

Jodsole-Therapie aus ophthalmologischer und internistischer Sicht. 150 Jahre Landeskuranstalten, 55 Jahre Paracelsus-Institut, 50 Jahre Augenabteilung Bad Hall

O. Schmut¹, J. Horwath-Winter¹, G. Rieger², R. Winkler², M. Klieber², W. Loos² und S. Griebenow²

¹ Medizinische Universität Graz, Augenheilkunde, Österreich (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Andreas Wedrich)

² Paracelsus-Gesellschaft für Balneologie und Jodforschung in Bad Hall, Österreich

Zusammenfassung. In dieser Übersicht wird die Geschichte des Kurorts Bad Hall, der Gehalt an Ionen und Elementen in der Jodsole und die biologische sowie die therapeutische Wirkung des Heilwassers besprochen. Besonders wird auf die Wirkung des jodhaltigen Wassers bei der Therapie verschiedener Augenerkrankungen eingegangen. Studien werden diskutiert, bei denen eine Verbesserung der Schärfe, der Farbwahrnehmung, der Kontrastempfindlichkeit und eine Verzögerung der Kataraktentwicklung nach Jodsole-Therapie beobachtet wurden. Besondere Erwähnung finden die Therapien des trockenen Auges mittels Iontophorese mit Jodsole sowie die Besprühung mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion.

Schlüsselwörter: Jodsole-Therapie, Auge, Überblick, Bad Hall

**Iodine brine-therapy from the ophthalmological and internal medicine viewpoint.
150th anniversary of Landeskuranstalten, 55th anniversary of Paracelsus-Institute, 50th anniversary of Department of Ophthalmology Bad Hall**

Summary. In this review the history of the spa Bad Hall, the content of ions and chemical elements in the iodine brine, and the biological as well as the therapeutical effect of the water is discussed. Especially the effect of the iodine containing water for the therapy of different eye diseases is reported. Studies showing the improvement of visual acuity, the colour perception, the contrast sensitivity and the capability to delay cataract development by a therapy with iodine brine are discussed. Especially the therapies of the sicca syndrome by iontophoresis with iodine brine and with an oil-in-water-emulsion spray are mentioned.

Key words: Iodine-brine therapy, eye, review, Bad Hall

Geschichtliches

Seit alters her werden Quellen in der Nähe des Ortes Bad Hall (Oberösterreich) heilende Wirkungen bei Kröpfen, entzündlichen Erkrankungen und verschiedenen Augenleiden zugeschrieben. Sie zählen zu den stärksten Jod-Brom-Sole-Quel-

len des mitteleuropäischen Raumes. Im Jahre 1855 führte die Heilkraft dieses Wassers zur Gründung der Landeskuranstalten Bad Hall. Seither werden vor allem Patienten mit chronischen Kreislaufkrankungen, insbesondere die peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen, Zustände nach Schlaganfällen, der Bluthochdruck, chronische Bronchitiden, verschiedene vor allem chronische degenerative Augenerkrankungen behandelt.

Um von der reinen Empirie abzugehen und die Kurbehandlung auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen, wurde im Jahre 1950 das Paracelsus-Institut gegründet, das eng mit österreichischen Universitäten zusammenarbeitet. Es bestand zunächst aus einer chemischen und physiologisch-pharmakologischen Abteilung und wurde 1951 um eine interne Abteilung und 1953 um eine Augenabteilung erweitert.

Im Jahre 1993 kam es durch die Gründung der Paracelsus-Gesellschaft für Balneologie und Jodforschung zu einer Wiederaufnahme der Forschungstätigkeit auf neuer Basis. Mittels moderner analytischer, experimenteller, diagnostischer und bewegungstherapeutischer Verfahren soll die Wirksamkeit von Jodsolewässern im Kurbad nachgewiesen werden.

Wirkung der Heilquelle beruht auf Iodidgehalt, theoretische Untersuchungen zur Jod/Iodid-Wirkung

Eine der ersten Aufgaben war die chemisch-analytische Erfassung des Jods in den Bad Haller Jodsolewässern sowie dessen Speicherung in den Körperflüssigkeiten, Geweben und Organen. Von der chemischen Abteilung des Paracelsus-Institutes wurden sehr bald wesentlich verbesserte Verfahren zur Mikrobestimmung des Jods allgemein und des Schilddrüsenhormonjods, im speziellen die PBI-Bestimmung (PBI – protein bound iodine) entwickelt. Zeitgemäße Untersuchungsmethoden wie Isotopentechnik, Chromatographie, Autoradiographie, Organkulturen usw. wurden eingeführt und weiterentwickelt. Zahlreiche klinische und experimentelle Studien haben dazu beigetragen, die therapeutische Wirksamkeit einer Kur mit Jodwässern zu bestätigen und ihre Wirkungsmechanismen zumindest teilweise aufzuklären. Vorweg sei bemerkt, dass die spezifische Wirkung natürlicher Heilvorkommen in Kurorten generell schwer abzuschät-

zen ist und daher noch viele Fragen offen sind. Die Gründe dafür sind vielfältig und Kurerfolge multifaktoriell bedingt (Milieuwechsel, Ernährungsänderung, verschiedene Zusatztherapien, unterschiedliche Krankheiten und anderes mehr), die von der Wissenschaft geforderten plazebo-kontrollierten, randomisierten Untersuchungen sind meist nicht durchführbar und auch ethisch kaum vertretbar.

Nach zahlreichen Analysen enthalten die Bad Haller Quellen rund 7.000 mg Natrium-, 11.000 mg Chlorid-, 120 mg Bromid- und 40 mg Iodidionen pro kg Wasser. Das in Iodidwässern vorhandene Iodidion (I^-) wird nach dem Trinken rasch und fast vollständig aus dem Dünndarm resorbiert, ein Überschuss wird innerhalb kurzer Zeit über die Nieren ausgeschieden [1].

Zusätzlich wurde auch der Jodgehalt von Luft, Trinkwasser und Lebensmitteln im Kurbereich Bad Hall untersucht, wobei z. B. einige Zusammenhänge zwischen Luftjodgehalt, Häufigkeit der Jodsoleanwendungen und Temperatur (im Sommer wesentlich höherer Jodgehalt) gefunden wurden [2]. Neue Möglichkeiten von Jodverteilungsstudien im Organismus ergaben sich aus der Anwendung von radioaktiv markiertem Jod. So konnten an Versuchsratten Aufnahme, Verteilung und Bilanz des unter verschiedenen Bedingungen zugeführten Jods genau verfolgt werden und damit wichtige Rückschlüsse auf die Affinität verschiedener Gewebe zu Jod und auf die Wirkungsbedingungen gezogen werden [3]. Hier ist vor allem die hohe Jodaufnahme in Haut und Bindegewebe (einschließlich der Blutgefäße) hervorzuheben, was auf eine Wirksamkeit des zugeführten Jod(ide)s in diesen Strukturen schließen lässt. Von 1 mg oral aufgenommenem Iodid (eine Menge, wie sie größenordnungsmäßig der Tagesdosis einer Bad Haller Jodsoletrinkkur entspricht) werden in 24 h etwa 90% ausgeschieden. Die Messungen im Sammelharn und bezogen auf die Kreatininausscheidung geben gute Hinweise auf die Iodidresorption durch die einzelnen Anwendungen. Während ohne Kur durchschnittlich 130 µg Jod pro g Kreatinin im Harn ausgeschieden werden, steigert sich die ausgeschiedene Jodmenge nach einer Trinkkur (100 ml Tassiloquelle, Bad Hall) auf 2450 µg, durch Bäder auf 350 µg, Überwärmungspackungen (370 µg), Ultraschall-inhalationen (240 µg) und Augeniontophorese auf 530 µg [2–5]. Das Serum-Gesamtjod erreicht kurz nach dem Trinken etwa 35 µg/100 ml, wobei sich der Spiegel des jodhaltigen Schilddrüsenhormons nur geringfügig ändert, das freie anorganische Iodid jedoch kurzfristig auf das etwa 40-fache ansteigt [2, 3].

Wirkung von Jod/Iodid auf den Menschen allgemein *Schilddrüse*

Bei fortgesetzter Jod-Zufuhr in balneotherapeutischen Dosen (ca. 1 mg/d) kommt es zur Anreicherung von Jod und Thyroglobulin in der Schilddrüse und zur Steigerung der Hormonproduktion. Dementsprechend geht aber die Jod-Speicherkapazität zurück. Damit ist die Möglichkeit einer Behandlung von Jodmangelkropf gegeben, früher eine Hauptindikation der Jodkur. Die Wirkungen des Jods auf die Schilddrüsenfunktion stellt aber eine überaus komplexe Frage dar, wobei Studien am Paracelsus-Institut wesentliche Fragen klären konnten, vor allem, welche Wirkungen die im Rahmen einer Kur aufgenommenen Jodmengen, die den Tagesbedarf des Menschen erheblich überschreiten, auf die Schilddrüse haben [6].

Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen

Jodbäder führen zu einer Kreislaufumstellung mit ausgeprägter Entspannung des arteriellen Systems. Dabei werden eine Senkung des systolischen und besonders des diastolischen Blutdrucks beobachtet. Dieser Effekt hält auch über die Baderkur hinaus an. Eine Abnahme des peripheren Kreislaufwiderstandes und der Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta, eine Zunahme des Schlagvolumens, Verlängerung der Austreibungszeit des Ventrikels und damit eine ökonomisch günstige, verminderte Spannungsbelastung des Herzens wurden ebenso beobachtet [7, 8]. Auch positive Effekte von kühlen Jodsolewickeln auf das venöse System (Steigerung des Venentonus) konnten gefunden werden [9]. Bei Diabetikern sowie bei Patienten mit Atherosklerose bewirkten Trinkkuren mit Jodsole eine Abnahme der Blutviskosität gegenüber den herkömmlichen Therapieformen [10]. Neuere Aspekte einer Jodwirkung auf atherosklerotische Prozesse ergeben sich aus dem antioxidativen Effekt des Iodidions auf den Lipidstatus und die Lipidperoxidation [11–13], aber auch aus einer gefundenen Aktivitätserhöhung antioxidativ wirksamer Enzyme. Diese Enzymsysteme, wie z. B. die Glutathion-Peroxidase und die Katalase, sind gegen schädliche Hydroperoxide aktiv, wodurch es auch zu einer Beschleunigung des Lipid-Abbaus kommt [2, 14].

Weiters wurden eine Abnahme des Malondialdehyds (als Maß für die Lipidperoxidation) im Serum von Kurpatienten nach Trinkkuren gefunden [2, 14]. Eine Erhöhung des gesamtantioxidativen Status des Serums nach Natriumiodid-Zugabe im µM-Bereich [15–17], eine Steigerung der In-vitro-Peroxidase-Aktivität und eine Abnahme der Peroxide im Serum konnte beobachtet werden [12, 18, 19]. Eine solche Stärkung des antioxidativen Schutzpotenzials hat nicht nur Bedeutung für das Atheroskleroserisiko, sondern auch für viele andere degenerative Erkrankungen vor allem des fortgeschrittenen Alters. In diesem Zusammenhang sei auch auf die besondere Bedeutung einer normalen Schilddrüsenfunktion für den Lipidstoffwechsel und für das pro-/antioxidative Gleichgewicht hingewiesen.

Erkrankungen der Atemwege

Die Inhalationstherapie mit Jodsole dient vorzugsweise einer Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen (Bronchitiden), wobei die verflüssigende (viskositätsmindernde), sekretionsanregende Wirkung des Iodids im Vordergrund steht. Eine kurmäßig genutzte Elektroaerosolanlage wurde aufgrund von Untersuchungen entwickelt, wobei durch gleichsinnige elektrostatische Aufladung und sehr geringe Teilchengröße ein tiefes Eindringen des schwach alkalischen jodhaltigen Aerosols in die Atemwege erreicht wird [20].

Unterstützend ist auch die antiseptische Wirkung des Jods, das zusätzlich noch die antibakteriellen Effekte der Leukozyten verstärken soll [21]. Durch Inhalation von Jodsole kommt es zu einer Abnahme des intrathorakalen Gesamtvolumens, die auf den vermehrten Abtransport von zähflüssigem Schleim aus den Bronchien zurückgeführt wird [22]. Mittels Atemfunktionsprüfungen wurde die positive Wirkung von Jodsoleinhalationen bei obstruktiven Lungenerkrankungen im Vergleich zu Kontrollgruppen mit Wasser und NaCl-Lösungen bestätigt [23].

Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates

Erkrankungen des Bewegungsapparates zählen heute zu den Indikationen der Jodsoletherapie in Form von Bädern

und Packungen. Wirkungen balneotherapeutischer Maßnahmen auf bindegewebige Strukturen (Sehnen, Knorpel, Knochen, aber auch Blutgefäße, Haut) wurden schon lange angenommen.

Das Jod/Iodidsystem soll zur Auflockerung der Quervernetzung von Bindegewebsmolekülen, zur Elastizitätszunahme, zur Lockerung und Erweichung auch von narbigem Gewebe und zu einer besseren Durchblutung führen. Auch Einwirkungen auf Redoxvorgänge im Zusammenhang mit der Kollagen-Biosynthese werden diskutiert [24, 25].

Die depolymerisierende und somit zerstörende Wirkung von freien Radikalen auf die Hyaluronsäure, die wesentlich für die Schmierfunktion der Synovialflüssigkeit in den Gelenken ist, kann durch Iodid vermindert werden [26–28].

Wirkung von Jod auf das Auge, Jodspeicherung in Augengeweben und -flüssigkeiten

Eine besondere Indikation für Jodkuren in Bad Hall sind bestimmte Augenerkrankungen.

Neben der Trinkkur, Bädern, Inhalation werden zur Behandlung von Augenleiden neben den vom Internisten verordneten Kurmaßnahmen lokale Anwendungen in Form von Augenbesprühungen mittels Jodsole oder Jodsolekonzentrat bis zu 20 Minuten und Iontophoreseapplikationen mit einem in Bad Hall entwickelten Spezialgerät durchgeführt. Durch die Cornea des Auges wird beim Besprühen Jod aufgenommen, wobei nach 30 Minuten im Kammerwasser ca. 1% der applizierten Jodkonzentration erreicht wird. Die Jodaufnahme betrifft vor allem Aderhaut, Kammerwasser, Glaskörper und Hornhaut, hingegen in sehr geringer Menge die Netzhaut und die Linse [29].

Patienten hatten immer wieder spontan darüber berichtet, dass sich ihr Sehvermögen nach einer Kur in Bad Hall gebessert habe. Man versuchte daher, mit experimentellen Studien diese Angaben zu überprüfen.

Schon früh wurden positive Einflüsse von Iodid auf das Elektroretinogramm der überlebenden Netzhaut von Versuchstieren berichtet [30, 31].

Ebenso zeigte sich an menschlichen Bindehautzellen, dass Zusatz von Iodid zum Kulturmedium eine signifikante Vermehrung der Zellzahl im Vergleich mit einer Kontrolle ohne Iodidzusatz bewirkt [32].

Sehschärfe von Patienten mit Makuladegeneration

Rieger hat bereits 1973 mittels standardisierter Sehschärfeprüfungen bei Patienten mit einer Sklerose der Netzhautgefäße und degenerativen Netzhautveränderungen in 61% eine signifikante Besserung, in 34% keine Änderung und in 5% eine geringfügige Verschlechterung im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt [33].

Farbwahrnehmung

Mittels des Farnsworth-Panel-D-15-dichotomous-Tests und des Lanthony-desaturated-15-Hue-Tests wurde der Einfluss von kombinierten Jodkurbehandlungen auf die Farbwahrnehmung von 30 unausgewählten Patienten mit einem Mindestvisus von 0,8 untersucht. Als Kontrollen dienten Urlaubsgäste, die keiner Kurbehandlung unterzogen wurden. Diese zeigten keine Änderung der Farbwahrnehmung, während nach einer kombinierten Kur eine signifikante Besserung der Farbwahrnehmung festgestellt werden konnte [34].

Kontrastempfindlichkeit

An 50 Patienten wurde in einer Studie die Wirkung einer kurmäßigen Anwendung lokaler Jodapplikationen mittels Iontophorese zusätzlich zu den vom Internisten angeordneten Kuranwendungen geprüft. Mit Hilfe des Vision-Contrast-Testsystems (VCTS) konnte gezeigt werden, dass die Kontrastempfindlichkeit, die sich bei 98 Augen infolge einer altersbedingten Makulopathie an der unteren Grenze der Norm befand, bei 89,8% eine Verbesserung erkennen ließ. Bei 3,1% konnte keine Änderung festgestellt werden und bei 7,1% trat eine Verschlechterung ein. Die statistische Analyse ergab insgesamt eine hochsignifikante Besserung nach der Kur [35].

Verzögerung der Kataraktentwicklung

Die Vorstellungen über eine Jodwirkung bei der Verhinderung der Kataraktentstehung konnte an einem zu Katarakten neigenden Mäusestamm (Emory-Maus) untermauert werden [36]. Nach oraler Langzeitzufuhr von Natriumiodid mit dem Trinkwasser (~ 256 µg 1/kg Körpergewicht und Tag) fand sich eine signifikante Verzögerung der Kataraktbildung – gemessen am Grad der Linsentrübung – um ca. 3 Wochen. Die Resultate werden im Hinblick auf die Wirkung des Jods als Sauerstoffradikalfänger diskutiert. Iodid zeigte auch große Wirkung bei der Verhinderung der Entstehung einer selenit-induzierten Katarakt. Auch dieser Schutzmechanismus dürfte auf dem antioxidativen Potential des Iodids beruhen [37].

Ebenso wird über Verbesserung der Sehschärfe bei Patienten mit höhergradiger Kurzsichtigkeit nach einem Kur-aufenthalt mit intensiver Iodidbehandlung berichtet [38].

Trockenes Auge

In den letzten Jahren hat die Augenabteilung des Paracelsus-Instituts in Bad Hall besonderes Augenmerk auf die Therapie des trockenen Auges gerichtet. Diese Erkrankung des vorderen Augenabschnitts wird zunehmend beobachtet, wobei annähernd 20% der Erwachsenen über 45 Jahre über typische Symptome des trockenen Auges klagen [39]. In den Vereinigten Staaten liegt die Prävalenz von milden bis mäßigen Formen des trockenen Auges bei annähernd 10 Millionen Betroffenen [40, 41].

Auch in Österreich ist das trockene Auge weit verbreitet, wobei bei dieser Erkrankung die funktionelle Einheit betroffen ist, die den Tränenfilm, die Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut, akzessorische Tränendrüsen und Meibom'sche Drüsen), die Haupttränendrüse und den verbindenden neuralen Regelkreis umfasst [42]. Es wird heute angenommen, dass der Ursprung dieser Erkrankung ein multifaktorielles Geschehen darstellt [43], das auf Einflüsse zurückzuführen ist, die in den letzten Jahren zunehmend auf die Bevölkerung einwirken. Dazu zählen eine Anzahl neuer Medikamente, wie Antihypertensiva, Antihistaminika, Psychopharmaka und Substanzen zur Hormonersatztherapie. Einige Präparate sind dafür bekannt, Erkrankungen der Augenoberfläche zu provozieren oder zu intensivieren [44–46]. Bildschirmarbeit führt zu einer Reduktion der Blinkfrequenz und dadurch zum trockenen Auge [47]. Trockene Luft, die durch Heizkörper und Klimaanlage bewirkt wird, führt zu einem Austrocknen der Tränenflüssigkeit und somit zu einer Schädigung des vorderen Augenabschnitts [48, 49].

Andere Studien zeigten, dass das trockene Auge häufig in Gebieten mit starker Luftverschmutzung auftritt. Oxidative

Reaktionen, die durch Umweltbelastungen hervorgerufen werden, stehen höchstwahrscheinlich direkt mit der Pathogenese des trockenen Auges in Verbindung [50–53].

Durch die Luftverschmutzung wird die Ozonschicht, die in der Stratosphäre als Schutzschild gegen ultraviolettes Licht wirkt, verdünnt. Dadurch gelangt intensives ultraviolettes Licht an die Erdoberfläche. Dort entsteht in einer Wechselwirkung mit umweltbelasteter Luft bodennahes Ozon, das die Augenoberfläche und den Tränenfilm angreift und dadurch zum Krankheitsbild des trockenen Auges führt [54–59].

Die Tränenflüssigkeit ist aus einer Schleimschicht, einer wässrigen Schicht und einer Lipidschicht aufgebaut. Die Wechselwirkung dieser drei Komponenten bildet den stabilen Tränenfilm. Hyaluronat, das als Komponente der Schleimschicht der Tränenflüssigkeit und als Bestandteil verschiedener Gewebe im vorderen Augenabschnitt vorkommt [60, 61], wird durch Bestrahlung mit UV-Licht in Fragmente mit niedrigem Molekulargewicht abgebaut. Eine ähnliche zerstörende Wirkung auf das Hyaluronat üben auch bodennahes Ozon und Zigarettenrauch aus [62, 63].

Auch die Proteine des Tränenfilms werden durch Ozon und ultraviolettes Licht zerstört, wobei Ozon und UV-Licht gemeinsam besonders aggressiv wirken [27, 64]. Genauso zerstörend wirken Zigarettenrauch und Autoabgase auf die Proteine der Tränenflüssigkeit [65].

Da auch Lipide extrem empfindlich gegenüber oxidativen Reaktionen sind [66, 67] werden insgesamt alle drei Komponenten der Tränenflüssigkeit durch oxidative Reaktionen und freie Radikale zerstört. Die durch Redoxreaktionen hervorgerufenen Veränderungen der Inhaltsstoffe des Tränenfilms bewirken eine Aufhebung der Wechselwirkung der Tränenkomponenten, führen zum Aufreißen des Tränenfilms und somit zum Zustandsbild des trockenen Auges [52, 53, 68].

Zusätzlich ist bekannt, dass es bei Entzündungen, die in Verbindung mit dem trockenen Auge auftreten, zu einer Bildung freier Radikale kommt. Aktivierte Leukozyten, denen die Bindehaut und die Hornhaut während der Entzündung ausgesetzt sind, bilden große Mengen von Sauerstoffradikalen und Wasserstoffperoxid [69] und in Gegenwart von Eisenionen bildet sich das extrem toxische OH-Radikal [70]. Zusätzlich spielen diese freien Radikale eine bedeutende Rolle bei der Intensivierung und Aufrechterhaltung der Entzündung durch Bildung chemotaktischer Faktoren [71]. Ebenso wird die Apoptose aktiviert, die auch eine bedeutende Rolle für Erkrankungen der Augenoberfläche spielt [72–77]. Diese Beobachtungen zeigen eine nahe Verbindung zwischen oxidativen Reaktionen, Entzündung und Apoptose an der Augenoberfläche.

Das Auge ist vor dem Angriff freier Radikale durch Enzyme geschützt, die antioxidative Wirkung besitzen. In menschlichen Tränen wurden Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase nachgewiesen [78, 79]. Ebenso konnte eine Peroxidase festgestellt werden, die H_2O_2 und freie Radikale zerstören kann [80]. Auch Lactoferrin und Lysozym zeigen antioxidative Aktivitäten [81–83]. Weitere Antioxidantien, die in der Tränenflüssigkeit vorkommen, sind Harnsäure und Ascorbinsäure [84].

Wird das Auge intensivem oxidativem Stress ausgesetzt, kommt es zu einer Erschöpfung der üblicherweise in der Tränenflüssigkeit vorkommenden Radikalfänger, die dann nicht weiter in der Lage sind, das Auge vor dem Angriff durch freie

Radikale zu schützen. Daher ist es von großem Interesse für Patienten mit trockenem Auge, die antioxidative Kapazität an der Augenoberfläche und im Tränenfilm dadurch zu schützen, dass man die natürlichen Abwehrmechanismen durch zusätzliche Antioxidantien unterstützt. Einige Hydrogele, die in der Ophthalmologie eingesetzt werden, weisen solche antioxidativen Eigenschaften auf und sind in der Lage, die Wirkung freier Radikale zu reduzieren [85]. Tränenersatzmittel, die eine Mischung der Vitamine A, C und E sowie Iodid enthalten und in Bad Hall hergestellt werden, können ebenfalls als Radikalfänger wirken [86].

Wirkung des Iodids beim trockenen Auge

Iodid stellt ein reduzierendes Agens und einen Elektronendonator dar, und es konnte *in vitro* und *in vivo* gezeigt werden, dass Iodid als Radikalfänger wirkt, wobei der Wirkmechanismus auf einem antioxidativen Mechanismus beruhen dürfte [14, 18, 26, 87, 88].

Die Aktivität des Jod/Iodid-Systems macht man sich, wie vorher beschrieben wurde, bei der Behandlung verschiedenster Augenkrankheiten zu nutze. Besonders bei der Therapie des trockenen Auges kommen die Verabreichung iodidhaltiger Augentropfen, Augenbäder und Acrosole zur Anwendung. Neuerdings wird zusätzlich zur Jodtherapie bei der Behandlung des trockenen Auges eine Besprühung mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion auf den vorderen Augenabschnitt erfolgreich eingesetzt [89]. Dadurch wird die Iodid-Iontophorese-Behandlung als Basistherapie des trockenen Auges optimal ergänzt.

Iodid-Iontophorese als unterstützende Therapie bei Patienten mit trockenem Auge

Die Behandlung mit Tränenersatzmitteln ist die am häufigsten angewandte Therapie beim trockenen Auge, aber topisch applizierte Substitutionsmittel werden rasch von der Augenoberfläche abtransportiert. Die Hornhaut ist zwar für die Penetration lokal angewandter Medikamente in das Auge besonders wichtig, das Hornhautepithel stellt aber eine wirksame Barriere dar und verhindert oft das Eindringen und die Speicherung aktiver Substanzen.

Die Tropffrequenz der Tränenersatzmittel zu reduzieren, ohne die therapeutische Wirkung zu verringern, wäre von großem Nutzen für die betroffenen Patienten.

Um eine längere Verweildauer der künstlichen Tränen an der Augenoberfläche zu erzielen, könnten Tränenersatzmittel in ihrer Zusammensetzung variiert werden. Auch die Verwendung von Stöpseln zum Verschluss der Tränenabflusswege und von Reservoir-Systemen könnte die Kontaktzeit an der Augenoberfläche erhöhen.

Ein ganz anderes System, das mit geringen Stromstärken geladene Moleküle durch Gewebsbarrieren in innere Schichten des Auges bringt, stellt die Iontophorese dar. Diese Methode erlaubt es, Therapeutika in ausreichender Konzentration in das Augeninnere penetrieren zu lassen [90]. Verschiedene Möglichkeiten der Anwendung der Iontophorese in experimentellen und klinischen Studien, besonders für die Behandlung bakterieller oder viraler Infektionen und Entzündungen, wurden berichtet [91–96]. Dabei wurden transcorneal und transskleral mittels Iontophorese antibakterielle, antifungale, antiinflammatorische und antiangiogenetische Agentien in das Auge eingebracht. Zahlreiche Studien zeigen auch, dass beträchtliche Mengen von Iodid durch Iontopho-



Abb. 1. Behandlung einer Patientin durch Augen-Iontophorese

rese in alle Gewebe des Auges, insbesondere in das vordere Segment transferiert werden können [97–100]. Ebenso sind die Ladung, das Molekulargewicht und die Fettlöslichkeit der Medikamente, die durch Iontophorese in die Augengewebe eingebracht werden sollen, von großer Bedeutung, um eine Steigerung der Penetration zu erreichen. Andere bedeutende Variable sind die Stromstärke, die Dauer der Iontophorese und die Konzentration des Medikaments in der Lösung [90, 101]. Unerwünschte Nebeneffekte können durch genaue Kontrolle iontophoretischer Parameter und eine niedrige Stromstärke vermieden werden [102]. Die Iontophorese dürfte metabolische Prozesse in Augengeweben beeinflussen, wobei klinische Beobachtungen zeigen, dass die Anwendung exogener elektrischer Felder die Wundheilung steigern. Ebenso ist bekannt, dass verschiedene Zelltypen auf elektrische Felder mit einer zellulären Reorientierung und Migration reagieren [103].

Klinische Studien

Kürzlich untersuchten wir die Fähigkeit von Iodid, das Syndrom des trockenen Auges positiv zu beeinflussen. Dabei wurde mit einem Iontophorese-System Iodid in das Auge gebracht und mit einer Kontrollgruppe verglichen, der Iodid ohne Stromanwendung appliziert wurde [104]. In dieser Studie wurden 56 Augen von 28 konsekutiven Patienten mit moderatem bis schwerem trockenem Auge, mit oder ohne Sjögren-Syndrom, vor und nach Iodid-Elektrophorese, in einer dreimonatigen Follow-up-Periode untersucht. 16 Patienten erhielten die Iodid-Behandlung mit Strom (Iontophorese) und 12 Patienten ohne Strom. Dazu wurde eine 0,5% Natriumiodid-Lösung mit pH 8,0 verwendet. Das Auge tauchte in ein passendes Gefäß des Iontophoresegeräts (Erbe, Tübingen, Deutschland), das die Kathode enthält, da Iodid eine negative Ladung trägt. Eine Platinelektrode ist in Kontakt mit der Iodid-Lösung, aber nicht mit der Augenoberfläche. Die Iodid-Lösung umspült die Hornhaut, die Bindehaut und die Lider (Abb. 1).

Der positive Pol (Anode), welcher die indifferente oder Grundelektrode darstellt, wird in einer Hand des Patienten gehalten. Das Iontophoreseprotokoll, das in dieser Studie verwendet wurde, basierte auf dem Protokoll von Pommer und Trichtel [99, 100]. Die Iontophorese wurde bei einer konstanten Stromstärke von 0,2 mA über 7 Minuten durchgeführt. Innerhalb einer zweiwöchigen Periode wurden 10 Behand-

lungen an beiden Augen durchgeführt. Die Kontrolle erfolgte unter den gleichen Bedingungen, aber ohne Strom.

Während der Iontophorese der Natriumiodid-Lösung war es für die Patienten leicht möglich, die Augen in die Lösung einzutauchen und offen zu halten. Spaltlampenuntersuchungen nach der Iodidbehandlung zeigten eine leichte Bindehautrötung in allen Augen sofort nachdem das Auge aus dem Iodidbad entfernt wurde. Die Rötung verschwand innerhalb einer Stunde. Bei keiner Untersuchung während der Studie wurden Hornhautödeme oder eine Verstärkung eines Epithelschadens beobachtet.

Da ein geringes Ausmaß passiver Diffusion von Iodid bei der Behandlung ohne Strom auftritt, zeigten sich sowohl in der mit Iontophorese behandelten, wie auch in der Kontrollgruppe, eine Verminderung der subjektiven Symptome, der Tropffrequenz von Tränensatzmitteln und eine Verbesserung der Parameter des Tränenfilms und der Augenoberfläche. Ein stärkerer positiver Einfluss von Iodid wurde allerdings nach der Iodidiontophorese im Vergleich zu der Gruppe beobachtet, die ohne Strom mit Iodid behandelt wurde. Hier wurden eine signifikante Verbesserung der Tränenfilmaufreißzeit (BUT) und der Fluorescein- und Bengalrosa-Färbung sowie ein längeres Anhalten der Verbesserung beobachtet.

Bei der Iontophorese dringt Iodid in tiefere Schichten des Auges ein, es kann die Menge des Iodids in den Geweben des vorderen Augenabschnitts erhöht werden und dies dürfte sich in einem Depoteffekt äußern, der die anhaltende Verbesserung der Symptome des trockenen Auges über einen Zeitraum von über drei Monaten ermöglicht. Die längere Dauer der Wirksamkeit der Iontophorese bei unseren Patienten könnte ein Zeichen dafür sein, dass Iodid an Gewebekomponenten wie z. B. Kollagen gebunden wird [25].

Diese Untersuchungen tragen zur Erklärung bei, warum Patienten, die sich in Bad Hall (Oberösterreich) einer Kurbehandlung unterzogen, die auch eine Iontophoresetherapie umfasste, eine Verbesserung ihrer subjektiven Symptome des trockenen Auges und eine Verringerung der Tropffrequenz mit Tränensatzmitteln beobachteten [105, 106].

Die Iodid-Behandlung dürfte auch das antioxidative Potenzial in der Tränenflüssigkeit und in den Augengeweben steigern. Dies wurde durch Messungen des antioxidativen Status in menschlichen Tränen bestätigt. Ein Anstieg des antioxidativen Potenzials in der Tränenflüssigkeit wurde bei Patienten beobachtet, die drei Wochen lang mit einer Iodid-Iontophorese behandelt wurden [88]. Die erhöhte antioxidative Kapazität war sogar noch sechs Monate nach der Therapie festzustellen [107].

Diese Ergebnisse zeigen, dass Iodid einen positiven Einfluss bei verschiedenen Augenerkrankungen ausübt. Weitere Untersuchungen, die die biologischen Eigenschaften und Wirkungen des Iodids nachweisen sollen, sind aber noch notwendig. So sollten die physiologische Rolle des Jod-Iodid-Systems in verschiedenen Geweben außerhalb der Schilddrüse (Augenmedien, Tränendrüse, Speicheldrüse), die Bedeutung des NaI-Symporters, sowie immunologische Aspekte, z. B. die Stimulierung zellulärer Immunreaktionen durch Jod näher untersucht und auf deren Relevanz für therapeutische Anwendungsmöglichkeiten geprüft werden.

Für den Kurort könnte auch die Wirkung von Begleit-Ionen in der Jodsole (Mg, Br) sowie die Interaktion zwischen den Inhaltsstoffen von Interesse sein.

Literatur

- Eichler I, Winkler R (1994) Zur Wirkung und Wirksamkeit von Jodsolewässern im Kurbad. *Wien Klin Wochenschr* 106: 265–271
- Winkler R, Klieber M, Rieger G (1998) Wichtige Ergebnisse aus rund 45 Jahren balneomedizinischer Forschung in Bad Hall. *Wien Med Wochenschr [Suppl]* 110: 3–11
- Winkler R (1972) Jodverteilung in der bilateral nephrektomierten Ratte unter drei verschiedenen experimentellen Bedingungen. *Österr Ärztezt 27*: 527–530
- Becherer A, Buchberger W, Klieber M (1990) Jodresorption durch die in Bad Hall üblichen Kuranwendungen mit dem örtlichen Kurmittel – Quantifizierung durch die Harnjodidausscheidung. *Balneol Bioklim Mitt* 43: 1–9
- Klieber M (1999) Die Rolle des Jodes in der Inneren Medizin und Balneologie heute. Eine Übersicht der Ergebnisse aktueller Studien. *Vitaminspur* 14: 131–137
- Haydl H, Waldhäusl W (1975) Der Einfluß von Jod auf die TRH-induzierte Ausschüttung von TSH, Trijodthyronin und Thyroxin euthyreoter Personen. *Wien Klin Wochenschr* 87: 747–751
- Amelung W, Hildebrandt G (1985) Balneologie und medizinische Klimatologie. Band 2. Balneologie. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 421–428
- Klieber M (1989) Grundlagen und Definition der Jodwässer. In: Teubl H, Hillebrand O (Hrsg). *Handbuch für den Kurarzt*. ÖAK Verlag, S. 49–63
- Klieber M, Liptak V, Mayer L (1977) Der Einfluss einer aktivierenden Kurbehandlung mit Jodsole auf den Venentonus. *Z F Phys Med* 3: 93–100
- Moser M, Klieber M, Winkler R (1985) Vergleichende Studie über den Einfluß von Diät, Bewegungs- und Jodbalneotherapie auf blut rheologische Parameter bei Diabetikern im Rahmen eines 4-wöchigen Kuraufenthalts in Bad Hall. *Wiener Klin Wochenschr* 97: 327–331
- Scheidleder B, Feyertag J, Ekmekecioglu C, Loos W, Winkler R, Marktl W (1997) Einfluß diätetischer und balneotherapeutischer Maßnahmen auf den Lipidstatus und die Lipidperoxidation bei Kurpatienten. *Ernährungs-Umschau* 44: 409–412
- Moser M, Winkler R, Huber E, Maier K (1994) Änderungen von Selenstatus, antioxidativen Enzymaktivitäten und Lipidperoxidationsspiegel nach Trinkkuren in Bad Hall. *Wien Klin Wochenschr* 106: 54–59
- Loos W, Griebenow S, Winkler R (2003) Veränderungen pro-/antioxidativer Parameter nach kombinierten Bad Haller Kurbehandlungen. *Phys Med Rehab Kuror* 13: 21–27
- Moser M, Buchberger W, Mayer H, Winkler R (1991) Einfluss einer Jodtrinkkur auf den antioxidativen Status von Diabetikern. *Wien Klin Wochenschr* 103: 183–186
- Winkler R (1996) Balneotherapeutische Maßnahmen gegen die Folgen von Sauerstoffstress. *Vitaminspur* 11: 19–29
- Winkler R, Griebenow S, Wonisch W (2000) Effect of iodide on total antioxidant status of human serum. *Cell Biochem Funct* 18: 143–146
- Winkler R, Griebenow S (2002) In vitro effect of NaI/NaCl at micromolar range on enzymatically determined peroxides in human serum. *First International Meeting of the HNE-Club*, 13–15 July 2002, Salzburg
- Winkler R, Moser M (1992) Jodid: Ein potentielles Antioxidans und Sauerstoffradikalfänger und seine Rolle bei Peroxidase-Reaktionen. *Vitaminspur* 7: 124–134
- Tatzber F, Griebenow S, Wonisch W, Winkler R (2003) Dual method for the determination of peroxidase activity and total peroxidase-iodide leads to a significant increase of peroxidase activity in human sera. *Anal Biochem* 316: 147–153
- Hellauer H (1961) Physiologische Grundlagen einer gezielten Elektro-Aerosol-Behandlung. *Arch physikal Therap* 13: 181–182
- Skrobe (Deutinger) H, Malissa H (1955) Wachstumshemmung pathogener Keime der oberen Luftwege durch Jod. *Wien Med Wochenschr* 105: 243–245
- Eder A, Klieber M (1978) Therapie der chronischen Bronchitis durch Jodsole-Inhalationen im Rahmen eines Kuraufenthaltes. *Atemwegs Lungenkrankh* 4: 431
- Schaumberger E, Klieber M, Maurer N, Resch E, Sertl K (1980) Objektivierung der Wirkung von Jodsole-Apparateinhalationen bei obstruktiven Lungenerkrankungen. *Z Bäder Klimaheilkd* 27: 127
- Hellauer H, Winkler R (1973) Jodidwirksamkeit auf den Wassergehalt des Lig. Nuchae des Rindes als Folge anionischer Abschirmung positiver Ladungsstellen am Strukturprotein. *Experientia* 28: 147–150
- Winkler R (1978) Über die hydromechanische Koppelung der Einflussnahme des Jodids auf kollagenes und elastisches Bindegewebe. *Z Physikal Med* 3: 86–89
- Winkler R, Moser M, Buchberger W (1989) Die Wirksamkeit von Jodid als Sauerstoff-Radikalfänger. *Wiss Z Humboldt Univ Berl R Med* 38: 76–79
- Schmut O, Rieger G, Faulborn J, Winkler R, Horwath J (1998) Iodid schützt Tränen vor der Zerstörung durch Ozon und UV-Licht. *Spektrum Augenheilkd* 12: 190–192
- Schmut O, Horwath-Winter J, Rieger G (2004) Iodide protection from UVB irradiation induced degradation of hyaluronate and against UVB-damage of human conjunctival fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 279–283
- Pillat A (1955) Experimentelle Grundlagen für eine Jodtherapie des Auges. *Wien Klin Wochenschr* 67: 590–594
- Hellauer H (1972) Effect of iodine in an ERG-study on the isolated frog retina. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 161: 63–66
- Hellauer H, Winkler R (1975) ERG of the isolated guinea pig retina as influenced by anions. *Pflügers Archiv, Eur J Physiol [Suppl]* 359: R110
- Schmut O, Winkler R, Rieger G, Spitzenberger H, Trummer G (2002) Der Einfluss von Iodid auf die Proliferation humaner Bindehautfibroblasten. *Spektrum Augenheilkd* 16: 159–160
- Rieger G (1975) Änderung der Sehschärfe bei Patienten mit Sklerose der Retinalgefäße und degenerativen Veränderungen der Macula lutea während des Kuraufenthaltes in Bad Hall. *Bericht über die 73. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalm Gesellschaft in Heidelberg 1973*. J. F. Bergmann, München
- Rieger G (1988) Der Einfluss von kombinierten Jodkurbehandlungen in Bad Hall auf die Farbwahrnehmung von Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 193: 416–419
- Rieger G (1992) Veränderungen der Kontrastempfindlichkeit nach kombinierten Jodkurbehandlungen in Bad Hall bei Patienten mit altersbedingter Makulopathie. *Ophthalmologica* 205: 100–104
- Buchberger W, Winkler R, Moser M, Rieger G (1991) Influence of iodide on cataractogenesis in Emory mice. *Ophthalmic Res* 23: 303–308
- Muranov K, Poliansky N, Winkler R, Rieger G, Schmut O, Horwath-Winter J (2004) Protection by iodide of lens from selenite-induced cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 146–151
- Rieger G (1979) Änderung der Sehschärfe bei Patienten mit höhergradiger Myopie während ihres Kuraufenthaltes in Bad Hall Oberösterreich. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 175: 103–106
- Brewitt H, Sistane F (2001) Dry eye disease: The scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 45: 99–202
- Moss SE, Klein R, Klein BE (2000) Prevalence of and risk factors for dry eye. *Arch Ophthalmol* 118: 1264–1268
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S (1997) Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 124: 723–728
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RL, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC (1998) The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 17: 584–589
- Murube J, Nemeth J, Hoh H, Kaynak-Hekimhan P, Horwath-Winter J, Agarwal A, Baudouin C, Benitez del Castillo JM, Cervenka S, Chen Zhuo L, Ducasse A, Duran J, Holly F, Javate R, Nepp J, Paulsen F, Rahimi A, Raus P, Shalaby O, Sieg P, Soriano H, Spinelli D, Ugurbas SH, Van Setten G (2005) The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 15: 660–667
- Murube del Castillo J (1991) Das Trockene Auge in Klinik und Praxis. *Marquardt R, Lemp MA, Berlin Heidelberg New York*. S. 3–21
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR (2001) Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 286: 2114–2119
- Ousler GW, Wicox KA, Gupta G, Abelson MB (2004) An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: loratadine

- and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93: 460–464
47. Tsubota K, Nakamori K (1993) Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 328: 584
 48. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Esbah R, Finnemore VM, Whalen AC (1996) Effect of periorcular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 15: 129–134
 49. Barabino S, Shen L, Chen L, Rashid S, Rolando M, Reza Dana M (2005) The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2766–2771
 50. Gupta SK, Gupta V, Joshi S, Tandon R (2002) Subclinically dry eyes in urban Delhi: an impact of air pollution? *Ophthalmologica* 216: 368–371
 51. Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R (1999) Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 213: 103–109
 52. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, Gobbels MJ (1995) Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233: 694–698
 53. Horwath J, Schmut O (2000) The influence of environmental factors on the development of dry eye. *Contactologica* 22: 21–29
 54. Downes JE, Swann PG, Holmes RS (1993) Ultraviolet light-induced pathology in the eye: associated changes in ocular aldehyde dehydrogenase and alcohol dehydrogenase activities. *Cornea* 12: 241–248
 55. Estil S, Olsen WM, Huitfeldt HS, Haaskjold E (1997) UVB-induced formation of (6–4) photoproducts in the rat corneal epithelium. *Acta Ophthalmol Scand* 75: 120–123
 56. Gallar J, Garcia de la Rubia P, Gonzalez GG, Belmonte C (1995) Irritation of the anterior segment of the eye by ultraviolet radiation: influence of nerve blockade and calcium antagonists. *Curr Eye Res* 14: 827–835
 57. Kennedy M, Kim KH, Harten B, Brown J, Planck S, Meshul C, Edelhauser H, Rosenbaum JT, Armstrong CA, Ansel JC (1997) Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2483–2491
 58. Pitts DG, Cullen AP, Hacker PD (1977) Ocular effects of ultraviolet radiation from 295–365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 932–939
 59. Pitts DG, Bergmanson JPG, Chu LWF (1987) Ultrastructural analysis of corneal exposure to UV radiation. *Acta Ophthalmol* 65: 263–273
 60. Frescura M, Berry M, Corfield A, Carrington S, Easty DL (1994) Evidence of hyaluronan in human tears and secretions of conjunctival cultures. *Biochem Soc Trans* 22: 228
 61. Yoshida K, Nitatori T, Uchiyama Y (1996) Localization of glycosaminoglycans and CD44 in the human lacrimal gland. *Arch Histol Cytol* 59: 505–513
 62. McDevitt CA, Beck GJ, Ciunga MJ, O'Brien J (1989) Cigarette smoke degrades hyaluronic acid. *Lung* 167: 237–245
 63. Schmut O, Nassiri Ansari A, Faulborn J (1994) Degradation of hyaluronate by the concerted action of ozone and sunlight. *Ophthalmic Res* 26: 340–343
 64. Schmut O, Gruber W, El-Shabrawi Y, Faulborn J (1994) Destruction of human tear proteins by ozone. *Free Radical Biology & Medicine* 17: 164–169
 65. Schmut O, Faulborn J (1996) Zerstörung menschlicher Tränenproteine durch Autoabgabe und Zigarettenrauch. *Spektrum Augenheilkd* 10: 176–178
 66. Mustafa MG (1990) Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Rad Biol Med* 9: 245–265
 67. Vandervliet A, O'Neill CA, Eiserich JP, Cross CE (1995) Oxidative damage to extracellular fluids by ozone and possible protective effects of thiols. *Arch Biochem Biophys* 321: 43–50
 68. Debbasch C, Pisella PJ, Rat P, Warnet JM, Baudouin C (2000) Evaluation of free radical production by conjunctival impression cytology of patients treated with long-term antiglaucoma drugs or of contact lens wearers. *J Fr Ophtalmol* 23: 239–244
 69. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G (1982) Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *Invest Dermatol* 78: 206–209
 70. McCord JM, Day ED (1978) Superoxide-dependent production of hydroxyl radicals catalysed by iron-EDTA complex. *FEBS Lett* 86: 139
 71. Conner EM, Grisham MB (1996) Inflammation, free radicals and antioxidants. *Nutrition* 12: 274–277
 72. Podskochy A, Gan L, Fagerholm P (2000) Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 19: 99–103
 73. Podskochy A, Fagerholm P (2002) The expression of fas ligand protein in ultraviolet-exposed rabbit corneas. *Cornea* 21: 91–94
 74. Shimmura S, Tadano K, Tsubota K (2004) UV dose-dependent caspase activation in a corneal epithelial cell line. *Curr Eye Res* 28: 85–92
 75. Brignole F, De Saint-Jean M, Goldschild M, Becquet F, Goguel A, Baudouin C (1998) Expression of Fas-Fas ligand antigens and apoptotic marker APO2.7 by the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory ocular surface disorders. *Exp Eye Res* 67: 687–697
 76. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC (2003) Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 124–129
 77. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME (1998) The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 17: 654–663
 78. Crouch RK, Goletz P, Snyder A, Coles WH (1991) Antioxidant enzymes in human tears. *J Ocul Pharmacol* 7: 253–258
 79. Gogia R, Richer SP, Rose RC (1998) Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants. *Curr Eye Res* 17: 257–263
 80. Buchberger W, Rieger G (1989) Zum Peroxidase-(POD)-Gehalt der menschlichen Tränenflüssigkeit. *Fortschr Ophthalmol* 86: 164–166
 81. Fujihara T, Nagano T, Endo K, Nakamoto M, Nakata K (2000) Lactoferrin protects against UV-B irradiation-induced corneal epithelial damage in rats. *Cornea* 19: 207–211
 82. Shimmura S, Suematsu M, Shimoyama M, Tsubota K, Ocuchi Y, Ishimura Y (1996) Subthreshold UV radiation-induced peroxide formation in cultured corneal epithelial cells: the protective effects of lactoferrin. *Exp Eye Res* 63: 519–526
 83. Van Haeringen NJ (1981) Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 26: 84–96
 84. Choy CKM, Forster Benzie IF, Cho P (2000) Ascorbic acid concentration and total antioxidant activity of human tear fluid measured using the FRASC assay. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3293–3298
 85. Debbasch C, Bruneau De La Salle S, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C (2002) Cytoprotective effects of hyaluronic acid and carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3409–3415
 86. Rieger G (2001) Anti-oxidative capacity of various artificial tear preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 222–226
 87. Winkler R, Moser M, Buchberger W (1989) Einfluß oraler balneo-therapeutisch dosierter Jodsolezufuhr auf Harn- und Blutplasma-Jodid sowie auf Glutathionspiegel und Aktivitäten korrespondierender Leberenzyme von Ratten. *Z Phys Med Baln Klim* 18: 129–136
 88. Rieger G, Griebenow S, Winkler R, Stoiser F (2000) Der antioxidative Status der Tränenflüssigkeit vor und nach kombinierten Kurbehandlungen in Bad Hall. *Spektrum Augenheilkd* 14: 319–324
 89. Schachner A, Rieger G, Horwath-Winter J, Schmut O (2005) Eine neue Möglichkeit der Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca durch Besprühung mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion. *Spektrum Augenheilkd* 19: 276–279
 90. Hughes L, Maurice DM (1984) A fresh look at iontophoresis. *Arch Ophthalmol* 102: 1825–1829
 91. Hobden JA, Reidy JJ, O'Callaghan RJ, Insler MS, Hill JM (1990) Ciprofloxacin iontophoresis for aminoglycoside-resistant pseudomonas keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1940–1944
 92. Grossman R, Lee DA (1989) Transscleral and transcorneal iontophoresis of ketoconazole in the rabbit eye. *Ophthalmology* 96: 724–729
 93. Grossman RE, Chu DF, Lee DA (1990) Regional ocular gentamicin levels after transcorneal and transscleral iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 909–916
 94. Hill JM, Park NH, Gangorosa LP, Hull DS, Tuggle CL, Bowman K, Green K (1978) Iontophoresis of vidarabine monophosphate into rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 473–476
 95. Behar-Cohen FF, Parel JM, Pouliquen Y, Thillaye-Goldenberg B, Goureau O, Heydolph S, Courtois Y, De Kozak Y (1997) Iontophoresis of dexamethasone in the treatment of endotoxin-induced uveitis in rats. *Exp Eye Res* 65: 533–545

- and cetirizine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93: 460-464
47. Tsubota K, Nakamori K (1993) Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 328: 584
 48. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Esbah R, Finnemore VM, Whalen AC (1996) Effect of periorcular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 15: 129-134
 49. Barabino S, Shen L, Chen L, Rashid S, Rolando M, Reza Dana M (2005) The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2766-2771
 50. Gupta SK, Gupta V, Joshi S, Tandon R (2002) Subclinically dry eyes in urban Delhi: an impact of air pollution? *Ophthalmologica* 216: 368-371
 51. Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R (1999) Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 213: 103-109
 52. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, Gobbels MJ (1995) Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 33: 694-698
 53. Horwath J, Schmut O (2000) The influence of environmental factors on the development of dry eye. *Contactologia* 22: 21-29
 54. Downes JE, Swann PG, Holmes RS (1993) Ultraviolet light-induced pathology in the eye: associated changes in ocular aldehyde dehydrogenase and alcohol dehydrogenase activities. *Cornea* 12: 241-248
 55. Estil S, Olsen WM, Huitfeldt HS, Haaskjold E (1997) UVB-induced formation of (6-4) photoproducts in the rat corneal epithelium. *Acta Ophthalmol Scand* 75: 120-123
 56. Gallar J, Garia de la Rubia P, Gonzalez GG, Belmonte C (1995) Irritation of the anterior segment of the eye by ultraviolet radiation: influence of nerve blockade and calcium antagonists. *Curr Eye Res* 14: 827-835
 57. Kennedy M, Kim KH, Harten B, Brown J, Planck S, Meshul C, Edelhauser H, Rosenbaum JT, Armstrong CA, Ansel JC (1997) Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2483-2491
 58. Pitts DG, Cullen AP, Haeker PD (1977) Ocular effects of ultraviolet radiation from 295-365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 932-939
 59. Pitts DG, Bergmanson JPG, Chu LWF (1987) Ultrastructural analysis of corneal exposure to UV radiation. *Acta Ophthalmol* 65: 263-273
 60. Frescura M, Berry M, Corfield A, Carrington S, Easty DL (1994) Evidence of hyaluronan in human tears and secretions of conjunctival cultures. *Biochem Soc Trans* 22: 228
 61. Yoshida K, Nitatori T, Uchiyama Y (1996) Localization of glycosaminoglycans and CD44 in the human lacrimal gland. *Arch Histol Cytol* 59: 505-513
 62. McDevitt CA, Beck GJ, Ciunga MJ, O'Brien J (1989) Cigarette smoke degrades hyaluronic acid. *Lung* 167: 237-245
 63. Schmut O, Nassiri Ansari A, Faulborn J (1994) Degradation of hyaluronate by the concerted action of ozone and sunlight. *Ophthalmic Res* 26: 340-343
 64. Schmut O, Gruber W, El-Shabrawi Y, Faulborn J (1994) Destruction of human tear proteins by ozone. *Free Radical Biology & Medicine* 17: 164-169
 65. Schmut O, Faulborn J (1996) Zerstörung menschlicher Tränenproteine durch Autoabgabe und Zigarettenrauch. *Spektrum Augenheilkd* 10: 176-178
 66. Mustafa MG (1990) Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Rad Biol Med* 9: 245-265
 67. Vandervliet A, Oneill CA, Eiserich JP, Cross CE (1995) Oxidative damage to extracellular fluids by ozone and possible protective effects of thiols. *Arch Biochem Biophys* 321: 43-50
 68. Debbasch C, Pisella PJ, Rat P, Warnet JM, Baudouin C (2000) Evaluation of free radical production by conjunctival impression cytology of patients treated with long-term antiglaucoma drugs or of contact lens wearers. *J Fr Ophthalmol* 23: 239-244
 69. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G (1982) Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *Invest Dermatol* 78: 206-209
 70. McCord JM, Day ED (1978) Superoxide-dependent production of hydroxyl radicals catalysed by iron-EDTA complex. *FEBS Lett* 86: 139
 71. Conner EM, Grisham MB (1996) Inflammation, free radicals and antioxidants. *Nutrition* 12: 274-277
 72. Podskochy A, Gan L, Fagerholm P (2000) Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 19: 99-103
 73. Podskochy A, Fagerholm P (2002) The expression of fas ligand protein in ultraviolet-exposed rabbit corneas. *Cornea* 21: 91-94
 74. Shimmura S, Tadano K, Tsubota K (2004) UV dose-dependent caspase activation in a corneal epithelial cell line. *Curr Eye Res* 28: 85-92
 75. Brignole F, De Saint-Jean M, Goldschild M, Becquet F, Goguel A, Baudouin C (1998) Expression of Fas-Fas ligand antigens and apoptotic marker APO2.7 by the human conjunctival epithelium. Positive correlation with class II HLA DR expression in inflammatory ocular surface disorders. *Exp Eye Res* 67: 687-697
 76. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC (2003) Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 124-129
 77. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME (1998) The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 17: 654-663
 78. Crouch RK, Goletz P, Snyder A, Coles WH (1991) Antioxidant enzymes in human tears. *J Ocul Pharmacol* 7: 253-258
 79. Gogia R, Richer SP, Rose RC (1998) Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants. *Curr Eye Res* 17: 257-263
 80. Buchberger W, Rieger G (1989) Zum Peroxidase-(POD)-Gehalt der menschlichen Tränenflüssigkeit. *Fortschr Ophthalmol* 86: 164-166
 81. Fujihara T, Nakano T, Endo K, Nakamura M, Nakata K (2000) Lactoferrin protects against UV-B irradiation-induced corneal epithelial damage in rats. *Cornea* 19: 207-211
 82. Shimmura S, Suematsu M, Shimoyama M, Tsubota K, Ocuchi Y, Ishimura Y (1996) Subthreshold UV radiation-induced peroxide formation in cultured corneal epithelial cells: the protective effects of lactoferrin. *Exp Eye Res* 63: 519-526
 83. Van Haeringen NJ (1981) Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 26: 84-96
 84. Choy CKM, Forster Benzie IF, Cho P (2000) Ascorbic acid concentration and total antioxidant activity of human tear fluid measured using the FRASC assay. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3293-3298
 85. Debbasch C, Bruneau De La Salle S, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C (2002) Cytoprotective effects of hyaluronic acid and carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3409-3415
 86. Rieger G (2001) Anti-oxidative capacity of various artificial tear preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 222-226
 87. Winkler R, Moser M, Buchberger W (1989) Einfluß oraler balneotherapeutisch dosierter Jodsolezufuhr auf Harn- und Blutplasma-Jodid sowie auf Glutathionspiegel und Aktivitäten korrespondierender Leberenzyme von Ratten. *Z Phys Med Baln Klim* 18: 129-136
 88. Rieger G, Griebenow S, Winkler R, Stoiser E (2000) Der antioxidative Status der Tränenflüssigkeit vor und nach kombinierten Kurbehandlungen in Bad Hall. *Spektrum Augenheilkd* 14: 319-324
 89. Schachner A, Rieger G, Horwath-Winter J, Schmut O (2005) Eine neue Möglichkeit der Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca durch Besprühung mit einer Öl-in-Wasser-Emulsion. *Spektrum Augenheilkd* 19: 276-279
 90. Hughes L, Maurice DM (1984) A fresh look at iontophoresis. *Arch Ophthalmol* 102: 1825-1829
 91. Hobden JA, Reidy JJ, O'Callaghan RJ, Insler MS, Hill JM (1990) Ciprofloxacin iontophoresis for aminoglycoside-resistant pseudomonas keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1940-1944
 92. Grossman R, Lee DA (1989) Transscleral and transcorneal iontophoresis of ketoconazole in the rabbit eye. *Ophthalmology* 96: 724-729
 93. Grossman RE, Chu DF, Lee DA (1990) Regional ocular gentamicin levels after transcorneal and transscleral iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 909-916
 94. Hill JM, Park NH, Gangorosa LP, Hull DS, Tuggle CL, Bowman K, Green K (1978) Iontophoresis of vidarabine monophosphate into rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 473-476
 95. Behar-Cohen FF, Parel JM, Pouliquen Y, Thillaye-Goldenberg B, Goureau O, Heydolph S, Courtois Y, De Kozak Y (1997) Iontophoresis of dexamethasone in the treatment of endotoxin-induced uveitis in rats. *Exp Eye Res* 65: 533-545

96. Voigt M, Kralinger M, Kieselbach G, Chapon P, Anagnoste S, Hayden B, Parel JM (2002) Ocular aspirin distribution: a comparison of intravenous, topical, and coulomb-controlled iontophoresis administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3299–3306
97. Rieger G, Winkler R, Buchberger W, Moser M (1995) Iodine distribution in a porcine eye model following iontophoresis. *Ophthalmologica* 209: 84–87
98. Hagmüller K, Trichtel F (1960) Autoradiographische Studien zur Jodanreicherung im Auge durch Iontophorese. *Ophthalmologica* 140: 44–54
99. Pommer H (1955) The enrichment of the eye with iodine by iontophoresis. *Wien Klin Wochenschr* 67: 596–599
100. Pommer H, Trichtel F (1956) Comparative studies on radioiodine distribution in the eye after iontophoretic and intravenous administration. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 158: 81–86
101. Frucht-Pery J, Solomon A, Doron R, Ever-Hadani P, Manor O, Shapiro M (1996) Efficacy of iontophoresis in the rat cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: 765–769
102. Behar-Cohen FF, ElAouni A, Gautier S, David G, Davis J, Chapon P, Parel JM (2002) Transscleral Coulomb-controlled iontophoresis of methylprednisolone into the rabbit eye: influence of duration of treatment, current intensity and drug concentration on ocular tissue and fluid levels. *Exp Eye Res* 74: 51–59
103. Farboud B, Nuccitelli R, Schwab IR, Isseroff RR (2000) DC electric fields induce rapid directional migration in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 70: 667–673
104. Horwath-Winter J, Schmut O, Haller-Schober EM, Gruber A, Rieger G (2005) Iodide iontophoresis as a treatment for dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 89: 40–44
105. Rieger G, Winkler R, Stoiser E, Landerl J (1997) Zur subjektiven Befindlichkeit von Patienten mit Beschwerden des „trockenen Auges“ vor und nach Absolvierung von Jodkurbehandlungen in Bad Hall. *Spektrum Augenheilkd* 11: 66–71
106. Rieger G, Winkler R, Stoiser E (1997) Zur Wirkungsdauer balneotherapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit Beschwerden des „trockenen Auges“, *Spektrum Augenheilkd* 11: 255–257
107. Griebenow S, Rieger G, Horwath-Winter J, Schmut O (2006) Nachhaltigkeit der Erhöhung des wasserlöslichen antioxidativen Schutzmechanismus (ACW) in der nicht stimuliert gewonnenen Tränenflüssigkeit nach Iodid-Iontophoresebehandlungen in Bad Hall. *Spektrum Augenheilkd* 20: 6–8

Korrespondenz: Univ. Prof. Dr. Otto Schmut, Medizinische Universität Graz, Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Österreich. E-Mail: otto.schmut@meduni-graz.at.