,00)	8,00 (5,00; 17,00)	0,676
Tränenmeniskus			
RA – lateral in mm	0,41 (0,35; 0,48)	0,41 (0,34; 0,51)	0,711
RA - mittig in mm	0,26 (0,22; 0,31)	0,27 (0,22; 0,32)	0,441
RA - nasal in mm	0,35 (0,28; 0,43)	0,36 (0,31; 0,43)	0,304
LA - lateral in mm	0,43 (0,35; 0,52)	0,47 (0,38; 0,57)	0,089
LA - mittig in mm	0,27 (0,23; 0,34)	0,27 (0,22; 0,35)	0,952
LA - nasal in mm	0,37 (0,30; 0,45)	0,38 (0,31; 0,46)	0,384
Bulbäre Rötung RA	1,00 (0,60; 1,40)	0,90 (0,60; 1,22)	0,068
RA - temporal	0,80 (0,60; 1,20)	0,80 (0,60; 1,10)	0,282
RA - nasal	1,00 (0,70; 1,30)	0,90 (0,70; 1,10)	0,019
Bulbäre Rötung LA	0,90 (0,60; 1,30)	0,90 (0,70; 1,40)	0,973
LA - temporal	0,90 (0,70; 1,20)	0,90 (0,70; 1,10)	0,638
LA - nasal	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,70; 1,30)	0,263
Angaben in Median (IQR)			

4.7. Stratifikation nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen

Stratifiziert nach der Einnahme von Schilddrüsenhormonen zeigte sich bei den Studienteilnehmern, die Schilddrüsenhormone einnehmen, ein signifikant höherer OSDI-Score von 8,33 (2,08; 14,58) im Vergleich zu 4,55 (0,00; 11,36) bei denen, die diese nicht einnehmen ($p<0,001$). Anhand der OSDI-Klassifikation waren die Schilddrüsenhormon-Einnehmer signifikant häufiger von trockenen Augen betroffen und zwar zu 20,4% (40) mild und zu 15,8% (31) moderat bis schwer, während die Nicht-Einnehmer nur zu 14,9% (257) milde und zu 9,8% (168) moderate bis schwere Symptome hatten ($p=0,002$).

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen geht mit einer signifikant kürzeren Tränenfilmaufrisszeit von 10,95 (7,04; 16,06) Sekunden rechts ($p=0,016$) und rein deskriptiv kürzer mit 11,28 (7,95; 15,70) Sekunden links im Vergleich zu 13,16 (8,60; 18,80) Sekunden rechts und 12,52 (7,66; 17,91) Sekunden links bei denen, die diese Medikamente nicht einnehmen einher. Im Schirmer Test hatten die, die Schilddrüsenhormone einnehmen ein deskriptiv höheres Ergebnis mit 10,00 (5,00; 22,00) mm rechts und 10,00 (5,00; 20,00) mm links im Vergleich zu 8,00 (5,00; 20,00) mm rechts und 8,00 (4,00; 20,00) mm links bei denen, die diese nicht einnehmen.

Bei den anderen ophthalmologischen Parametern Schirmer-Test, Tränenmeniskus und Rötung zeigte sich kein Unterschied. Genaue Ergebnisse siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: ophthalmologische Parameter stratifiziert nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

	Keine Einnahme	Einnahme von Schilddrüsenhormonen	p-Wert
Anzahl	1720	196	
OSDI-Score	4,55 (0,00; 11,36)	8,33 (2,08; 14,58)	<0,001
Klassifikation nach OSDI-Score			0,002
- Keine Symptome	75,3% (1295)	63,8% (125)	
- Milde Symptome	14,9% (257)	20,4% (40)	
- Moderat bis schwere Symptome	9,8% (168)	15,8% (31)	
Tränenfilmaufrisszeit RA in s	13,16 (8,60; 18,80)	10,95 (7,04; 16,06)	0,016
Tränenfilmaufrisszeit LA in s	12,52 (7,66; 17,91)	11,28 (7,95; 15,70)	0,311
Schirmer Test RA in mm	8,00 (5,00; 20,00)	10,00 (5,00; 22,00)	0,399
Schirmer Test LA in mm	8,00 (4,00; 20,00)	10,00 (5,00; 20,00)	0,306
Tränenmeniskus			
RA - lateral in mm	0,41 (0,35; 0,49)	0,39 (0,34; 0,48)	0,443
RA - mittig in mm	0,26 (0,22; 0,32)	0,25 (0,21; 0,31)	0,338
RA - nasal in mm	0,35 (0,28; 0,43)	0,36 (0,29; 0,44)	0,464
LA - lateral in mm	0,43 (0,35; 0,54)	0,41 (0,33; 0,51)	0,448
LA - mittig in mm	0,27 (0,23; 0,34)	0,27 (0,22; 0,33)	0,488
LA - nasal in mm	0,37 (0,30; 0,45)	0,36 (0,31; 0,43)	0,859
Bulbäre Rötung RA	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,60; 1,30)	0,200
RA - temporal	0,80 (0,60; 1,10)	0,80 (0,60; 1,10)	0,332
RA - nasal	1,00 (0,70; 1,30)	0,90 (0,70; 1,30)	0,376
Bulbäre Rötung LA	0,90 (0,60; 1,40)	0,90 (0,70; 1,30)	0,542
LA - temporal	0,90 (0,70; 1,20)	0,80 (0,60; 1,20)	0,529
LA - nasal	1,00 (0,70; 1,40)	0,90 (0,70; 1,30)	0,509
Angaben in Median (IQR)			

4.8. Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge

Mithilfe der Spearman Korrelation wurde die Korrelation der ophthalmologischen Parameter zwischen dem rechten und linken Auge untersucht (siehe Abbildung 26). Für das sphärische Äquivalent zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen beiden Augen mit $\rho=0,84$ ($p<0,0001$). Die Korrelation zwischen beiden Augen war für die Tränenfilmaufrisszeit deutlich geringer mit $\rho=0,39$ ($p<0,0001$). Für den Schirmer-Test konnte eine Spearman Korrelation von $\rho=0,71$ ($p<0,0001$) zwischen rechts und links ermittelt werden. Für die bulbäre Rötung betrug die Korrelation zwischen beiden Augen lediglich $\rho=0,35$ ($p<0,0001$). Der mittige gemessene Tränenmeniskus korrelierte zwischen beiden Augen ebenfalls nur mit $\rho=0,37$ ($p<0,0001$). Für den nasal gemessenen Tränenmeniskus betrug die Korrelation $\rho=0,58$ ($p<0,0001$) und für den lateral gemessenen Tränenmeniskus $\rho=0,48$ ($p<0,0001$).

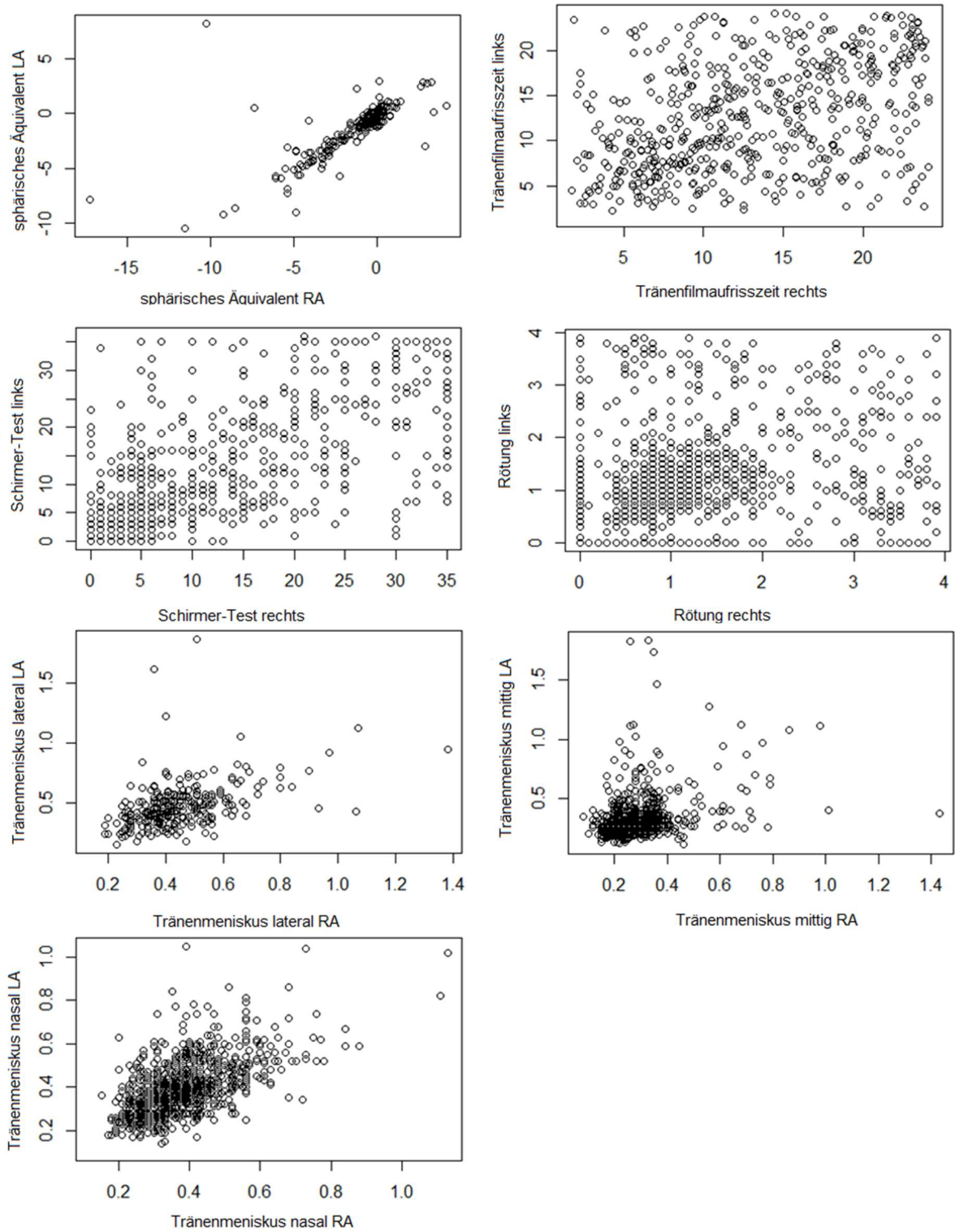


Abbildung 26: Spearman-Korrelation des sphärischen Äquivalents, der Tränenfilmaufrisszeit, des Schirmer-Tests, des Rötung-Grades und des Tränenmeniskus zwischen rechtem und linkem Auge. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie – Young Cohort (2017-2022; n=1956).

5. Diskussion

5.1. Allgemein

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ermittelt als erste bevölkerungsbasierte Studie Daten zur Prävalenz des trockenen Auges und der Verteilung der Tränenfilmparameter in diesem Zusammenhang in einer deutschen Kohorte. Durch die große Probandenzahl und Ziehung der Probanden anhand der Daten des Einwohnermeldeamtes wurde versucht, eine möglichst repräsentative Stichprobe der deutschen Bevölkerung zu erlangen.

Eine freiwillige Studienteilnahme war nicht möglich. Hierdurch wurde verhindert, dass die Studienpopulation durch die Eigenschaften freiwilliger Studienteilnehmer, die beispielsweise kränker oder gesundheitsbewusster sein könnten, abweichend von der Gesamtbevölkerung ist. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass Personen mit höherer Bildung mehr Interesse haben könnten, an einer medizinischen Studie teilzunehmen und hierdurch die Eigenschaften des Studienkollektivs von der Gesamtbevölkerung abweichen. Diese Überlegung deckt sich mit der entgegen den Erwartungen nicht normalverteilten, sondern linksschiefen Verteilung des SES der Studienpopulation.

Ziel der Young Cohort war es, insbesondere die junge Bevölkerung zu untersuchen. Hierbei entstanden Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der jungen Probanden, da diese häufiger umziehen oder keine Festnetztelefonnummer beim Einwohnermeldeamt hinterlegt haben, wodurch die Erreichbarkeit sehr eingeschränkt war. Deshalb wurden nach etwa einem Drittel der Studienzeit vornehmlich Probanden ab 35 Jahren rekrutiert. Dies erklärt die linksschiefe Altersverteilung der Studienteilnehmer. Mögliche Zusammenhänge zwischen dem trockenen Auge und der Einnahme von Medikamenten konnte in diesem jüngeren Studienkollektiv nur sehr eingeschränkt untersucht werden, da die jungen Probanden nur sehr wenig Medikamente einnehmen.

Durch ein standardisiertes Studienprotokoll und geschultes Personal wurden Untersuchungen unter festgelegten Bedingungen und Reihenfolgen durchgeführt, um eine möglichst gute Reliabilität der Studienergebnisse zu erzielen. Die Parameter des trockenen Auges wurden durch verschiedene Untersuchungen ermittelt, dennoch erfolgte keine allumfassende Diagnostik, da beispielsweise keine Messung der Tränenosmolarität erfolgte, was in der Literatur zur Diagnostik des trockenen Auges vorgeschlagen wurde (86). Außerdem konnten nicht alle Messungen aufgrund von nicht ausreichender Bildqualität in die Auswertung miteingeschlossen werden.

Das Auge und insbesondere der Tränenfilm werden durch Umwelteinflüsse beeinflusst. In den Räumlichkeiten der GHS wird die Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit zentral gemessen, jedoch nicht für jeden Untersuchungsraum einzeln, sodass hier möglicherweise Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse durch wechselnde klimatische Bedingungen bei der Untersuchung entstanden sein könnten, wenngleich dies wenig wahrscheinlich ist. Bezüglich der Verwendung von Augentropfen und dem Tragen von Kontaktlinsen vor den Untersuchungen wurde keine Trage-Karenz empfohlen, um möglichst nah an den alltäglichen Bedingungen zu sein. Dies könnte die Untersuchungsergebnisse zusätzlich beeinflusst haben.

5.2. Nonresponder-Analyse

In der Nonresponder-Analyse zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Teilnehmern, die den OSDI-Fragebogen beantwortet haben und jenen, die ihn nicht ausgefüllt haben. Der geringfügig höhere SES der Responder könnte eventuell auf ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein /-interesse bei höherem Bildungsgrad zurückzuführen sein. Die Unterschiede im Bereich der täglichen Bildschirmnutzungszeit sind aufgrund des hohen Anteils mit fehlender Angabe bei den Nonrespondern nicht verwertbar.

5.3. Prävalenz

Die Ermittlung der Prävalenz des trockenen Auges in der Studienpopulation wurde anhand des OSDI-Scores vorgenommen. Demnach hatten 15,4% (301) aller Studienteilnehmer, 11,7% (110) der Männer und 18,8% (191) der Frauen eine milde Symptomatik. Eine moderate bis schwere Symptomatik hatten 10,6% (207) aller Studienteilnehmer, 7,1% (67) der Männer und 13,8% (140) der Frauen. Unabhängig vom Schweregrad betrug die Prävalenz insgesamt 26%, bei den Männern 18,8% und bei den Frauen 32,6%. In der Studienpopulation waren Frauen signifikant häufiger und schwerer von trockenen Augen betroffen.

Der Vergleich der ermittelten Prävalenzen wird durch die oben beschriebenen Unterschiede in Definition und Diagnostik erschwert. Deshalb werden die Prävalenzen der Studienpopulation mit Studienergebnissen verglichen, denen auch die Einteilung nach OSDI-Score zugrunde lag. Im Vergleich zu den Prävalenzen in der zitierten Literatur liegt die Prävalenz der Studienpopulation im mittleren Bereich.

Die vergleichsweise deutlich höhere Prävalenz von 85,8% in einer thailändischen Studie, die das trockene Auge ebenfalls ab einem OSDI-Score von 13 Punkten definiert, könnte darauf zurückzuführen sein, dass hierbei freiwillige Teilnehmer mithilfe einer Smartphone-App befragt wurden, wobei diese Zielgruppe tendenziell eine höhere tägliche Bildschirmnutzungszeit aufweisen könnte (51).

Die deutlich geringere Prävalenz von nur 8,7% in einer iranischen Studie könnte durch einen strengeren Cut-Off beim OSDI-Score von ≥ 23 Punkten zusammen mit mindestens einem objektiven Zeichen bedingt sein (53). Andererseits wurde bei einem höheren Cut-off von 20 beim OSDI-Score in einer jordanischen Studie eine deutlich höhere Prävalenz von 59% für trockene Augen ermittelt (52).

Obwohl ebenfalls ab einem OSDI-Score von 13 das trockene Auge definiert wurde, wurde in einer Studie aus Ghana eine deutlich höhere Prävalenz von 69,3% ermittelt, was daran liegen könnte, dass die Studienteilnehmer dort bis zu 90 Jahre alt waren (54). Obwohl in einer nigerianischen Studie zusätzlich zum OSDI-Score von mindestens 13 eine TBUT <10 s zur Diagnose DED benötigt wurde, wurde hier eine höhere Prävalenz von 28,2% ermittelt, wobei jedoch auch Studienteilnehmer höheren Alters sowie deutlich mehr Frauen (75,2%) eingeschlossen waren (55).

Durch die Definition des trockenen Auges über alternativ OSDI-Score ≥ 13 oder DEQ-5 ≥ 6 sowie den Einschluss von Studienteilnehmern bis 89 Jahren lässt sich die größere Prävalenz von 63,3% in einer spanischen Studie erklären (61). Durch die strengen Kriterien von OSDI-Score ≥ 22 oder Verwendung von Augentropfen könnte die geringere Prävalenz von 21,9% trotz alter Studienteilnehmer zwischen 73 und 94 Jahren in einer französischen Studie erklärt

werden (63). Gleiches gilt für die niedrigere Prävalenz von 10% in der alten finnischen Bevölkerung zwischen 62 und 86 Jahren, wo jedoch für die Diagnose DED zu dem OSDI-Score ≥ 13 mindestens eine Auffälligkeit in den Untersuchungen gefordert wird (64).

Die speziell unter Schülern und Studenten ermittelte Prävalenzen sind vergleichsweise höher, was durch die vermutlich überdurchschnittlich hohe Bildschirmnutzung in dieser Zielgruppe erklärt werden könnte (66-69).

Dass in unserer Studienpopulation Frauen häufiger und schwerer erkrankt sind, deckt sich mit den überwiegenden Ergebnissen aus der Literatur (38, 42, 45, 46, 49, 60, 63, 73, 106, 117-119). Somit bestätigt sich die Annahme, dass weibliches Geschlecht mit dem Auftreten trockener Augen assoziiert ist.

5.4. OSDI-Score

Der OSDI-Score ist in der Studienpopulation mit 4,55 (0,00; 12,50) deutlich niedriger als im Vergleich zu einer Studie an kaukasischen Teilnehmern zwischen 18 und 89 Jahren, die einen OSDI-Score von 16,7 (6,3-30,3) (Median und IQR) ermittelte (61). Das könnte daran liegen, dass in der zitierten Studie die Teilnehmer bis zu 89 Jahre alt waren und somit deutlich ältere Personen miteingeschlossen wurden.

In einer Studie an freiwilligen Probanden zwischen 18 und 27 Jahren wurde hingegen ein etwas höherer OSDI-Score von $6,9 \pm 9,6$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) ermittelt, obwohl diese vergleichsweise jünger waren (93). Hier wird ein Vergleich zwischen einem Wert als Median und einem Mittelwert gezogen, da in einer Normalverteilung, die den zitierten Studienergebnissen aufgrund der Angabe als Mittelwert zugrunde liegen sollte, der Mittelwert in etwa dem Median entsprechen sollte. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die freiwilligen Teilnehmer tendenziell eher von trockenen Augen betroffen sind und deshalb einem Selectionsbias unterliegen könnten. Denkbar wäre in dem Altersspektrum auch ein hoher Anteil an Studenten mit hoher täglicher Bildschirmzeit.

5.5. Tränenfilmaufrisszeit

Die Tränenfilmaufrisszeit war in der Studienpopulation bei Frauen signifikant kürzer. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Frauen häufiger und schwerer unter trockenen Augen litten. Im Vergleich zur zitierten Literatur bewegt sich die Tränenfilmaufrisszeit von insgesamt 12,81 (8,38; 18,48) Sekunden (rechtes Auge) bzw. 12,37 (7,67; 17,62) Sekunden (linkes Auge) im Mittelfeld. In den beiden zitierten Studien, die auch ältere Probanden eingeschlossen haben, wurde eine kürzere Tränenfilmaufrisszeit von 9,4 (6,3-14,4) Sekunden (Median und IQR) und 6,69 (4,40–10,66) Sekunden (Median und IQR) gemessen (61, 98). In der zitierten Studie mit Teilnehmern bis 27 Jahren wurde hingegen eine längere Tränenfilmaufrisszeit von $15,7 \pm 8,2$ Sekunden (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen (93). Der Vergleich erfolgt hier ausgehend von der oben beschriebenen Annahme, dass der Mittelwert ungefähr dem Median entspricht. Somit könnte die Tränenfilmaufrisszeit mit steigendem Alter abnehmen.

5.6. Schirmer-Test

Die Laufstrecke der Tränenflüssigkeit im Schirmer-Test war in der Studienpopulation mit 8,00 (5,00; 20,00) mm (rechtes Auge) bzw. 8,00 (4,00; 20,00) mm (linkes Auge) geringer als in den zitierten Studien, die eine Laufstrecke von $11,9 \pm 1,7$ mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) mit Lokalanästhesie oder $23,15 \pm 9,31$ mm (rechtes Auge) und $22,93 \pm 9,00$ (linkes Auge) (Mittelwert \pm Standardabweichung) mit Lokalanästhesie bzw. von $11,8 \pm 6,8$ mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) ohne Lokalanästhesie ermittelten (106-108). Der Vergleich erfolgt hier wieder ausgehend von der oben beschriebenen Annahme, dass der Mittelwert ungefähr dem Median entspricht.

Die Unterschiede könnten an dem unterschiedlichen Alter der Studienteilnehmer liegen, da in den drei zitierten Studien die Teilnehmer älter waren. Zudem könnte das Tränenvolumen durch die Applikation von Lokalanästhetika-haltigen Augentropfen temporär erhöht werden, wie es in zwei der Studien praktiziert wurde (106, 107). In einer anderen Studie wurde nicht explizit die Reihenfolge der durchgeführten ophthalmologischen Untersuchungen beschrieben, sodass hier eine Reizsekretion infolge vorangegangener Untersuchungen nicht auszuschließen ist (108).

5.7. Tränenmeniskus

Da die Messung des Tränenmeniskus nicht automatisiert, sondern manuell an Fotografien durchgeführt wurde, handelt es sich um ein untersucherabhängiges Verfahren. Zudem wurden die Messungen bei wechselnder Umgebungsbeleuchtung an schwarz-weiß Fotografien mit teils reduzierter Bildqualität durchgeführt, was die Verlässlichkeit der Ergebnisse zudem einschränkt. Entgegen den Empfehlungen in der Literatur wurden vorab keine Vorgaben zum Kontaktlinsentragen vor der Untersuchung gemacht, sodass die Größe des Tränenmeniskus durch das vorherige Tragen von Kontaktlinsen beeinflusst worden sein könnte (102, 103).

Der statistisch signifikant niedrigere mittig gemessene Tränenmeniskus bei Frauen im Vergleich zu Männern passt zu der höheren Prävalenz des trockenen Auges bei Frauen. Der an allen Messpunkten deskriptiv am linken Auge etwas höhere Tränenmeniskus könnte auf eine Reizsekretion infolge der vorangegangenen Untersuchungen des rechten Auges zurückzuführen sein.

In der Literatur wird vor allem der mittig gemessene Tränenmeniskus angegeben, sodass lediglich diese Werte verglichen werden können.

Die in der Studienpopulation gemessenen Werte des mittigen Tränenmeniskus mit 0,26 (0,22; 0,31) mm (rechtes Auge) bzw. 0,27 (0,23; 0,34) mm (linkes Auge) sind etwas höher als die in der zitierten Literatur, wo ein Tränenmeniskus von $0,25\text{mm} \pm 0,11\text{mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) und von $0,2 \pm 0,1\text{mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) angegeben wurde (93, 98). Der Vergleich erfolgt hier wieder ausgehend von der oben beschriebenen Annahme, dass der Mittelwert ungefähr dem Median entspricht. Jedoch ist dieser Unterschied so gering, dass die Studienergebnisse zu den Werten aus der Literatur passen.

5.8. Rötung

Die bulbäre Rötung aller Studienteilnehmer am rechten Auge von 1,00 (0,60; 1,40) sowie am linken Auge von 0,90 (0,60; 1,40) ist ungefähr so groß wie in einer englischen Studie, wo eine bulbäre Rötung von $0,9 \pm 0,5$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen wurde (98), bzw. höher als in einer Studie an kaukasischen Teilnehmern, wo eine bulbäre Rötung von $0,5 \pm 0,3$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen wurde (93). In der Studie an kaukasischen freiwilligen Teilnehmern waren die Probanden deutlich jünger mit einem Alter von 18 bis 27 Jahren, was der Grund für die geringere bulbäre Rötung sein könnte (93). Der Vergleich erfolgt hier wieder ausgehend von der oben beschriebenen Annahme, dass der Mittelwert ungefähr dem Median entspricht.

Dass die Frauen in der Studienpopulation eine signifikant geringere Rötung als die Männer hatten, steht im Widerspruch zu der höheren Prävalenz des trockenen Auges bei Frauen, wobei zu bedenken gilt, dass es neben dem trockenen Auge eine Vielzahl anderer Auslöser für eine Rötung geben kann.

5.9. Stratifikation nach OSDI-Score

Bei der Stratifikation der ophthalmologischen Parameter nach OSDI-Score hatten die Probanden mit trockenen Augen eine rein deskriptiv kürzere Tränenfilmaufrisszeit sowie eine statistisch signifikant längere Laufstrecke im Schirmer-Test. Die längere Laufstrecke im Schirmer-Test bei Erkrankung an trockenen Augen entspricht nicht der primären Erwartung, dass diese Patienten aufgrund eines Mangels an Tränenflüssigkeit eine kürzere Laufstrecke haben. Stattdessen könnte diese längere Laufstrecke auf eine höhere Empfindlichkeit und Reizsekretion bei trockenen Augen hinweisen.

Insgesamt zeigt sich, dass die Untersuchungsergebnisse von Tränenmeniskus und Rötung nicht und die Messung der Tränenfilmaufrisszeit nur gering deskriptiv mit den Symptomen der Probanden korrelieren, die durch den OSDI-Score erfasst wurden. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen aus der Literatur überein, dass Symptome und klinische Zeichen des trockenen Auges nicht oder nur wenig miteinander übereinstimmen (15, 34, 85, 87-91).

5.10. Assoziierte Faktoren

5.10.1. Bildschirmnutzung

Der OSDI-Score war rein deskriptiv bei einer täglichen Bildschirmnutzung von mehr als vier Stunden am höchsten, jedoch zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Zunahme der Symptome und einer längeren täglichen Bildschirmnutzung. Daher kann die in der Literatur beschriebene Assoziation der Bildschirmnutzung mit dem trockenen Auge nicht bestätigt werden, jedoch weisen die deskriptiven Unterschiede in OSDI-Score und Prävalenz in diese Richtung (38, 42, 60).

Die Erwartung, dass eine längere tägliche Bildschirmnutzung mit weniger Tränenfilmstabilität im Sinne einer kürzeren Tränenfilmaufrisszeit einhergeht, bestätigte sich nicht. Stattdessen zeigte sich bei längerer täglicher Bildschirmnutzung eine deskriptiv längere

Tränenfilmaufrisszeit. Es ist denkbar, dass es durch die längere tägliche Bildschirmnutzung zu einer Adaptation des Auges kommt, sodass der Tränenfilm stabiler wird.

Die rein deskriptiven Unterschiede beim Schirmer-Test lassen keine Tendenz im Zusammenhang mit der Bildschirmnutzung feststellen.

Bezüglich des mittig gemessenen Tränenmeniskus zeigte sich eine geringere Höhe am rechten Auge bei täglicher Bildschirmnutzung über vier Stunden, während am linken Auge der Tränenmeniskus keinen Unterschied zeigte, dies könnte jedoch durch die vorherig erfolgte Untersuchung des rechten Auges bedingt sein.

5.10.2. Kontaktlinsen

Das Tragen von Kontaktlinsen ging in der Studienpopulation mit einem statistisch höheren OSDI-Score und einer statistisch höheren Prävalenz des trockenen Auges einher, was der Aussage aus der Literatur entspricht, dass das Tragen von Kontaktlinsen mit dem trockenen Auge assoziiert ist (38, 42, 62, 117).

Die Unterschiede des Tränenmeniskus in manchen Messpunkten zeigen einen kleineren Tränenmeniskus beim Tragen von Kontaktlinsen, sodass das Kontaktlinsentragen mit einer Reduktion des Tränenvolumens einhergehen könnte. Die Tränenfilmaufrisszeit war rein deskriptiv bei Kontaktlinsenträgern kürzer, sodass neben der Quantität der Tränen auch deren Stabilität bei Kontaktlinsenträgern verringert sein könnte. Diese klinischen Zeichen passen zu der erhöhten Prävalenz und Symptomatik bei Kontaktlinsenträgern.

5.10.3. NSAID

In der Studienpopulation hatten die Probanden, die NSAID einnehmen, einen höheren OSDI-Score und waren häufiger von trockenen Augen betroffen. Somit scheint die Einnahme von NSAID mit trockenen Augen assoziiert zu sein. In einer Literatursuche konnte bislang keine Studie zu diesem Zusammenhang gefunden werden, weswegen kein Vergleich möglich ist. Diese Assoziation könnte dabei einerseits eine Nebenwirkung der NSAID sein oder durch Komorbiditäten verursacht sein, die mit einer NSAID-Einnahme einhergehen. Andererseits könnte eine höheres Schmerzempfinden den Zusammenhang zwischen Schmerzmitteleinnahme und Angabe von Symptomen im OSDI-Fragebogen erklären.

5.10.4. Schilddrüsenhormone

Bei den Probanden, die Schilddrüsenhormone einnehmen, waren der OSDI-Score sowie die Prävalenz des trockenen Auges signifikant höher. Somit zeigte sich eine Assoziation zwischen der Einnahme von Schilddrüsenhormonen und dem trockenen Auge. Dieses Ergebnis passt zu der in der Literatur beschriebenen Assoziation des trockenen Auges mit Schilddrüsenerkrankungen (38, 46, 50, 62, 118).

Entsprechend der höheren Prävalenz hatten die Personen mit Schilddrüsenhormon-Einnahme rechts eine signifikant und links eine deskriptiv kürzere Tränenfilmaufrisszeit und somit einen

instabileren Tränenfilm. Die deskriptiv längere Laufzeit im Schirmer-Test lässt sich eventuell durch eine höhere Reizsekretion bei erkrankten Augen erklären.

5.11. Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge

Bei der Korrelation zwischen dem rechtem und linkem Auge zeigte sich für das sphärische Äquivalent die höchste Korrelation im Vergleich zu den anderen Untersuchungen, bei denen die Korrelation eher gering war. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den anderen Untersuchungen Eigenschaften des Tränenfilms untersucht wurden, wobei das Ergebnis am linken Auge durch vorangegangene Untersuchungen des rechten Auges und dadurch verursachte Reizsekretion verfälscht worden sein könnte, während das sphärische Äquivalent eine wenig zu beeinflussende Größe ist. Von den Untersuchungen des Tränenfilms zeigte der Schirmer-Test die größte Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge.

5.12. Fazit

Durch den Aufbau und die Organisation der GHS wurde eine möglichst repräsentative Studie der Bevölkerung umgesetzt, die jedoch trotz alledem nicht streng-repräsentativ für die Bevölkerung ist. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Rekrutierung junger Probanden, konnte die ursprüngliche Zielgruppe nicht umfassend untersucht werden. Zudem wurde aufgrund der geringen Medikamenteneinnahme in der Studienpopulation die Analyse auf die Assoziation von NSAID und Schilddrüsenhormonen beschränkt. Durch standardisierte und vielfältige Untersuchungen konnten reliable und umfassende Ergebnisse zur Prävalenz des trockenen Auges und der Verteilung von Tränenfilmparametern erlangt werden, die jedoch durch Optimierung der Untersuchungsbedingungen (beispielsweise Pause zwischen der Untersuchung des rechten und des linken Auges) noch weiter hätten ausgeschöpft werden können.

In der Studienpopulation waren wie in der Literatur beschrieben Frauen häufiger als Männer von trockenem Auge betroffen, sodass weibliches Geschlecht als assoziierter Faktor bestätigt wurde. Die ermittelten Prävalenzen lagen im mittleren Bereich der in der Literatur beschriebenen Prävalenzschätzungen.

Die Tränenfilmaufrisszeit war bei Frauen signifikant kürzer, der Wert der Tränenfilmaufrisszeit lag im Bereich der in der Literatur beschriebenen Messwerte, wobei sich im Vergleich zur Literatur die Theorie ableiten ließ, dass die Tränenfilmaufrisszeit mit steigendem Alter abnehmen könnte. Beim Schirmer-Test zeigte sich eine im Vergleich zur Literatur kürzere Laufstrecke. Die Messung des Tränenmeniskus erfolgt manuell und war vergleichbar zu den in der Literatur beschriebenen Werten. Hier zeigte sich bei Frauen ein niedrigerer Tränenmeniskus als bei Männern. Der gemessene Rötungsgrad war ebenso ähnlich zur zitierten Literatur.

In dieser Studie bestätigten sich die Zusammenhänge von Kontaktlinsen-Tragen mit dem trockenen Auge. Kontaktlinsen-Tragen könnte zu einer Reduktion des Tränenvolumens führen. Zudem zeigte sich eine Assoziation der Einnahme von NSAID sowie Schilddrüsenhormonen mit dem trockenen Auge in der Studienpopulation. Für die Einnahme von Schilddrüsenhormonen zeigte sich zudem ein Zusammenhang mit einem instabileren Tränenfilm.

Somit konnten mithilfe dieser Studie Daten zur Prävalenz des trockenen Auges und Verteilung von Tränenfilmparametern gewonnen werden sowie einige assoziierte Faktoren identifiziert werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der Young Cohort (Alter der Probanden 25 bis 44 Jahre) der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde erstmalig in einer deutschen bevölkerungsbasierten Studie die Prävalenz des trockenen Auges mittels OSDI-Fragebogen bestimmt sowie die Verteilung von Tränenfilmparametern und assoziierten Faktoren untersucht.

Für das trockene Auge wurde eine Prävalenz von insgesamt 26% bei allen Studienteilnehmern ermittelt. Frauen waren mit 32,6% deutlich häufiger betroffen als Männer, bei denen die Prävalenz lediglich 18,8% betrug. Unterteilt nach dem Schweregrad der Symptomatik, hatten 15,4% aller Probanden, 11,7% der Männer und 18,8% der Frauen milde Symptome, während 10,6% aller Studienteilnehmer, 7,1% der Männer und 13,8% der Frauen moderate bis schwere Symptome hatten. Somit konnte gezeigt werden, dass Frauen häufiger am trockenen Auge erkrankt sind.

Der OSDI-Score betrug bei allen Studienteilnehmern 4,55 (0,00; 12,50), bei den Männern nur 2,27 (0,00; 9,09) und war mit 6,82 (2,08; 15,00) bei den Frauen signifikant höher, sodass Frauen mehr unter den Symptomen des trockenen Auges leiden.

Für die Übersichtlichkeit werden nachfolgend jeweils beispielhaft nur die Ergebnisse des rechten Auges angeführt.

Die Tränenfilmaufrisszeit betrug insgesamt 12,81 (8,38; 18,48) Sekunden (rechtes Auge), bei Männern 15,23 (9,75; 19,76) Sekunden (rechtes Auge) und war bei Frauen mit 11,34 (7,66; 17,78) Sekunden (rechtes Auge) signifikant kürzer, was in Übereinstimmung mit der höheren Prävalenz des trockenen Auges bei Frauen ist.

Im Schirmer-Test als Maß für die Tränenproduktion wurde eine Laufstrecke von 8,00 (5,00; 20,00) mm (rechtes Auge) bei allen Studienteilnehmern, 8,00 (5,00; 19,00) mm (rechtes Auge) bei den Männern und 8,00 (4,00; 20,00) mm (rechtes Auge) bei den Frauen gemessen.

In der Studienpopulation betrug der mittig gemessene Tränenmeniskus 0,26 (0,22; 0,31) mm (rechtes Auge), bei den Männern 0,27 (0,23; 0,32) mm (rechtes Auge) und war bei den Frauen mit 0,25 (0,22; 0,30) mm (rechtes Auge) signifikant kleiner.

Die bulbäre Rötung betrug bei allen Studienteilnehmern 1,00 (0,60; 1,40) (rechtes Auge) und war bei den Männern mit 1,00 (0,80; 1,50) (rechtes Auge) signifikant höher als bei den Frauen mit 0,80 (0,60; 1,20) (rechtes Auge).

Stratifiziert nach OSDI-Score hatten die Studienteilnehmer mit trockenen Augen eine signifikant längere Laufstrecke im Schirmer-Test und eine deskriptiv kürzere Tränenfilmaufrisszeit. Die Untersuchungsergebnisse des Tränenmeniskus und des Rötungsgrades korrelierten nicht mit den Symptomen der Befragten im OSDI oder nur gering bei der Tränenfilmaufrisszeit.

Kontaktlinienträger hatten einen höheren OSDI-Score und eine höhere Prävalenz für trockene Augen. Die Tränenfilmaufrisszeit war bei Kontaktlinienträgern deskriptiv kürzer. Auch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Einnahme von NSAID und einem höheren OSDI-Score. Ebenso ging die Einnahme von Schilddrüsenhormonen mit einem höheren OSDI-Score und einer höheren Prävalenz einher.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir erstmals in einer deutschen Kohorte im Alter von 25 bis 44 Jahren die Prävalenz des trockenen Auges ermittelt haben und die Verteilung von Tränenfilmparametern präsentieren. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen den

Geschlechtern. Bei Kontaktlinsenträgern und Personen mit Einnahme von NSAIDs und Schilddrüsenhormonen zeigten sich vermehrt Symptome des trockenen Auges.

7. Literaturverzeichnis

1. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366-403.
2. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol.* 1977;22(2):69-87.
3. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid-margin and the distribution of the tear fluid. *Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom.* 1946;66:291-308.
4. Craig JP, Willcox MD, Argüeso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Contact Lens Interactions With the Tear Film Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(11):123-56. Abbildung 1, Tear film structure with a contact lens in situ (P. Argüeso).
5. Spurr-Michaud S, Argüeso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res.* 2007;84(5):939-50.
6. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf.* 2014;12(4):252-66.
7. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics.* 2012;75(13):3877-85.
8. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol.* 1977;22(2):69-87. Abbildung 1, Structure and composition of the tear film.
9. Garreis F, Schicht M, Paulsen F. Physiologie des Tränenfilms. In: Kunert KS, Sickenberger W, Brewitt H, editors. *Trockenes Auge: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Sicca-Syndroms.* Heidelberg: Kaden Verlag; 2016. p. 3-15. Abbildung 1, Schematische Darstellung der Augenoberfläche und des Tränenfilms; Abbildung von Jörg Pekarsky, Institut für Anatomie II, FAU Erlangen-Nürnberg; S. 7.
10. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf.* 2008;6(2):79-86.
11. Cher I. Another way to think of tears: blood, sweat, and... "dacruon". *Ocul Surf.* 2007;5(3):251-4.
12. Cher I. A New Look at Lubrication of the Ocular Surface: Fluid Mechanics Behind the Blinking Eyelids. *Ocul Surf.* 2008;6(2):79-86. Abbildung 2A, The inter-and retropalpebral portions of the dacruon.
13. Cher I. A New Look at Lubrication of the Ocular Surface: Fluid Mechanics Behind the Blinking Eyelids. *Ocul Surf.* 2008;6(2):79-86. Abbildung 3, Exaggerated "gap width" of retropalpebral recess (lubrication domain) showing gels anchored to juxtaposed mucosae.
14. Doane MG. Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:489-93.
15. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):350-6.
16. Craig JP, Willcox MD, Argüeso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(11):Tfos123-56.
17. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(3):157-8.
18. Ford LC, DeLange RJ, Petty RW. Identification of a nonlysozymal bactericidal factor (beta lysin) in human tears and aqueous humor. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(1):30-3.
19. Kautto L, Nguyen-Khuong T, Everest-Dass A, Leong A, Zhao Z, Willcox MDP, et al. Glycan involvement in the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to tears. *Exp Eye Res.* 2016;145:278-88.

20. Graf B, Pouliquen Y, Frouin MA, De Montaut F. The phenomena of reabsorption in the course of cicatrization of experimental wounds of the cornea (ultrastructural study). *Exp Eye Res.* 1972;13(1):24-32.
21. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res.* 1971;11(2):239-50.
22. Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. THE MEIBOMIAN GLANDS: AN INVESTIGATION INTO THE SECRETION AND SOME ASPECTS OF THE PHYSIOLOGY. *Br J Ophthalmol.* 1961;45(11):718-23.
23. Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Leahy CD. Meibomian gland phospholipids. *Curr Eye Res.* 1996;15(4):371-5.
24. Tiffany JM. The meibomian lipids of the rabbit. I. Overall composition. *Exp Eye Res.* 1979;29(2):195-202.
25. McMahon A, Lu H, Butovich IA. The spectrophotometric sulfo-phospho-vanillin assessment of total lipids in human meibomian gland secretions. *Lipids.* 2013;48(5):513-25.
26. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci.* 1997;74(1):8-13.
27. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res.* 1961;1:39-45.
28. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Invest Ophthalmol.* 1969;8(6):613-9.
29. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83.
30. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
31. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea.* 2006;25(8):900-7.
32. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *Clao j.* 1995;21(4):221-32.
33. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472-8.
34. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74.
35. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf.* 2017;15(1):65-76.
36. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
37. Sickenberger W. Eins, Zwei, Drei - A German's perspective on dry eye numbers in the world. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;40(1):1-2.
38. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-65.
39. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23(3):272-85.
40. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(1):31-55.
41. Siffel C, Hennies N, Joseph C, Lascano V, Horvat P, Scheider M, et al. Burden of dry eye disease in Germany: a retrospective observational study using German claims data. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(4):e504-e12.
42. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2361-7.

43. Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al. Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye Are Similar but Different Based on a Population-Based Study: The Hirado-Takushima Study in Japan. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:410-8.
44. Lu P, Chen X, Liu X, Yu L, Kang Y, Xie Q, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea.* 2008;27(5):545-51.
45. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond).* 2009;23(3):688-93.
46. Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(6):1205-14.e7.
47. Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr.* 2014;13:31.
48. Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea.* 2015;34(7):733-8.
49. Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(5):633-8.
50. Tong L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, Tan DT, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):31-7.
51. Kasetsuwan N, Suwan-Apichon O, Lekhanont K, Chuckpaiwong V, Reinprayoon U, Chantra S, et al. Assessing the Risk Factors For Diagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone App: Cross-sectional Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2022;10(6):e31011.
52. Bakkar MM, Shihadeh WA, Haddad MF, Khader YS. Epidemiology of symptoms of dry eye disease (DED) in Jordan: A cross-sectional non-clinical population-based study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(3):197-202.
53. Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirikhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(3):242-8.
54. Kobia-Acquah E, Ankamah-Lomotey S, Owusu E, Forfoe S, Bannor J, Koomson JA, et al. Prevalence and associated risk factors of symptomatic dry eye in Ghana: A cross-sectional population-based study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021;44(6):101404.
55. Betiku AO, Oduyoye OO, Jagun OO, Olajide OS, Adebusoye SO, Aham-Onyebuchi UO. Prevalence and risk factors associated with dry eye disease among adults in a population-based setting in South-West Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(3):354-60.
56. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(6):763-8.
57. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):799-806.
58. Graue-Hernández EO, Serna-Ojeda JC, Estrada-Reyes C, Navas A, Arrieta-Camacho J, Jiménez-Corona A. Dry eye symptoms and associated risk factors among adults aged 50 or more years in Central Mexico. *Salud Publica Mex.* 2018;60(5):520-7.
59. Marculino LGC, Hazarbassanov RM, Hazarbassanov N, Hirai F, Milhomens Filho JAP, Wakamatsu TH, et al. Prevalence and risk factors for dry eye disease: the Sao Paulo dry eye study. *Arq Bras Oftalmol.* 2022.
60. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):15-21.
61. García-Marqués JV, Talens-Estarellles C, García-Lázaro S, Wolffsohn JS, Cerviño A. Systemic, environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a mediterranean caucasian population. *Cont Lens Anterior Eye.* 2022;45(5):101539.
62. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1712-7.

63. Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):e429-36.
64. Aapola U, Nättinen J, Suurkuukka I, Tuomilehto J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saramies J, et al. Ocular surface health of the Finnish elderly population. *Acta Ophthalmol.* 2022.
65. Morthen MK, Magno MS, Utheim TP, Snieder H, Jansonius N, Hammond CJ, et al. The vision-related burden of dry eye. *Ocul Surf.* 2022;23:207-15.
66. Aćimović L, Stanojlović S, Kalezić T, Dačić Krnjaja B. Evaluation of dry eye symptoms and risk factors among medical students in Serbia. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275624.
67. Tangmonkongvoragul C, Chokesuwattanaskul S, Khankaeo C, Punyaseevee R, Nakkara L, Moolsan S, et al. Prevalence of symptomatic dry eye disease with associated risk factors among medical students at Chiang Mai University due to increased screen time and stress during COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2022;17(3):e0265733.
68. Zeleke TC, Adimassu NF, Alemayehu AM, Dawud TW, Mersha GA. Symptomatic dry eye disease and associated factors among postgraduate students in Ethiopia. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272808.
69. Lin F, Cai Y, Fei X, Wang Y, Zhou M, Liu Y. Prevalence of dry eye disease among Chinese high school students during the COVID-19 outbreak. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):190.
70. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):925-9.e2.
71. Abdulmannan DM, Naser AY, Ibrahim OK, Mahmood AS, Alyoussef Alkrad J, Sweiss K, et al. Visual health and prevalence of dry eye syndrome among university students in Iraq and Jordan. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):265.
72. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5722-7.
73. Ridder WH, 3rd, Tomlinson A, Huang JF, Li J. Impaired visual performance in patients with dry eye. *Ocul Surf.* 2011;9(1):42-55.
74. Puell MC, Benítez-del-Castillo JM, Martínez-de-la-Casa J, Sánchez-Ramos C, Vico E, Pérez-Carrasco MJ, et al. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(4):527-31.
75. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):409-15.
76. Roy NS, Wei Y, Kuklinski E, Asbell PA. The Growing Need for Validated Biomarkers and Endpoints for Dry Eye Clinical Research. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):Bio1-bio19.
77. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002;21(7):664-70.
78. Posa A, Sel S, Dietz R, Sander R, Bräuer L, Paulsen F. [Updated incidence of dry eye syndrome in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231(1):42-6.
79. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006;13(4):263-74.
80. Narayanan S, Redfern RL, Miller WL, Nichols KK, McDermott AM. Dry eye disease and microbial keratitis: is there a connection? *Ocul Surf.* 2013;11(2):75-92.
81. Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3030-5.
82. Katayama I, Koyano T, Nishioka K. Prevalence of eyelid dermatitis in primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol.* 1994;33(6):421-4.
83. Jacome DE. Migraine triggered by rubbing the eyes. *Headache.* 1998;38(1):50-2.
84. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6125-30.

85. Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE, et al. Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):66-72.
86. Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea*. 2012;31(9):1000-8.
87. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4753-61.
88. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23(8):762-70.
89. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):161-6.
90. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis*. 2013;19:1247-57.
91. Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf*. 2003;1(1):20-30.
92. Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4):259-65.
93. Vicente García-Marqués J, Talens-Estarellles C, García-Lázaro S, Cerviño A. Assessment of condition-induced changes on the ocular surface using novel methods to assess the tear film dynamics and the lipid layer. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022:101799.
94. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(4):171-4.
95. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4(1):9-12.
96. Mooi JK, Wang MTM, Lim J, Müller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(3):170-4.
97. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4(1):1-7.
98. Wolffsohn JS, Wang MTM, Vidal-Rohr M, Menduni F, Dhallu S, Ipek T, et al. Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: A cross-sectional study. *Ocul Surf*. 2021;21:58-63.
99. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)*. 1985;104 (Pt 4):374-80.
100. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S, Feng C. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4349-55.
101. Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(6):2722-6.
102. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The relationship between tear meniscus regularity and conjunctival folds. *Optom Vis Sci*. 2014;91(9):1037-44.
103. Tapasztó B, Veres A, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Németh J. OCT Imaging of lid-parallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci*. 2011;88(10):1206-13.
104. Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye (Lond)*. 2002;16(5):594-600.
105. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478-81.

106. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1114-9.
107. Hampel U, Schuster AK, Nickels S, Schulz A, Lackner KJ, Münzel T, et al. Schirmer test results: are they associated with topical or systemic medication? *Ocul Surf*. 2020;18(1):141-7.
108. Bikbov MM, Gilmanshin TR, Zainullin RM, Kazakbaeva GM, Iakupova EM, Fakhretdinova AA, et al. Prevalence and associations of dry eye disease and meibomian gland dysfunction in the ural eye and medical study. *Sci Rep*. 2022;12(1):18849.
109. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510.
110. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):505-10.
111. Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol*. 1988;12(1):41-5.
112. McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf*. 2016;14(2):144-67.
113. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea*. 2011;30(4):379-87.
114. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):146-52.
115. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 2008;14(3 Suppl):S102-6.
116. Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(4):310-6.
117. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):284-333.
118. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1264-8.
119. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31(3):229-32.
120. Schein OD, Tielsch JM, Munõz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1395-401.
121. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):318-26.
122. Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-Wide Study of Dry Eye Disease Reveals Serum Androgens as Biomarkers. *Ophthalmology*. 2017;124(4):505-11.
123. Liew MS, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1498-503.
124. Wang TJ, Wang IJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(7):663-8.
125. Kiyat P, Palamar M, Gerceker Turk B. Dry eye and Meibomian gland dysfunction evaluation in sarcoidosis patients. *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211006579.
126. Siagris D, Pharmakakis N, Christofidou M, Petropoulos JK, Vantzou C, Lekkou A, et al. Keratoconjunctivitis sicca and chronic HCV infection. *Infection*. 2002;30(4):229-33.
127. Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1347-51.
128. Ivanir Y, Shimoni A, Ezra-Nimni O, Barequet IS. Prevalence of dry eye syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2013;32(5):e97-101.

129. Kim SE, Yang HJ, Yang SW. Effects of radiation therapy on the meibomian glands and dry eye in patients with ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):24.
130. Ma J, Pazo EE, Zou Z, Jin F. Prevalence of symptomatic dry eye in breast cancer patients undergoing systemic adjuvant treatment: A cross-sectional study. *Breast.* 2020;53:164-71.
131. Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):54-6.
132. Ozgur OK, Murariu D, Parsa AA, Parsa FD. Dry eye syndrome due to botulinum toxin type-A injection: guideline for prevention. *Hawaii J Med Public Health.* 2012;71(5):120-3.
133. Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology.* 2012;119(5):965-71.
134. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. *Ophthalmology.* 2005;112(6):1031-4.
135. Cooney TM, Johnson CS, Elner VM. Keratomalacia caused by psychiatric-induced dietary restrictions. *Cornea.* 2007;26(8):995-7.
136. Oleñik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:169-76.
137. Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology.* 2014;121(4):972-3.
138. Hwang SH, Choi YH, Paik HJ, Wee WR, Kim MK, Kim DH. Potential Importance of Ozone in the Association Between Outdoor Air Pollution and Dry Eye Disease in South Korea. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(5):503-10.
139. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Willkommen [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/willkommen.html>.
140. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(6-7):824-9.
141. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Informationen zur Studie [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie.html>.
142. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Informationen zur Studie - Hintergrund und Ziele [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie/hintergrund-und-ziele.html>.
143. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Informationen zur Studie - Ablauf und Teilnahme [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie/ablauf-und-teilnahme.html>.
144. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Informationen zur Studie - Datenschutz und Einwilligungen [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie/datenschutz-und-einwilligungen.html>.
145. Gutenberg-Gesundheitsstudie UdJG-UM. Gutenberg-Gesundheitsstudie - Informationen zur Studie - Untersuchungsprogramm [Internet]. Letzte Aktualisierung: 20.06.2023. Zitiert am 15.07.2023. URL: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie/untersuchungsprogramm.html>.
146. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120476.

147. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-21.
148. König S, Priglinger S, Schaumberger M, Messmer EM. [Tear Film Osmolarity in Normal Individuals: Comparison of Two Osmometers]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(5):649-54.
149. Quality of Life Evaluation Abstracts. *Drug information journal : DIJ / Drug Information Association*. 1997;31(4):1407-39.
150. Lampert T, Kroll LE. Die Messung des sozioökonomischen Status in sozialepidemiologischen Studien. In: Richter M, Hurrelmann K, editors. *Gesundheitliche Ungleichheit [E-Book]* https://doi.org/10.1007/978-3-531-91643-9_18. 2. ed. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2009. p. 309-34.

8. Danksagung

9. Tabellarischer Lebenslauf