

Das Trockene Auge: Update anhand des DEWS-II-Reports

Teil II: Pathophysiologie und
chronisches Schmerzsyndrom

(New DEWS-Report on Dry Eye Disease.
Part II: pathophysiology and chronic pain syndrome)

ERICH KNOP^{1,2}, NADJA KNOP², ANDREAS FRINGS^{1,3},
STEFAN SCHRADER¹, GERD GEERLING¹
BERLIN, DÜSSELDORF, LONDON



Das Trockene Auge: Update anhand des DEWS-II-Reports

Teil II: Pathophysiologie und chronisches Schmerzsyndrom

(New DEWS-Report on Dry Eye Disease. Part II: pathophysiology and chronic pain syndrome)

ERICH KNOP^{1,2}, NADJA KNOP², ANDREAS FRINGS^{1,3},
STEFAN SCHRADER¹, GERD GEERLING¹
BERLIN, DÜSSELDORF, LONDON

Zusammenfassung: Im Teil 2 der Übersichtsarbeit zu den Ergebnissen des „DEWS-II-Report“ aus dem Jahr 2017 wird das Konzept zur Pathophysiologie des Trockenen Auges erörtert. Dabei wird die Bedeutung einzelner Krankheitsfaktoren und selbstverstärkender Regelkreise in der Pathogenese der Erkrankung diskutiert. Weiterhin wird ein modifiziertes Modell zum Aufbau des Tränenfilms diskutiert, das von einem zweischichtigen Aufbau des Tränenfilms aus einer Muzin-Wasserphase und einer Lipidschicht ausgeht. In den letzten Jahren wurde in der Literatur vermehrt der subjektive Aspekt des Schmerzes behandelt, der bei vielen Sicca-Patienten auftritt. Im aktuellen DEWS-II-Report wird entsprechend ein Konzept des Trockenen Auges als chronisches Schmerzsyndrom erläutert.

Z. prakt. Augenheilkd. 39: 579–590 (2018)

Summary: In part 2 of the review on the main results of the TFOS-DEWS-Report from 2017, the pathogenetic process of dry eye disease is considered. The importance of different pathogenetic factors and of self enforcing vicious circles for the disease process is discussed. Also a proposal for a modified model of the tear film, that considers a two-layered composition of a mucin-water gel together with an overlying lipid layer, is discussed. In recent years, the subjective aspect of pain, that is often reported by patients suffering from dry eye disease, has gained increased interest. Chronic pain is suggested as a novel disease phenomenon.

Z. prakt. Augenheilkd. 39: 579–590 (2018)



Schlüsselwörter: Trockenes Auge, Keratoconjunctivitis sicca, Sicca-Syndrom, Pathophysiologie, chronisches Schmerzsyndrom, Veränderung der Augenoberfläche

Keywords: Dry eye disease, keratoconjunctivitis sicca, sicca syndrome, pathophysiology, chronic pain syndrome, alterations at the ocular surface

Unabhängigkeitserklärung der Autoren: Die Autoren versichern, dass sie keine Verbindungen zu einer der Firmen, deren Namen oder Produkte in dem Artikel aufgeführt werden, oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, unterhalten. Die Autoren unterlagen bei der Erstellung des Beitrages keinerlei Beeinflussung. Es lagen keine kommerziellen Aspekte bei der inhaltlichen Gestaltung zugrunde.

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

¹Universitätsaugenklinik Düsseldorf, ²Ocular Surface Center, Berlin, ³Institute of Ophthalmology, London

Pathophysiologie des Trockenen Auges nach dem DEWS-II-Report

Die Vorstellungen zur Pathophysiologie im DEWS-II-Report entsprechen im Wesentlichen denen des vorherigen DEWS-Reports [1]. Sie sind in Abbildung 1 dargestellt. Zwischen den Polen der beiden wesentlichen Tränenstörungen des primär wässrigen Tränenmangels und der primären Evaporations-

störung werden die verschiedenen Krankheitsfaktoren kreisförmig aufgelistet, um den Selbstverstärkungsmechanismus des Trockenen Auges darzustellen. Als zentrale Krankheitsmechanismen sind Verdunstung und Hyperosmolarität der Tränen platziert. Die Hyperosmolarität löst eine Entzündungsreaktion aus, die wiederum zur Schädigung des Gewebes und infolgedessen zur Tränenfilminstabilität führt. Diese verstärkt dann wieder die anfängliche Hyperosmolarität der Tränen.

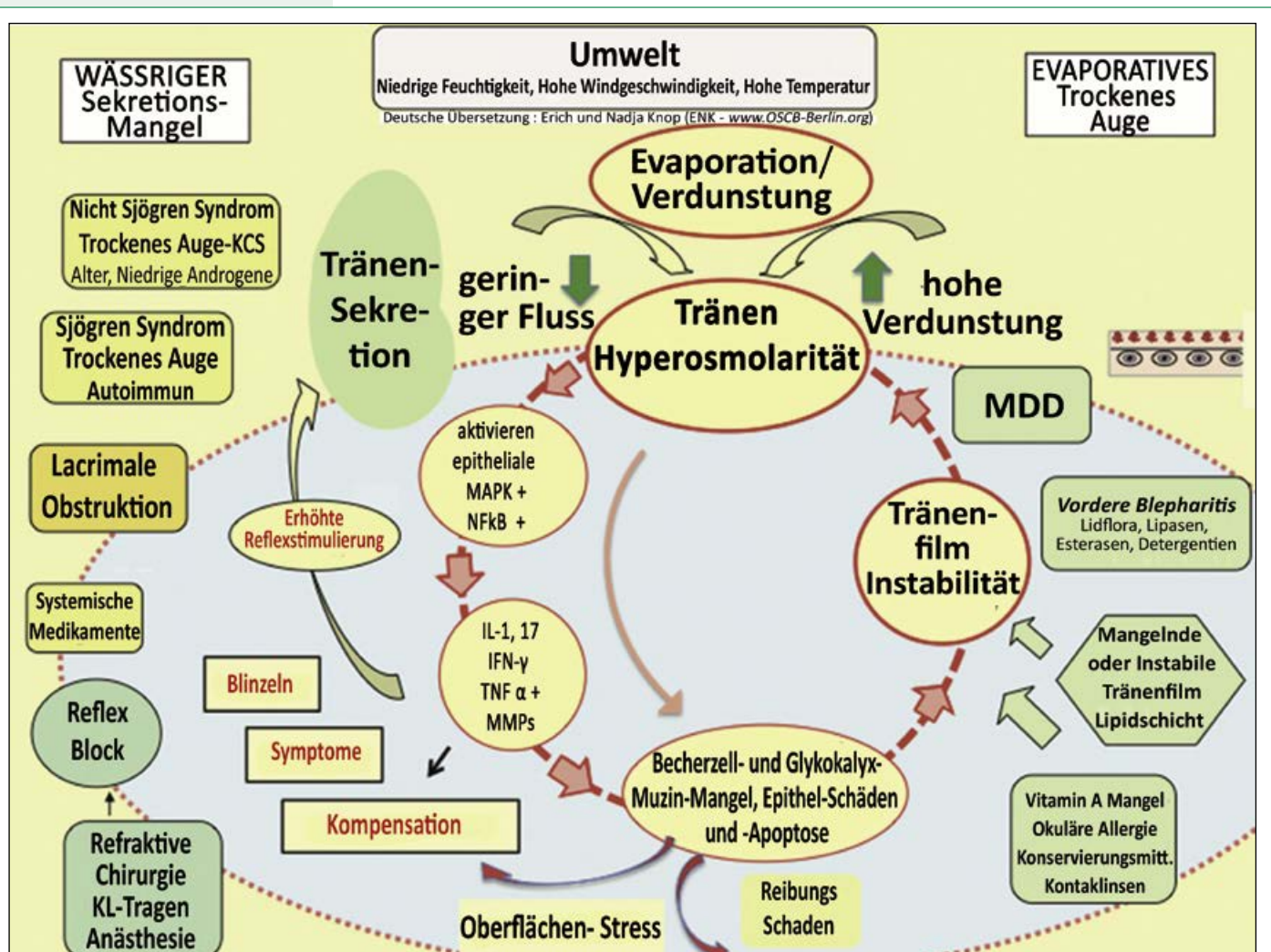


Abbildung 1: Vorstellungen des DEWS-II-Reports zu Pathophysiologie des Trockenen Auges. Es wurde im Wesentlichen das Schema des DEWS Report 2007 übernommen, das einen einzigen Selbstverstärkungsmechanismus (Teufelskreis) vermutet, bei dem die Hyperosmolarität des Tränenfilms die zentrale Position einnimmt.

Die in der Peripherie der Abbildung dargestellten Faktoren beeinflussen die zentralen Krankheitsfaktoren, z.B. begünstigen eine vordere Blepharitis und Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) die Tränenfilminstabilität und Tränenhyperosmolarität, während eine lakrimale Obstruktion, ein Sjögren-Syndrom und auch ein Sicca-Syndrom, bei dem kein Sjögren-Syndrom vorliegt zur Störung der Tränensekretion mit geringem Tränenfluss führen. Mechanischer Stress an der Augenoberfläche und Reibungsschäden, die klinisch als wesentliche Befunde imponieren, sind im DEWS-II-Diagramm zur Pathophysiologie nur in einer Randposition dargestellt und scheinen damit in ihrer klinischen Relevanz unterbewertet.

Strukturzerstörung an der Augenoberfläche

Ohne ausreichende Therapie führen die pathologischen Vorgänge beim Trockenen Auge zu immer stärkeren Störungen und Zerstörungen der normalen Funktion und Struktur der Augenoberfläche. So kommt es durch die initiale Reizung des Oberflächenepithels durch das pathologische Milieu mit reduzierter Tränenmenge und/oder Tränenqualität zu einer erhöhten mechanischen Reibung. Dies führt zu einer Beschädigung der wichtigen Feinstruktur der Mikrovilli und der Glykokalyx, was dann wiederum die Benetzungsfähigkeit des Epithels beeinträchtigt bzw. vermindert (Abbildung 2). Dieser Zusammenhang war etwa in den 1970er und 1980er Jahren ein wichtiges Erklärungsmuster für die Pathologie des Trockenen Auges [13, 14, 46].

Chronische Reizung kann in der Anfangsphase des Trockenen Auges, wenn die Tränen drüse noch leistungsfähig ist, auch zu einer überschießenden Reizsekretion führen, dem „feuchten“ Trockenen Auge [40] – was für viele Patienten verwirrend sein kann.

Entzündungsmechanismen als wichtiger Verstärkungsfaktor

Eine anhaltende Irritation des Oberflächenepithels kann eine Entzündungsreaktion auslösen [39]. Dieser Vorgang ist ein grundlegender Abwehrmechanismus von Geweben und kann sowohl durch mechanische [8, 46] als auch durch chemische [35, 38] oder andere Schädigungen ausgelöst werden. Es kommt zu einer pathologischen Aktivierung zahlrei-

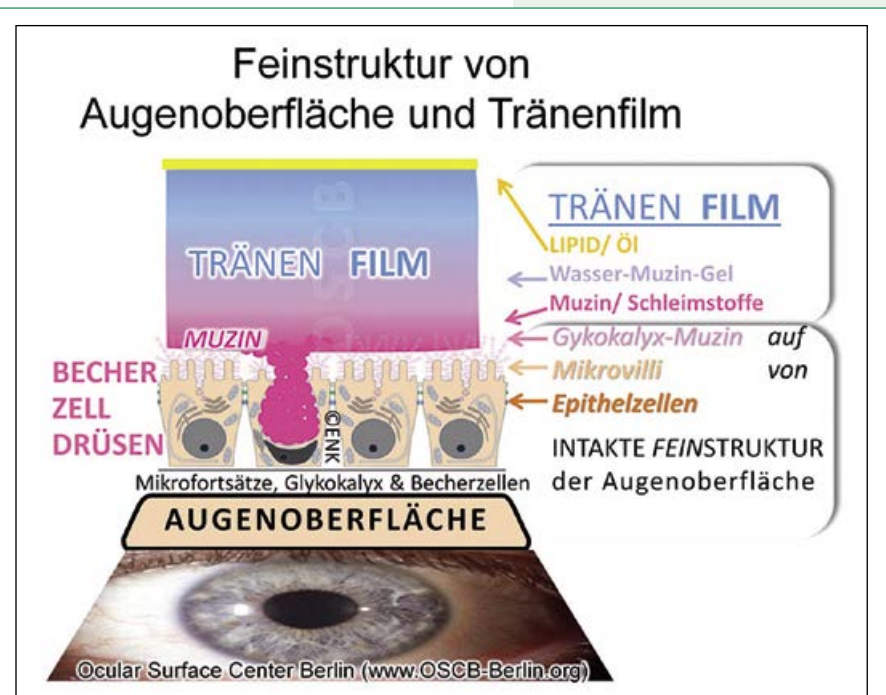


Abbildung 2: Die Feinstruktur der Zelloberfläche mit ihren Fortsätzen (Mikrovilli) und den integrierten wasserbindenden Molekülen (Muzine) der Glykokalyx ist die Voraussetzung für die Bindung des Wassers im Tränenfilm an die Augenoberfläche. Der Tränenfilm besteht, nach dem klassischen Modell, prinzipiell aus einer unteren Schicht, die aus den löslichen Schleimstoffen (Muzine) besteht, die von den Becherzellen produziert werden. Die mittlere wässrige Schicht besteht überwiegend aus dem wässrigen Sekret der Tränen drüsen, das sich zu unterschiedlichen Anteilen mit den löslichen Muzinen zu einem Muzin-Wasser-Gel vermischt und so eine höhere Viskosität und damit eine längere Verweildauer an der Augenoberfläche ermöglicht. An der Oberfläche ist der Tränenfilm von einer sehr dünnen Lipidschicht bedeckt, die überwiegend aus dem Öl der Meibomdrüsen besteht. Neben einer Verbesserung der Spreitungsfähigkeit des Tränenfilms spielt das Öl nach aktuellem Verständnis eine wichtige Rolle bei der Verlangsamung der Verdunstung der wässrigen Tränen.

Es ist belegt, dass der quantitative und/oder qualitative Mangel der Lipide des Meibomdrüsen-Öls die typische Ursache für ein evaporatives Trockenes Auge ist.

Erhöhte Verdunstung beruht typischerweise auf einem Lipidmangel, der wiederum durch eine Dysfunktion der Meibomdrüsen entsteht.

cher Entzündungsmediatoren, wodurch letztlich das lymphatische System [29] dereguliert wird, was wiederum zu einer immunmodulierten Entzündung führt [21, 22, 24, 33, 36, 38, 39, 44, 45].

Dieser Zusammenhang war etwa seit der Jahrtausendwende ein wichtiger Erklärungsansatz für die Pathologie des Trockenen Auges, der in den TFOS-DEWS-Report 2007 [1] integriert wurde und die Grundlage für die erfolgreiche Anwendung einer entzündungshemmenden Therapie beim Trockenen Auge darstellt [44, 45].

Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit

Als zentraler Krankheitsfaktor beim Trockenen Auge wird im DEWS-II-Report, wie bereits beim DEWS Report 2007, die durch erhöhte Verdunstung bedingte Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit benannt. Erhöhte Verdunstung beruht typischerweise auf einem Lipidmangel, der wiederum durch eine Dysfunktion der Meibomdrüsen (MDD) entsteht. Die Hyperosmolarität wiederum kann eine Entzündungsreaktion auslösen, die direkt oder indirekt zu einer weiteren Schädigung der Augenoberfläche führt [35].

Die Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit wird als zentraler Faktor eines Teufelskreises gesehen, der den Pathomechanismus des Trockenen Auges aufrecht erhält und damit auch verantwortlich für dessen Progredienz ist (Abbildung 1) [8].

Das Thema Hyperosmolarität ist vor allem durch die Arbeiten von Gilbard [9, 10] in den 1980er Jahren bekannt geworden, war aber dann längere Jahre praktisch verschwunden in der Betrachtung der Pathophysiologie und wurde durch die Wahrnehmung der Entzündung als wichtiger Faktor verdrängt.

Mangel an Meibomdrüsenöl ist ein entscheidender Faktor

Es ist belegt, dass der quantitative und/oder qualitative Mangel der Lipide des Meibomdrüsenöls die typische Ursache für ein evaporatives Trockenes Auge ist [10], und dieses wiederum die primäre Hauptursache des Trockenen Auges insgesamt darstellt [23]. Dies ist das wesentliche Fazit des TFOS-Reports über die Meibomdrüsendysfunktion (MDD) [25, 37] und basiert auf zahlreichen Studien [12, 15].

Es wird allerdings bei einer Betrachtung der Pathophysiologie wie sie im DEWS-Report reklamiert wird, leicht erkennbar, dass die Hyperosmolarität immer nur ein sekundärer oder tertiärer Faktor sein kann, der erst durch vorangehende Veränderungen zum Tragen kommt.

Die Annahme, dass alle Formen des Trockenen Auges evaporativ sind und damit zu einer Hyperosmolarität des Tränenfilms führen, wie es im TFOS-Report formuliert wird, erscheint zu stark vereinfacht.

Xerophthalmie

Es überrascht, dass zum Beispiel auch die Xerophthalmie, bei der die primäre Ursache eine Differenzierungsstörung der Zelloberfläche aufgrund eines Vitamin-A-Mangels ist, zu Hyperevaporation und Hyperosmolarität führen soll, wie dies im DEWS-II-Report genannt wird.

Muzinmangel

Auch ein Mangel an Muzin-Schleimstoffen soll laut DEWS-II-Report zu einer erhöhten Evaporation des wässrigen Tränenfilms führen. Allerdings wurde ein Muzinmangel, bisher eher als Ursache für eine mangelnde

Benetzungsfähigkeit der Augenoberfläche betrachtet, da erst die Anhaftung einer ausreichenden und gleichmäßigen Muzinschicht auf der Zelloberfläche für deren Benetzbarkeit durch den Tränenfilm sorgt [13, 14, 46].

Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente

Ein Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente kann zu einer verminderten Tränenfilmstabilität sowie einer verminderten Befeuchtung und damit zu erhöhter mechanischer Reibung führen.

Auch soll eine reduzierte Tränensekretion, die eine seltene primäre pathologische Veränderung darstellt, laut DEWS-II-Report zu einer evaporativen Tränenfilmstörung führen.

Bei wässrigem Tränenmangel kann sich natürlich die Tränenosmolarität erhöhen, dies beruht allerdings nicht auf einer erhöhten Evaporation, sondern darauf, dass der Wasserzufluss die konstante Verdunstungsmenge unterschreitet.

Der Zusammenhang zwischen wässrigem Tränenmangel und Evaporation wird üblicherweise mit umgekehrter Kausalität beschrieben, da ein Öl­mangel durch Meibomdrüsen Dysfunktion (MDD) zu erhöhter Evaporation und dadurch zu sekundär reduzierter wässriger Tränenmenge führt. Aus diesem Grund stellt die MDD die Hauptursache des Trockenen Auges dar – dies ist eine Hau­pt­erkenntnis des TFOS-MGD-Reports von 2011 [12, 15, 25, 37].

Die Annahme, dass ein Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente ebenfalls eine evaporative Störung verursachen soll, steht im Widerspruch zu der vielleicht wesentlichen und durch die tägliche klinische Erfahrung bestätigten Erkenntnis des DEWS-II-Reports, dass sich mit zunehmender Erkrankungsschwere die Formen der wässri-

gen Defizienz und der evaporativen Störung zunehmend zu einer kombinierten Tränenfilmstörung vermischen können. Wenn alle Formen des Trockenen Auges evaporativ wären, dann wäre die Annahme einer kombinierten Störung gegenstandslos.

Anhaltende mechanische Irritation durch erhöhte Reibung

Im Gegensatz zu einer Hyperosmolarität der Tränen wird eine erhöhte Reibung an der Augenoberfläche als Schädigungsfaktor beim Trockenen Auge im DEWS-II-Report nach Meinung der Autoren deutlich unterbewertet. Reibung tritt bei jeder Bewegung des Bulbus und der Augenlider relativ zueinander auf.

Eine Verkennung der Bedeutung erhöhter Reibung beim Trockenen Auge im DEWS-II-Report wird auch deutlich, wenn bei einer kausalen Aufzählung der pathologischen Faktoren, epitheliale Verletzungen und beschädigte Glykokalyx auf der Zelloberfläche als Ursachen einer erhöhten Reibung genannt werden.

In vielen Studien wurde allerdings die umgekehrte kausale Reihenfolge nachgewiesen, dass nämlich eine Schädigung der Zelloberfläche als Folge einer erhöhten Reibung entsteht [13, 14, 19, 46]. Auch aktuelle Studien bestätigen eine erhöhte Reibung als relevanten Faktor beim Trockenen Auge [47].

Sowohl eine erhöhte Verdunstung als auch eine verminderte Tränensekretion resultieren letztlich in einer Reduzierung der effektiven Tränenmenge auf dem Auge und damit der Tränenfilmdicke. Dies führt zu einer verringerten Lubrikation/Schmierung bei den Bewegungen zwischen dem Bulbus und den Lidern bei allen Blickbewegungen und beim Lidschlag (Abbildung 3).

Ein Mangel der wässrigen Tränenfilmkomponente kann zu einer verminderten Tränenfilmstabilität sowie einer verminderten Befeuchtung und damit zu erhöhter mechanischer Reibung führen.

Sowohl eine erhöhte Verdunstung als auch eine verminderte Tränensekretion resultieren letztlich in einer Reduzierung der effektiven Tränenmenge auf dem Auge und damit der Tränenfilmdicke.

Eine erhöhte mechanische Reibung führt zu mechanischen Schäden nicht nur an der bulbären, sondern auch an der marginalen Konjunktiva der hinteren Lidkante.

Zerstörung der Feinstruktur der Zelloberfläche

Beim Kontaktlinsentragen gilt die erhöhte mechanische Reibung als einer der wesentlichen Schädigungsfaktoren für die Augenoberfläche. Sie führt zu deutlichen Veränderungen der Zelloberfläche der bulbären Konjunktiva im Sinne einer Plattenepithel-metaplasie mit Zerstörung der Feinstruktur der Zelloberfläche und der Becherzellen und damit zu einer Reduzierung der Benetzung. In Untersuchungen konnte die mechanische Schädigung der Augenoberfläche in der Form einer Plattenepithel-metaplasie durch harte und auch weiche Kontaktlinsen nachgewiesen werden [2, 11, 19, 20, 28, 42, 43]. Die beobachtete Deformierung von

Zellkernen zum „Snake-like Chromatin“, die auch beim Sicca-Syndrom nachgewiesen ist [35a], zeigt die zerstörerische Wirkung mechanischer Kräfte an der Augenoberfläche im elektronenmikroskopischen Bild direkt an [28].

„Lid Wiper Epitheliopathie“

Eine erhöhte mechanische Reibung beim Trockenen Auge [32] und beim Kontaktlinsentragen [30] führt zu mechanischen Schäden nicht nur an der bulbären, sondern auch an der marginalen Konjunktiva der hinteren Lidkante [26, 27]. Diese Region wird im Englischen als „Lid Wiper“ (Lidwischer) bezeichnet, da sie in Analogie zum Scheibenwischer die „Wischerkante“ des Augenlides ist, ihre mechanische Schädigung als „Lid Wiper Epitheliopathie“ (LWE) [32].

Es handelt sich um eine Zone mit pathologischer Vitalfärbung entlang der hinteren Lidkante. Ihre Ausdehnung ist abhängig von der Schwere der Störung. Die LWE ist oft die erste sichtbare pathologische Veränderung bei sonst noch normalen Befunden und wird daher als empfindlichstes klinisches Zeichen erhöhter Reibung an der Augenoberfläche betrachtet [31].

Annahme eines selbstverstärkenden pathologischen Teufelskreises

Das Konzept des DEWS-II-Reports basiert, in praktisch unveränderter Form wie auch bereits beim DEWS-Report 2007, auf der Annahme, dass das Trockene Auge mit einem pathologischen „Teufelskreis“ zu erklären sei, den es nur zu unterbrechen gelte, um die Erkrankung erfolgreich therapieren zu können. Dies impliziert zwangsläufig, dass man

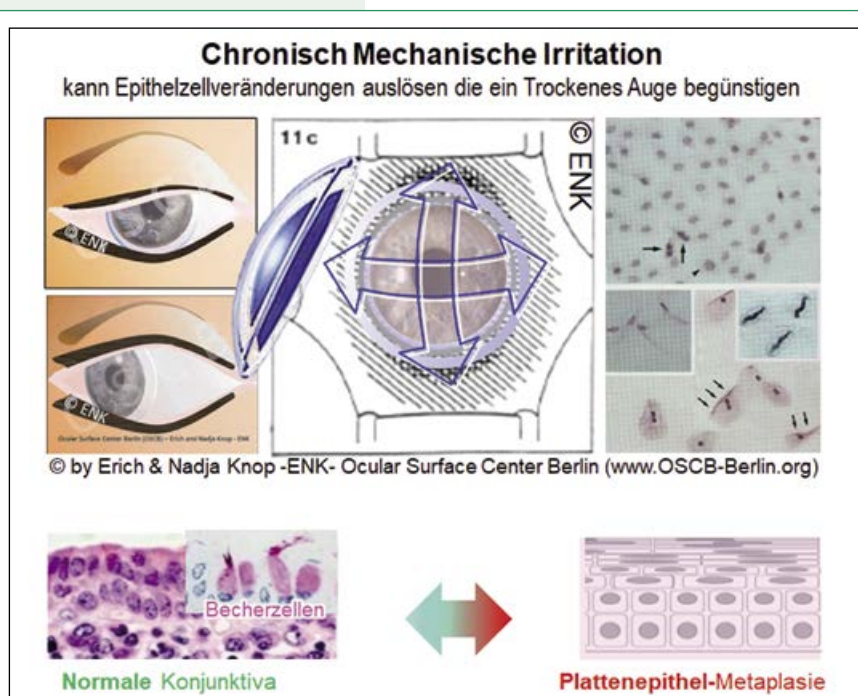


Abbildung 3: Eine anhaltende mechanische Irritation (Reibung) durch die normalen Bewegungen des Bulbus, durch den Lidschlag oder verstärkt durch eine Kontaktlinse, kann erhebliche Epithelveränderungen der Augenoberfläche erzeugen und ist ein wesentlicher Schädigungsmechanismus beim Trockenen Auge.

an jeder beliebigen Stelle dieses Teufelskreises therapeutisch eingreifen kann und damit der selbstverstärkende Kreis unterbrochen ist. Die klinische Erfahrung der letzten Jahrzehnte in der Therapie des Trockenen Auges unterstützt diese Annahme nicht unbedingt. Das Postulieren eines einzigen Selbstverstärkungsmechanismus scheint daher nach Meinung der Autoren zu stark vereinfacht.

Nach übereinstimmender Meinung vieler Autoren der beiden DEWS-Reports [1, 7] und des „National Eye Institute/Industry Workshops“ 1995 [34] geht man beim Trockenen Auge von einer komplexen, multifaktoriellen Funktionsstörung aus. Dies macht aber die Annahme des DEWS-II-Report vom Vorliegen eines einzigen selbstverstärkenden Mechanismus unwahrscheinlich. Vielmehr legt eine multifaktorielle Störung einen Pathomechanismus nahe, bei dem zahlreiche unterschiedliche Selbstverstärkungsmechanismen existieren, die sich gegenseitig beeinflussen und verstärken.

Daher ist es sicher von Vorteil, wenn man, nach wie vor, die bei einem individuellen Patienten spezifisch vorliegenden Krankheitsursachen und die davon ausgelösten Pathomechanismen erkennt. Daraus lassen sich die bei diesem Patienten aussichtsreichsten Therapieziele ermitteln, um zu einem erfolgreichen, und damit für den Patienten wie auch für den Augenarzt, befriedigenden Therapieverlauf zu kommen.

Wie viele Schichten hat der Tränenfilm ?

Dreischichtenmodell

Für den Tränenfilm wird seit Jahrzehnten das Modell eines 3-schichtigen Aufbaus angenommen, das auf dem Vorhandensein von

drei chemisch unterschiedlichen Sekreten beruht, die von drei unterschiedlichen Drüsentypen sezerniert werden. Dieses Modell ist durch zahlreiche klinische und experimentelle Daten belegt [18]. Daraus ergibt sich folgender Aufbau (Abbildung 4):

Muzinschicht

Die unterste Schicht des Tränenfilms liegt dem Oberflächenepithel auf. Zellständige Muzine sind dabei in der Membran der Epithelzellen befestigt, während lösliche sekretorische Muzine überwiegend von den Becherzellen der Konjunktiva gebildet und in den Tränenfilm abgegeben werden (Abbildung 2).

Nach übereinstimmender Meinung vieler Autoren geht man beim Trockenen Auge von einer komplexen, multifaktoriellen Funktionsstörung aus

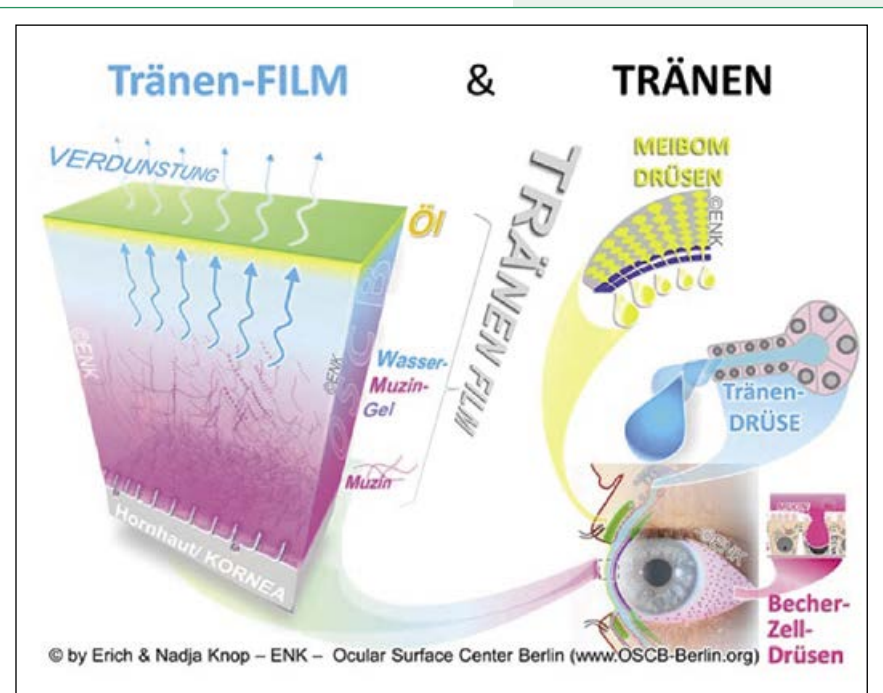


Abbildung 4: Das klassische Modell geht von einem prinzipiell dreischichtigen Aufbau des Tränenfilms aus, der im Wesentlichen aus den verschiedenen Produkten der drei unterschiedlichen Drüsentypen besteht, den Schleimstoffen (Muzine) der Becherzellen, der wässrigen Hauptphase aus der Tränendrüse und dem Öl der Meibomdrüsen.

Das Wasser verbindet sich, zumindest zum Teil, mit den löslichen sekretorischen Muzinen der Becherzellen zu einem Muzin-Wasser-Gel.

Im aktuellen DEWS-II-Report wird alternativ ein Zweischichtenmodell des Tränenfilms vorgeschlagen.

Wässrige Schicht

Der überwiegende Anteil der Tränen und auch des Tränenfilms besteht aus Wasser mit integrierten Wirkstoffen (Proteine, Peptide, etc.). Die Tränenflüssigkeit wird von der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen abgesondert. Das Wasser verbindet sich, zumindest zum Teil, mit den löslichen sekretorischen Muzinen der Becherzellen zu einem Muzin-Wasser-Gel.

Lipidschicht

Die oberste, sehr dünne Schicht des Tränenfilms besteht aus dem lipidhaltigen, öligen Sekret der Meibomdrüsen. Die Lipide bilden nach bisherigen Befunden zwei Sub-Schichten, deren genaue Struktur noch unbekannt ist [6, 17]. Die apolaren Lipide der äußeren Hauptschicht werden durch eine Verbindungsschicht mit amphiphilen/polaren Eigenschaften mit den unterliegenden wässrigen Tränen verbunden. Neben amphiphilen, geladenen, polaren Lipiden, wie Phospholipiden, tragen vermutlich auch Proteine mit amphiphilen Eigenschaften, wie z. B. Lipocalin zur Verbindung von Wasser und Lipid bei.

Zweischichtenmodell

Im aktuellen DEWS-II-Report wird dagegen ein Zweischichtenmodell des Tränenfilms vorgeschlagen. Das neue Modell beruht auf der hypothetischen Annahme, dass keine wässrige Schicht aus „freiem“ Wasser existiert, sondern sämtliches Wasser mit den löslichen Muzinen der Becherzellen ein Muzin-Wasser-Gel bildet. Gleichzeitig besteht dann die implizite Annahme, dass auch die unterste Muzinschicht direkt auf dem Epithel als Muzin-Wasser-Gel vorliegt.

Die genaue Struktur des Tränenfilms insgesamt, wie auch die Struktur, Zusammenset-

zung und Dicke der einzelnen Schichten ist allerdings im Detail immer noch unbekannt. Auch unter didaktischen Aspekten, die dann wiederum für diagnostische und therapeutische Überlegungen wichtig sind, ist das bisherige Dreischichtmodell des Tränenfilms aus Sicht der Autoren vorzuziehen, da es die Produkte der drei wesentlichen Drüsentypen an der Augenoberfläche in ihrem funktionellen Kontext verständlich macht und so Ansätze für therapeutische Interventionen beim Trockenen Auge bietet.

Bedeutung des Schmerzes beim Trockenen Auge

Das Trockene Auge wurde lange Zeit zu Unrecht als Befindlichkeitsstörung verkannt, wie die Arbeitsgruppe „Trockenes Auge“ im BVA unter ihrem Leiter Horst Brewitt bereits 1997 feststellte [5]. In der Tat können die typischen, relativ uncharakteristischen Störungen des Trockenen Auges mit chronischer Augenreizung, Rötung, Brennen, und Fremdkörpergefühl oder auch „Müdigkeit der Augen“ und „schwere Lider“ als Befindlichkeitsstörungen verkannt werden. Solche Befindlichkeiten sind schwer quantifizierbar und mögen daher nicht unbedingt als harte wissenschaftliche Charakteristika einer ernsthaften Erkrankung angesehen werden.

Vielleicht bestand aus diesem Grund lange Zeit eine gewisse Scheu, die subjektive Symptomatik der Patienten wissenschaftlich zu untersuchen. Es dauerte seine Zeit, bis Untersuchungen zur Krankheitsentwicklung, Biochemie, Anatomie und Zellbiologie sowie zur Pathophysiologie das Trockene Auge wissenschaftlich als ernsthafte Erkrankung bestätigt haben. Diese Herangehensweise hat wertvolle Einsichten in die Krankheitsme-

chanismen ergeben und damit gleichzeitig neue effektive Methoden in der Diagnostik und Therapie des Trockenen Auges eröffnet. Allerdings ist der subjektive „Leidensaspekt“ dabei vielleicht gelegentlich etwas zu kurz gekommen.

Chronischer Reizzustand kann zu chronischem Schmerzsyndrom führen

Der chronische Reizzustand beim Trockenen Auge kann sich nicht selten zu einem chronischen Schmerzsyndrom fortentwickeln [4]. Dabei handelt es sich um einen chronischen Schmerz ohne erkennbares morphologisches Korrelat, der durch eine Fehlregulation des sensorischen Nervensystems entsteht und seine physiologische Warn- und Schutzfunktion verloren hat (Abbildung 5). Bei Patienten mit Trockenem Auge ist dies ein bekanntes Phänomen, das für Arzt und Patient die Behandlung komplizieren kann. Eine sorgfältige Diagnose, die Benennung eines pathologischen Schmerzsyndroms sowie ein interdisziplinärer Therapieansatz können hier hilfreich sein [16].

Fehlsteuerung des neuro-sensorischen Schmerzsystems

Die Regulationsstörung des Schmerzsystems beginnt mit Störungen der sensorischen Nervenfasern an der Augenoberfläche, die meist durch chronische Entzündungen ausgelöst werden soll. Wichtig hierbei ist, dass auch klinisch unauffällige subklinische Entzündungen wirksam sein können. Die gestörte Verarbeitung der Nervensignale setzt sich im zentralen Nervensystem des Hirnstamms bis zu den zentralen Integrationsorganen des Thalamus im Zwischenhirn und dem Limbischen Sys-

tems fort. Hierdurch kann eine Bahnung von Schmerzen und deren negative emotionale Färbung im Limbischen System entstehen, die zu einem chronischen Schmerzsyndrom beitragen kann.

Wenn sich solche chronischen Schmerzsyndrome erst einmal etabliert haben, können sie fortbestehen, auch wenn die primären Auslöser an der Augenoberfläche durch eine suffiziente Therapie gebessert sind, vergleichbar mit einem Phantomschmerz beim Verlust eines Körperteils.

Der chronische Reizzustand beim Trockenen Auge kann sich nicht selten zu einem chronischen Schmerzsyndrom fortentwickeln.

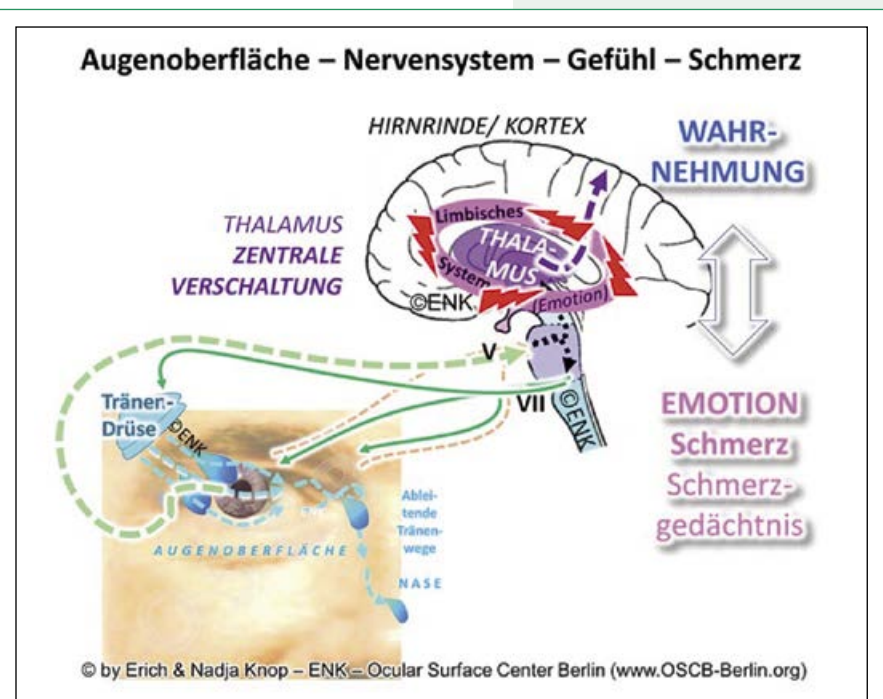


Abbildung 5: Augenoberfläche, Nervensystem und Schmerz. Die Wahrnehmung der Nervenreize von der Augenoberfläche erfolgt über Fasern des Hirnnerven V (N. trigeminus) zum Hirnstamm und verläuft dann über verschiedene Instanzen bis zur Hirnrinde. Im Limbischen System kann eine emotionale Färbung der Sinnesreize erfolgen, die bei Schmerzreizen typischerweise negativ ist. Atypische Verarbeitung von Schmerzreizung und wiederholte Bahnung kann zur Entstehung chronischer Schmerzsyndrome führen.

Neuropathische Schmerzen entstehen bei Störungen der Schmerzverarbeitung im somatosensorischen System.

Die sensorischen Nervenfasern an der Augenoberfläche tragen nach aktuellem Erkenntnisstand 3 Arten von Rezeptoren, die jeweils für bestimmte Reize empfindlich sind.

Nozizeptive und neuropathische Schmerzen

Von Bedeutung ist die Unterscheidung von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen. Vereinfacht gesagt sind nozizeptive Schmerzen, Schmerzen die durch eine tatsächliche Schädigung des Gewebes ausgelöst werden und den biologischen Sinn haben, den Körper bei Verletzungen zu alarmieren und so vor weiteren Verletzungen zu schützen.

Neuropathische Schmerzen dagegen entstehen bei Störungen der Schmerzverarbeitung im somatosensorischen System, auch ohne echte oder fortbestehende Gewebeschädigung und haben damit ihren biologischen Sinn verloren. Allerdings sind diese „unechten“ Schmerzen für den betroffenen Patienten subjektiv genauso real und belastend wie eine echte fortbestehende Gewebsverletzung. Neuropathische Schmerzen sind nach heutigen wissenschaftlichen Erkennt-

nissen eigenständige, therapiebedürftige Erkrankungssphänomene. Diese Sichtweise wird heute auch auf das Trockene Auge angewendet [4, 16].

Verschiedene Schmerzrezeptoren an der Augenoberfläche nachgewiesen

Wesentliche Erkenntnisse über das somatosensorische Nervensystem der Augenoberfläche kommen aus der Arbeitsgruppe von Carlos Belmonte, der dieses Gebiet seit Jahrzehnten mit Akribie erforscht hat. Dazu wurde unter anderem ein neues Messgerät für die Schmerzsensorik, ein sogenanntes Ästhesiometer entwickelt [3]. Es kann im Gegensatz zu dem bekannten Gerät von Cochet-Bonnet nicht nur mechanische Stimuli, sondern auch thermische und chemische Stimuli erzeugen. Hiermit wurde es möglich, verschiedene Arten von Rezeptoren der Augenoberfläche nachzuweisen und deren Funktion zu analysieren.

Die sensorischen Nervenfasern an der Augenoberfläche tragen nach aktuellem Erkenntnisstand 3 Arten von Rezeptoren, die jeweils für bestimmte Reize empfindlich sind:

- Polymodale Nozizeptoren sind Schmerzrezeptoren, die für verschiedene chemische, thermische und mechanische Reize empfindlich sind. Sie reagieren z. B. auf chemische Reize wie das Vorliegen von Entzündungsmediatoren im Gewebe von Entzündungsmediatoren.
- Mechano-Nozizeptoren dagegen reagieren nur auf mechanische Reize, zum Beispiel bei erhöhter Reibung durch ungenügenden Tränenfilm.
- Kälte-Rezeptoren reagieren vor allem auf Temperaturunterschiede und zum Teil auch auf Änderungen der Osmolarität. Bei Kälte und bei erhöhter Osmolarität nimmt ihre Aktivität zu.

Nozizeptor

Ein Nozizeptor ist ein Rezeptor, der typischerweise aus einem Kanalprotein besteht und in der Zellmembran freier sensorischer Nervenendigungen liegt. Bei Änderungen im Milieu des Gewebes wie Kälte, Wärme, pH oder mechanischer Druck, werden elektrische Signale generiert. Nozizeption und Schmerz gehen typischerweise miteinander einher. Geringere Stimulation von Nozizeptoren werden entweder gar nicht wahrgenommen und regulieren unbewusst z. B. den Lidschlag, oder sie werden als Kälte, Wärme oder unspezifische Reizung erlebt. Erst starke Reizung führt zu einer Schmerzwahrnehmung. Chronische Reizung der Nozizeptoren und eine Bahnung der Reize im ZNS kann zu pathologischem Neuropathischem Schmerz führen.

Polymodale Nozizeptoren und reine Mechano-Nozizeptoren sind bei normaler Augenoberfläche ohne pathologische Reize stumm. Kälte-Rezeptoren dagegen „feuern“ ständig, wobei sie ihre Frequenz bei Kälte und bei erhöhter Osmolarität erhöhen. Ihre Aktionsfrequenz ist also grob äquivalent zur vorliegenden Temperatur.

Zusammen scheinen diese drei Rezeptorarten und ihre Reizqualitäten die Gefühls-

wahrnehmung an der Augenoberfläche auszulösen sowie dadurch funktionell z.B. die Tränensekretion und die Frequenz des Lidschlags zu regulieren. Es wird angenommen, dass Kälte-Rezeptoren den basalen Tränenfluss und die basale Lidschlagfrequenz aufrechterhalten, polymodale Nozizeptoren dagegen eine reflexhaft verstärkte Tränensekretion und Lidschlagfrequenz stimulieren.

Es wird angenommen, dass Kälte-Rezeptoren den basalen Tränenfluss und die basale Lidschlagfrequenz aufrechterhalten.

LITERATUR

1. Foulks GN, Lemp MA (2007) 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). www.tearfilm.org/dewsreport/pdfs/TOS-0502-DEWS-noAds.pdf
2. Albiez JM (2001) Conjunctival histologic findings of dry eye and non-dry eye contact lens wearing subjects. *CLAO J* 27: 35–40
3. Belmonte C et al (2004) Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf* 2: 248–253
4. Belmonte C (2017) TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 15: 404–437
5. Brewitt H et al (1997) Das „Trockene Auge“ – Diagnostik und Therapie. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Trockenes Auge im BVA. *Z prakt Augenheilkd* 18: 371–379
6. Bron AJ et al (2004) Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 78: 347–360
7. Craig JP et al (2017) TFOS DEWS-II-Report Executive Summary. *Ocul Surf* 15: 802–812
8. De Paiva CS et al (2007) Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2553–2560
9. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL (1987) A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 225–228
10. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG (1989) Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 96: 1180–1186
11. Gurdal C et al (2003) Effects of extended-wear soft contact lenses on the ocular surface and central corneal thickness. *Ophthalmologica* 217: 329–336
12. Heiligenhaus A et al (1994) Therapie von Benetzungstörungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 204: 162–168
13. Holly FJ, Lemp M (1971) Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 11: 239–250
14. Holly FJ, Lemp M (1977) Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 22: 69–87
15. Horwath-Winter J et al (2003) Evaluation of the Clinical Course of Dry Eye Syndrome. *Arch Ophthalmol* 121: 1364–1368
16. Jacobs DS (2017) Diagnosis and treatment of ocular pain: the ophthalmologist's perspective. *Current Ophthalmology Reports* 5: 271–275
17. King-Smith PE, Bailey MD, Braun RJ (2013) Four characteristics and a model of an effective tear film lipid layer (TFLL). *Ocul Surf* 11: 236–245
18. King-Smith PE et al (2004) The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 29: 357–368
19. Knop E, Brewitt H (1992a) Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 340–347
20. Knop E, Brewitt H (1992b) Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1: 125–134
21. Knop E, Knop N (2002) A functional unit for ocular surface immune defense formed by the lacrimal gland, conjunctiva and lacrimal drainage system. *Adv Exp Med Biol* 506: 835–844
22. Knop E, Knop N (2005) Influence of the eye-associated lymphoid tissue (EALT) on inflammatory ocular surface disease. *Ocul Surf* 3: 180–186
23. Knop E, Knop N (2011) Meibomdrüsendifunktion. Lipidmangel und Trockenes Auge – Neue Optionen für Diagnostik und Therapie. *Augenspiegel*: 32–36
24. Knop E, Knop N, Brewitt H (2003) Das Trockene Auge als komplexe Dysregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Konzepte zum Verständnis des Trockenen Auges. *Ophthalmologie* 100: 917–928
25. Knop E et al (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1938–1978
26. Knop E et al (2011) The lid wiper and mucocutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 218: 449–461
27. Knop E et al (2010) The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. In: *Research Projects in Dry Eye* (Hrsg: Brewitt H) Vol 45, S 108–122, Karger, Basel

KORRESPONDENZADRESSE:



**Prof. Dr. med.
Erich Knop**

Universitätsaugenklinik
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

KnopErich19@gmail.com

28. Knop E, Reale E (1994) Fine structure and significance of snakelike chromatin in conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 711–719
29. Knop N, Knop E (2000) Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1270–1279
30. Korb DR et al (2002) Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 28: 211–216
31. Korb DR et al (2010) Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea* 29: 377–383
32. Korb DR et al (2005) Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 31: 2–8
33. Kunert KS et al (2000) Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 118: 1489–1496
34. Lemp MA (1995) Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 21: 221–232
35. Li DQ et al (2002) Hyperosmolarity stimulates production of MMP-9, IL-1 α and TNF – by human corneal epithelial cells via a c-un NH 2 – terminal kinase pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1981
- 35a. Marner K (1980) ‚Snake-like‘ appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 58: 849–853
36. McDermott AM (2005) Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the Cullen symposium. *Ocul Surf* 3: 131–138
37. Nichols KK et al (2011) The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 1922–1929
38. Niederkorn JY et al (2006) Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 176: 3950–3957
39. Pflugfelder SC et al (1999) Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 19: 201–211
40. Schargus M, Geerling G (2009) Das „feuchte“ trockene Auge. *Ophthalmologe* 106: 235–241
41. Schmidt TA et al (2013) Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 131: 10
42. Sengor T et al (2002) Colour-coded mapping technique in impression cytology-findings in soft contact lens wearers and patients with other external eye diseases. *Ophthalmologica* 216: 155–158
43. Simon P, Jaison SG, Chopra, SK, Jacob S (2002) Conjunctival impression cytology in contact lens wearers. *Indian J Ophthalmol* 50: 301–306
44. Stern ME et al (2002) Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 2609–2614
45. Stern ME, Pflugfelder SC (2004) Inflammation in dry eye. *Ocul Surf* 2: 124–130
46. Tseng SC et al (1984) Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology* 91: 545–552
47. Vu CHV et al (2018) Influence of meibomian gland dysfunction and friction-related disease on the severity of dry eye. *Ophthalmology* 125: 1181–1188

Fragen zum Artikel „Der neue DEWS-II-Report über das Trockene Auge. Teil II: Pathophysiologie und chronisches Schmerzsyndrom“

Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort möglich. An der zertifizierten Fortbildung der ZPA können **ausschließlich Abonnenten** teilnehmen. Im Zweifelsfall ist dies anhand der Kundennummer auf dem Adressaufkleber zu erkennen, die sich zwischen zwei * über der Adresse befindet. Die Kennzeichnung für Abonnenten ist ein vorangestelltes A. Weitere Einzelheiten können auf der Fortbildungsseite im Internet cme.kaden-verlag.de unter der Rubrik „Registrieren“ eingesehen werden.

- 1** Welche der Aussagen ist richtig?
- Vorstellungen zur Pathophysiologie im DEWS-II-Report entsprechen im Wesentlichen denen des vorherigen DEWS-Reports.**
 - Im neuen DEWS-II-Report werden die Vorstellungen zur Pathophysiologie des vorherigen DEWS-Reports verworfen.**
 - Als zentraler Krankheitsmechanismus werden Reibungsschäden und ein Reflexblock angesehen.**
 - Bezüglich der Pathophysiologie ist die Meibomdrüsen-dysfunktion ein zu vernachlässigender Faktor.**
 - Eine lakrimale Obstruktion führt zu einer Tränenfilm-stabilität.**
1. ist richtig
 2. ist richtig
 3. ist richtig
 4. ist richtig
 5. ist richtig
- 2** Welche der Aussagen ist **falsch**? Zu einer Benetzungs-störung an der Augenoberfläche kommt es durch:
- eine reduzierte Tränenmenge**
 - eine reduzierte Tränenqualität**
 - Beschädigung der Feinstruktur der Mikrovilli**
 - Beschädigung der Feinstruktur der Glykokalyx**
 - zu häufiges Blinzeln**
1. ist falsch
 2. ist falsch
 3. ist falsch
 4. ist falsch
 5. ist falsch
- 3** Welche der Aussagen ist **falsch**? Pathophysiologisch wichtige Kenngrößen sind:
- Entzündungsmechanismen**
 - Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit**
 - Mangel an Meibomdrüsenöl**
 - Muzinmangel**
 - Anhaltende mechanische Irritation**
1. ist falsch
 2. ist falsch
 3. ist falsch
 4. ist falsch
 - Keine der Aussagen ist falsch.
- 4** Welche der Aussage zur chronischen mechanischen Irritation an der Augenoberfläche ist **falsch**?
- Sie führt zu mechanischen Schäden an der bulbären Konjunktiva.**
 - Sie führt zu mechanischen Schäden an der marginalen Konjunktiva der hinteren Lidkante.**
 - Sie führt zu einer Zerstörung der Feinstruktur der Becherzellen.**
 - Bei der „Lid Wiper Epitheliopathie“ handelt sich um eine Zone mit pathologischer Vitalfärbung entlang der vorderen Lidkante.**
 - Die „Lid Wiper Epitheliopathie“ ist oft die erste sichtbare pathologische Veränderung bei sonst noch normalen Befunden.**
1. ist falsch
 2. ist falsch
 3. ist falsch
 4. ist falsch
 5. ist falsch
- 5** Welche der Aussagen ist richtig? Beim Trockenen Auge geht man aus von:
- einer verschleppten Virus-Infektion.**
 - einer bakteriellen Superinfektion.**
 - einer hyperreaktiven Entzündungsreaktion.**
 - einer einfachen Barrierestörung der Augenoberfläche.**
 - einer multifaktoriellen, komplexen Funktionsstörung.**
1. ist richtig
 2. ist richtig
 3. ist richtig
 4. ist richtig
 5. ist richtig

- 6** Welche der Aussagen zum Dreischichtenmodell des Trockenen Auges ist **falsch**?
- Für den Tränenfilm wird seit Jahrzehnten das Modell eines 3-schichtigen Aufbaus angenommen.**
 - Die Schichtung beruht auf dem Vorhandensein von Muzin, wässriger Schicht und Lipiden.**
 - Die unterste Schicht des Tränenfilms liegt dem Oberflächenepithel auf.**
 - Ein kleiner Teil der Tränen und auch des Tränenfilms besteht aus Wasser mit integrierten Wirkstoffen.**
 - Die oberste, sehr dünne Schicht des Tränenfilms besteht aus dem lipidhaltigen, öligen Sekret der Meibomdrüsen.**
1. ist falsch
 2. ist falsch
 3. ist falsch
 4. ist falsch
 5. ist falsch
- 7** Welche der Aussagen zum Zweischichtenmodell des Trockenen Auges ist richtig?
- Der aktuelle DEWS-II-Report weist ein Zweischichtenmodell des Tränenfilms entschieden zurück.**
 - Das neue Modell postuliert, dass sämtliches Wasser mit den löslichen Muzinen ein Muzin-Wasser-Gel bildet.**
 - Das neue Konzept geht davon aus, dass der Lipidfilm direkt auf dem Epithel aufliegt.**
 - Zusammensetzung und Dicke der zwei Schichten sind bis ins Detail genau erforscht.**
 - Das Zweischichtenmodell bietet konkrete Ansätze für ein therapeutisches Vorgehen.**
1. ist richtig
 2. ist richtig
 3. ist richtig
 4. ist richtig
 5. ist richtig
- 8** Welche der Aussagen ist **falsch**?
- Das Trockene Auge ist keine Befindlichkeitsstörung.**
 - Beim Trockenen Auge liegt ein chronischer Reizzustand vor.**
 - Das Trockene Auge kann höchst selten zu einem chronischen Schmerzsyndrom fortentwickeln.**
 - Der chronische Schmerz kann ohne erkennbares morphologisches Korrelat einhergehen.**
 - Ein interdisziplinärer Therapieansatz kann hilfreich sein.**
1. ist falsch
 2. ist falsch
 3. ist falsch
 4. ist falsch
 5. ist falsch
- 9** Welche der Aussagen zum neuropathischen Schmerz ist richtig?
- Neuropathische Schmerzen entstehen bei Störungen der Schmerzverarbeitung im somatosensorischen System.**
 - Die Regulationsstörung des Schmerzsystems beginnt mit Störungen der sensorischen Nervenfasern an der Augenoberfläche.**
 - Die Wahrnehmung der Nervenreize von der Augenoberfläche erfolgt über Fasern des N. trigeminus.**
 - Wiederholte Bahnung kann zur Entstehung chronischer Schmerzsyndrome führen.**
 - Wenn sich ein chronisches Schmerzsyndrom erst einmal etabliert hat, können Schmerzen auch nach erfolgreicher Therapie fortbestehen.**
1. ist richtig
 2. ist richtig
 3. ist richtig
 4. ist richtig
 - Alle Aussagen sind richtig.
- 10** Welche der Aussagen zu Nozizeptoren ist richtig?
- Sie liegen als freie Nervenendigungen in den Muskeln vor.**
 - Es gibt 5 unterschiedliche Arten von Nozizeptoren: für Kälte, für Wärme, für Druck, für chemische Reize und für Stress.**
 - Bei Änderungen im Gewebemilieu werden von ihnen elektrische Signale generiert.**
 - Bei Patienten mit Trockenen Auge liegen deutlich mehr Nozizeptoren vor als bei gesunden Patienten.**
 - Bei einer intakten Augenoberfläche ohne pathologischen Reiz sind alle Nozizeptoren stumm.**
1. ist richtig
 2. ist richtig
 3. ist richtig
 4. ist richtig
 5. ist richtig

Die oben aufgeführten Fragen können **ausschließlich von ZPA-Abonnenten** und nur online über unsere Internetseite www.kaden-verlag.de oder cme.kaden-verlag.de beantwortet werden. Der Teilnahmeabschluss ist der **30. September 2019**. Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.
