

Kathleen S. Kunert, Wolfgang Sickenberger,  
Horst Brewitt (Hrsg.)

# Trockenes Auge

Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik  
und Therapie des Sicca-Syndroms



# Impressum

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Horst Brewitt  
Augenarzt  
Krausenstraße 52  
30171 Hannover  
horstbrewitt@t-online.de

Prof. Dr. med. Kathleen S. Kunert  
Augenklinik  
Helios Klinikum Erfurt/EAH Jena  
Nordhäuserstraße 74  
99089 Erfurt  
kathleen.kunert@helios-kliniken.de

Prof. Wolfgang Sickenberger  
Ernst-Abbe-Hochschule Jena  
Carl Zeiss Promenade 1  
07745 Jena  
sickenberger@fh-jena.de

## Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://www.dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-942825-48-1

## Lektorat

Dr. med. Reinhard Kaden

## Satz und Layout

Christian Molter, Heidelberg

## Druck und Verarbeitung

Druckhaus Köthen GmbH & Co. KG  
[www.koethen.de](http://www.koethen.de)

## Copyright

© 2016

Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH & Co. KG,  
Maaßstraße 32/1, 69123 Heidelberg

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Übersetzung, Entnahme von Abbildungen, Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege, Speicherung in DV-Systemen oder auf elektronischen Datenträgern sowie die Bereitstellung der Inhalte im Internet oder anderen Kommunikationssystemen ist ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Verlages auch nur bei auszugsweiser Verwertung strafbar.

Die Ratschläge und Empfehlungen dieses Buches wurden vom Autor und Verlag nach bestem Wissen und Gewissen erarbeitet und sorgfältig geprüft. Dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Eine Haftung des Autors, des Verlages oder seiner Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sofern in diesem Buch eingetragene Warenzeichen, Handelsnamen und Gebrauchsnamen verwendet werden, auch wenn diese nicht als solche gekennzeichnet sind, gelten die entsprechenden Schutzbestimmungen.

[www.kaden-verlag.de](http://www.kaden-verlag.de)

# Vorwort

Erkrankungen der Augenoberfläche und des Tränenfilms gehören heute zu den häufigsten Erkrankungen des Auges überhaupt. Störungen des Tränenfilms – der Benetzung der Augenoberfläche – werden als Trockenes Auge bezeichnet. Tränenfilm und Augenoberfläche sind untrennbar verbunden.

## Rückblick

Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts beschrieb Theodor Axenfeld in seinem „Lehrbuch für Augenheilkunde“ aus dem Jahre 1919 bereits detailliert das klinische Bild einer einfachen chronischen Konjunktivitis mit den Beschwerden „Fremdkörpergefühl, Jucken, Brennen, besonders an der Lampe, in Staub, Hitze, blendendem Licht, bei der Arbeit, Gefühl der Schwere der Lider und Trockenheit besonders beim Erwachen“ ... „Es ist sogar nicht selten, daß von indolenten Personen ein chronisches Bindehautleiden kaum oder nur gelegentlich empfunden wird, während bei nervös empfindlichen Menschen stärkere Beschwerden selbst bei sehr geringem Befund vorkommen ... . Ganz leichte Grade zeigen nur geringe Injektion und Spuren von Sekret im Winkel, am reichlichsten noch morgens früh nach dem Erwachen. Diese letzteren Formen werden auch als *Conjunctivitis sicca* oder *Catarrhus siccus* bezeichnet“.

Franz Julius Otto Schieck erwähnt 1931 ebenfalls im Kapitel „Die *Conjunctivitis chronica simplex*“ die besondere Form der „*Conjunctivitis sicca*, die durch auffallend trockene Beschaffenheit der Schleimhaut charakterisiert ist“. Er weist darauf hin, dass die chronische Konjunktivitis ein außerordentlich verbreitetes Leiden sei: „ja man könnte sich auf den Standpunkt stellen, dass ein gewisses Maß an entzündlicher Reizung als notwendiges Übel hingenommen werden muss, was die dauernde Berührung mit Staub, Rauch usw. nun einmal so mit sich bringt“.

Sowohl Th. Axenfeld als auch O. Schieck schildern also bereits sehr eindringlich und genau die klinische Symptomatik sowie das klinische Bild des Trockenen Auges, damals noch als „*Conjunctivitis chronica simplex*“ und selten als „*Conjunctivitis sicca*“ bezeichnet.

Im 1973 erschienenen „Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde“ von Theodor Axenfeld und Hans Pau dagegen wird das Trockene Auge als Krankheitssymptom nur kurz erwähnt: Die sogenannte Hyposekretion wird lediglich auf einer Viertel Seite abgehandelt. Diese Geringschätzung des Krankheitsbildes Trockenes Auge ist charakteristisch für die Zeit der frühen 1970-er Jahre.

Es war das Verdienst Rolf Marquardts, des ehemaligen Direktors der Universitätsaugenklinik Ulm, durch ein Symposium im Jahre 1981 den Krankheitskomplex Trockenes Auge erstmals in den Mittelpunkt eines Fachkongresses in Deutschland gerückt zu haben. Der Symposiumsband „Chronische *Conjunctivitis* – Trockenes Auge“ ist bis heute ein Standardwerk zu dieser Thematik. Viele Fakten gelten bis heute.

## Trockenes Auge: Eine ernstzunehmende komplexe Erkrankung

Mit der Bezeichnung Trockenes Auge wird leider oftmals immer noch assoziiert, dass es sich dabei um eine Befindlichkeitsstörung durch mangelnde Tränenproduktion handle. Diese Vorstellung trifft nicht zu, sondern sie ist eine Verallgemeinerung nur eines Aspektes sehr komplexer Störungen der natürlichen Funktion und der Schutzmechanismen des äußeren Auges. Ein instabiler Tränenfilm – eine Benetzungsstörung – ist ein klinisches Zeichen dieser Erkrankung, deren Ätiologie vielschichtig, oft unklar oder manchmal unbekannt ist. Auch wenn trockene Augen schon früher bekannt waren, so hat sich der Krankheitsbegriff Tro-

ckenes Auge doch erst in den 70-er Jahren international durchgesetzt.

In den 80-er Jahren wurde dann weltweit die Forschung auf dem Sektor der Erkrankungen der äußeren Augenoberfläche und des Tränenfilms verstärkt vorangetrieben, nicht zuletzt weil die Zahl der Betroffenen ständig anstieg. Es waren maßgeblich Frank J. Holly und Michael A. Lemp, die das Konzept eines dreischichtigen Tränenfilms mit den entsprechenden qualitativen und quantitativen Störungen in den Vordergrund der Überlegungen zur Entstehung des Trockenen Auges rückten. Heute verstehen wir das Trockene Auge als gemeinsame Endstrecke primärer und sekundärer Störungen des Tränenfilms in seiner Gesamtheit oder in Teilen. Der Begriff „Trockenes Auge“ kennzeichnet letztlich verschiedene Erkrankungen des Tränenfilms, die mit Schäden an der Funktion und den Schutzmechanismen des äußeren Auges einhergehen. Eine gesunde Augenoberfläche mit intaktem Tränenfilm ist das Ergebnis eines optimal abgestimmten Zusammenwirkens der Tränendrüsen, der Augenoberfläche, der Lider und der ableitenden Tränenwege und der sie verbindenden Innervation. Eine Vielzahl von auslösenden Faktoren in jedem dieser Bereiche kann das Gleichgewicht stören und dadurch ein Trockenes Auge auslösen.

## Tränenfilm wichtiger Teil der Augenoberfläche

Im angelsächsischen Sprachraum wird deshalb der Begriff „Augenoberflächenerkrankung – ocular surface disease“ seit vielen Jahren verwendet, um die ursprünglich getrennt betrachteten Bereiche von Lid, Lidrand, Bindehaut, Hornhaut und Tränensystem als funktionelle Einheit zusammenzufassen. Diese übergreifende Betrachtungsweise und die herausragende Bedeutung des Tränenfilms für eine gesunde Augenoberfläche sollten Augenärzte, aber auch Augenoptiker/Optometrissen, die Kontaktlinsen

anpassen, immer bei ihrem Denken und Handeln berücksichtigen.

In den letzten Jahren haben klinische und theoretische Forschung zum Trockenen Auge weltweit deutlich zugenommen, auch in Deutschland nicht zuletzt dank der Forschungsförderung durch das Ressort „Trockenes Auge und Augenoberflächenerkrankungen“ im Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

International angesehene Fachleute haben in enger Zusammenarbeit 2007 im „Report of the International Dry Eye Workshop“ das Krankheitsbild Trockenes Auge in seiner ganzen Komplexität ausführlich beschrieben. Diese Publikation, mittlerweile in 8 Sprachen erhältlich, bildet die Basis unserer heutigen Vorstellungen zum Trockenen Auge. Ergänzt wurde unser Wissen auf diesem Sektor dann 2011 im Rahmen des „International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction/MGD“.

## Tränenfilm und Trockenes Auge für Augenärzte und Kontaktlinsen-anpasser von großer Wichtigkeit

Im vorliegenden Buch werden aktuelle Vorstellungen zu Anatomie, Physiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des Trockenen Auges und der Meibomdrüsendysfunktion abgehandelt. Die Beiträge namhafter deutscher Wissenschaftler und Kliniker sind für angehende Augenärzte in der Klinik, für niedergelassene Augenärzte, aber nicht zuletzt auch für Kontaktlinsen anpassende Augenoptiker/Optometrissen sowie Studierende aus diesen Disziplinen gedacht.

Ich bin Herrn Prof. Wolfgang Sickenberger von der Ernst-Abbe-Fachhochschule Jena sehr dankbar, dass er die Initiative zu einem derartig breit aufgestellten Buch ergriffen hat. Die moderne Kontaktlinsentechnologie und die entsprechende Werbung suggerieren Kontaktlinsen-anpassern und Kontaktlinsenträgern oftmals eine medizinische Sicherheit, die beim Tragen von Kontaktlinsen leider nicht vorhan-

den ist, auch nicht vorhanden sein kann, weil nicht nur die physikalische Optik oder die reine Mechanik, sondern auch und gerade die individuelle Physiologie und Anatomie eines Menschen beim „System Kontaktlinse und Auge“ zum Tragen kommen. Die komplexe Funktionseinheit von Tränenfilm und äußerem Auge ist ein labiles Gleichgewicht, in dem die Kontaktlinse einen erheblichen Störfaktor darstellen kann. Deshalb wünsche ich mir ein großes Interesse an diesem Buch gerade auch bei dieser Fachgruppe Kontaktlinsen anpassender Augenoptiker und Optometristen.

Im Namen aller Herausgeber gilt mein Dank den Autoren der Beiträge für ihr Engagement und ihre Mitarbeit an diesem Buch. Besonderer Dank gilt Dr. Reinhard Kaden vom Kaden Verlag, ohne dessen Professionalität und redaktionelle Hilfe dieses Buch in der jetzigen Form nicht möglich gewesen wäre.

*Hannover im Juni 2016*  
*Horst Brewitt*

## Literatur

1. Axenfeld T (1919) Lehrbuch der Augenheilkunde. S 330–331. Fischer, Jena
2. Brewitt H (Hrsg) Research Projects in Dry Eye Syndrome. Developments in Ophthalmology, Vol 45. Karger, Basel 2010
3. Kruse E F (2003) Erkrankungen der Augenoberfläche. Ophthalmologie 100: 897–898
4. Holly F J (Hrsg) The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear. Dry Eye Institute, Lubbock 1986
5. Kruse E F, Cursiefen C, Seitz B, Völcker H E, Naumann GOH, Holbach L (2003) Klassifikation der Erkrankungen der Augenoberfläche. Ophthalmologie 100: 899–914
6. Lemp M A, Blackman, H J (1981) Ocular surface defense mechanisms. Ann Ophthalmol 13: 61–63
7. Marquardt R (Hrsg) Chronische Conjunctivitis – Trockenes Auge. Springer, Wien 1982
8. Nover A (1973) Tränenorgane. In: Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde (Begründet von Axenfeld T, Hrsg: Pau H) S. 199–212. Fischer, Stuttgart
9. Report of the International Dry Eye WorkShop (2007) Ocul Surf 5[2]: 65–206
10. Schieck F (1931) Die Erkrankungen der Conjunctiva, Cornea und Sclera. In: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie (Hrsg: Schieck F, Brückner A) Bd 4. S 1–433. Springer, Berlin
11. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction (2011) IOVS Special Issue 52 [4]
12. Thoft R A (1978) Role of the ocular surface in destructive corneal disease. Trans Ophthalmol Soc U K 98: 339–342

# Inhaltsverzeichnis

## Grundlagen

Physiologie des Tränenfilms Fabian Garreis, Martin Schicht, Friedrich Paulsen	3
Funktionelle Anatomie und immunologische Interaktionen der Augenoberfläche und Augenanhängegebilde Friedrich Paulsen, Fabian Garreis, Lars Bräuer, Ulrike Hampel	17
Immunologie des Trockenen Auges Uwe Pleyer	33
Epidemiologie des Trockenen Auges Thomas Kaercher	43
Klinik des Trockenen Auges: Beschwerden und Befunde Reinhard Kaden	53

## Einflussfaktoren bei Trockenem Auge

Blepharitis und Trockenes Auge Kathleen S. Kunert, Horst Brewitt	61
Systemische Entzündungen und Trockenes Auge Uwe Pleyer, Thomas Dörner	67
Keratorefraktive Chirurgie und Trockenes Auge Kathleen S. Kunert	85
Medikamente und Trockenes Auge Torsten Schlote	91
Hauterkrankungen und Trockenes Auge Rudolf A. Herbst	99
Ernährung und Trockenes Auge Horst Brewitt	107
Kosmetika und Trockenes Auge Horst Brewitt	109

# Inhaltsverzeichnis

Bildschirmarbeitsplatz und Trockenes Auge Wolfgang Sickenberger	117
Kontaktlinsen, Kontaktlinsenpflegemittel und Trockenes Auge Wolfgang Sickenberger	123
Psyche und Trockenes Auge Carl Erb	131
<b>Diagnostik</b>	
Diagnostik des Trockenen Auges Wolfgang Sickenberger, Daniela Oehring	137
<b>Therapie</b>	
Medikamentöse Substitutionstherapie des Trockenen Auges – Klinische und pharmakologische Aspekte Horst Brewitt, Heinz Polzer, Frank Zippel	179
Antientzündliche Therapie des Trockenen Auges Kathleen S. Kunert	195
Therapie der Meibomdrüsendysfunktion Kathleen S. Kunert	201
Chirurgische Therapie des Trockenen Auges Philipp Ackermann, Katrin Ziemes, Maria Borrelli, Gerd Geerling	209
Patientenführung und Patientenberatung Eva Hemkepler, Wolfgang Sickenberger, Kathleen S. Kunert	223
<b>Anhang</b>	229
<b>Stichwortverzeichnis</b>	259

# Physiologie des Tränenfilms

Fabian Garreis, Martin Schicht, Friedrich Paulsen

## Funktionen des Tränenfilms

### Schutz vor Austrocknung

Der Tränenfilm bedeckt als dünner, transparenter Film die Augenoberfläche und bildet somit eine wesentliche Grundlage für den Schutz und die Funktionstüchtigkeit der Augenoberfläche. Die Tränenflüssigkeit schützt die Kornea vor Austrocknung und gewährleistet die für die visuelle Wahrnehmung nötige optische Transparenz. Durch kontinuierliche Verdunstung des Tränenfilms strömt ständig Flüssigkeit aus der vorderen Augenkammer einem osmotischen Gradienten folgend nach und sorgt so für eine ausreichende Hydratation der Augenoberfläche.

### Gleitmittel

Gleichzeitig ermöglicht der Tränenfilm das reibungsarme Gleiten der Augenlider beim Lid-schluss und bildet als Grenzfläche zwischen Luft und Augapfel einen wesentlichen Teil des lichtbrechenden, optischen Systems im vorderen Augenabschnitt.

### Versorgung der Kornea

Unter physiologischen Bedingungen enthält die Kornea keine Blut- und Lymphgefäße (bradytrophes Gewebe) und wird über das Randschlingennetz des Limbus sowie durch Diffusion aus dem Kammerwasser und der Tränenflüssigkeit ernährt. Beim geöffneten Auge ist die Tränenflüssigkeit die hauptsächliche Sauerstoffquelle für die Korneaepithelzellen, wobei der Luftsauerstoff zunächst in der Tränenflüssigkeit gelöst

wird. Bei geschlossenem Auge wird das Korneaepithel von den Blutgefäßen der Konjunktiva per Diffusion mit Sauerstoff versorgt. Der Abtransport von Stoffwechselprodukten sowie Kohlenstoffdioxid findet über den Tränenfilm statt.

### Erregerabwehr

Außer dieser Ernährungsfunktion besitzt der Tränenfilm auch protektive Eigenschaften. Die ständige Neubildung des Tränenfilms durch den Lidschlag (Blinzeln) schützt vor Fremdkörpern und verhindert außerordentlich effektiv die Besiedlung der Augenoberfläche mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen. Zusätzlich enthält die Tränenflüssigkeit eine Vielzahl von antimikrobiell wirksamen Bestandteilen. Der Kontakt des Tränenfilms mit der Bindehaut und den dort vorhandenen freien Abwehrzellen sowie dem organisierten lymphatischen Gewebe (conjunctiva-associated lymphoid tissue, CALT) hat wesentliche Bedeutung für den immunologischen Schutz, spielt aber auch im Rahmen der Entstehung von Erkrankungen an der Augenoberfläche eine große Rolle (siehe die Kapitel „Funktionelle Anatomie und immunologische Interaktionen der Augenoberfläche und Augenanhängegebilde“ und „Immunologie des Trockenen Auges“). Die Vielzahl von mechanischen, physiologischen und immunologischen Eigenschaften des Tränenfilms zeigen, dass eine Störung des Tränenfilmaufbaus unmittelbaren Einfluss auf den Zustand der Augenoberfläche und somit auch auf die visuelle Wahrnehmung haben kann.





### Funktionen des Tränenfilms

Der Tränenfilm schützt die Augenoberfläche vor Austrocknung, ist die Grenzschicht des optischen Systems Auge, ist die hauptsächliche Sauerstoffquelle bei geöffneten Augen, sorgt für den Abtransport von Stoffwechselprodukten, besitzt eine protektive Eigenschaft vor Fremdkörpern und schützt aufgrund einer Vielzahl von antimikrobiellen Bestandteilen die Augenoberfläche effektiv vor der Besiedlung der Augenoberfläche mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen.

## Anatomie des Tränenapparates

Die Anatomie des Tränenapparates wird ausführlich im Kapitel „Funktionelle Anatomie und immunologische Interaktionen der Augenoberfläche und Augenanhängegebilde“ behandelt. Aus diesem Grunde wird hier nur kurz auf die für die Tränenfilmbildung wesentlichen Aspekte eingegangen. Augenoberfläche und Tränenapparat bilden eine gemeinsame Funktionseinheit, die als Tränenfunktionseinheit (*lacrimal functional unit*, LFU) bezeichnet wird. Die LFU bildet die Tränenfilmbestandteile und sorgt somit für die kontinuierliche Benetzung der Augenoberfläche und den Abtransport der Tränenflüssigkeit. Die Augenoberfläche besteht aus der zentralen, transparenten Kornea, die im Limbus in die Konjunktiva (*Tunica conjunctiva bulbi*) übergeht und den vorderen Teil des Augapfels bedeckt. Als *Tunica conjunctiva palpebrarum* überzieht die Bindehaut die Rückseite der Augenlider. Mikroplicae, kleine Zellmembranleisten auf der Oberfläche der Epithelzellen, eine negativ geladene Glykokalyx sowie membrangebundene Muzine fixieren den Tränenfilm an den Epithelien der Augenoberfläche. Zum Tränenapparat gehört die verzweigte, tubuloalveoläre Tränendrüse (*Glandula lacrimalis*) die mit ihren 6–12 Ausführungsgängen im oberen Bindehautsack (*Fornix conjunctivae*

*superior*) mündet. Die serösen Drüsenzellen der Tränendrüse produzieren den Hauptteil der wässrigen Tränenflüssigkeit und sezernieren verschiedene antimikrobiell wirksame Substanzen sowie Muzine. Einen kleineren Anteil an der wässrigen Tränenproduktion bilden die akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen) in den Augenlidern. Durch Kontraktion des *M. orbicularis oculi* beim Lidchluss wird die Tränenflüssigkeit in den Tränensee am medialen Augenwinkel (*Lacus lacrimalis*) abgeleitet, gelangt hier über das obere und untere Tränenpünktchen (*Punctum lacrimale superius* und *Punctum lacrimale inferius*) in die Tränenkanälchen (*Canaliculi lacrimales*) und mündet im Tränensack (*Saccus lacrimalis*). Letzterer leitet die Tränenflüssigkeit über den Tränennasengang (*Ductus nasolacrimalis*) in den unteren Nasengang. Während der Passage durch die ableitenden Tränenwege werden Bestandteile der Tränenflüssigkeit (zumindest im Tierversuch) rückresorbiert und es kommt zur Präsentation von Antigenen im Tränennasengang-assoziierten lymphatischen Gewebe. Im Bindegewebeskelett der Augenlider (*Tarsus*) liegen ferner die baumartig verzweigten Meibom'schen Drüsen (*Glandulae tarsales*) – holokrine Talgdrüsen, die nicht mit dem Haarbalg assoziiert sind. Die Meibozysten, sekretbildende Zellen der Meibom'schen Drüsen, bilden ein komplexes Lipid-Protein-Gemisch, das nahe der freien inneren Lidkante sezerniert wird und die Lipidkomponente des Tränenfilms bildet.

Die basale Sekretionsrate und die Zusammensetzung der wässrigen Komponente der Tränenflüssigkeit werden durch die komplexe sympathische und parasympathische Innervation der Tränendrüse gesteuert. Die sympathischen Nervenfasern stammen aus dem oberen Halsganglion des *Truncus sympathicus* (*Ganglion cervicale superius*) und folgen den Verästelungen um die *Arteria carotis interna*. Die parasympathischen Nervenfasern entstammen aus den Kerngebieten des *Nervus facialis* (VII), werden im *Ganglion pterygopalatinum* von prä- auf postganglionär umgeschaltet und erreichen über den *Nervus*

*zygomaticotemporalis* die Tränendrüse. So weit bekannt, erfolgt die nervöse Innervation der Lidrüsen (Meibom-, akzessorische Tränendrüsen) aus denselben Quellen und ähnelt damit der Tränendrüseninnervation. Dies sichert die optimale Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit, insbesondere da auch für die Muzinbildenden Becherzellen der Konjunktiva eine ähnliche Innervation (zumindest bei der Maus) nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus ist die Tränenproduktion in den Tränendrüsen über einen Reflexbogen mit sensiblen Nervenfasern (Endäste des *Nervus trigeminus* [V]) der Augenoberfläche, der Nasenschleimhaut und übergeordneten Zentren im Gehirn verbunden. Ferner sind an der komplexen Regulation der Tränenbildung und der Sekretionsmechanismen auch neuroendokrine Faktoren wie z. B. Sexualhormone beteiligt.



### Tränenproduktion

Den Hauptteil der wässrigen Tränenflüssigkeit produzieren die serösen Drüsenzellen der Tränendrüse. Einen kleineren Anteil bilden die akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen) in den Augenlidern.

## Lage und Bildung des Tränenfilms

Beim geöffneten Auge bedeckt der präokuläre Tränenfilm als dünner, durchsichtiger Film den in der Lidspalte sichtbaren Teil der Augenoberfläche. Der größte Teil der Studien zu Zusammensetzung, biophysikalischen Eigenschaften sowie Funktion des Tränenfilms geht ausschließlich auf diesen Bereich des Tränenfilms beim offenen Auge ein. Der größere Anteil des Tränenfilms verbirgt sich allerdings unterhalb der Augenlider und im Bindehautsack. Er bedeckt rund 60% der Augenoberfläche. Unter normalen, physiologischen Bedingungen liegt das Gesamtvolumen der Tränenflüssigkeit bei rund 10  $\mu\text{l}$ . Verschiedene Messmethoden und

mathematische Modelle zeigen, dass dabei das Volumen des in der Lidspalte befindlichen präokulären Tränenfilms nur 0,6 bis 2  $\mu\text{l}$  zum Gesamtvolumen beiträgt. Das restliche Tränenvolumen setzt sich aus dem nicht sichtbaren Bereich unterhalb der Augenlider und in den Konjunktivalsäcken (5–6  $\mu\text{l}$ ) sowie dem Reservoir des oberen/unteren Tränenmeniskus (rund 2,9  $\mu\text{l}$ ) zusammen. Die physiologische Zusammensetzung, die biophysikalischen Eigenschaften des nicht sichtbaren Anteils der Tränenflüssigkeit sowie die Interaktion mit dem präokulären Tränenfilm sind noch nicht abschließend geklärt und benötigen weiterer Untersuchungen. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Tränenfluss im Mittel 1,2  $\mu\text{l}$  pro Minute (1,2 ml/Tag). Neuere Untersuchungen gehen sogar von einer noch niedrigeren basalen Tränensekretion (0,15  $\mu\text{l}/\text{min}$  bzw. 0,15 ml/Tag) aus. Exogene (Fremdkörper, Reizstoffe) und endogene Reize (Hormone, nervöse Stimulation) aber auch Emotionen (Freude, Trauer) bewirken eine bis zu 100-fach erhöhte Tränensekretion (maximal 40–50  $\mu\text{l}$  < 1min), die als Reflextränen bezeichnet werden und hauptsächlich aus Wasser bestehen.



### Tränenfilmmenge

Unter physiologischen Bedingungen liegt das Gesamtvolumen der Tränenflüssigkeit bei rund 10  $\mu\text{l}$ .

Der Erwachsene blinzelt alle 4–6 Sekunden (ungefähr 12 Lidschläge/min). Beim Säugling ist die Blinzelfrequenz noch deutlich geringer (2–6,2 Lidschläge/min), die Zusammensetzung des Tränenfilms aber auch anders als beim Erwachsenen. Die Kenntnisse hierüber sind allerdings sehr limitiert, da es praktisch keine Untersuchungen gibt. Mit jedem Lidschlag wird die Tränenfilmstruktur durch Erneuerung der im Tränenfilm enthaltenen Lipide, Peptide, Proteine, Kohlenhydrate, etc. und Interaktion zwischen diesen neu gebildet. Die flexible Lipidkomponente wird beim Lidschluss komprimiert und verteilt sich beim Öffnen der Lider

wieder gleichmäßig über die Augenoberfläche. Dabei wird die wässrige Komponente aus dem unteren Tränenminiskus aufgenommen und aufgrund ihrer Viskosität (bedingt durch Muzine, Kleeblattpeptide, Surfactant-Proteine u. a.) passiv mitgeführt. Innerhalb von 0,3–1 Sekunde wird der präokuläre Tränenfilm durch die „Scheibenwischer“-Funktion der Augenlider gleichmäßig über die Augenoberfläche verteilt. Die membrangebundenen Muzine der mukösen Komponente bleiben indessen auf dem Epithel erhalten und gewährleisten das reibungsarme Entlanggleiten der Lider. Zwischen zwei Lidschlägen geht ein kleiner Teil der Tränenflüssigkeit, vor allem die wässrige Komponente, durch Verdunstung verloren. Erfolgt kein erneuter Lidschlag, z. B. bei verminderter Blinkrate während der Bildschirmarbeit, kommt es zum Zusammenbruch des Tränenfilms im Lidspaltenbereich. Dies führt punktuell zu einem direkten Kontakt der Epithelzellen der Augenoberfläche mit der Luft. Bei der ophthalmologischen Untersuchung mit der Spaltlampe kann man demgemäß trockene Stellen (dry spots) auf der Kornea sehen. Die Zeit zwischen dem letzten Lidschluss und dem Auftreten der ersten trockenen Stellen ist die Tränenfilmaufreißzeit (*tear break-up time*, TBUT). Sie gibt über die Qualität und Stabilität des Tränenfilms Aufschluss und ist ein wichtiges diagnostisches Mittel. Für die Ursache des Aufreißens des Tränenfilms wurden verschiedene Hypothesen formuliert, die zum Teil immer noch kontrovers diskutiert werden.



#### Blinzelfrequenz

Säuglinge/Kleinkinder haben eine deutlich verminderte Blinzelfrequenz (2–6,2 Lidschläge/min) im Vergleich zum Erwachsenen (12 Lidschläge/min).



#### Scheibenwischerfunktion

Die Augenlider haben „Scheibenwischer“-Funktion: Sie verteilen innerhalb von 0,3–1 Sekunde den präokulären Tränenfilm gleichmäßig über die Augenoberfläche.

Da sich der *M. orbicularis oculi* beim Lidschluss zeitversetzt von temporal nach nasal schließt, wird die Tränenflüssigkeit an der Augenoberfläche langsam in Richtung nasaler Lidwinkel gewischt; von der Tränendrüse und den Lidern kommt ständig frische Flüssigkeit nach. Die „verbrauchte“ Tränenflüssigkeit wird mittels der sogenannten Tränenpumpe durch Kontraktion der *Pars lacrimalis* des *M. orbicularis oculi* via Tränenpünktchen in den oberen und unteren *Canaliculus* gesogen und gelangt von hier in den Tränensack (siehe Kapitel 2). Dies dient in erster Linie der Reinigung der Augenoberfläche. Der Tränenumsatz beträgt in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Studien zwischen 8 und 16 % des Tränenvolumens pro Minute.

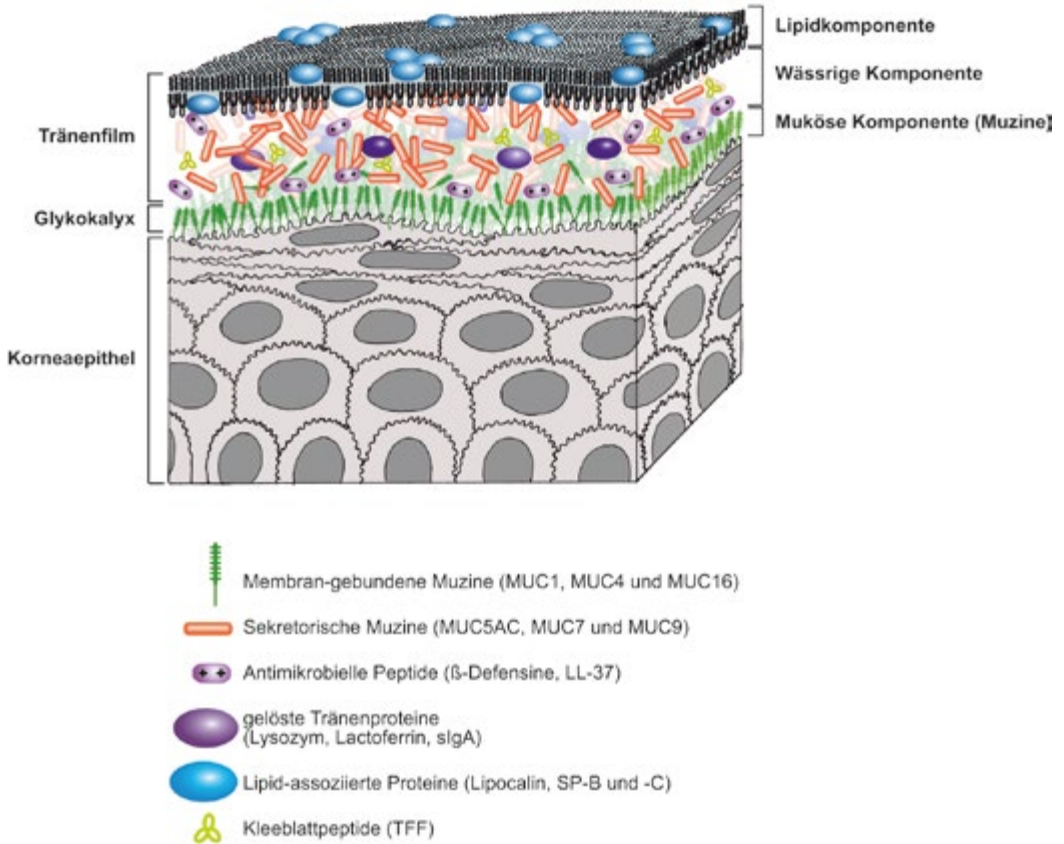
## Zusammensetzung des Tränenfilms

Die physiologische Zusammensetzung des präokulären Tränenfilms ist komplex und unterliegt permanent dynamischen Veränderungen. Je nach Untersuchungsmethode wird die Dicke des präokulären Tränenfilms in der Literatur in einem Bereich von 2,7 bis 45  $\mu\text{m}$  angegeben. Die dünne, innere muköse Komponente überzieht die Epitheloberfläche, es folgt die mittlere, viel breitere wässrige Komponente, die von der apikalen, dünnen Lipidkomponente begrenzt wird (Abbildung 1). Die Lipidkomponente stellt gleichzeitig die Luft-Tränenfilm-Grenze dar. Zum besseren didaktischen Verständnis werden die drei Hauptkomponenten getrennt voneinander vorgestellt, obwohl eine klare Trennung, insbesondere zwischen der mukösen und wässrigen Komponente, nicht gegeben ist.



#### Zusammensetzung des Tränenfilms

Die physiologische Zusammensetzung des präokulären Tränenfilms ist komplex und unterliegt permanent dynamischen Veränderungen. Eine klare Trennung, insbesondere zwischen der mukösen und wässrigen Komponente, ist nicht gegeben ist.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Augenoberfläche und des Tränenfilms. Lokalisation wesentlicher Tränenfilmbestandteile in einem vereinfachten Tränenfilmmodell. Die Zusammensetzung des Tränenfilms ist komplex und unterliegt permanent dynamischen Veränderungen. Die muköse Komponente des Tränenfilms fixiert über membrangebundene Muzine den Tränenfilm an der Augenoberfläche (Kornea- und Konjunktivaepithel). Zusammen mit den sekretorischen („gelösten“) Muzinen sowie mit sogenannten Kleeblattpeptiden (TFF-Peptide = Trefoil Factor Family Peptide) stellen sie den Kontakt zur wässrigen Komponente des Tränenfilms her und vermindern Schwerkraft sowie das „verkleben“ beim Lidschluss. Die wässrige Komponente enthält eine Vielzahl gelöster Proteine die hauptsächlich eine antimikrobielle Wirkung aufweisen. Dazu gehören auch die kationischen antimikrobiellen Peptide (AMP) die maßgeblich zur epithelialen, angeborenen Immunabwehr beitragen sowie ein wichtiges Bindeglied zur erworbenen, zellulären Immunabwehr an der Augenoberfläche darstellen. Die Lipidkomponente enthält hauptsächlich nichtpolare, wasserunlösliche Lipide die bei der Ausbreitung des Tränenfilms (spreading) mitwirken sowie die allzu schnelle Verdunstung des Tränenfilms verhindern. Die Funktion von lipidassoziierte Proteinen ist nicht abschließend geklärt.

Abbildung: Jörg Pekarsky / Institut für Anatomie II, FAU Erlangen-Nürnberg

## Muköse Komponente (Muzine)

Die muköse Komponente stellt den Kontakt zwischen den Epithelien der Augenoberfläche und der wässrigen Komponente der Tränenflüssigkeit her und ist wesentlich für die Fixierung des Tränenfilms an der Augenoberfläche verantwortlich. Der namensgebende und Hauptbestandteil sind Muzine, hochmolekulare Glykoproteine mit einem zentralen Proteinkern und daran gebundenen, komplexen Seitenketten aus Polysacchariden. Der zentrale Proteinkern ist durch sich wiederholende Sequenzen (tandem repeats) von Aminosäuren mit einer Hydroxylgruppe (-OH) in der Seitenkette (Serin, Threonin und Prolin) gekennzeichnet. In dieser Domäne kommt es auch zur kovalenten Bindung (O-Glykosylierung) von kurzen Polysaccharidketten (5–10 Monosaccharide pro Kette) an das Proteinrückgrat, beginnend mit der enzymatischen Bindung von N-Acetylgalactosamin (GalNAc). Strukturell kommt so das Flaschenbürsten-artige Aussehen zustande. Weitere Modifikationen der gebundenen Zuckerreste mit stark negativ geladenen Sialyl- und Sulfatgruppen sowie Hydroxylgruppen innerhalb der Polysaccharide sind für den stark anionischen, Wasser-bindenden Charakter der Muzine verantwortlich und führen zu der Schleim (Gel)-artigen Konsistenz der mukösen Komponente des Tränenfilms. Die mittlerweile beim Menschen bekannten 20 Muzine zeigen eine große Vielfalt in ihrer Aminosäuresequenz, Anzahl der Sequenzwiederholungen sowie in der Bindung von unterschiedlichen Zuckerresten. Strukturell unterteilt man sie in membrangebundene und in sekretorische Muzine.

### *Membrangebundenen Muzine: Wesentliche Bestandteile der apikalen Zelloberfläche*

An der Augenoberfläche kommen die membrangebundenen Muzine MUC1, MUC4 und MUC16 vor. Diese besitzen eine kurze zytoplasmatische Domäne, eine einzelne Transmembran-Domäne zur Verankerung in der Zellmembran sowie ei-

ne sehr große (bis zu 500 nm), stark O-glykolytierte extrazelluläre Domäne. Die membrangebundene Muzine werden von den Kornea- und Konjunktivaepithelzellen (Ausnahme: Becherzellen) gebildet und sind ein wesentlicher Bestandteil der apikalen Zelloberfläche, der sogenannten Glykokalyx (griechisch für *glyko* = Zucker und *kalyx* = Mantel). Sie sitzen in/auf den Mikroplicae (Zelloberflächenleisten) der Epithelzellen. Außer der Fixierung des Tränenfilms an der Augenoberfläche vermindern die membrangebundene Muzine die Scherkräfte beim Lidschluss und das „Verkleben“ der Kornea und Konjunktiva beim geschlossenen Auge. In anderen Schleimhautepithelien konnte gezeigt werden, dass die membrangebundene Muzine ein zentraler Bestandteil der mukosalen Barriere sind und vor der Besiedlung mit pathogenen Mikroorganismen schützen. Ferner wurde in einem experimentellen Hefemodell gezeigt, dass muzinähnliche Proteine als extrazelluläre Osmosensoren fungieren können.

### *Sekretorische Muzine: Verbinden membrangebundenen Muzinen der Augenoberfläche und wässrige Komponente des Tränenfilms*

Die Gruppe der sekretorischen Muzine können in die Unterklasse der Gel-bildenden und löslichen Muzine unterteilt werden. In den gelbildenden Muzinen wird der zentrale, O-glykolytierte Proteinkern durch cysteinreiche Domänen flankiert, die für die Ausbildung von Disulfidbrücken und somit für die Polymerisation der einzelnen Muzine verantwortlich sind. Den beiden löslichen Muzinen MUC7 und MUC9 fehlen diese Domänen und sie liegen als Monomere im Tränenfilm vor. Eine Schlüsselstellung bei der Bildung der gelbildenden Muzine nehmen die intraepithelialen Becherzellen der Konjunktiva ein. Diese bilden im Wesentlichen das gelbildende Mucin. Es ist neben den oben erwähnten membrangebundenen Muzinen der Hauptbestandteil der mukösen Komponente des Tränenfilms. Weitere sezernierte Muzine werden zu unterschiedlichen Anteilen von den Epithelzellen (MUC7) selber sowie von

den Azinuszellen der Tränendrüse (MUC5B, MUC7), den Becherzellen in den Ausführungsgängen der Tränendrüse (MUC5AC) sowie den akzessorischen Tränendrüsen in den Augenlidern gebildet und in die Tränenflüssigkeit abgegeben. Darüber hinaus ist bekannt, dass ein Teil der membrangebundene Muzine von den Epithelzellen abgespaltet werden (shedding) und somit ebenfalls als gelöste Moleküle in der Tränenflüssigkeit vorliegen können. In ihrer Gesamtheit stellen die sezernierten Muzine den Kontakt zwischen den membrangebundenen Muzinen der Augenoberfläche (Glykokalyx) und der wässrigen Komponente des Tränenfilms her, so dass man heute auch von einer wässrig-mukösen Komponente spricht. Aufgrund der hohen Wasser-Bindungskapazität liegt die Hauptbedeutung der sekretorischen Muzine zusammen mit den Membran-gebundenen Muzinen in der ständigen Befeuchtung der Augenoberfläche.

Mehrere experimentelle und klinische Studien zu allergischen Erkrankungen der Augenoberfläche sowie zum Trockenem Auge zeigten, dass eine Reduktion der Anzahl der Becherzellen in der Konjunktiva, eine veränderte Muzinsekretion und -zusammensetzung sowie eine geänderte Glykosylierung der Muzine mit einer Benetzungsstörung der Augenoberfläche einhergeht. Eine weitere Funktion der sekretorischen Muzine ist die Säuberung der Augenoberfläche durch die Bindung von körperfremden Partikeln (Bakterien, Schmutzpartikel oder Pollen), die so über die ableitenden Tränenwege drainiert werden können. Ferner weisen kleine, enzymatische Bruchstücke der Muzine, zumindest im Speichel, eine potente antimikrobielle Aktivität auf. Die starke negative Ladung der Muzine bewirkt weiterhin eine Bindung und lokale Konzentrierung von positiv geladenen antimikrobiellen Peptiden (s. u.) und trägt somit zur angeborenen, molekularen Immunabwehr an der Augenoberfläche bei.

Einen weiteren typischen Bestandteil der mukösen Komponente des Tränenfilms bilden Kleeblatt (*trefoil factor family* TFF)-Peptide. Die

TFF-Peptide sind durch eine Kleeblatt-artige Struktur gekennzeichnet und tragen zur Vernetzung der Muzine bei (Gelbildung). TFF-Peptide beeinflussen somit die Viskosität des Tränenfilms. Darüber hinaus besitzen sie an der Augenoberfläche verschiedene protektive, anti-apoptotische Eigenschaften und fördern die Wundheilung (*epithelial restitution*). An der Augenoberfläche bilden außer den konjunktivalen Becherzellen neueren Erkenntnissen zufolge auch die Epithelzellen von Kornea und Konjunktiva TFF-Peptide.



### Muköse Komponente (Muzine)

Die wasserbindenden Muzine (alternativ: muköse Komponente des Tränenfilms) fixieren den Tränenfilm an den Mikroplicae (Zelloberflächenleisten) der Epithelzellen der Augenoberfläche, vermindern auftretende Scherkräfte beim Lidschluss und verhindern das „Verkleben“ der Kornea und Konjunktiva beim Schlafen. Außerdem tragen sie zur angeborenen, molekularen Immunabwehr an der Augenoberfläche bei.

### Wässrige Komponente

Die wässrige Komponente repräsentiert den Großteil der Tränenflüssigkeit (> 90 %). Neueste Studien zeigen, dass eine strikte Trennung zur mukösen sowie zur Lipidkomponente nicht mehr haltbar ist. Die wässrige Komponente enthält in gelöster Form anorganische Salze (Elektrolyte), Peptide und Proteine sowie kleine Stoffwechselmetabolite (Glukose, Aminosäuren, Harnstoff). Der Hauptteil der wässrigen Komponente wird aktiv durch die Azinuszellen der Tränendrüse, zu einem deutlich geringeren Anteil auch von den akzessorischen Tränendrüsen im Augenlid gebildet. Ferner sezernieren auch die Kornea- und Konjunktivaepithelzellen (besonders Proteine/Peptide) in die Tränenflüssigkeit.

### Salze in der Tränenflüssigkeit

Nach Uebels et al. setzen sich die anorganische Salze in der Tränenflüssigkeit wie folgt zusammen: Natrium- (128,7 mmol/L), Kalium- (17 mmol/L), Calcium- (0,32 mmol/L), Magnesium- (0,35 mmol/L), Hydrogencarbonat- (12,4 mmol/L) und Chloridionen (141,3 mmol/L). Die Zusammensetzung und Konzentration der einzelnen Salze ist maßgeblich entscheidend für die Einstellung des pH-Wertes und der Osmolarität der Tränenflüssigkeit.

### pH-Wert der Tränenflüssigkeit

Der physiologische pH-Wert der Tränenflüssigkeit liegt im neutralen Bereich von 7,2 bis 7,6. Eine verminderte Blinzelfrequenz und die damit verlängerte Augenöffnung führen durch den Verlust von CO<sub>2</sub> zu einem Anstieg des pH-Wertes. Bei Kleinkindern/Babys liegt der pH-Wert bei 6,8. Die Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit insbesondere mit Bicarbonationen (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) sowie die Umsatzrate (turn over) sind wichtige Faktoren für die Pufferung und Aufrechterhaltung des physiologischen Tränen pH-Wertes. Eine Veränderung des pH-Wertes, z. B. bei Erkrankungen der Augenoberfläche oder durch Augentropfen, kann zu einer Reizung der Augenoberfläche führen. Dafür (mit) verantwortlich sind die „Transient Receptor Potential (TRP)“-Kanäle. Diese Liganden spezifischen Kalziumkanäle werden in den freien Nervenendigungen der Hornhaut sowie auch von den Epithelzellen der Augenoberfläche gebildet. Ferner sind diese TRP-Kanäle für die Temperatur- und Schmerzempfindung (TRPV1 und TRPM8), Änderungen der Osmolarität der Tränenflüssigkeit (TRPV4) und auch für die Tränenbildung (TRPM8) verantwortlich.

### Osmolarität des Tränenfilms

Durch eine verminderte Tränensekretion oder eine erhöhte Tränenfilmverdunstung kommt es zu einer Erhöhung der Osmolarität des Tränenfilms. Die Osmolarität gibt die Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen pro Liter Lösung

an. Unter Osmose versteht man das Eindringen (Griechisch gr. ὠσμὸς ὄσμος = Eindringen, Schub, Antrieb) von molekularen Teilchen durch eine selektiv- oder semipermeable Membran. Der Osmose zu Grunde liegt das Bestreben der Teilchen, ihre Konzentration zwischen Innen- und Außenraum der Membran auszugleichen. Wasser fließt deshalb immer vom Ort des höheren Wasserpotenzials (weniger gelöste Teilchen), in Richtung des niedrigeren Wasserpotenzials (mehr gelöste Teilchen). Osmotischer Druck besteht solange, bis es zum Ausgleich der Konzentrationen auf beiden Membranseiten kommt. Ab diesem Zeitpunkt fließt die gleiche Menge Wasser in beide Richtungen (isotonischer Zustand).

### Hyperosmolarität des Tränenfilms beim Trockenen Auge

Beim Trockenen Auge steigt aufgrund der verminderten Flüssigkeitsmenge die Konzentration der gelösten Teilchen und damit besteht eine Hyperosmolarität. Dies gilt sowohl für die hyposekretorische Form des Trockenen Auges wie für die hyperevaporative Form, bei denen jeweils ein Flüssigkeitsmangel besteht. Hyperosmolarität im Tränenfilm verursacht direkte Zellschäden, stimuliert die kornealen Nervenendigungen, löst Entzündungskaskaden in den Epithelzellen der Augenoberfläche aus und spielt damit eine entscheidende Rolle bei der Manifestierung des Sicca-Syndroms. Für die Sicca-Therapie ergibt sich daraus, durch Applikation von Tränenersatzmitteln die Flüssigkeitsmenge zu erhöhen und dadurch eine normale Osmolarität des Tränenfilms herzustellen. Die Metaanalyse von Studien aus den Jahren 1978 bis 2004 ergab eine beträchtliche Überschneidung der Osmolaritätswerte von gesunden Augen (302,2 ± 9,7 mOsmol/L) und den Augen von Patienten mit einem Sicca-Syndrom (326,9 ± 22,1 mOsmol/L).



### Hyperosmolarität des Tränenfilms

Hyperosmolarität im Tränenfilm spielt eine entscheidende Rolle bei der Manifestie-

zung des Sicca-Syndroms. Sie verursacht direkte Zellschäden, stimuliert die kornealen Nervenendigungen, löst Entzündungskaskaden in den Epithelzellen der Augenoberfläche aus.

## Proteine im Tränenfilm

Eine Vielzahl von Studien in den letzten Jahrzehnten beschäftigt sich mit der Analyse des kompletten Proteinstatus der Tränenflüssigkeit (Tränen-Proteom-Analyse). Anzahl, Konzentration und Zusammensetzung der Tränenproteine sind dabei teilweise in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich beschrieben. Verantwortlich dafür sind die unterschiedlichen Probandengruppen, Sammelmethode der Tränenflüssigkeit (Schirmerstreifen vs. Glaskapillare), die abweichende Aufbewahrung und Präparation der untersuchten Proben sowie die verschiedenen Nachweismethoden. Die normale, basale sezernierte Tränenflüssigkeit enthält rund 500 verschiedene Proteine. Davon sind rund 14 % rein extrazelluläre, sezernierte Proteine. Aktuelle Daten gehen sogar von einer deutlich höheren Anzahl an Proteinen, bis zu 1500 und davon rund 10 % extrazellulär, aus. Mehr als 90 % der Gesamtmenge der Tränenproteine wird von vier Proteinen – Lysozym, Lactoferrin, Lipocalin und sezerniertem Immunglobulin A (sIgA) gebildet. Sie alle kommen im Milligramm-Bereich in der Tränenflüssigkeit vor und sind Bestandteil des angeborenen Abwehrsystems an der Augenoberfläche. Lysozym, Lactoferrin und Lipocalin werden von den Azinellen der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen im Lid gebildet. sIgA wird im Gegensatz dazu als Dimer von subepithelialen Plasmazellen im Tränenapparat gebildet und mittels Transzytose der Tränenflüssigkeit beigefügt (siehe Kapitel „Funktionelle Anatomie und immunologische Interaktionen der Augenoberfläche und Augenanhängegebilde“). Darüber hinaus enthält die wässrige Komponente der Tränenflüssigkeit in weit aus geringerer Konzentration (Pico- bis Microgramm-Bereich pro

ml), noch eine Vielzahl an antimikrobiell wirksamen Proteinen wie *sekretorische Phospholipase A<sub>2</sub>* (sPLA<sub>2</sub>), *Antileukoproteinease 1* (sezernierter Leukozyten Proteaseinhibitor SLPI) oder Proteine des epidermalen Differenzierungskomplexes (z. B. Prolin-reiche Proteine oder S100-Proteine S100A8/A9 und S100A7c [Psoriasin]). Zudem konnten in der Tränenflüssigkeit auch diverse antimikrobielle Peptide (AMP) nachgewiesen werden. Diese kleinen, stark positiv-geladenen Peptide besitzen eine direkte antimikrobielle Aktivität gegen ein breites Spektrum an Bakterien, Pilzen und verschiedene Viren. Außerdem beeinflussen sie viele zelluläre Prozesse wie Proliferation, Angiogenese, Wundheilung und fördern durch eine chemokinähnliche Aktivität Immunmodulatorische Prozesse. Man bezeichnet sie daher, insbesondere im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch als „*Cationic host defence peptides*“ (cHDP). In der Tränenflüssigkeit konnten bis jetzt u. a. verschiedene humane  $\alpha$ - und  $\beta$ -Defensine, Dermcidin (DCD-1L), Bakterien-permeabilisierendes Protein (*bactericidal/permeability-increasing protein* BPI) sowie das humane Cathelicidin LL-37 nachgewiesen werden. Mehrere In-vitro- und In-vivo-Studien zeigen, dass die basale Sekretion dieser AMP unter normalen Bedingungen eher gering ist. Nach Induktion durch bestimmte exogene bzw. endogene Stimuli sowie bei Verletzungen oder Augenoberflächenerkrankungen kommt es zu einer um ein Vielfaches gesteigerten Produktion und Sekretion dieser antimikrobiell wirksamen Peptide in die Tränenflüssigkeit. Sie stellen somit eine Art induzierbarer körpereigener Antibiotika dar. Dies verbessert den Schutz durch die angeborene, epitheliale Immunabwehr und aktiviert zeitgleich die erworbene, zelluläre Immunabwehr an der Augenoberfläche.

In die wässrige Komponente des Tränenfilms werden außerdem die aus der Lunge gut bekannten Surfactant-Proteine (SP) -A, -B, -C und -D abgegeben. Es wird angenommen, dass die lipophilen, oberflächenaktiven Surfactant-Proteine B und -C Tränenlipidkomponente an der Wasser/Luft-Grenze stabilisieren. Eine Dysre-



gulation von SP-B und SP-C führt zu einer Beeinträchtigung der Oberflächenspannung und kann möglicherweise das frühzeitige Aufreißen des Tränenfilms verursachen. Die hydrophilen Surfactant-Proteine A und -D kommen gelöst in der wässrigen Phase des Tränenfilms vor und sind Bestandteil der angeborenen Immunabwehr an der Augenoberfläche. Kürzlich konnten zwei weitere amphiphile Surfactant-Proteine (SP-G und SP-H) an der Augenoberfläche und im Tränenapparat nachgewiesen werden. Ihnen werden ebenfalls rheologische sowie immunregulatorische Funktionen zugesprochen. Die wässrige Komponente der Tränenflüssigkeit enthält ferner viele weitere Proteine mit enzymatischer Aktivität (Matrix-Metalloproteasen MMPs), verschiedene Wachstumsfaktoren (EGF, TGF $\beta$ ) sowie eine Vielzahl von Zytokinen, deren Funktionen im Detail aber noch nicht abschließend geklärt sind. Außerdem sind aktuell rund 90 verschiedene Stoffwechselmetabolite in der Tränenflüssigkeit identifiziert worden, darunter verschiedene Aminosäuren, Glukose, Harnstoff und viele andere Stoffklassen, deren mögliche Funktionen an der Augenoberfläche noch untersucht werden. Die Identifizierung des metabolischen Profils der Tränenflüssigkeit bei verschiedenen systemischen Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, ist möglicherweise ein Ansatzpunkt für die Früherkennung bzw. verbesserte Diagnostik.



### Wässrige Komponente

Die wässrige Komponente repräsentiert den Großteil der Tränenflüssigkeit (> 90 %). Im Tränenfilm kommen bis zu 1500 unterschiedliche Proteine vor, Hauptbestandteil sind Lysozym, Lactoferrin, Lipocalin und sezerniertes Immunglobulin A (sIgA).



### Immunabwehr

Antimikrobielle Peptide (AMP) tragen maßgeblich zur angeborenen Immunabwehr an der Augenoberfläche bei und stellen ein wesentliches Bindeglied zur erworbenen zellulären Immunabwehr da.

## Lipidkomponente

Die oberflächliche Grenzschicht des präokulären Tränenfilms wird durch ein komplexes Lipid (Protein)-Gemisch gebildet, das zum allergrößten Teil von den Meibom'schen Drüsen abgegeben wird. Bedingt durch den anatomischen Aufbau der Meibom'schen Drüsen unterscheidet man zwischen holokriner Sekretbildung (die Talgdrüsenzelle [Meibozyt] wird selbst zum Sekret) und der Ausschüttung/Abgabe am freien Lidrand nahe der Haut-Konjunktiva-Grenze (*mucocutaneous junction*, MCJ, siehe Kapitel 2). Die Freisetzung erfolgt durch kontinuierliche Neubildung in den sekretorischen Meibozysten. Experimentelle Messungen zeigen eine minimale Gesamtsekretion von 330  $\mu$ l pro Stunde, d. h. eine Meibom'sche Drüse setzt pro Stunde 6–7  $\mu$ l Meibum (Meibomsekret) frei. Dabei scheinen nicht alle Drüsen gleichzeitig aktiv zu sein. Das freigesetzte Meibum bildet ein Lipidreservoir auf dem hinteren freien Lidrand distal des Tränenmeniskus („Tränensee“). Dies stellt eine Barriere zum Sebum (Lipidfilm) der Haut her, das von den Zeis-Drüsen im Augenlid stammt, und verhindert so eine Kontamination des Tränenfilms. Dies ist entscheidend für die Stabilität des Tränenfilms. Gleichzeitig verhindert das Meibum auch ein Überlaufen und so einen möglichen Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente. Während des Lidschlages unterliegt die Lipidkomponente immer wieder Kompression und Dekompression. Dabei kommt es auch zur kontinuierlichen Abscheidung (Exkretion) von Teilen der Lipidkomponente. Dies erfolgt entweder über den konventionellen Weg des Tränenabflusses über die ableitenden Tränenwege oder zum Teil auch über den vorderen Lidrand.

Das Meibum („Öl“) ist bei Körpertemperatur flüssig, farblos und bildet eine optisch glatte Oberfläche. Es enthält hauptsächlich nichtpolare, wasserunlösliche Lipide (60–70 %), wie Wachsester, Cholesterolester und Diester, aber auch einen signifikanten Anteil an polaren, oberflächenaktiven Lipiden, vor allem langket-