

Aus der Klinik für Augenheilkunde am
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

**Behandlung der Meibomdrüsen-Dysfunktion
durch klassische Lidhygiene-Maßnahmen mit
und ohne zusätzliche Lipidsubstitution zur
Stabilisierung des Tränenfilms**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

vorgelegt von: **Isabel Weinstein**
geb. am 31.08.1984 in Hildesheim

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Glossar	5
2	Zusammenfassung	6
2.1	Abstrakt auf Deutsch	6
2.2	Abstract auf Englisch	8
3	Einleitung	10
3.1	Meibomdrüsendifunktion	11
3.2	Ursachen des Trockenen Auges	12
3.2.1	Allgemeinerkrankungen	13
3.2.2	Bildschirmarbeit	14
3.2.3	Medikamente	15
3.2.4	Kontaktlinsen	16
3.2.5	Ophthalmologische Erkrankungen	17
3.2.6	Refraktive Chirurgie und Augenoperationen	17
3.3	Symptome des trockenen Auges	18
3.4	Tränenfilm	19
3.5	Aufbau der Meibomdrüsen	22
3.6	Wichtige Untersuchungen zum Trockenen Auge und der Meibomdrüsendifunktion	23
3.6.1	Evaluierung subjektiver Beschwerden anhand von Fragebögen	23
3.6.2	Messung der Osmolarität des Tränenfilms mittels TearLab®	24
3.6.3	Messungen mithilfe des Oculus Keratograph 5M.....	24
3.6.4	Beurteilung Meibomdrüsen mittels Korb-MGE	26
3.6.5	Messung des Entzündungsmarkers MMP-9 mittels InflammADry-Schnelltest	26
3.7	Lidrandhygiene mit BlephaCura®	27
3.8	Tears Again® Sensitive	28
3.9	Fragestellung	29

4	Patienten und Methodik	30
4.1	Methodik und Studiendesign.....	30
4.2	Patientengut.....	31
4.3	Statistische Auswertung.....	35
5	Ergebnisse	36
5.1	OSDI (Ocular Surface Disease Index) Score	36
5.2	Messung der Osmolarität.....	39
5.3	Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT)	40
5.4	Beurteilung der Lipidschicht	44
5.5	Meibographie	48
5.6	Inspektion der Lidränder.....	57
5.7	Beurteilung der Meibomdrüsen.....	61
5.8	Messung des Entzündungsmarkers MMP-9.....	64
6	Diskussion.....	65
7	Schlussfolgerungen	73
8	Literaturverzeichnis.....	75
9	Abbildungsverzeichnis.....	83
10	Tabellenverzeichnis	85
11	Patientenfragebogen & Erhebungsbogen.....	86
12	Danksagungen	94
13	Lebenslauf	95

1 Glossar

Abb.	Abbildung
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
DEWS	Dry Eye Workshop
etc.	et cetera
g	Gramm
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
MGE	Meibomian Gland Evaluator
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
mOsms/L	Osmolarität
NIBUT	Noninvasive Tear Break-up Time
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PRK	Photorefraktive Keratektomie
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SMILE	Small-Incision-Lentikel-Extraktion
TF	Tränenfilm
TOFS	Tear Film and Ocular Surface
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
Tab.	Tabelle
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

2 Zusammenfassung

2.1 Abstrakt auf Deutsch

Einführung: Das Ziel dieser Studie war es, den Behandlungserfolg von Lidhygienemaßnahmen mit BlephaCura® zu dokumentieren und mithilfe neuer Diagnosemöglichkeiten festzustellen, ob eine zusätzliche Lipidsubstitution einen messbaren Nutzen für den Tränenfilm bei der Behandlung der Meibomdrüsendysfunktion bietet.

Methoden: Zwischen Mai 2017 und Mai 2018 wurde eine monozentrische, kontrollierte, teilweise einfach verblindete Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 82 Patienten eingeschlossen, welche in 2 Gruppen randomisiert wurden. Patienten der Gruppe A wurden ausschließlich mit Lidhygienemaßnahmen therapiert, während Patienten der Gruppe B zusätzlich das liposomale Augenspray Tears Again® Sensitive 3- bis 4-mal täglich zur Stabilisierung des Tränenfilms applizierten. Es wurden das subjektive Empfinden mittels Ocular Surface Disease Index (OSDI) Fragebogen, die Messung der Osmolarität des Tränenfilms mittels Tear Lab®, die Messung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit, die Beurteilung der Lipidschicht, die Meibographie und die Inspektion der Lidränder mit Hilfe des Keratograph 5M, die Beurteilung der Meibomdrüsen mittels Korb Meibomian Gland Evaluator (MGE) sowie die Messung des Entzündungsmarkers MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase-9) mit Inflamm Dry Schnelltests zu Beginn der Studie sowie nach 12 Wochen erhoben.

Ergebnisse: Vor Behandlungsbeginn zeigten die Gruppen A und B keine Unterschiede in Bezug auf alle Messparameter. Hinsichtlich des Behandlungseffekts zeigte sich sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B ein Absinken des OSDI-Scores ($p < 0,001$). Bei der Messung der Osmolarität konnte weder eine Veränderung über die Zeit ($p = 0,69$) noch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,43$) festgestellt werden. Die durchschnittliche Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) betrug 8,6 Sekunden vor

Behandlungsbeginn und veränderte sich in beiden Gruppen nach 12 Wochen nicht signifikant ($p=0,58$). Im Hinblick auf die Lipidschichtdicke kam es in beiden Gruppen zu einem Zuwachs von 3,5 auf 4,2 Punkte mit einer Verbesserung in gleicher Weise ($p<0,001$) ohne Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p=0,88$). Der Verlustgrad der Meibomdrüsen des Ober- und Unterlids zeigte in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung nach 12 Wochen ($p<0,001$) mit parallelem zeitlichem Verlauf der beiden Gruppen. Auch im Hinblick auf das Schädigungsbild der Lidkanten erfuhren beide Gruppen im zeitlichen Verlauf eine Besserung ($p<0,001$) ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Veränderung der Qualität des Meibomdrüsensekrets zeigte in beiden Gruppen eine Verbesserung mit ähnlichem Verlauf. Der Entzündungsparameter MMP-9 wurde bei 59 Probanden vor Behandlungsbeginn (72%) positiv getestet, wobei bei 42,3% nach 12 Wochen eine Verbesserung eintrat. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,83$).

Schlussfolgerungen: Unsere Studie bestätigt den messbaren Behandlungserfolg von Lidhygienemaßnahmen mit BlephaCura®. Ein zusätzlicher Nutzen einer ergänzenden Lipidsubstitution konnte zum Zeitpunkt der Messung nach 12 Wochen Behandlung in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um frühere Messintervalle zu untersuchen, die auf eine größere Wirksamkeit der zusätzlichen Behandlung hindeuten könnten.

2.2 Abstract auf Englisch

Purpose: The purpose of this study was to document the treatment success of eyelid hygiene measures with BlephaCura® using new diagnostic tools and to determine whether additional lipid substitution provides measurable tear film benefit in the treatment of meibomian gland dysfunction.

Methods: A monocentric, controlled, partially single-blinded study was conducted between May 2017 and May 2018. A total of 82 patients were included and randomized into 2 groups. Patients in group A were treated with eyelid hygiene measures only, while patients in group B additionally applied the liposomal ophthalmic spray Tears Again® Sensitive 3 to 4 times a day to stabilize the tear film. Subjective perception using the Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, measurement of tear film osmolarity using Tear Lab®, measurement of non-invasive tear film break-up time, assessment of the lipid layer, meibography as well as inspection of the lid margins using Keratograph 5M, assessment of the meibomian glands using Korb-MGE and measurement of the inflammatory marker MMP-9 using Inflamm Dry rapid tests were collected at baseline and after 12 weeks.

Results: Before the start of treatment, groups A and B showed no differences with respect to all measurement parameters. Regarding the treatment effect, both group A and B showed a significant decrease in the OSDI score ($p < 0.001$). There was no significant change in osmolarity over time ($p = 0.69$) or between the two groups ($p = 0.43$). The mean tear film breakup time (NIBUT) was 8.6 seconds at baseline and did not change significantly in either group after 12 weeks ($p = 0.58$). In terms of lipid layer thickness, there was an increase from 3.5 to 4.2 points in both groups with an improvement in the same manner ($p < 0.001$) with no difference between the two treatment groups ($p = 0.88$). The area of loss of the meibomian glands of the upper and lower eyelid showed significant improvement in both groups after 12 weeks ($p < 0.001$) with a corresponding time course between the two groups. Both groups showed a significant reduction in damage pattern of the eyelid margins over time ($p < 0.001$) without variation between the two treatment groups. The change in

the quality of the meibomian gland secretion showed significant improvement in both groups with a similar pattern of improvement. The inflammatory parameter MMP-9 tested positive in 72% (n=59) of subjects before treatment, with 42.3% showing improvement after 12 weeks. Again, there was no significant difference between the groups (p=0.83).

Conclusion: Our study confirms the successful treatment of eyelid hygiene measures with BlephaCura®. An additional benefit of lipid substitution could not be significantly demonstrated after 12 weeks of treatment in our study. Further studies should be conducted to investigate earlier intervals of measurement which may suggest a greater efficacy of the additional treatment.

3 Einleitung

Das Trockene Auge stellt eine multifaktorielle Volkskrankheit der Augenoberfläche dar. In der Literatur wird die Prävalenz des trockenen Auges zwischen 5% und 34% angegeben und ist somit die häufigste Augenerkrankung. Vor allem Frauen sind hiervon betroffen (MESSMER, 2015; REITMEIR et al., 2017; RUPRECHT et al., 1977; SCHAUMBERG et al., 2003).

Der Dry Eye Workshop II (DEWS II) definierte das trockene Auge (Keratokonjunktivitis sicca) 2017 als einen Teufelskreis aus Tränenfilminstabilität und Hyperosmolarität, welche zu einer erhöhten Entzündung und Schäden an der Augenoberfläche sowie zu neurosensorischen Abnormalitäten führen. Hieraus folgen Schmerz, Einschränkungen im täglichen Leben, ein schlechter Allgemeinzustand und Depressionen (CRAIG et al., 2017b).

Man unterscheidet zwischen zwei Subkategorien des trockenen Auges, zum einen der hyposekretorischen Form, bei dem ein Mangel der Tränenproduktion im Vordergrund steht, und zum anderen einer hyperevaporativen Form, welche durch eine erhöhte Verdunstung aufgrund einer Lipidphasenstörung zustande kommt.

Eine Sonderform der hyperevaporativen Form des trockenen Auges stellt die Meibomdrüsendysfunktion dar. Durch Verstopfungen im Bereich der Drüsenausgänge kommt es zu einem Untergang der Meibomdrüsen, zu einer hinteren Blepharitis und durch Verlust der schützenden Lipidschicht zu einem hyperevaporativen trockenen Auge.

In Deutschland sind circa 15 Millionen Menschen vom Trockenen Auge betroffen (BREWITT et al., 2008; DAUSCH et al., 2006). Aufgrund der zunehmenden Umweltbelastung, täglicher Bildschirmarbeit, der erhöhten Anzahl von Operationen am Auge, vor allem im refraktiven Bereich, und durch

den demographischen Wandel ist diese Zahl jährlich steigend. Das Trockene Auge ist eine der häufigsten Ursachen für den Besuch beim Augenarzt.

Eine große Diskrepanz zwischen Symptomen und Leiden der Patienten und dem vom Arzt beobachteten klinischen Korrelat sind häufig. So kommt es nicht selten zu Fehldiagnosen und somit Fehlbehandlungen und daraus resultierend einem gestörten Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient. Eine genaue Anamnese und eine gezielte Diagnostik und Therapie sind hier wegweisend.

3.1 Meibomdrüsendysfunktion

Bereits in einer Studie von Heiligenhaus et al hatten 76,7% der Patienten mit trockenem Auge eine Störung der Lipidphase. Im Gegensatz hierzu traten nur bei 11,1% reine Veränderung der wässrigen Phase auf (HEILIGENHAUS et al., 1994), in 15-20% Störungen der wässrig-muzinösen Phase des Tränenfilm (ALGHAMDI et al., 2016).

Mehrere weitere internationale Studien bestätigen diese Ergebnisse (ALGHAMDI et al., 2016; HORWATH-WINTER et al., 2003; MATHERS, 1993; NICHOLS et al., 2011; SHIMAZAKI et al., 1995).

Somit spielt die Meibomdrüsendysfunktion eine wichtige Rolle in Epidemiologie, der Diagnostik und der Behandlung des trockenen Auges.

Im Rahmen des internationalen Experten Workshops „International Dry Eye Workshop“ und „Workshop on Meibomian Gland Dysfunction“ erfolgte eine Definition der Meibomdrüsendysfunktion: „Die Meibomdrüsendysfunktion ist eine chronische, diffuse, nichtentzündliche Funktionsstörung der Meibomdrüsen, die durch eine Obstruktion der Ausführungsgänge und/oder qualitative/quantitative Veränderungen der Drüsensekretion gekennzeichnet ist. Dies kann Störungen des Tränenfilms, Symptome der okulären Reizung,

einer klinisch sichtbaren Entzündung und einer Erkrankung der Augenoberfläche zur Folge haben“ (NICHOLS et al., 2011).

Suggeriert wird eine Klassifizierung der Meibomdrüsendiffunktion anhand des Sekretionsstatus der Meibomdrüsen. So wird zum einen ein Zustand mit wenig Meibumsekretion mit weiteren Unterklassifikationen in hyposekretorisch und obstruktiv (vernarbend und nicht-vernarbend) und andererseits ein Zustand mit hoher Sekretion der Meibomdrüsen vorgeschlagen. Die Ursachen können primärer oder sekundärer Natur sein (NICHOLS et al., 2011).

Nicht selten geht eine Meibomdrüsendiffunktion mit einer Blepharitis einher (AUW-HAEDRICH, REINHARD, 2007; KNOP et al., 2009).

3.2 Ursachen des Trockenen Auges

Die Ursachen des Trockenen Auges sind multifaktoriell. Zahlreiche Allgemeinerkrankungen und ophthalmologische Erkrankungen spielen eine Rolle bei der Entstehung der Keratokonjunktivitis sicca.

So sind vor allem dermatologische Erkrankungen wie die Rosacea, Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis neben rheumatologischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren- Syndrom aber auch neurologische und endokrine Grunderkrankungen zu nennen.

Sowohl die Einnahme verschiedener systemischer Medikamente (wie zum Beispiel Hormonpräparate, Betablocker, Antihistaminika, Antidepressiva) als auch lokal applizierte Ophthalmika (hier zu nennen sind vor allem Ophthalmika mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid) wirkt sich auf die Entstehung des trockenen Auges aus.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor für die Entstehung des trockenen Auges sind Umweltbedingungen. Stetig zunehmende Bildschirmarbeit, die

Arbeit mit Handys und elektronischen Geräten, die Arbeit in klimatisierten Räumen, Heizungsluft, Zigarettenrauch etc. aber auch der Einfluss von Ozon und zunehmender Umweltbelastung spielen eine Rolle. Ebenfalls soll der Einfluss von Kosmetika und der Ernährung nicht unerwähnt bleiben.

Des Weiteren sind das Tragen von Kontaktlinsen und operative Eingriffe am Auge, vor allem im refraktiven Bereich, bei der Entstehung des trockenen Auges ursächlich aufzuführen.

3.2.1 Allgemeinerkrankungen

Zahlreiche Allgemeinerkrankungen wirken sich auf die Entstehung des Trockenen Auges aus.

Das Sjögren Syndrom geht besonders häufig mit einer Keratokonjunktivitis sicca einher. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen. Leitsymptom ist in 1/3 der Fälle das sogenannte „Sicca-Syndrom“, welches sich aus einer entzündlichen Augen- und Mundtrockenheit zusammensetzt. Vor allem Frauen mittleren Alters sind betroffen. Das Sjögren Syndrom hat eine Prävalenz von 0,5 – 2% und stellt somit die häufigste Autoimmunkrankheit dar. Bei 10 – 15% dieser Patienten treten auch extraglanduläre Beschwerden wie Arthralgien, Myalgien, Müdigkeit, oder Arthritis auf (AKPEK et al., 2011; BLOCH et al., 1965).

Dermatologische Erkrankungen stellen eine weitere große Gruppe von Erkrankungen dar, welche mit einer Keratokonjunktivitis sicca einhergehen können. Hierbei sind die Neurodermitis, Allergien, Rosacea, Psoriasis und Lupus erythematodes zu erwähnen.

Weitere Erkrankungen, welche häufig mit einem trockenen Auge assoziiert werden, umfassen Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises, Diabetes mellitus, Sarkoidose, Multiple Sklerose, Graft-versus-Host-Disease (GvHD), Schilddrüsenerkrankungen (endokrine Orbitopathie, Hashimoto-

Thyreoiditis, Morbus Basedow), Morbus Parkinson, Infektionskrankheiten (AIDS), Tumorerkrankungen, Lymphome, Androgenmangel und ein Vitamin A Mangel (GUO et al., 2022; PEREZ et al., 2023).

3.2.2 Bildschirmarbeit

Die Bildschirmarbeit nimmt in Deutschland und international immer weiter zu. Hierzu zählt mittlerweile nicht mehr nur die Arbeit am Computer, sondern auch an Tablets oder an Smartphones. Laut statistischem Bundesamt benutzen etwa 80% der Deutschen täglich Bildschirmgeräte.

Deshalb ist die Entwicklung und Zunahme des sogenannten „Office Eye Syndroms“ nicht verwunderlich. Die subjektiven okulären Symptome umfassen vor allem ein Augenbrennen und Verschwommensehen aber auch gerötete Augen und Tränen neben orthopädischen Symptomen wie Schmerzen im Bereich der Halswirbelsäule und an den Handgelenken.

Während der Blick beim Lesen eines Buches typischerweise nach unten gerichtet ist, wird der Blick bei der Arbeit am Bildschirm geradeaus gehalten. Hierdurch vergrößert sich die Lidspalte und somit die Verdunstungsfläche.

Die durchschnittliche Frequenz des Lidschlages beträgt 12 – 15 pro Minute. Diese Lidschlagfrequenz kann bei Bildschirmarbeit auf 5 Lidschläge pro Minute herabgesetzt sein. Es resultiert folglich eine geringere Erneuerung des Tränenfilms und somit eine mangelnde Befeuchtung der Augenoberfläche. Durch die reduzierte Blinzelfrequenz gelangen außerdem weniger Lipide aus den Meibomdrüsen in den Tränenfilm, was diesen wiederum instabil macht und ein Aufreißen des Tränenfilms begünstigt. Es folgen die typischen okulären subjektiven Beschwerden (BENTIVOGLIO et al., 1997; FREUDENTHALER et al., 2003; YU et al., 2000; ZIEMSEN et al., 2005).

Ein weiteres Problem am Arbeitsplatz sind die klimatisierte Luft, Zugluft und geringe Luftfeuchtigkeit, welche die okulären Beschwerden verstärken und das

Austrocknen weiter begünstigt. Drucker und Kopierer tragen darüber hinaus zu einer Feinstaubbelastung bei, ebenso sind Bildschirme von einem elektromagnetischen Feld umgeben, welches Staubpartikel aufwirbeln lässt, die folglich auf die Augenoberfläche gelangen können.

In einer Studie von Fenga et al. konnte gezeigt werden, dass bei etwa 75% der Personen, welche an einer Sicca Problematik während der Bildschirmarbeit leiden, eine Meibomdrüsendysfunktion vorliegt. Die Zeit, welche vor dem Bildschirm verbracht wird, korrelierte hierbei mit der Schwere der Meibomdrüsendysfunktion (FENGA et al., 2008).

3.2.3 Medikamente

Zahlreiche Medikamente tragen zur Beeinflussung und Störung des Tränenfilms bei. Hierzu zählen auch Zusatzstoffe wie Konservierungsmittel. Auch die Dauer, Art der Applikation, genetische Prädisposition und die Interaktion verschiedener Wirkstoffe haben einen Einfluss.

Vor allem Antiglaukomatosa werden als Dauertherapie eingesetzt und teilweise mehrmals täglich als Tropfen verabreicht. Viele enthalten das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, welches das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel in Augentropfen darstellt. Es kann akkumulieren und eine toxische Zellschädigung induzieren und somit chronische Entzündungsreaktionen hervorrufen (AMMAR et al., 2010).

Ratsam ist es, Patienten, die eine ophthalmologische Dauertherapie benötigen, konservierungsmittelfreie Ophthalmika zu verschreiben, um ein trockenes Auge zu vermeiden beziehungsweise die Verstärkung eines trockenen Auges zu verhindern.

Weitere Medikamente, deren Einnahme die Zusammensetzung des Tränenfilms beeinflussen können, umfassen unter anderem Hormonpräparate

(z.B. orale Kontrazeptiva, Östrogene), Antihistaminika, Anticholinergika (z.B. tri- und tetrazyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antiparkinsonmittel, Neuroleptika), Betarezeptorenblocker, Chemotherapeutika, Zytostatika, Schlaf- und Schmerzmittel (z.B. ASS, Ergotamin).

([HTTP://CMS.AUGENINFO.DE/FILEADMIN/PAT_BROSCH/SICCA.PDF](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat_brosch/sicca.pdf)).

3.2.4 Kontaktlinsen

Das Tragen von Kontaktlinsen stellt ein Eingreifen in den natürlichen Tränenfilm dar und gilt als Risikofaktor für das Entwickeln eines hyperevaporativen und eines hyposekretorischen trockenen Auges.

Es wird vermutet, dass es durch das Tragen von Kontaktlinsen zu einer Erwärmung der Augenoberfläche und folglich zu einer vermehrten Verdunstung des Tränenfilms auf der Linsenvorderfläche kommt. Ebenso führen Entzündungen auf der Augenoberfläche, reduzierte Produktion von Tränen und Ablagerung von Lipiden und Proteinen auf den Kontaktlinsen teils zu massiven Beschwerden. Auch eine erhöhte Osmolarität scheint eine Rolle zu spielen, sowie die Wahl des Pflegemittels, die Art der Kontaktlinse und die Tragedauer. So werden Symptome eines trockenen Auges deutlich häufiger von Patienten berichtet, die Hydrogenlinsen mit einem hohen Wassergehalt tragen verglichen mit denen, die Hydrogenlinsen mit einem niedrigen Wassergehalt verwenden (NICHOLS, SINNOTT, 2006).

Insgesamt beklagen etwa 30 – 50% aller Kontaktlinsenträger die typischen Sicca-Symptome inklusive Brennen, Jucken, Verschwommensehen, Fremdkörpergefühl und eine resultierende Intoleranz gegenüber den Kontaktlinsen.

Auch ein Zusammenhang zwischen dem Tragen von Kontaktlinsen und der Abnahme der Meibomdrüsen wird diskutiert (IFRAH et al., 2023). Eine Studie

von Arita et al hat gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tragen von Kontaktlinsen und der Abnahme der funktionierenden Meibomdrüsen gibt. Hierbei spielte die Tragedauer der Kontaktlinsen eine entscheidende Rolle (ARITA et al., 2009).

3.2.5 Ophthalmologische Erkrankungen

Verschiedene ophthalmologische Erkrankungen können einen Einfluss auf das trockene Auge haben. Lidschlussinsuffizienzen existieren z.B. im Rahmen von Facialisparesen nach Schlaganfällen, vor allem bei älteren Patienten. Hieraus resultiert ein Lagophthalmus und durch den gestörten Lidschluss und die fehlende komplette Scheibenwischerfunktion der Lider ein Austrocknen der Augenoberfläche. Weiterhin kommt es durch eine reflektorische Übersekretion von wässrigen Tränen zu einem Ausspülen der schützenden Muzin- und Lipidschicht und somit zu einer Destabilisierung des Tränenfilms.

Auch Liddefekte z.B. nach Verletzungen oder Entfernungen von Tumoren im Bereich der Lider, Narben, oder Lidfehlstellungen wie Entropium und Ektropium tragen zu einer Sicca-Symptomatik bei.

Ebenfalls sollten Entzündungen, Infektionen und Verletzungen sowie Erkrankungen der Hornhaut nicht unerwähnt bleiben.

3.2.6 Refraktive Chirurgie und Augenoperationen

Ein trockenes Auge tritt häufig nach Augenoperationen, besonders nach refraktiver Chirurgie, auf.

Studien haben gezeigt, dass es vor allem bei der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) zu postoperativen Symptomen des trockenen Auges kommt.

Ein trockenes Auge nach LASIK tritt bei bis zu 95% der Patienten in den Wochen unmittelbar nach der Behandlung auf, etwa 60% beklagen ein trockenes Auge nach einem Monat. Ein Abklingen der Symptome erfolgt zumeist nach einer Periode von 6 – 12 Monaten postoperativ (SHTEIN, 2011; YU et al., 2000).

Ursächlich für die Pathogenese des trockenen Auges nach LASIK wird vor allem der Schaden an dem sensiblen kornealen Nervenplexus angenommen, welcher beim Schneiden des Flaps entsteht. Neben dem nervalen Schaden spielen auch eine postoperative Entzündung, ein Verlust von konjunktivalen Becherzellen, und die Veränderung der kornealen Oberfläche eine Rolle (SHTEIN, 2011).

Bei der Photorefraktiven Keratektomie (PRK) wird angenommen, dass die kornealen Nerven größtenteils erhalten bleiben und es folglich zu einer schnelleren Erholung der Augenoberfläche kommt.

Bei der Small-Incision-Lentikel-Extraktion (SMILE) Methode wird ein refraktiver Lentikel über eine kleine korneale Inzision entfernt. Dabei werden deutlich weniger korneale Nerven durchtrennt. Eine Studie von Li et al ergab, dass es im Gegensatz zur LASIK bei der SMILE Methode postoperativ weniger Verlust von kornealer Sensation und weniger korneales Staining gibt (LI et al., 2013).

3.3 Symptome des trockenen Auges

Patienten, welche an einem „Trockenen Auge“ leiden, beklagen eine Vielzahl von Symptomen. Hierzu gehören Fremdkörpergefühl, Augenbrennen, Rötung

der Augen, eine schnelle Ermüdbarkeit und Müdigkeit der Augen, Juckreiz, Sehstörungen, Blendungsempfindlichkeit oder auch eine paradoxe Epiphora. Diese Symptome können durch Bildschirmarbeit, Tragen von Kontaktlinsen, durch Klimaanlage und Heizungsluft sowie durch Tabakrauch oder auch langes Lesen verstärkt werden.

Die Art und der Zeitpunkt des Auftretens der subjektiven Beschwerden des Patienten kann für die Unterscheidung eines hyposekretorischen versus eines hyperevaporativen trockenen Auges wegweisend sein.

Patienten, welche an einer hyposekretorischen Form des trockenen Auges leiden, bemerken oft eine Zunahme der Beschwerden im Laufe des Tages. Diese Patienten leiden darüber hinaus häufig an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Im Vordergrund der Beschwerden stehen ein Fremdkörpergefühl, eine Bindehautrötung, eine erhöhte Blendempfindlichkeit sowie ein trockener Mund.

Im Gegensatz hierzu leiden Patienten mit einer hyperevaporativen Form des trockenen Auges häufig an Hauterkrankungen. Sie beklagen ein Brennen, eine Lidrandreizung und haben oft ein paradox tränendes Auge. Die Beschwerden bestehen oft bereits am Morgen. Die Epiphora entsteht aufgrund einer fehlerhaften, instabilen Zusammensetzung des Tränenfilms.

3.4 Tränenfilm

Das Vorhandensein eines stabilen Tränenfilms ist wichtig für eine gute Sicht, da dieser den vorderen brechenden Medien des Auges aufliegt. Er gleicht Unregelmäßigkeiten aus, hält eine normale Struktur und Funktion der Hornhaut aufrecht, hydriert und ernährt die Cornea und trägt zur natürlichen Abwehr bei.

Das traditionelle Modell des Tränenfilms durch Wolff unterteilt den Tränenfilm in 3 Schichten: eine Muzinschicht, welche der Cornea aufliegt, gefolgt von einer deutlich voluminöseren wässrigen Schicht und abschließend einer Lipidschicht, welche den Tränenfilm stabil hält (WOLFF, 1946). Heutzutage weiß man, dass eine strikte Trennung der einzelnen Schichten nicht möglich ist und der Tränenfilm vielmehr als eine Einheit mit verschiedenen Komponenten fungiert. Der Tränenfilm besitzt eine Dicke von 2 – 5,5 µm präcorneal, wobei die Lipidschicht nur 42 nm ausmacht (WILLCOX et al., 2017).

Die einzelnen Komponenten des Tränenfilms sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Die Muzinkomponente dient der Fixierung des Tränenfilms. Sie trägt zum einen zur Verminderung der Scherkräfte bei und verhindert das Verkleben des Tränenfilms mit der Kornea und zum anderen dient sie sowohl der angeborenen als auch der erworbenen Immunabwehr. Ihre Hauptbestandteile sind, wie der Name bereits verrät, Muzine. Bisher sind mindestens 20 verschiedene Muzine beim Menschen bekannt (CORFIELD, 2015).

Diese können weiterhin in membrangebundene Muzine und sekretorische Muzine unterteilt werden. Letztere unterteilen sich weiterhin in gelbindende (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 und MUC19) und lösliche Muzine (MUC7, MUC8, MUC9).

Membrangebundene Muzine werden von Korneal- und Konjunktivalepithelzellen gebildet und stellen einen Teil der apikalen Zelloberfläche dar. Sie ragen circa 500 nm in den Tränenfilm hinein (GOVINDARAJAN, GIPSON, 2010). Vor allem MUC1, MUC4, MUC16 und MUC20 sind hier vertreten (MANTELLI et al., 2009).

Die wässrige Komponente stellt mit über 90% den mengenmäßigen Hauptanteil des Tränenfilms dar. Die Produktion erfolgt hauptsächlich durch die Azinuszellen der Haupttränendrüse, ein geringer Teil wird durch die akzessorischen Tränendrüsen im Augenlid hergestellt. Auch Kornea und

Konjunktivalepithelzellen sezernieren Proteine und Peptide. Die wässrige Komponente enthält darüber hinaus Elektrolyte, sowie Stoffwechselmetabolite. Circa 1500 verschiedene Proteine sind bisher im Tränenfilm bekannt, wobei hier vor allem vier Proteine den Hauptanteil ausmachen: Lysozym, Lactoferrin, Lipocalin sowie sezerniertes Immunglobulin A (sIgA) (GOVINDARAJAN, GIPSON, 2010).

Die Lipidschicht bildet die obere Grenzschicht des Tränenfilms. Sie besteht aus einem Lipid-Protein-Gemisch, welches von den Meibomdrüsen sezerniert wird und als Meibum bezeichnet wird. Die Bildung des Meibums erfolgt kontinuierlich durch die Meibozyten. Das Meibum ist farblos und flüssig. Es besteht zu 95% aus nicht-polaren, wasserunlöslichen Lipiden und zu 5% aus amphiphilen, oberflächenaktiven Lipiden (KUNNEN et al., 2016; WILLCOX et al., 2017).

Hauptbestandteile der nichtpolaren Lipide bilden Wachsester, Cholesterolester, Diester, freies Cholesterol sowie Phospholipide während die polaren Lipide vor allem langkettige ω -Hydroxy-Fettsäuren enthalten.

Es wird vermutet, dass die äußere Schicht des Tränenfilms durch die nicht-polaren Lipide gebildet wird, während die polaren Lipide der wässrigen Phase sowie den Proteinen und gelformenden Muzinen anliegt (NICHOLS et al., 2011).

Während des Blinzeln wird die Hornhaut durch den Lidschlag befeuchtet, dabei werden die Meibomdrüsen mit jedem Lidschlag exprimiert. Die Lipidschicht wandert nach oben. Die polaren Lipide breiten sich dabei schnell auf der darunterliegenden wässrigeren Phase aus und reduzieren so die Oberflächenspannung, während die sich langsamer ausbreitenden apolaren Lipide sekundär überlagern und durch die optische Glättung zur Stabilisierung des Tränenfilms beitragen.

Bei der Meibomdrüsendysfunktion liegt eine funktionelle Störung der Lipidbildung durch die Meibozyten mit oder ohne Störung der Sekretion vor. Zwischen den Lidschlägen kommt es zu einer natürlichen Evaporation des

Tränenfilms, welche bei Patienten mit Meibomdrüsendysfunktion erhöht ist. Daraus kann geschlossen werden, dass eine abnormale Lipidschicht zu einer erhöhten Evaporationsrate führt (BRON et al., 2004; TOMLINSON et al., 2011).

3.5 Aufbau der Meibomdrüsen

Im Jahre 200 AD wurden die Meibomdrüsen durch Galenus erstmals beschrieben und 1666 erstmals von dem deutschen Anatom und Physiker Heinrich Meibom erforscht und publiziert sowie nach diesem benannt (DUKE-ELDER, 1961; KNOP et al., 2011).

Bei den Meibomdrüsen handelt es sich um holokrine Talgdrüsen, die aus einem Gang und zahlreichen (etwa 20 – 25) Alveolen bestehen. Die Alveolen sind durch einen Verbindungsgang mit dem Hauptgang verbunden. Diese Gänge enden an der freien hinteren Lidkante und sind in einer Reihe angeordnet. Die Meibomdrüsen erstrecken sich über die Länge des Tarsus, wobei Anzahl und Volumen im Oberlid mehr betragen als im Unterlid (NICHOLS et al., 2011).

Der Endteil des Ausführungsgangs ist mit Epidermis ausgekleidet. Das Meibum Sekret wird in den Azini gebildet und durch Muskelkontraktionen bei jedem Lidschlag in Richtung der Öffnung der Drüse transportiert. Die Regulation erfolgt hierbei durch Androgene, Östrogene, Progestine, Retinolsäure, Wachstumsfaktoren sowie wahrscheinlich Neurotransmitter (KNOP et al., 2011; NICHOLS et al., 2011; WELSCH, 2005).

3.6 Wichtige Untersuchungen zum Trockenen Auge und der Meibomdrüsendiffunktion

Heutzutage stehen eine Vielzahl an verschiedenen Untersuchungsgeräten zur Diagnostik unterschiedlicher Parameter des Trockenen Auges und der Meibomdrüsendiffunktion zur Verfügung. Schon längst gibt es diese nicht mehr nur an Kliniken, sondern auch in den Praxen. Die in unserer Studie verwendeten diagnostischen Untersuchungen und Verfahren sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

3.6.1 Evaluierung subjektiver Beschwerden anhand von Fragebögen

Für die Evaluierung der subjektiven Beschwerden betroffener Patienten stehen verschiedene Fragebögen zur Verfügung. Bei dem in dieser Studie verwendeten Fragebogen handelt es sich um den sogenannten „OSDI“ (Ocular Surface Disease Index), welcher einen der am häufigsten verwendeten Fragebögen darstellt.

Er besteht aus insgesamt 12 Fragen, welche in 3 Blöcken die Symptome der okulären Befindlichkeit, die Beeinträchtigung der Sicht und die visuelle Einschränkung von Aktivitäten, sowie den Einfluss der Umweltfaktoren in den letzten Wochen abfragt. Der Patient kann diese Fragen von 0 bis 4 bewerten, wobei (4) immer, (3) meistens, (2) in der Hälfte der Zeit, (1) manchmal und (0) nie entspricht. Aus der Summe der Punkte lässt sich anhand einer Formel ein OSDI Score errechnen und eine Zuordnung zum Level der Ausprägung nach Tomlinson et al erfolgen (TOMLINSON et al., 2011).

3.6.2 Messung der Osmolarität des Tränenfilms mittels TearLab®

Mithilfe des TearLab® Osmometer (TearLab Cooperation, California, USA) kann die Osmolarität des Tränenfilms bestimmt werden. Der Test basiert auf einer temperaturkorrigierten Impedanzmessung und erlaubt eine indirekte Beurteilung des Maßes der Osmolarität. Eine Hyperosmolarität des Tränenfilms wurde 2007 im TFOS DEWS I Report als einer der Hauptmechanismen des trockenen Auges anerkannt. Die Osmolarität gibt einen Einblick in die Balance zwischen Evaporation, Tränenproduktion, Drainage und Absorption (NICHOLS et al., 2011).

Das System besteht aus einer Basisstation und zwei Messstiften. Für jede Messung wird eine neue Testkarte verwendet und eine 50 nl Probe des Tränenfilms am temporalen Unterlid des Patienten entnommen. Anschließend erfolgt die Auswertung an der Basisstation, wobei Werte zwischen 275 und 400 mOsms/L angezeigt werden können. Hierbei hat ein normales Auge im Mittel einen Osmolaritätswert von 309,9 mOsms/L (+/- 11,0) ein trockenes Auge im Mittel einen Wert von 324,4 mOsms/L (+/- 20,1).

(WWW.TEARLAB.COM/PDFS/USER_MANUALS/930066GER_REV_D_-_TEARLAB_OSMOLARITY_SYSTEM_USER_MANUAL.PDF).

3.6.3 Messungen mithilfe des Oculus Keratograph 5M

Der Oculus Keratograph 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) wurde in unserer Studie für die Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit, zur Beurteilung der Lipidschicht, zur Inspektion der Lidränder sowie zur Meibographie verwendet.

Der Keratograph ist ein multifunktionales Topographiesystem und verwendet eine weiße Placido-Ringbeleuchtung sowie infrarote Dioden um verschiedene

Messungen durchzuführen. Anhand von Hard- und Software erfolgt die Auswertung.

Mithilfe des TF-Scans wird die Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) vollautomatisch und nicht invasiv gemessen und anschließend graphisch und numerisch (in Sekunden) ausgewertet.

Die Beurteilung der Lipidschicht erfolgt durch die Beurteilung der Interferenzstrukturen sowie des Farbmusters nach erfolgtem Lidschlag. So kann die Dicke der Lipidschicht beurteilt werden.

Hierbei erfolgt die Auswertung anhand folgender Kriterien:

- weites/ grobes Maschenwerk entspricht circa 13-50 nm
- enges/ feines Maschenwerk entspricht circa 13-50 nm
- wellenartig fließendes Muster entspricht circa 50-70 nm
- homogenes Reflexbild entspricht circa 80-90 nm
- Interferenzfarben entspricht circa 90-180 nm
- körnige Lipidschicht entspricht > 200 nm

Mit Digitalfotos können die Lidränder hinsichtlich Hyperämie und vermehrter Vaskularisation an Bindehaut und Lidkante, Grad der Schwellung der Lidkante, Grad der Keratinisierung und Vernarbung der Lidkante sowie hinsichtlich einer anterioren Blepharitis, Madarosis, Trichiasis und schaumigem Sekret an der Lidkante und im Tränenfilm beurteilt und ausgewertet werden.

Der Meibo-Scan dient der Meibographie von Ober- und Unterlid. Anhand einer Infrarotaufnahme können so die Meibomdrüsen kontrastverstärkt dargestellt werden.

Anhand des prozentualen Anteils des Verlustes der Meibomdrüsen erfolgt die Einteilung in Grad 0 bis 4 jeweils für das Unter- und das Oberlid.

Hierbei ergibt sich folgende Einteilung:

- Grad 0 entspricht 0% Verlust an Meibomdrüsen
- Grad 1 entspricht $\leq 25\%$ Verlust an Meibomdrüsen
- Grad 2 entspricht 26% - 50% Verlust an Meibomdrüsen
- Grad 3 entspricht 51% - 75% Verlust an Meibomdrüsen
- Grad 4 entspricht $> 75\%$ Verlust an Meibomdrüsen

3.6.4 Beurteilung Meibomdrüsen mittels Korb-MGE

Mithilfe des Korb Meibomian Gland Evaluator (MGE) (Tear Science, USA) kann die Konsistenz und Qualität des Meibomdrüsensekrets beurteilt werden. Dadurch, dass eine konstante, standardisierte Kraft auf die Lidkante ausgeübt wird, macht es die Untersuchung reproduzierbar. So wird das exprimierte Sekret nach Konsistenz, Farbe, Typ und Erscheinungsbild jeweils temporal, zentral und nasal am Unterlid bewertet.

3.6.5 Messung des Entzündungsmarkers MMP-9 mittels InflammADry-Schnelltest

Anhand eines InflammADry-Schnelltests kann der Entzündungsmarker Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) gemessen werden. Hierbei handelt es sich um ein Matrixin, welches zur Familie der Zink-Metalloproteinasen gehört und am Abbau von extrazellulärer Matrix beteiligt ist. Dieses ist bei Patienten mit trockenem Auge und vor allem bei Meibomdrüsendysfunktion erhöht.

Der Test misst den Spiegel von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit und wird als positiv angezeigt, wenn die Konzentration >40 ng/ml beträgt und entsprechend als negativ wenn die Konzentration <40 ng/ml beträgt.

3.7 Lidrandhygiene mit BlephaCura®

In unserer Studie wurden alle eingeschlossenen Patienten mit Lidhygienemaßnahmen bestehend aus einer Wärmebehandlung und Lidkantenhygiene mit BlephaCura® (Optima Pharmazeutische GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) behandelt. Zunächst erfolgt die Erwärmung der Lider auf 38 - 45 Grad Celsius mit der BlephaCura® Wärmemaske, welches zur Verflüssigung des Sekrets der Meibomdrüsen führt und die Verkrustungen der Lidränder einweicht. Anschließend werden die Lider durch sanfte Massage ausgestrichen und mit der BlephaCura® Reinigungssuspension gereinigt (BRON, TIFFANY, 2004; [HTTPS://WWW.DOG.ORG/WP-CONTENT/UPLOADS/2018/08/BLEPHARITIS.PDF](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2018/08/blepharitis.pdf)).

Bei BlephaCura® handelt es sich um eine phospholiposomale Suspension. Phospholipide sind amphiphile (grenzflächenaktive) Stoffe. Sie besitzen eine polare, hydrophile Kopfgruppe und einen apolaren, hydrophoben Schwanz. Sie reichern sich an Grenzflächen, das bedeutet Flächen, an denen eine Phasentrennschicht nicht mischbarer Substanzen auftritt (z.B. Öl und Wasser), an, und verändern die Oberflächenspannung. Die apolaren Fettsäuren der Phospholipide interagieren mit der liposomalen Phase des Tränenfilms während die polare Kopfgruppe der Phospholipide mit der wässrigen Phase des Tränenfilms interagiert. Dieses führt sowohl zu einer Stabilisierung des Tränenfilms als auch zu einer Reinigungswirkung für die lipophilen Verkrustungen (KHAIREDDIN, HUEBER, 2013; LEE et al., 2004).

3.8 Tears Again® Sensitive

Bei Tears Again® Sensitive (Optima Pharmazeutische GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) handelt es sich um ein Augenspray, welches auf einer Phospholipid-Liposomen Basis beruht. In unserer Studie appliziert ein Teil der Patienten dieses Medizinprodukt zusätzlich zu der aus Wärmebehandlung und Lidrandhygiene bestehenden Basistherapie.

Die Wirksamkeit des liposomalen Augensprays hinsichtlich Empfindlichkeit der Patienten sowie verschiedener diagnostischer Parameter wurde bereits vielfach in Studien gezeigt (CRAIG et al., 2010; LEE et al., 2004).

Die Zusammensetzung und Herstellung von Tears Again® Sensitive unterliegt internationalem Patentschutz.

Die Herstellung erfolgt mit Hilfe eines hochgereinigten Sojalecithins. Dieses besteht zu 94% aus Phosphatidylcholin, welches mit 38% den größten Anteil der Phospholipide im Tränenfilm darstellt. Darüber hinaus enthalten die Liposomen auch andere Phospholipide wie Lysophosphatidylcholin, Phosphatidylinositol oder Phosphatidylethanolamin, welche ebenfalls im Meibum zu finden sind (LEE et al., 2004).

Die Applikation erfolgt anhand eines Sprühstoßes auf die geschlossenen Augenlider. Die Lipide werden so nahe der Lidkanten appliziert, in den Tränenfilm aufgenommen und führen zu einer Stabilisierung der Lipidschicht (LEE et al., 2004).

3.9 Fragestellung

Die Lidrandhygiene stellt die allgemein anerkannte Basistherapie der Meibomdrüsendysfunktion dar. Hierzu hat sich das Produkt BlephaCura® in der augenärztlichen Praxis und in klinischen Studien zur Behandlung bereits bewährt (KHAIREDDIN, HUEBER, 2013). Zudem ist die Meibomdrüsen Dysfunktion häufig mit Tränenfilmstörungen assoziiert.

In dieser Dissertation soll der Behandlungserfolg mit BlephaCura® anhand neuer Diagnosemöglichkeiten dokumentiert und dabei genauer auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

1. Bei welchen Parametern können im Beobachtungszeitraum bedeutsame Änderungen mit den sich bietenden diagnostischen Möglichkeiten dokumentiert werden?
2. Bietet eine zusätzliche Lipidsubstitution zur Stabilisierung des Tränenfilms einen messbaren zusätzlichen Nutzen in der Therapie der Meibomdrüsendysfunktion?

4 Patienten und Methodik

4.1 Methodik und Studiendesign

Im Zeitraum zwischen Mai 2017 und Mai 2018 wurde eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte, teilweise einfach verblindete (da Auswertung anhand von Fotos) Studie an der Augenpraxisklinik in Amberg durchgeführt.

Die Studie wurde unter der Ethik-Kommissions-Nummer 17005 der Ethik Kommission der Bayrischen Landesärztekammer bewilligt und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten als Basisbehandlung die BlephaCura® Wärmemaske zur Wärmebehandlung und BlephaCura® Suspension und Pads zur Lidmassage und Lidreinigung.

Die Patienten erhielten als Anleitung die Broschüre „Lidrandentzündung Blepharitis“ des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Patienten der **Gruppe A** wurden ausschließlich mit Lidhygiene-Maßnahmen (Basisbehandlung) therapiert, während Patienten der **Gruppe B** neben den Lidhygiene-Maßnahmen (Basisbehandlung) noch zusätzlich das Produkt TEARS AGAIN® Sensitive 3- bis 4- mal täglich zur Stabilisierung des Tränenfilms applizierten.

Im Rahmen des Messwiederholungsdesigns wurden zu Beginn der Studie und nach 12 Wochen folgende Variablen erhoben: Subjektive Bewertung mittels Ocular Surface Disease Index (OSDI)-Fragebogen, Messung der Osmolarität des Tränenfilms mittels TearLab®, Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit mittels Keratograph 5M, Beurteilung der Lipidschicht mittels Keratograph 5M, Meibographie mittels Keratograph 5M, Inspektion der Lidränder mittels Keratograph 5M, Beurteilung der Meibomdrüsen

(insbesondere anhand Drüsen-Auspressbarkeit und Sekret) mittels Korb-MGE, Messung des Entzündungsmarkers MMP-9 mittels InflammaDry-Schnelltest.

4.2 Patientengut

Patienten der Augenpraxisklinik Amberg wurden in die Stichprobe aufgenommen, wenn sie eine Meibomdrüsendysfunktion aufwiesen und volljährig waren.

Als Ausschlusskriterium diente eine bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Präparate (insbesondere Phenoxyethanol). Durch Verzicht auf restriktive Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Patientenstichprobe möglichst repräsentativ erhoben. Mögliche Störvariablen, die als Kovarianzen die Effekte beeinflussen konnten, wurden zur post-hoc Kontrolle miterhoben.

Die Zuordnung zu den beiden Gruppen (A Lidhygiene vs. B Lidhygiene plus Substitution) erfolgte mittels Randomisierung per Web-Generator. Hierzu wurde das gängige Tool <https://www.randomizer.org> eingesetzt.

Insgesamt 82 Patientinnen und Patienten nahmen an der Studie teil. Hierbei wurden ausschließlich rechte Augen (100%) untersucht.

Gruppe A wurden 39 (47,6%) Probanden und Gruppe B wurden 43 (52,4%) Probanden randomisiert zugeteilt.

56 (68,3%) der Probanden waren weiblich und 26 (31,7%) Probanden waren männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 54 Jahre (SD=15).

Altersverteilung der Stichprobe

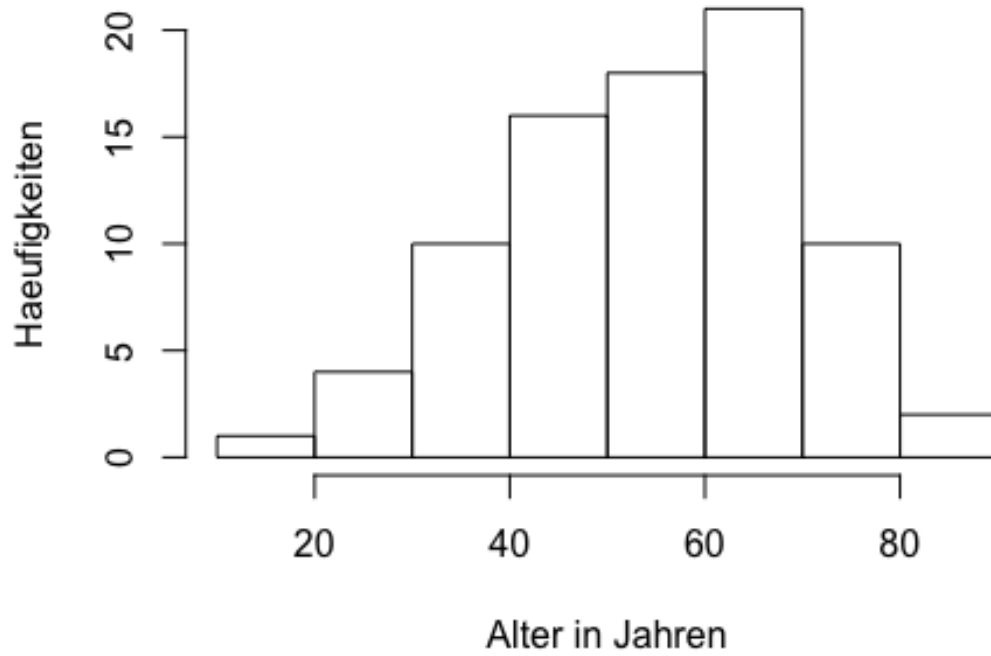


Abb. 1: Altersverteilung der Stichproben in Jahren.

Durchschnittlich bestand die Dauer der Augenbeschwerden seit 2,3 Jahren (SD=3,2). 50% der Patienten berichteten über eine Beschwerdedauer von ca. 1 Jahr.

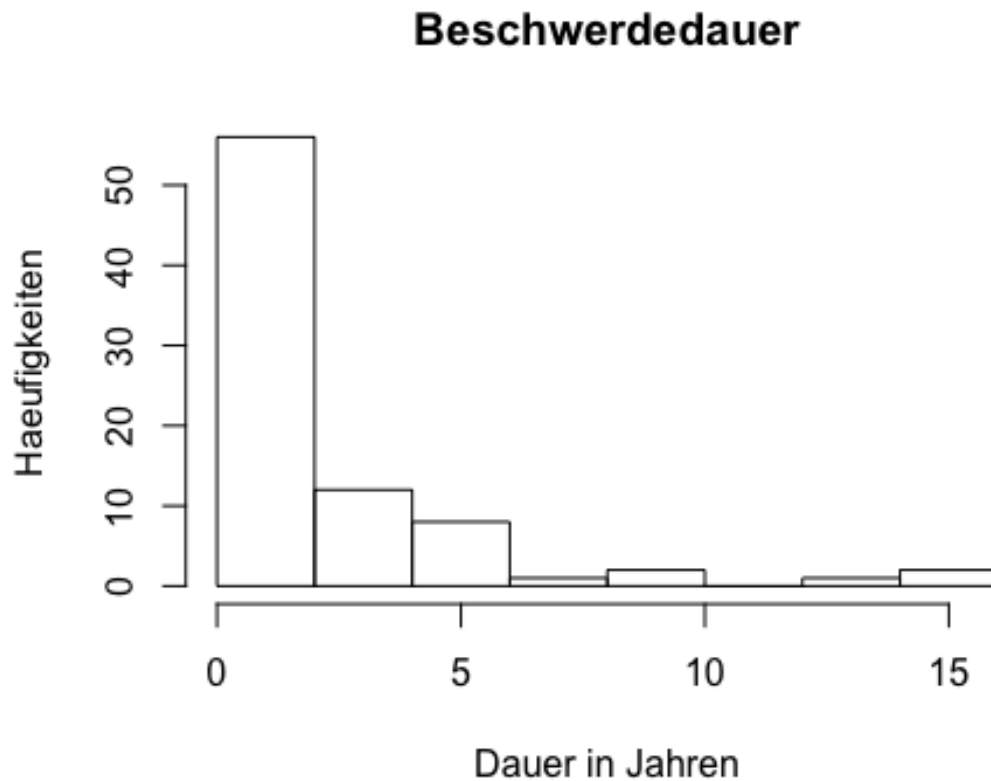


Abb. 2: Darstellung der Beschwerdedauer in Jahren.

Auf die Frage, ob bereits ein Präparat für die Behandlung der Lidrandentzündung oder des Trockenen Auges angewendet wurde, antworteten 70,7% der Patientinnen und Patienten mit "Ja".

13 (15,9%) der Patientinnen und Patienten hatten in den vergangenen 5 Jahren eine Operation oder Verletzung der Augen oder Lidkanten.

Lediglich 5 (6,1%) der insgesamt 82 Patientinnen und Patienten trugen Kontaktlinsen.

55 (67,1%) der insgesamt 82 Patientinnen und Patienten litten an Allgemeinerkrankungen. Dazu gehörten Diabetes mellitus, Allergien, Hauterkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Atemwegserkrankungen, Schilddrüsendysfunktionen (Über- oder Unterfunktion), Bluthochdruck und sonstige Erkrankungen.

49 (59,7%) der Patientinnen und Patienten nahmen nach eigenen Angaben regelmäßig Medikamente ein. Dazu gehörten Antihistaminika, Corticosteroide, Beta-Blocker, Antidepressiva, orale Kontrazeptiva und sonstige Medikamente.

Insgesamt brachen 15 Patientinnen und Patienten die Studie ab. Die angegebenen Gründe waren sehr heterogen und umfassten ein bloßes Nicht-Erscheinen, Unverträglichkeiten oder allergische Reaktionen. Der Abbruch selbst ließ sich (auch angesichts der resultierenden Teststärke) anhand der bei der Prä-Messung erhobenen Daten nicht bedeutsam vorhersagen.

4.3 Statistische Auswertung

Die Datenanalysen wurden mit der Software R-project Version 3.5.1 (<https://www.r-project.org>) durchgeführt.

Für beide Gruppen wurden inferenzstatistische Analysen zu mehreren Parametern ausgewertet:

Erstens wurde die selbstberichtete Beeinträchtigung anhand des sogenannten Ocular Surface Disease Index (OSDI) gemessen, der in einem OSDI-Score berichtet wurde. Je höher dieser Score, der Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann, desto größer der Grad des Trockenen Auges und somit die Beeinträchtigung.

Zweitens wurden Ergebnisse zur Messung der Osmolarität der Augen und ihrer Differenz (in mOsm/L) berichtet.

Drittens wurden die nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeiten (NIBUT) beider Präparate gegenübergestellt. Je höher ein NIBUT Wert (in Sekunden), umso länger war die Tränenfilmaufrisszeit.

Viertens wurden die Ergebnisse der Beurteilung der Lipidschicht berichtet (fünfstufig).

Fünftens wurden das Oberlid und das Unterlid im Rahmen der Meibographie beurteilt (jeweils in Graden von 0 bis 4).

Sechstens wurde über eine Inspektion der Lidränder anhand verschiedener Kriterien berichtet (Hyperämie, Schwellung, Keratinisierungen, Verkrustungen, Madarosis, Trichiasis und Schaumbildung; in Graden von 0 bis 3).

Siebtens wurde eine Beurteilung der Meibomdrüsen vorgenommen.

Achtens wurde die Messung des Entzündungsmarkers (MMP-9) berichtet.

5 Ergebnisse

5.1 OSDI (Ocular Surface Disease Index) Score

Die Gruppen A und B unterschieden sich bezüglich des OSDI-Scores vor der Behandlung nicht voneinander (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: χ^2 -Wert=0,92, $p=0,34$, $df=1$). Wie man in Abbildung 3 erkennen kann, streute der OSDI-Score breit (mit $SD=23,4$).

Mit Blick auf die Beurteilung des Behandlungseffektes ließen sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede feststellen (Diff. Estimate=5,34, $p=0,27$). Ein Absinken der OSDI-Scores im Laufe der Zeit war in bedeutsamer Weise sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B vorhanden (Diff. Estimate=-14,19, $CI_{95\%} = (-20,62; -7,76)$, $p<0,001$).

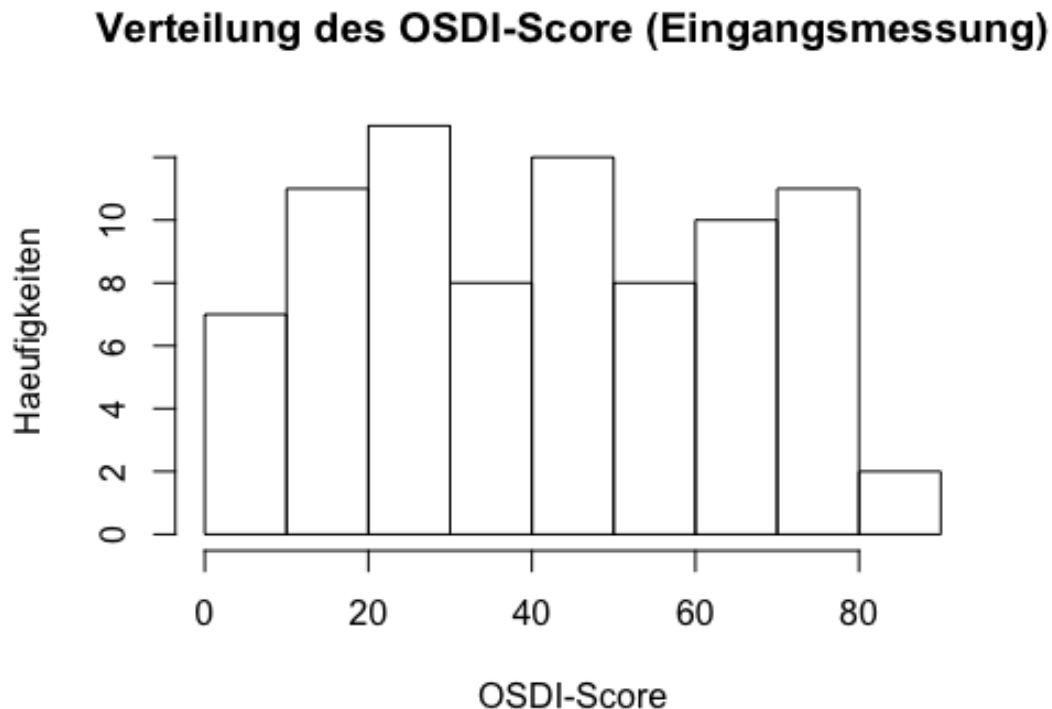


Abb. 3: Verteilung des OSDI-Scores vor Behandlung.

Zeit	Gruppe	N	OSDI-Score	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	41,27	11,73	1,88	3,80
t0 pre	Gruppe B	43	40,63	9,43	1,44	2,90
t1 post	Gruppe A	34	27,63	12,21	2,09	4,26
t1 post	Gruppe B	33	27,48	9,95	1,73	3,53

Tab. 1: Dargestellt sind die Mittelwerte des OSDI-Scores der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und nach 12 Wochen (t1 post) inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des OSDI-Scores in beiden Gruppen mit Behandlung ($p < 0,001$).

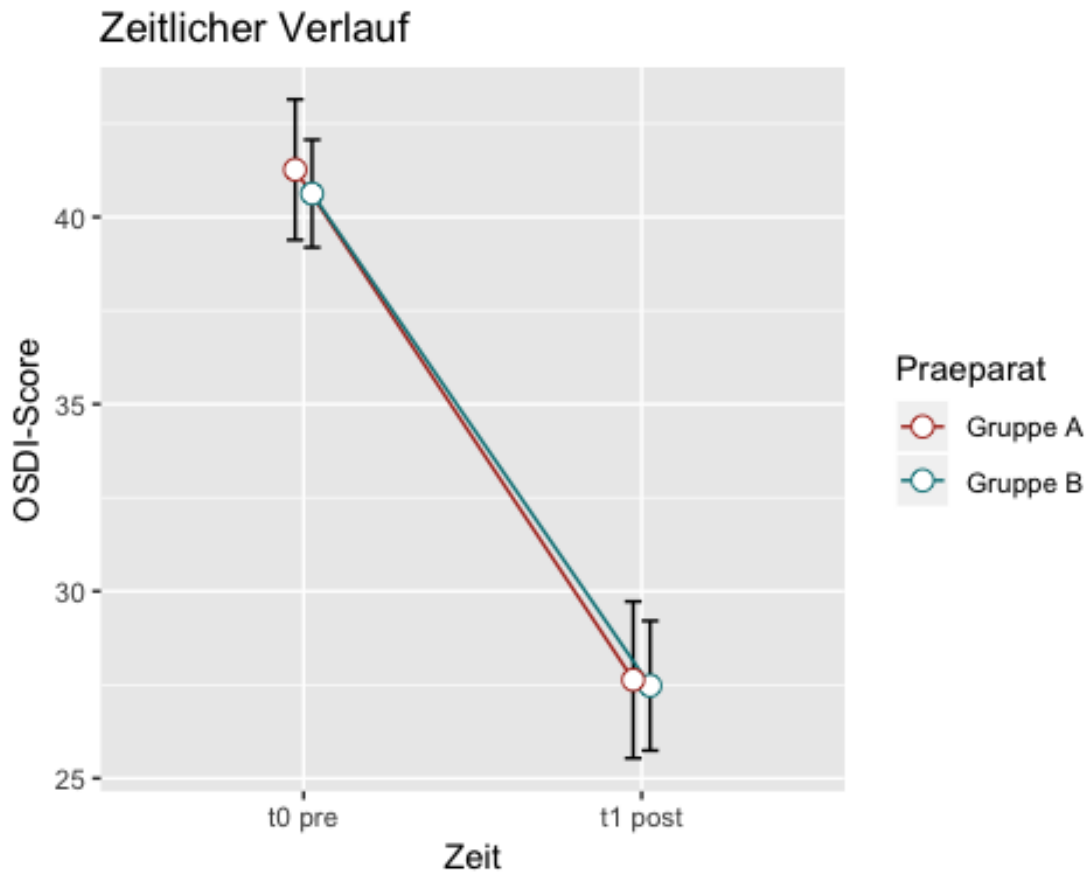


Abb. 4: Durchschnittliche OSDI-Scores zu den Zeitpunkten vor (t0 pre) Behandlung und nach 12 Wochen (t1 post) über beide Gruppen hinweg. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des OSDI-Scores in beiden Gruppen mit Behandlung ($p < 0,001$).

5.2 Messung der Osmolarität

Die mittels TearLab® ermittelte Osmolarität betrug im Durchschnitt für das rechte Auge 300,5 mOsms/L (mit SD=18,2) sowie für das linke Auge 299,5 mOsms/L (mit SD=18,7). Es ergab sich eine durchschnittliche Differenz der Augenpaare von 1,0 mOsms/L. Die Osmolarität unterschied sich vor Behandlungsbeginn nicht zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: Chi²-Wert=0,38, p=0,54, df=1).

Die statistische Analyse ließ weder den Schluss auf eine Veränderung über die Zeit (für beide Gruppen) (Diff. Estimate=1,26, p=0,69) noch den Schluss auf einen Unterschied zwischen den Gruppen (Diff. Estimate=-2,84, p=0,43) zu.

Zeit	Gruppe	N	Osmolarität	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	300,2	9,21	1,48	2,99
t0 pre	Gruppe B	43	300,4	10,21	1,56	3,14
t1 post	Gruppe A	34	302	9,88	1,69	3,45
t1 post	Gruppe B	33	301,9	11,69	2,04	4,15

Tab. 2: Dargestellt sind die Mittelwerte der Osmolarität (mOsms/L) der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der Messwerte der Osmolarität in beiden Gruppen mit Behandlung (p=0,69).

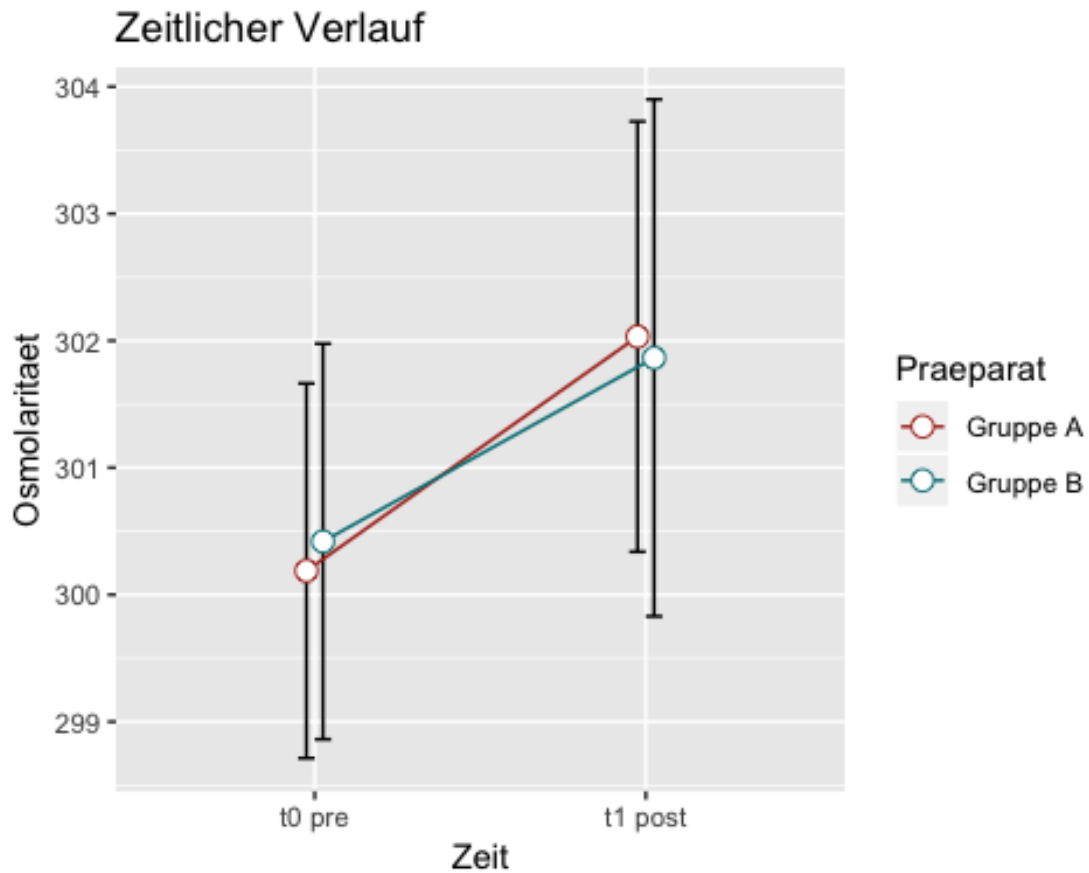


Abb. 5: Darstellung der Osmolarität (mOsm/L) im zeitlichen Verlauf der beiden Messpunkte. Wie man erkennen kann, überschneiden sich die Konfidenzintervalle um die Mittelwerte.

5.3 Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT)

Die Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) mittels Keratograph 5M ergab, dass die Patientinnen und Patienten vor Behandlung eine Tränenfilmaufrisszeit von durchschnittlich 8,6 Sekunden aufwiesen (SD=6,5, Median=6,1). Zwischen den Gruppen ergaben sich keine

Unterschiede vor Behandlungsbeginn (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: Chi²-Wert=1,24, p=0,27, df=1).

Wie aus Tabelle 3 mit den Mittelwertsverläufen zu entnehmen ist (insbesondere mit Blick auf die Konfidenzintervalle), kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Messwerte der Tränenfilmaufrisszeit des behandelten Auges über die Zeit (Diff. Estimate=0,74, p=0,58).

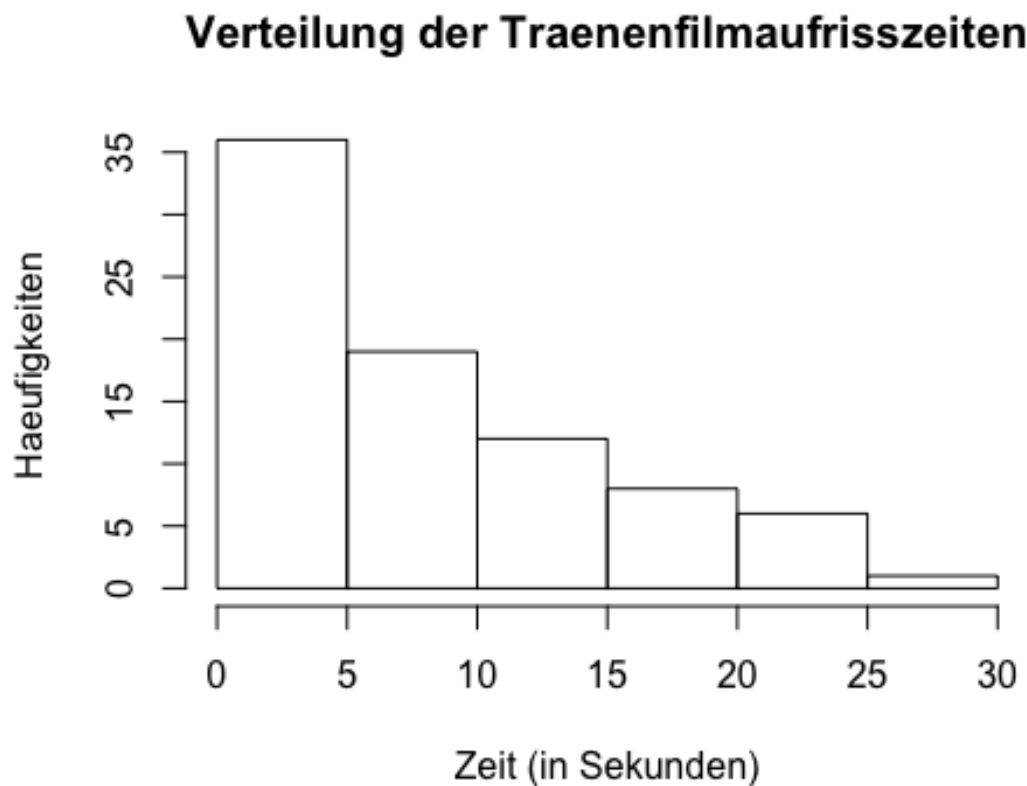


Abb. 6: Dargestellt ist die Verteilung der Tränenfilmaufrisszeit in Sekunden gemessen vor Behandlungsbeginn (t₀ pre).

Zeit	Gruppe	N	NIBUT	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	8,58	4,15	0,67	1,34
t0 pre	Gruppe B	43	8,64	4,29	0,65	1,32
t1 post	Gruppe A	34	9,49	4,44	0,76	1,55
t1 post	Gruppe B	33	9,49	4,91	0,85	1,74

Tab. 3: Dargestellt sind die Mittelwerte der Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) in Sekunden der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der Messwerte der NIBUT in beiden Gruppen mit Behandlung ($p=0,58$).

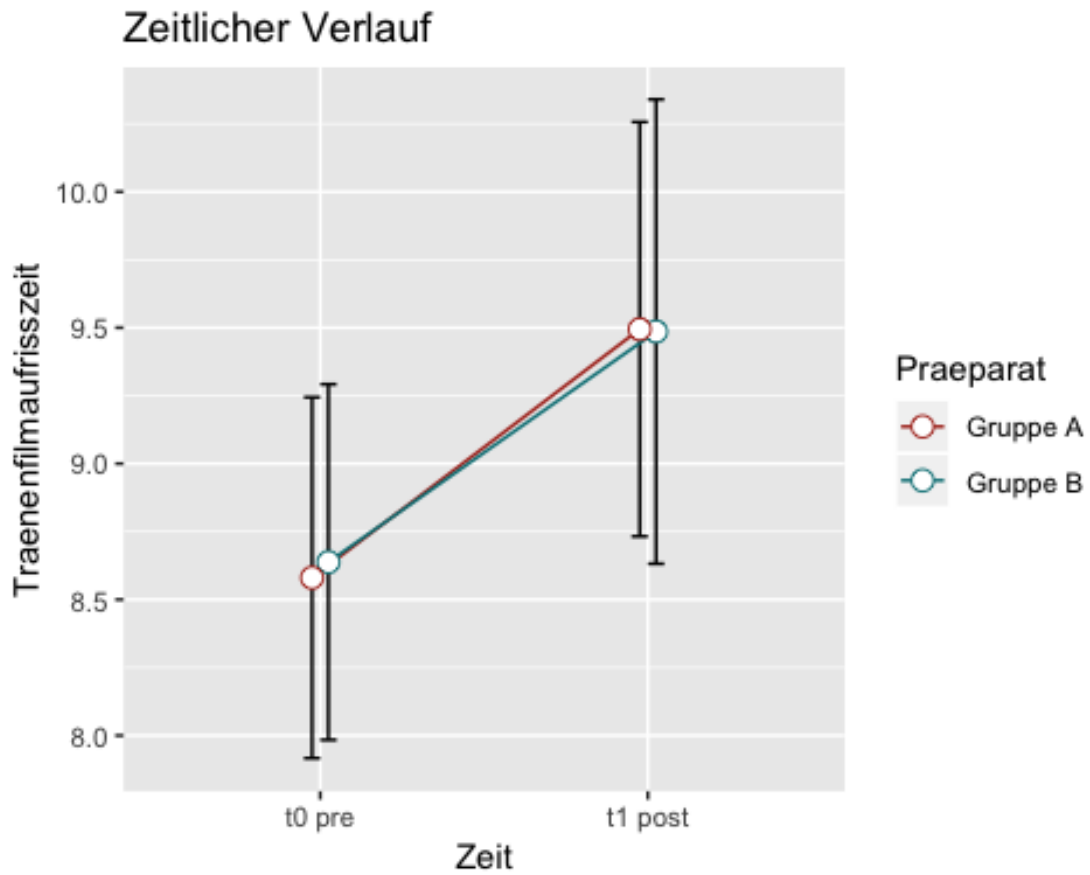


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Tränenfilmaufrisszeit in Sekunden. Die inferenzstatistische Betrachtung ergab, dass es weder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,27$) noch eine signifikante Zunahme der Tränenfilmaufrisszeit gab ($p=0,58$).

5.4 Beurteilung der Lipidschicht

Die Auswertung der mittels Keratograph 5M gemachten Digitalfotos/-videos ergab die in Tabelle 4 dargestellten Häufigkeiten vor Behandlungsbeginn. Es zeigte sich auch hier, dass keine Unterschiede in der Lipidschicht vor Behandlungsbeginn zwischen den Gruppen bestanden (Fisher's exact Test, $p=1,0$). Beide Gruppen hatten einen Grad von ungefähr 3,5 Punkten, was einer Lipidschicht-Ausprägung zwischen etwa 70 und 80 nm entsprach. Nach der Behandlung wiesen beide Gruppen erneut vergleichbare Grade von ungefähr 4,2 Punkten auf, was einer Lipidschicht-Ausprägung von etwas mehr als 90 nm entsprach.

Dieser Zuwachs wurde auch inferenzstatistisch beobachtet. Allerdings konnten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede (Diff. Estimate=-0,02, $p=0,94$) (auch keine Interaktion der Zeit und der Gruppen (Diff. Estimate=-0,04, $p=0,88$)) nachgewiesen werden. Beide Gruppen verbesserten sich also in gleicher Weise (Diff. Estimate=0,83, $p<0,001$).

Dicke in nm	Interferenzfarben der Lipidschicht und deren Strukturen	Häufigkeiten
~ 13 - 50	weites/grobes Maschenwerk	5
~ 13 - 50	enges/feines Maschenwerk	17
~ 50 - 70	wellenartig fließendes Muster	20
~ 80 - 90	homogenes Reflexbild	17
~ 90 - 180	Interferenz Farben	22
~ > 200	körnige Lipidschicht	1

Tab. 4: Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Interferenzfarben der Lipidschicht vor Behandlungsbeginn. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor Behandlungsbeginn ($p=1,0$).

Zeit	Gruppe	N	Lipid	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	3,44	0,66	0,11	0,21
t0 pre	Gruppe B	43	3,51	0,52	0,08	0,16
t1 post	Gruppe A	34	4,24	0,68	0,12	0,24
t1 post	Gruppe B	33	4,21	0,55	0,10	0,20

Tab. 5: Dargestellt sind die Mittelwerte der Interferenzfarben der Lipidschicht der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) und 12 Wochen nach (t1 post) Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lipidschicht in beiden Gruppen ($p < 0,001$) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,94$).

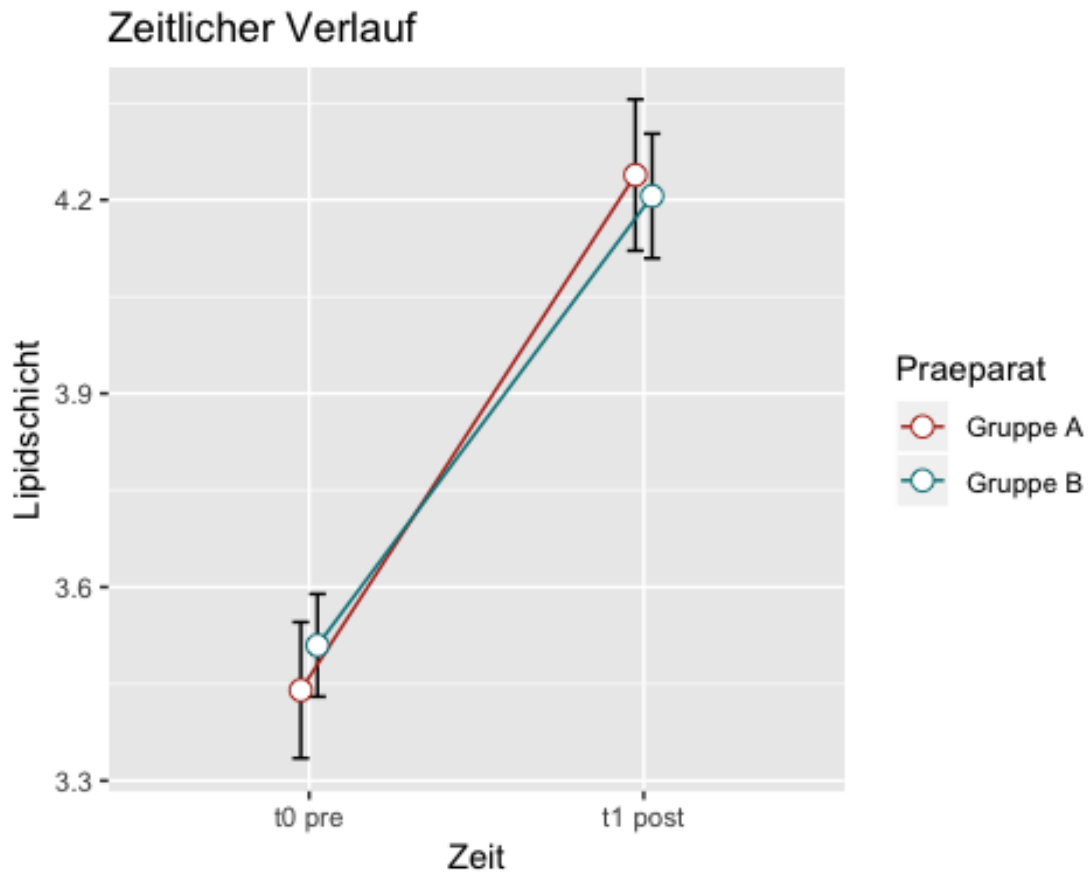


Abb. 8: Abbildung der Veränderung der Lipidschicht über die Zeit. Beide Gruppen zeigten einen Grad von ungefähr 3,5 Punkten vor Behandlungsbeginn (t0 pre). Nach der Behandlung (t1 post) wiesen beide Gruppen erneut vergleichbare Grade von ungefähr 4,2 Punkten auf.

5.5 Meibographie

Die anhand des Keratographen 5M erstellten Digitalfotos wurden dazu genutzt, die Verluste der Meibomdrüsen zu beurteilen. Diese Beurteilung bezog sich auf das Ober- und das Unterlid. Dabei wurde der Grad von 0 bis 4 angegeben, was den Stufen 0%, $\leq 25\%$, 26-50%, 51-75%, $> 75\%$ entsprach.

Im Durchschnitt zeigten Patientinnen und Patienten einen Verlustgrad von 2,1 für das Oberlid (mit $SD=1,1$) und 1,8 für das Unterlid (mit $SD=1,1$) vor Behandlung.

Weder für das Oberlid (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: Chi^2 -Wert=0,45, $p=0,50$, $df=1$) noch für das Unterlid (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: Chi^2 -Wert=0,58, $p=0,45$, $df=1$) ließen sich vor der Behandlung Unterschiede zwischen den Gruppen finden.

Die inferenzstatistische Absicherung konnte die Verbesserung nach 12 Wochen belegen (Oberlid: Diff. Estimate=-0,44, $CI_{95\%} = (-0,61; -0,27)$, $p < 0,001$; Unterlid: Diff. Estimate=-0,49, $CI_{95\%} = (-0,69; -0,29)$, $p < 0,001$). Es fanden sich jedoch weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B (Oberlid: Diff. Estimate=-0,14, $p=0,58$; Unterlid: Diff. Estimate=-0,18, $p=0,47$) noch signifikante zeitlich unterschiedliche Verbesserungen für die beiden Gruppen (Oberlid: Diff. Estimate=-0,15, $p=0,21$; Unterlid: Diff. Estimate=-0,04, $p=0,81$).

Der Verlauf selbst war für beide Gruppen parallel, d.h. es gab keine Vorteile zu Gunsten einer der beiden Gruppen.

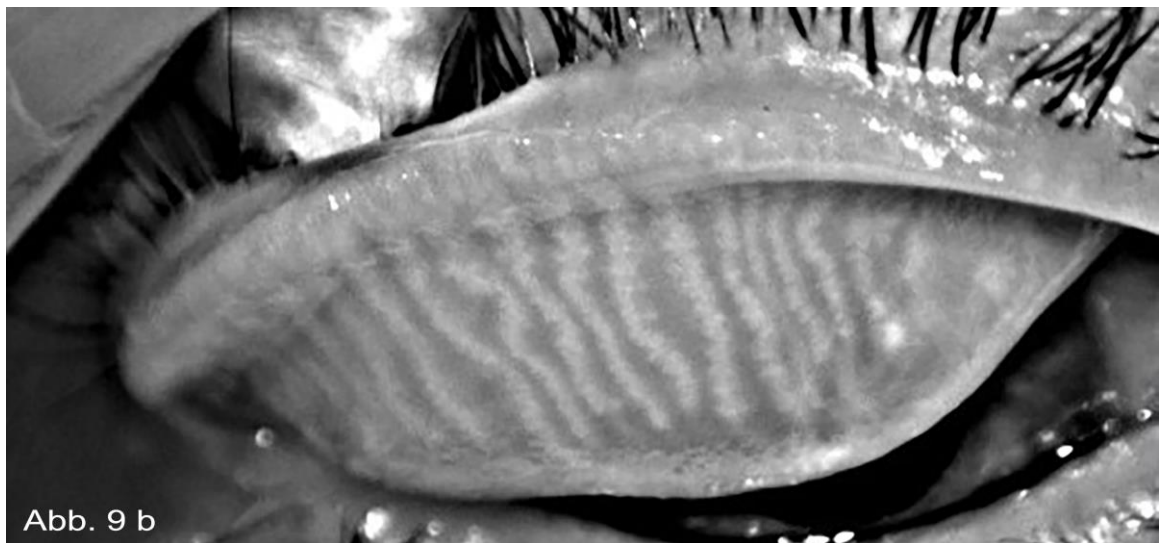


Abb. 9 a + b: Meibographie des Oberlids vor Behandlungsbeginn (a) und nach 12 Wochen Behandlung (b) mit Darstellung der Verluste der Meibomdrüsen.

Oberlid Meibographie

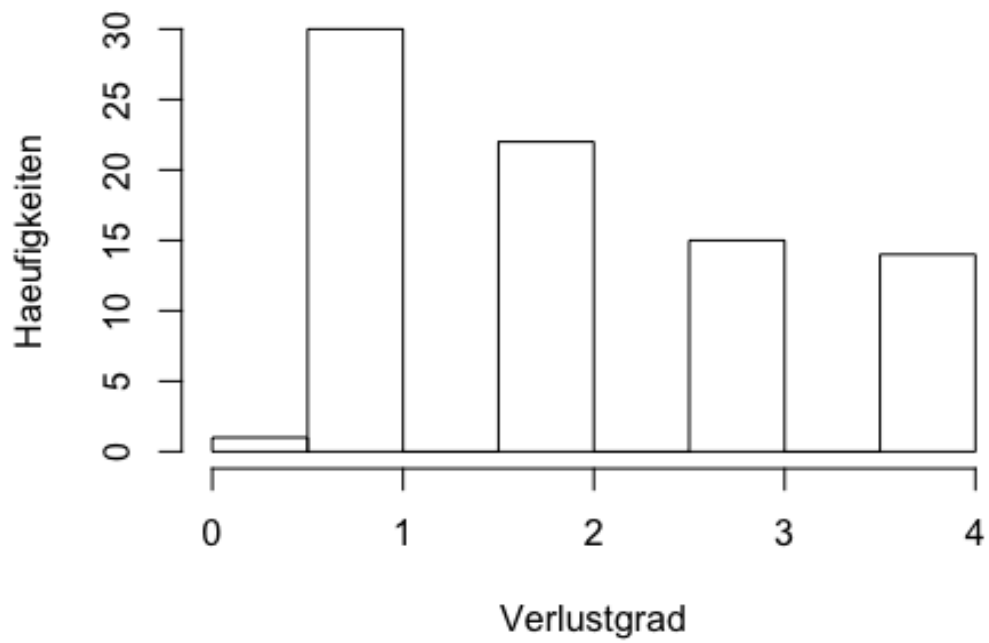


Abb. 10: Verlustgrad der Meibomdrüsen des Oberlids vor Behandlung. Die Einteilung erfolgte in 4 Schweregrade.

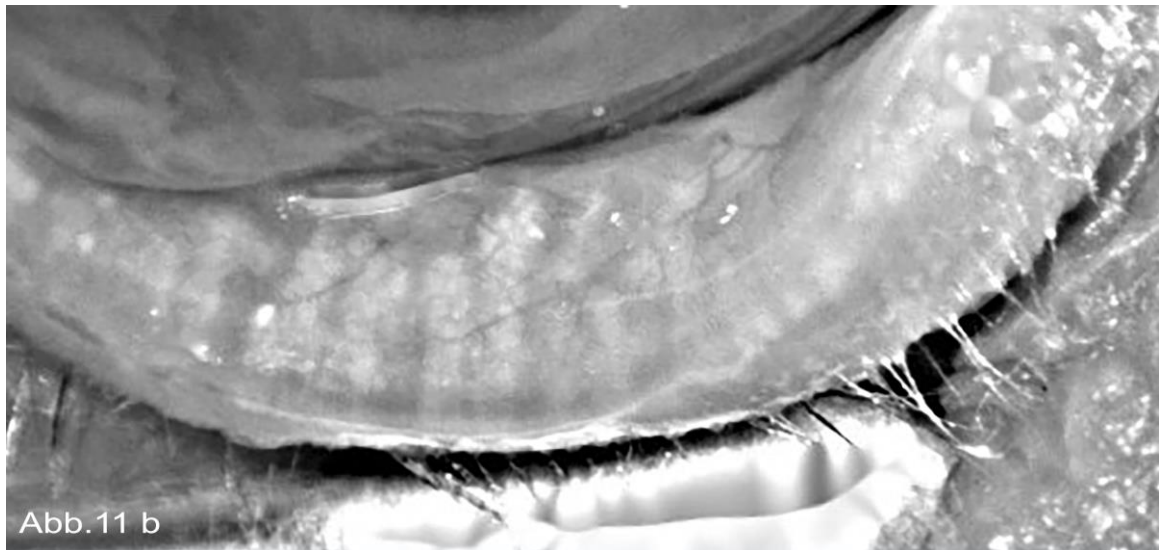
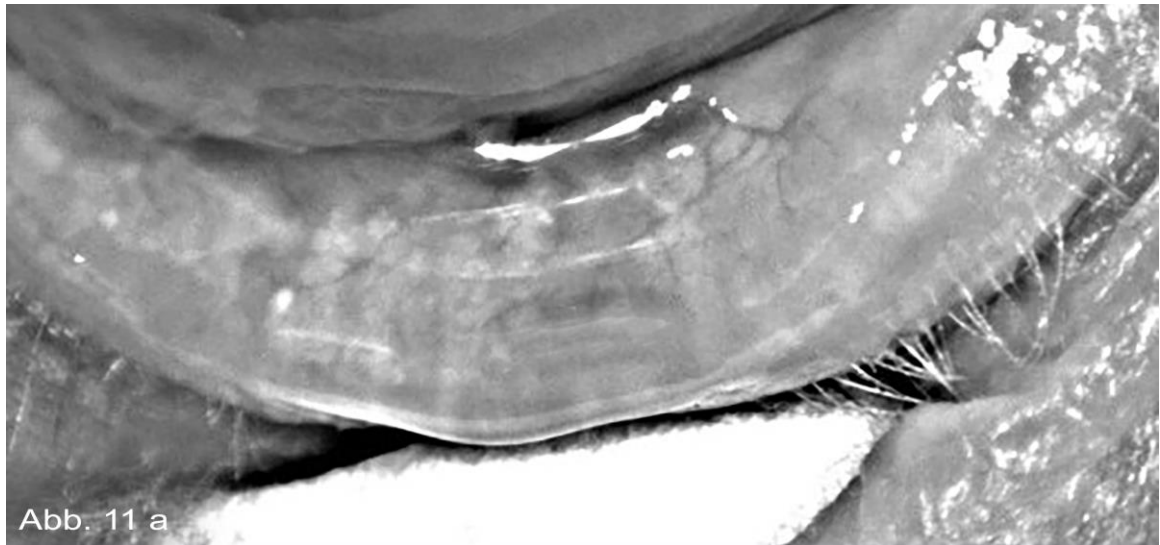


Abb. 11 a + b: Meibographie des Unterlids vor Behandlungsbeginn (a) und nach 12 Wochen Behandlung (b) mit Darstellung der Verluste der Meibomdrüsen.

Unterland Meibographie

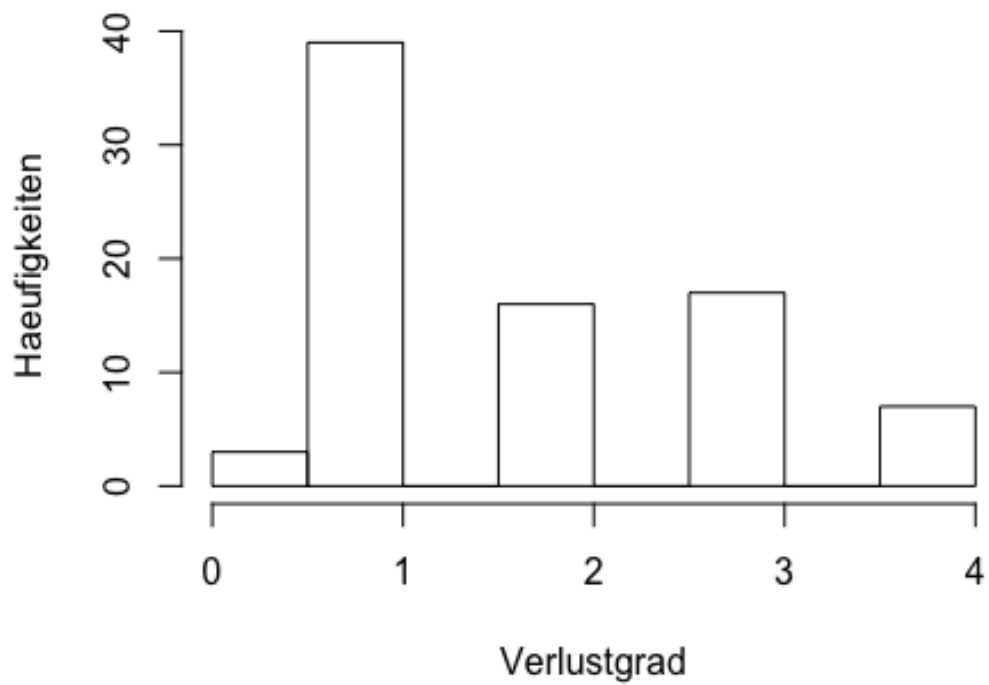


Abb. 12: Verlustgrad der Meibomdrüsen des Unterlids vor Behandlung. Die Einteilung erfolgte in 4 Schweregrade.

Zeit	Gruppe	N	Oberlid	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	2,14	0,31	0,05	0,10
t0 pre	Gruppe B	43	2,05	0,24	0,04	0,07
t1 post	Gruppe A	34	1,73	0,32	0,06	0,11
t1 post	Gruppe B	33	1,81	0,26	0,05	0,09

Tab. 6: Angegeben sind die Mittelwerte des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Oberlids der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Verlustgrades in beiden Gruppen ($p < 0,001$) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,58$).

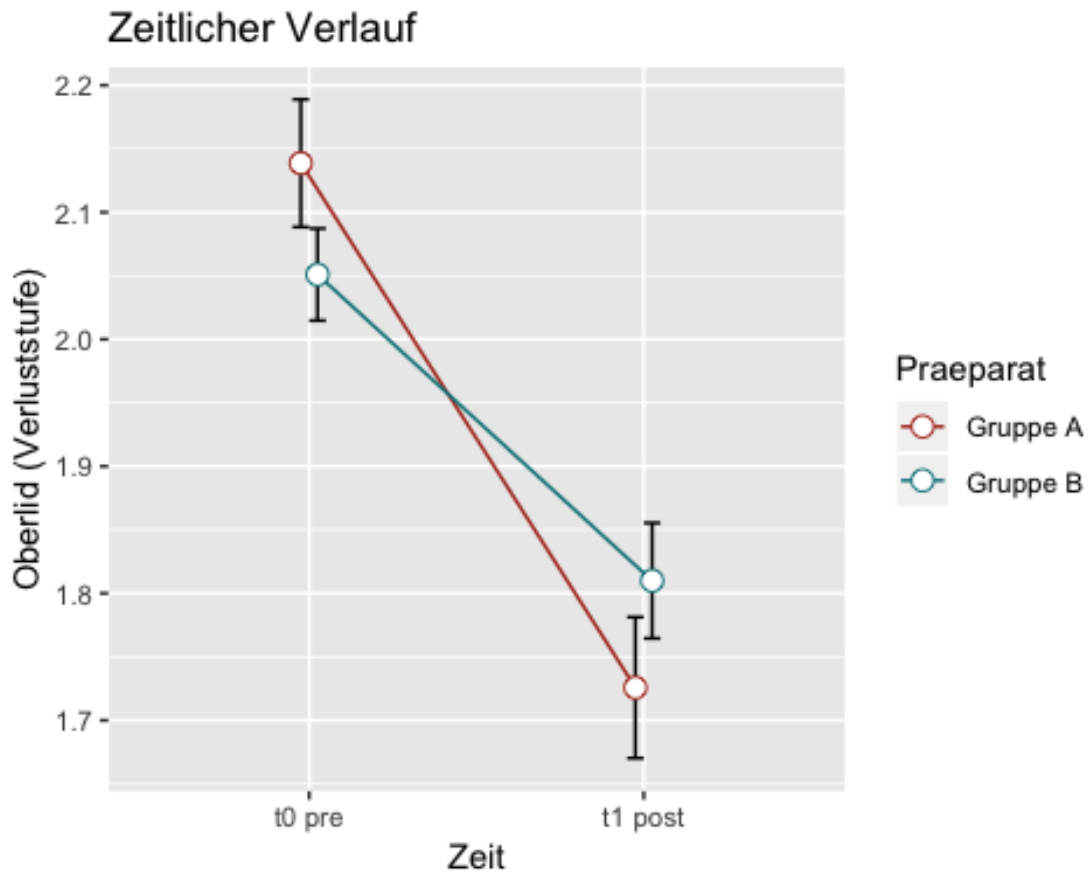


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Oberlids. Es kam im Zuge der Studie für beide Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung ($p < 0,001$). Es fanden sich jedoch keine signifikanten zeitlichen Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,21$).

Zeit	Gruppe	N	Unterlid	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	1,79	0,31	0,05	0,10
t0 pre	Gruppe B	43	1,78	0,34	0,05	0,10
t1 post	Gruppe A	34	1,34	0,32	0,06	0,11
t1 post	Gruppe B	33	1,32	0,36	0,06	0,13

Tab. 7: Angegeben sind die Mittelwerte des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Unterlids der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Verlustgrades in beiden Gruppen ($p < 0,001$) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,47$).

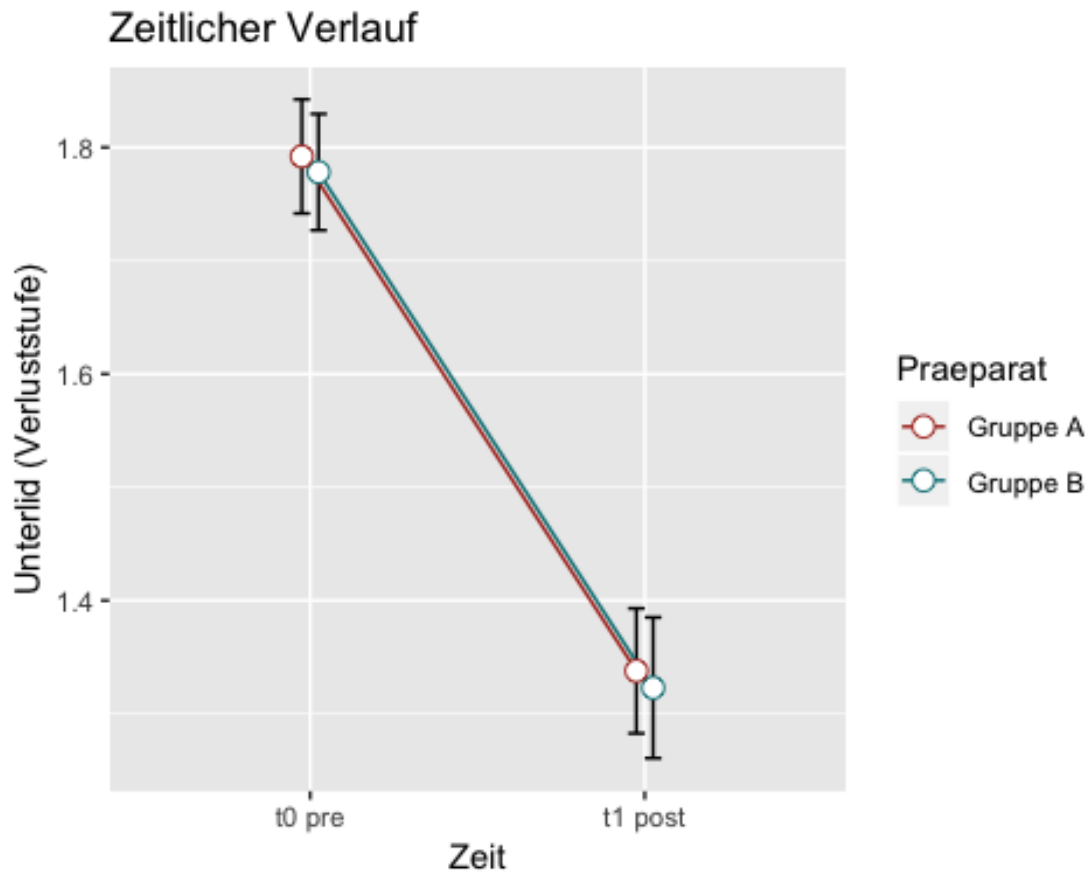


Abb. 14: Der graphische Verlauf des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Unterlids zeigte erneut über beide Gruppen hinweg eine signifikante Verbesserung der Verlustgrade ($p < 0,001$). Der Verlauf selbst war für beide Gruppen parallel, d.h. es gab keine Vorteile zu Gunsten einer der beiden Gruppen ($p = 0,81$).

5.6 Inspektion der Lidränder

Die Inspektion der Lidränder anhand des Keratographen 5M vor der Behandlung ergab das in Tabelle 8 angegebene Vorschädigungsbild. Inferenzstatische Beurteilungen zeigten, dass die Gruppen sich vor der Behandlung bzgl. der Vorschädigungen nicht signifikant unterschieden.

Merkmal	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Hyperämie / vermehrte Vaskularisation der Bindehaut	6 (7,3%)	40 (48,8%)	26 (31,7%)	10 (12,2%)
Hyperämie / vermehrte Vaskularisation der Lidkante	16 (19,5%)	37 (45,1%)	23 (28,1%)	6 (7,3%)
Schwellung der Lidkante	22 (26,8%)	34 (41,5%)	15 (18,3%)	11 (13,4%)
Keratinisierungen / Vernarbung der Lidkanten	37 (45,1%)	31 (37,8%)	10 (12,2%)	4 (4,9%)
Verkrustung der Wimpernbasis (anteriore Blepharitis)	34 (41,5%)	34 (41,5%)	10 (12,2%)	4 (4,9%)
Madarosis (Verlust der Wimpern)	43 (52,4%)	25 (30,5%)	10 (12,2%)	4 (4,9%)

Trichiasis (Fehlstellung der Wimpern)	60 (73,2%)	18 (22,0%)	4 (4,9%)	0 (0,0%)
Schaum an der Lidkante und/ oder im Tränenfilm	19 (23,2%)	41 (50,0%)	17 (20,7%)	5 (6,1%)

Tab. 8: Vorschädigungsbild der Lidkanten vor Behandlung.

Die anhand von Digitalfotos beurteilten Lidränder (Unterland) wurden anhand von 8 Items hinsichtlich des Schweregrades erfasst (jeweils vierstufig von 0 bis 3). Um bei der inferenzstatistischen Absicherung die Typ-I-Fehlerrate zu reduzieren und eine quasi-stetige Gesamtschwere zu erhalten, wurde über die 8 Items gemittelt. Tabelle 9 beschreibt die Schweregrade zu den verschiedenen Zeitpunkten und für beide Gruppen. Die Gruppen erfuhren im zeitlichen Verlauf eine Besserung (Diff. Estimate=-0,54, CI95%=(-0,67; -0,40), $p < 0,001$), jedoch fand man keinen Unterschied hinsichtlich der Verbesserung zwischen den Gruppen (Diff. Estimate=-0,12, $p = 0,28$).

Zeit	Gruppe	N	Lidrand	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	0,98	0,26	0,04	0,08
t0 pre	Gruppe B	43	0,89	0,21	0,03	0,06
t1 post	Gruppe A	34	0,48	0,25	0,04	0,09
t1 post	Gruppe B	33	0,55	0,21	0,04	0,08

Tab. 9: Mittelwerte der Schweregrade der Veränderungen der Lidkante der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Beide Gruppen erfuhren eine signifikante Verbesserung im zeitlichen Verlauf ($p < 0,001$), jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,28$).

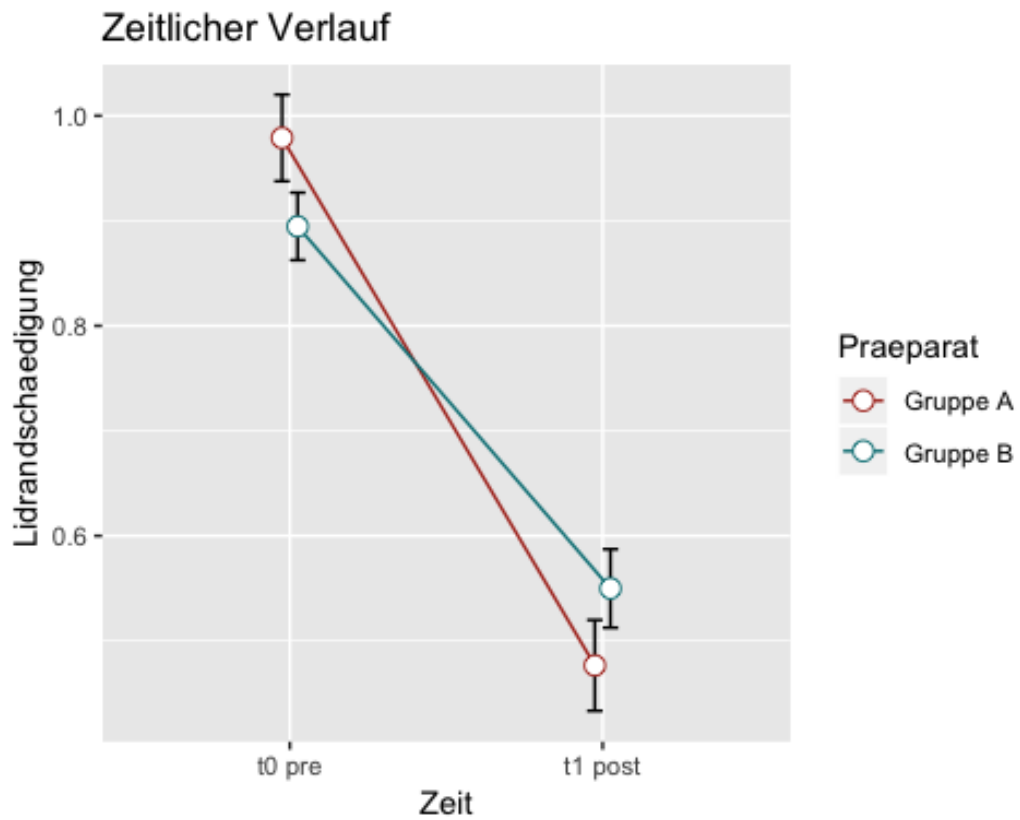


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der Lidrandschädigung. Es gab einen signifikanten Zeiteffekt ($p < 0,001$), jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied oder eine bedeutsame Interaktion ($p = 0,28$).

5.7 Beurteilung der Meibomdrüsen

Die Beurteilung der Konsistenz und Qualität des Meibomdrüsensekrets mithilfe des Korb Meibomian Gland Evaluators (MGE) war über die Bereiche temporal, zentral und nasal sehr ähnlich. So ergaben sich Durchschnittswerte von 1,15 (SD=0,85) und 1,18 (SD=0,86) vor Behandlung. Wie auch bei den anderen Variablen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor der Behandlung feststellbar (Kruskal-Wallis Rangsummen-Test: temporal: Chi²-Wert=0,00068, p=0,98, df=1; zentral: Chi²-Wert=0,69, p=0,41, df=1; nasal: Chi²-Wert=0,41, p=0,52, df=1).

Tabelle 10 veranschaulicht die Häufigkeiten der verschiedenen Sekretionstypen. Die Gruppen unterschieden sich nicht bzgl. der Häufigkeiten (Chi²-Wert=0,71, df=3, p=0,87). Wie man Abbildung 14 entnehmen kann, waren die Verläufe für beide Gruppen parallel. Es ließen sich keine Vorteile zu Gunsten einer Gruppe feststellen. Die Beurteilung der Meibomdrüsen war für die Bereiche temporal, zentral, nasal zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch. Daher wurden sie nicht separat sondern als Mittelwert ausgewertet.

Typ	Häufigkeit
Flüssig (3)	5
Flüssig (2)	7
Fest (1)	37
Atrophie (0)	8

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des Meibomdrüsen-Sekrets vor Behandlung.

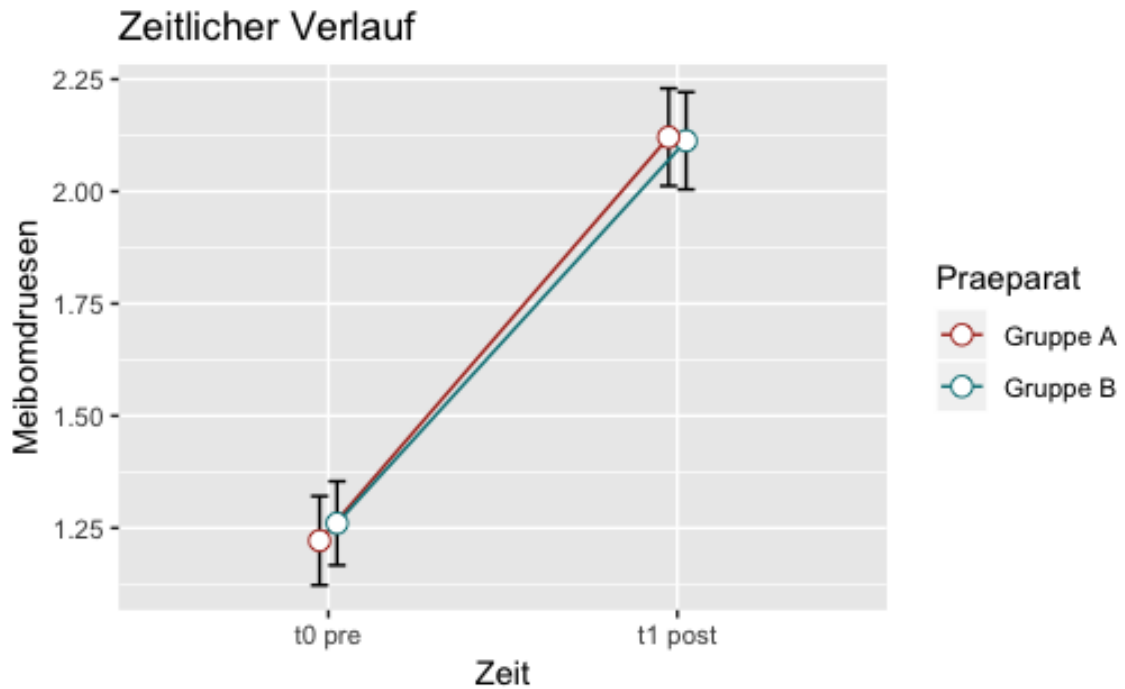


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung bezüglich der Konsistenz des Meibums. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$), jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,87$).

Zeit	Gruppe	N	Meibum	SD	SE	CI
t0 pre	Gruppe A	39	1,22	0,62	0,10	0,20
t0 pre	Gruppe B	43	1,26	0,60	0,09	0,19
t1 post	Gruppe A	34	2,12	0,63	0,11	0,22
t1 post	Gruppe B	33	2,11	0,62	0,11	0,22

Tab. 11: Beurteilung des Meibomdrüsensekrets der beiden Behandlungsgruppen vor (t0 pre) Behandlung und 12 Wochen (t1 post) nach Behandlung inklusive Standardabweichung (SD) adjustiert nach Morey, Standardfehler (SE) und Konfidenzintervall (CI). Die Beurteilung des Meibums war für die Bereiche temporal, zentral und nasal zu beiden Zeitpunkten (t0 pre und t1 post) nahezu identisch. Daher erfolgte die Auswertung nicht separat sondern als Mittelwert.

5.8 Messung des Entzündungsmarkers MMP-9

Im Zuge der Betrachtung des Entzündungsmarkers wurde berechnet, ob sich Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie im Spiegel von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit verbessert haben. Dazu wurden entsprechende Differenzwerte gebildet. Eine -1 indiziert dabei eine Verbesserung, eine 0 indiziert keine Veränderung und eine 1 indiziert eine Verschlechterung. Vor Untersuchungsbeginn waren keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsgruppen feststellbar, hier wurden 59 Patienten positiv und 23 Patienten negativ bewertet.

Wie man Tabelle 12 entnehmen kann, stellten sich nahezu identische Verbesserungen für beide Gruppen ein (-1 Zeile), nämlich 12 für Gruppe A und 13 für Gruppe B. Die inferenzstatistische Absicherung ergab, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Verbesserung in beiden Gruppen gab (χ^2 -Wert=0,38, df=2, p=0,83).

MMP-9	Gruppe A	Gruppe B
-1	12	13
0	20	19
1	2	1

Tab. 12: Überblick über den Verlauf des Entzündungsmarkers MMP-9. Die -1 Zeile zeigt eine Verbesserung, die 0 Zeile einen gleichbleibenden und die 1 Zeile einen schlechteren Befund an.

6 Diskussion

Es war das Ziel dieser Studie einerseits den Behandlungserfolg mit BlephaCura® anhand neuer Diagnosemöglichkeiten zu dokumentieren und andererseits zu untersuchen, ob eine zusätzliche Lipidsubstitution für den Tränenfilm einen messbaren zusätzlichen Nutzen in der Behandlung der Meibomdrüsen Dysfunktion bietet, insbesondere aber auch hinsichtlich der subjektiven Einschätzung durch den Patienten.

Der OSDI (Ocular Surface Disease Index) Score streute in unserer Studie initial weit. Dies ist auf die subjektive Beurteilung und das subjektive Empfinden der Patienten hinsichtlich Blendungsempfindlichkeit, Missempfinden, das unterschiedliche Maß an Umwelteinflüssen und der Beeinträchtigung der Sehfunktion zurückzuführen. Nach 12 Wochen kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Abnahme der Scores von initial durchschnittlich 41,27 auf 27,63 in Gruppe A und von durchschnittlich 40,63 auf 27,48 in Gruppe B und somit zu einer eindeutigen subjektiven Verbesserung der Lebensqualität mit Behandlung.

Aufgrund der Tatsache, dass in beiden Gruppen die Lidkantenhygiene als Basistherapie durchgeführt wurde, ist eine Verbesserung der Beschwerden in beiden Gruppen zu erwarten. Hierbei zeigte sich statistisch allerdings kein subjektiver zusätzlicher Nutzen bei Anwendung des liposomalen Augensprays TEARS AGAIN® Sensitive nach 12 Wochen.

Mit einer Verbesserung des Krankheitsbildes und der damit verbundenen subjektiven Beschwerden kann nach circa 3-4 Wochen gerechnet werden ([HTTPS://WWW.DOG.ORG/WP-CONTENT/UPLOADS/2018/08/BLEPHARITIS.PDF](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2018/08/blepharitis.pdf)).

Die subjektive Einschätzung erfolgt allerdings in unserer Studie lediglich vor Behandlungsbeginn und nach 12 Wochen der Behandlung. Hier wäre vor allem eine initiale Betrachtung des OSDI Scores, z.B. nach 2-4 Wochen interessant

gewesen, um zu eruieren, ob die Applikation des liposomalen Sprays vor allem in der Initialphase der Behandlung einen zusätzlichen Nutzen für das subjektive Empfinden sowie zur initialen Stabilisierung des Tränenfilms bieten könnte. In einer Studie von Turnbull et al konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass die Anwendung des liposomalen Augensprays zu einer schnellen Besserung der Beschwerden sowie zu einer erhöhten Quantität des Meibums geführt hat und einer Lidhygienemaßnahme mit Wärmeapplikation nicht unterlegen war (TURNBULL et al., 2018).

An dem späteren Messpunkt von 12 Wochen wurde der Erfolg der Lidkantenhygiene deutlich. Diese Theorie kann durch eine Studie von Dausch et al untermauert werden, in welcher festgestellt wurde, dass es bereits 4 Wochen nach Anwendung von TEARS AGAIN® Sensitive zu einer signifikanten Abnahme der Inflammation der Lidränder und zu einer Verlängerung der Break-up time kam (DAUSCH et al., 2006). Weitere internationale Studien können diesen positiven Effekt des liposomalen Augensprays bestätigen (NOSCH et al., 2021; PULT et al., 2021).

Mithilfe der Osmolarität des Tränenfilms soll die Entzündungsaktivität im Tränenfilm beurteilt werden. Bei entzündlicher Aktivität kommt es zu einer Veränderung der Permeabilität der Zellwand und somit zu einer erhöhten Osmolarität. Der mittlere Osmolaritätswert eines normalen Auges beträgt hierbei 309,9 mOsms/L (+/- 11,0), der eines trockenen Auges im Mittel 324,4 mOsms/L (+/- 20,1)

(WWW.TEARLAB.COM/PDFS/USER_MANUALS/930066GER_REV_D_-_TEARLAB_OSMOLARITY_SYSTEM_USER_MANUAL.PDF).

In unserer Studie konnten ähnliche Mittelwerte der Osmolarität für die Gruppen A und B vor Behandlung festgestellt werden, welche im Mittel 300,2 mOsms/L (+/- 9,2) für Gruppe A und 300,4 mOsms/L (+/- 10,21) für Gruppe B betragen. Nach 12 Wochen zeigte sich keine signifikante Veränderung dieser Werte.

Verschiedene Studien belegen eine hohe Variabilität der Osmolarität des Tränenfilms (AMPARO et al., 2014; BUNYA et al., 2015; KHANAL, MILLAR, 2012). Khanal et al berichteten, dass bei Patienten ohne ein trockenes Auge bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen Unterschiede von 10 bis 15 mOSm/L vorlagen, diese Differenz stieg sogar auf bis zu 35 mOsm/L bei Patienten mit Sicca-Syndrom an (KHANAL, MILLAR, 2012).

Des Weiteren spielte neben dem reinen Osmolaritätswert auch der Unterschied in der Osmolarität zwischen beiden Augen eine Rolle (GILBARD et al., 1978; JACOBI et al., 2011; TOMLINSON et al., 2006). Dieser Osmolaritätsunterschied zwischen den Augen war je nach Schweregrad des trockenen Auges erhöht und näherte sich mit Therapie an (LEMP et al., 2011; SULLIVAN et al., 2012).

Die hohe Variabilität der Osmolarität muss berücksichtigt werden, vor allem wenn wie in unserer Studie nur eine Messung, zudem nur an einem Auge, vorliegt. Somit können wir die Theorie von Bunya et al, dass eine einzelne Messung der Osmolarität des Tränenfilms nicht geeignet ist, um Patienten mit trockenem Auge von Patienten ohne ein trockenes Auge zu unterscheiden sowie dass die Tränenfilmosmolarität nicht als follow-up Parameter geeignet ist mit unserer Studie bestätigen (BUNYA et al., 2015).

Neben der Bestimmung der Osmolarität stellt die Bestimmung von Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) einen Biomarker für Entzündungsaktivität des trockenen Auges dar (JACOBI, MESSMER, 2018).

In unserer Studie wiesen 59 (72%) der Probanden einen positiven MMP-9 Test vor Behandlung auf, während nur 23 (28%) der Probanden negativ auf den Entzündungsmarker getestet wurden. Eine Verbesserung trat bei 12 Patienten in Gruppe A und 13 Patienten in Gruppe B auf, was einen Anteil von insgesamt 42,3% in beiden Gruppen widerspiegelt.

Ähnliche Ergebnisse zeigten weitere Studien, in welchen 40-60% der Patienten mit trockenem Auge positiv auf den Matrix-Metalloproteinase Marker getestet wurden. MMP-9 stellt somit einen einfach durchzuführenden, wertvollen

Parameter zur Sicherung einer entzündlichen Aktivität dar, welche mit einem trockenen Auge in Zusammenhang steht (JACOBI, MESSMER, 2018; MESSMER et al., 2016; SAMBURSKY, 2016).

Ein Marker für die Stabilität des Tränenfilms ist die Tränenfilmaufrisszeit. Anhand des Keratograph 5M kann die Tränenfilmaufrisszeit topographisch exakt bestimmt werden. Als eine normale Tränenfilmaufrisszeit gelten Werte von 20-30 Sekunden, wobei Werte von unter 10 Sekunden als sicher pathologisch anzusehen sind.

In Bezug auf die nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) ergaben sich in unserer Studie ebenfalls ähnliche Werte der beiden Behandlungsgruppen vor und nach Behandlung. Hierbei zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 8,58 Sekunden für Gruppe A und 8,64 Sekunden für Gruppe B vor Behandlung und ein Wert von durchschnittlich 9,49 Sekunden für Gruppe A und 9,49 Sekunden für Gruppe B nach 12 Wochen Behandlung. Tendenziell ist eine Verlängerung der NIBUT nach 12 Wochen Behandlung zu erkennen, allerdings zeigte sich dieser nicht als statistisch signifikant.

Interessant wäre hier ein weiteres Beobachten der NIBUT gewesen, um einen wahrscheinlichen weiteren Anstieg der Tränenfilmaufrisszeit im Verlauf weiterer Monate zu dokumentieren.

Mithilfe der verschiedenen Interferenzmuster der Lipidschicht des Tränenfilms lässt sich die Dicke der Lipidschicht ableiten. Ölige Substanzen verteilen sich und formen eine dünne Schicht auf wasserhaltigen Substanzen. Es wird angenommen, dass diese Schicht der Evaporation des Tränenfilms entgegenwirkt und eine optisch glatte Oberfläche über der Hornhaut gebildet wird. Eine Lipidschichtdicke von ≥ 90 nm zeigt wellenartige Muster und Farben, während Lipidschichtdicken von ≤ 60 nm eher homogene Reflexmuster wiedergeben. Eine Einteilung in verschiedene Grade nach Interferenzmustern wurde initial von Guillon vorgenommen (GUILLON, 1998).

So wird ein weites/grobes Maschenwerk bei einer dünnen, quantitativ schlechten Lipidschicht beobachtet. Ein enges/feines Maschenwerk

repräsentiert eine kompaktere Lipidschicht, während wellenartig fließende Reflexmuster eine gute, normale Lipidschicht darstellen. Homogene Reflexbilder und Interferenzfarben repräsentieren eine dicke, über der Oberfläche gut verteilte Lipidschicht.

Die in unserer Studie initial beobachteten Interferenzfarben und Strukturen der Lipidschicht unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen ($p=1,0$). 6,1% der Patienten zeigten ein grobes/weites Maschenwerk, 20,7% wiesen ein enges/feines Maschenwerk auf. Ein wellenartig fließendes Lipidmuster war bei 24,4% der Patienten nachweisbar. 20,7% wiesen ein homogenes Reflexbild auf, 26,8% zeigten Interferenzfarben und eine Minderheit von 1,2% besaß eine körnige Lipidschicht.

Im Beobachtungszeitraum kam es in beiden Gruppen durch Anwendung der Therapie zu einer signifikanten Zunahme der Lipidschicht ($p<0,001$), allerdings konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,94$). Es zeigte sich, dass eine konsequente Anwendung der Lidhygiene mit BlephaCura® einen Zuwachs der Lipidschicht bewirkte und somit zu einer Stabilisierung des Tränenfilms führte. Nach einem Zeitraum von 12 Wochen ließ sich allerdings kein zusätzlicher Nutzen der Anwendung eines liposomalen Augensprays nachweisen. Auch hier wäre eine Zwischenmessung nach 4 Wochen interessant gewesen, um herauszufinden, ob dieser Zuwachs der Lipidschicht bei der Anwendung von Tears Again® Sensitive gegebenenfalls eher eintritt und so früher zu einer Symptomlinderung und Stabilisierung des Tränenfilms beitragen könnte.

Eine genaue Analyse der morphologischen Gegebenheiten ist anhand der Meibographie mittels Keratograph 5M möglich, mit dessen Hilfe der Grad des Verlustes der Meibomdrüsen an Ober- sowie Unterlid beurteilt werden kann. Erwartungsgemäß ließen sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn feststellen. Im Durchschnitt zeigten die Patienten einen Verlustgrad von 2,1 (SD=1,13) für das Oberlid sowie 1,8 (SD=1,08) für das Unterlid. Nach 12 Wochen zeigten sich in

beiden Gruppen signifikante Verbesserungen des Verlustgrades ($p < 0,001$) ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Meibomdrüsen spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Stabilität des Tränenfilms. Eine Atrophie der Meibomdrüsen geht mit einem Funktionsverlust einher. Eine Studie von Eom et al zeigte zudem eine Korrelation zwischen Funktion der Meibomdrüsen und der Dicke der Lipidschicht des Tränenfilms (EOM et al., 2013). Während sich die Meibographie nicht als alleiniger Parameter zur Diagnose der Meibomdrüsendysfunktion eignete (FINIS et al., 2015), stellte es eine vielversprechende Methode zur Dokumentation des Behandlungseffekts dar (ARITA et al., 2015; ARITA et al., 2013; FINIS et al., 2015). Diese Ergebnisse konnten wir mit unserer Studie ebenfalls belegen.

Je nach Schwere der Meibomdrüsendysfunktion geht diese mit typischen Veränderungen der Lidränder und einem veränderten Verhalten der Expressivität des Meibums einher. Die Funktion der Drüsen kann anhand der Qualität und Quantität des Meibums gezeigt werden. Zur Bestimmung der Expressivität wird Druck über die Länge der Lidkanten ausgeübt, um so das Meibum zu exprimieren. Durch die Anwendung des Korb Meibomian Gland Evaluators (MGE) ist es möglich, einen definierten, reproduzierbaren Druck von $1,25 \text{ g/mm}^2$ über die Bereiche temporal, zentral und nasal anzuwenden und somit einerseits einen Druck, welcher einem Lidschlag entspricht, auszuüben, und andererseits reproduzierbare Ergebnisse zu erlangen (BLACKIE, KORB, 2010). Normalerweise ist das Meibum klar, flüssig und leicht exprimierbar. Bei Patienten mit Meibomdrüsendysfunktion kann die Konsistenz allerdings verändert sein und sowohl weiß-gelblich erscheinen als auch fest, fadenförmig, zahnpasteartig den Drüsenausgang blockieren oder im Falle einer Atrophie keine Drüsenausgänge bzw. sogar Mulden und Dellen im Bereich der Lidkanten erzeugen („Drop-out“).

In unserer Studie konnten erneut ähnliche Mittelwerte der Beurteilung des Meibomdrüsensekrets für die Gruppen A (1,22) und B (1,26) vor Behandlung

festgestellt werden. Beide Gruppen erfuhren eine deutliche Verbesserung der Qualität und Quantität mit Behandlung (Gruppe A 2,12; Gruppe B 2,11).

Neben dem Vorhandensein gut funktionierender Meibomdrüsen ist die anatomische Integrität und Funktionalität der Lidkante ein wichtiger Faktor für die Aufrechterhaltung eines intakten Tränenfilms.

Bereits 1991 beschrieben Bron et al typische Veränderungen und Merkmale der Lidkanten bei Meibomdrüsendifunktion, welche unter anderem eine Hyperämie und vermehrte Vaskularisationen von Lidrand und Bindehaut, eine Schwellung bis hin zu Keratinisierung und Vernarbung der Lidkanten, eine anteriore Blepharitis, Madarosis, Trichiasis sowie schaumiges Sekret an der Lidkante und im Tränenfilm umfassten (BRON et al., 1991). Diese Veränderungen stellen einfach zu erkennende, allerdings unspezifische Merkmale eines trockenen Auges dar, und können Hinweise auf den Schweregrad der Erkrankung geben (WEI, ASBELL, 2014).

In unserer Studie zeigten sich vor Behandlungsbeginn die typischen Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung. Mit konsequenter Lidkantenhygiene kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Verbesserung, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Durch die mechanische Lidkantenhygiene wurden nicht nur die Meibomdrüsen stimuliert und qualitativ sowie quantitativ besser exprimierbar, es kam auch zu einer Reduktion der inflammatorischen Parameter. Vorhergehende Studien bestätigen diese Ergebnisse (GUILLON et al., 2012; MATSUMOTO et al., 2009; ROMERO et al., 2004).

Es ist wichtig, nicht nur ein Augenmerk auf den eigentlichen Tränenfilm zu haben, sondern auch die Lidkanten und deren anatomische Veränderungen zu behandeln. Die Dokumentation des Behandlungserfolges anhand von Spaltfotos stellt hier eine auch in der Praxis einfach und kostengünstig durchzuführende Möglichkeit dar.

Darüber hinaus ist eine Fortsetzung der Lidkantenhygiene auch nach Besserung wichtig. Ein großes Problem stellt hierbei die Compliance der Patienten dar, welche die zeitaufwändige Lidkantenhygiene vor allem nach initialer Besserung vernachlässigen und so der Teufelskreis der Inflammation und Meibomdrüsendysfunktion fortgesetzt wird. Eine Studie aus Südkorea von Ahn et al. befasste sich mit der Frage, wie lange die Lidkantenhygiene bei Meibomdrüsendysfunktion durchgeführt werden sollte und fand heraus, dass der maximale Effekt bei kontinuierlicher Anwendung über 6 Monate lang gesteigert und über 4 Monate nach Stoppen der Therapie aufrecht erhalten werden konnte (AHN et al., 2022).

Die wichtigsten potentiellen Limitationen unserer Studie umfassen eine relativ kleine Anzahl an Probanden, Messzeitpunkte vor Behandlung und nach 12 Wochen ohne Zwischenmessung nach 2 bis 4 Wochen, um einen eventuell früheren positiven Effekt der Lipidsubstitution zu eruieren sowie die Messungen ausschließlich rechter Augen, vor allem auch in Hinblick auf einen möglichen Osmolaritätsunterschied zwischen den Augen.

7 Schlussfolgerungen

Das Trockene Auge stellt eine multifaktorielle Volkskrankheit dar, von dem in Deutschland 15 – 17% der Bevölkerung betroffen sind (REITMEIR et al., 2017). Diese große Anzahl Betroffener ist aufgrund von zunehmender täglicher Computerarbeit aber auch durch eine Zunahme refraktiv-chirurgischer Eingriffe im ophthalmologischen Bereich stetig steigend.

Eine Lipidphasenstörung ist in 60 – 80% der Patienten mit Keratokonjunktivitis zu finden (ALGHAMDI et al., 2016; HEILIGENHAUS et al., 1994). Die Meibomdrüsendysfunktion ist hierbei die Hauptursache für das hyperevaporative trockene Auge. Sie beruht auf quantitativen und qualitativen Veränderungen der Sekretion des Meibums und kann zu einer Atrophie der Azini der Meibomdrüsen führen (CRAIG et al., 2017b).

Die Lidkantenhygiene gilt als Basismaßnahme zur Behandlung der Meibomdrüsendysfunktion und um eine langfristige Linderung der oft alltagseinschränkenden Symptome zu erzielen (BENITEZ-DEL-CASTILLO, 2012; JONES et al., 2017; NICHOLS et al., 2011). Diese sollte täglich durchgeführt werden. Sie besteht aus einer Wärmeapplikation kombiniert mit einer anschließenden Massage und Reinigung der Lidkanten. Zur Benetzung der Augenoberfläche werden in Stufe I der medikamentösen Therapie konservierungsmittelfreie, lipidhaltige Tränenersatzmittel empfohlen (CRAIG et al., 2017a).

Mit unserer Studie konnte der Behandlungserfolg anhand von Lidhygienemaßnahmen mit BlephaCura® bestätigt werden. Ein messbarer Nutzen ließ sich durch eine Zunahme der Lipidschichtdicke, eine Verminderung des Verlustgrades und eine Verbesserung der Exprimierbarkeit der Meibomdrüsen, einer Verringerung der Schädigung der Lidkante sowie durch eine Verringerung der Entzündungsaktivität des Biomarkers Metalloproteinase-9 (MMP-9) nachweisen. Darüber hinaus konnte eine geringe Zunahme der

Tränenfilmaufrisszeit beobachtet werden, diese war allerdings nicht statistisch signifikant.

Ein zusätzlicher Nutzen einer Lipidsubstitution konnte anhand unserer Studie zum Messzeitpunkt 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nicht signifikant nachgewiesen werden. Hier wäre die Wahl eines früheren Messzeitpunktes, z.B. nach 2 bis 4 Wochen, für weitere Studien zu erwägen, da eine Lipidsubstitution vor allem in der Frühphase der Behandlung vor Eintreten des Behandlungseffektes der Lidkantenhygiene besonders eine subjektive Beschwerdelinderung erzielen könnte.

8 Literaturverzeichnis

1. Ahn H, Kim BY, Kim J, Ji YW, Jun I, Kim TI, Lee HK, Seo KY (2022) How Long to Continue Eyelid Hygiene to Treat Meibomian Gland Dysfunction. *J Clin Med* 11:529
2. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ (2011) Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 118:1242-1252
3. Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, Batawi H, Karp CL, Galor A (2016) Epidemiology of Meibomian Gland Dysfunction in an Elderly Population. *Cornea* 35:731-735
4. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY (2010) Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 27:837-845
5. Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R (2014) What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? *Am J Ophthalmol* 157:69-77.e62
6. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S (2009) Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 116:379-384
7. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Maeda S, Maeda K, Tokoro H, Amano S (2013) Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 97:725-729
8. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S (2015) Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 13:321-330
9. Auw-Haedrich C, Reinhard T (2007) [Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy]. *Ophthalmologe* 104:817-826; quiz 827-818

10. Benitez-Del-Castillo JM (2012) How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 6:1689-1698
11. Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P, Albanese A (1997) Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Mov Disord* 12:1028-1034
12. Blackie CA, Korb DR (2010) The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea* 29:34-38
13. Bloch K, Buchanan W, Wohl M, Bunim J (1965) Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 44:187-231
14. Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F (2008) [Dry eye and blepharitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:R15-32, quiz R33
15. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR (1991) Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 5 (Pt 4):395-411
16. Bron AJ, Tiffany JM (2004) The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2:149-165
17. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW (2004) Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 78:347-360
18. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, Ying GS, Massaro-Giordano M (2015) Variability of Tear Osmolarity in Patients With Dry Eye. *JAMA Ophthalmol* 133:662-667
19. Corfield AP (2015) Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta* 1850:236-252
20. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS (2010) Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 33:83-87
21. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA (2017a) TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 15:802-812

22. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F (2017b) TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 15:276-283
23. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W (2006) [Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes]. *Klin Monbl Augenheilkd* 223:974-983
24. Duke-Elder S (1961) The anatomy of the visual system. *System of ophthalmology* 2:358
25. Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS (2013) Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 155:1104-1110.e1102
26. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, Rania L (2008) Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 22:91-95
27. Finis D, Ackermann P, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G (2015) Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non-contact Infrared Meibography. *Curr Eye Res* 40:982-989
28. Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T (2003) Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 41:914-920
29. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J (1978) Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 96:677-681
30. Govindarajan B, Gipson IK (2010) Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 90:655-663
31. Guillon JP (1998) Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Cont Lens Anterior Eye* 21 Suppl 1:S31-40
32. Guillon M, Maissa C, Wong S (2012) Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 38:319-325

33. Guo Y, Zhang H, Zhao Z, Luo X, Zhang M, Bu J, Liang M, Wu H, Yu J, He H, Zong R, Chen Y, Liu Z, Li W (2022) Hyperglycemia Induces Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 63:30
34. Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN (1994) [Therapy of dry eye disorders]. *Klin Monbl Augenheilkd* 204:162-168
35. Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, Schwantzer G, Haller-Schober EM (2003) Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 121:1364-1368
36. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat_brosch/sicca.pdf
37. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2018/08/blepharitis.pdf>
38. Ifrah R, Quevedo L, Gantz L (2023) Topical review of the relationship between contact lens wear and meibomian gland dysfunction. *J Optom* 16:12-19
39. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C (2011) Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 30:1289-1292
40. Jacobi C, Messmer EM (2018) [Diagnosis of dry eye disease]. *Ophthalmologe* 115:433-450
41. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP (2017) TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 15:575-628
42. Khaireddin R, Hueber A (2013) [Eyelid hygiene for contact lens wearers with blepharitis. Comparative investigation of treatment with baby shampoo versus phospholipid solution]. *Ophthalmologe* 110:146-153
43. Khanal S, Millar TJ (2012) Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol* 96:341-344
44. Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, Schirra F (2009) [Meibomian glands : part III. Dysfunction - argument for a discrete disease entity and as an important cause of dry eye]. *Ophthalmologe* 106:966-979
45. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA (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
46. Kunnen CM, Brown SH, Lazon de la Jara P, Holden BA, Blanksby SJ, Mitchell TW, Papas EB (2016) Influence of Meibomian Gland Expression Methods on Human Lipid Analysis Results. *Ocul Surf* 14:49-55
 47. Lee S, Dausch S, Maierhofer G, Dausch D (2004) [A new therapy concept for the treatment of dry eye--the usefulness of phospholipid liposomes]. *Klin Monbl Augenheilkd* 221:825-836
 48. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, Foulks GN, Pepose JS, Sullivan BD (2011) Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 151:792-798.e791
 49. Li M, Zhao J, Shen Y, Li T, He L, Xu H, Yu Y, Zhou X (2013) Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PLoS One* 8:e77797
 50. Mantelli F, Schaffer L, Dana R, Head SR, Argüeso P (2009) Glycogene expression in conjunctiva of patients with dry eye: downregulation of Notch signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:2666-2672
 51. Mathers WD (1993) Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100:347-351
 52. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, Ibrahim OM, Saiki M, Negishi K, Ogawa Y, Dogru M, Tsubota K (2009) The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:821-829
 53. Messmer EM (2015) The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 112:71-81; quiz 82
 54. Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A (2016) Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology* 123:2300-2308
 55. Nichols JJ, Sinnott LT (2006) Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1319-1328

56. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:1922-1929
57. Nosch DS, Joos RE, Job M (2021) Prospective randomized study to evaluate the efficacy and tolerability of Ectoin® containing Eye Spray (EES09) and comparison to the liposomal Eye Spray Tears Again® (TA) in the treatment of dry eye disease. *Cont Lens Anterior Eye* 44:101318
58. Perez VL, Mousa HM, Soifer M, Beatty C, Sarantopoulos S, Saban DR, Levy RB (2023) Meibomian Gland Dysfunction: A Route of Ocular Graft-Versus-Host Disease Progression That Drives a Vicious Cycle of Ocular Surface Inflammatory Damage. *Am J Ophthalmol* 247:42-60
59. Pult H, Khatum FS, Trave-Huarte S, Wolffsohn JS (2021) Effect of Eye Spray Phospholipid Concentration on the Tear Film and Ocular Comfort. *Eye Contact Lens* 47:445-448
60. Reitmeir P, Linkohr B, Heier M, Molnos S, Strobl R, Schulz H, Breier M, Faus T, Küster DM, Wulff A, Grallert H, Grill E, Peters A, Graw J (2017) Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age Ageing* 46:481-486
61. Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, Donnerfeld ED (2004) Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 30:14-19
62. Ruprecht KW, Giere W, Wulle KG (1977) [Statistical contribution on symptomatic dry eye]. *Ophthalmologica* 174:65-74
63. Sambursky R (2016) Presence or absence of ocular surface inflammation directs clinical and therapeutic management of dry eye. *Clin Ophthalmol* 10:2337-2343
64. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR (2003) Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 136:318-326
65. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K (1995) Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113:1266-1270

66. Shtein RM (2011) Post-LASIK dry eye. *Expert Rev Ophthalmol* 6:575-582
67. Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, de la Paz MF, Comert E, Charoenrook V, de Araujo AL, Pepose JS, Berg MS, Kosheleff VP, Lemp MA (2012) Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 31:1000-1008
68. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A (2006) Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4309-4315
69. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, Yee R, Yokoi N, Arita R, Dogru M (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:2006-2049
70. Turnbull PRK, Misra SL, Craig JP (2018) Comparison of treatment effect across varying severities of meibomian gland dropout. *Cont Lens Anterior Eye* 41:88-92
71. Wei Y, Asbell PA (2014) The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 40:248-256
72. Welsch U (2005). *Sobotta Lehrbuch Histologie*. Urban & Fischer in Elsevier, München
73. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan O, Jones L (2017) TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 15:366-403
74. Wolff E (1946) The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK* 66:291-308
75. [www.tearlab.com/pdfs/user_manuals/930066GER_Rev D -
_TearLab Osmolarity System User Manual.pdf](http://www.tearlab.com/pdfs/user_manuals/930066GER_Rev_D_-_TearLab_Osmolarity_System_User_Manual.pdf)
76. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS (2000) Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology* 107:2131-2135

77. Ziemssen F, Freudenthaler N, Regnery K, Schlote T (2005) [Blinking activity during visual display terminal work. Part 1: Ocular discomfort and pathophysiological principles]. *Ophthalmologie* 102:805-811

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung der Stichproben in Jahren.

Abb. 2: Darstellung der Beschwerdedauer in Jahren.

Abb. 3: Verteilung des OSDI Scores vor Behandlung.

Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der OSDI Scores.

Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Osmolarität.

Abb. 6: Verteilung der Tränenfilmaufrisszeit.

Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Tränenfilmaufrisszeit.

Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Veränderung der Lipidschicht.

Abb. 9a: Meibographie des Oberlids vor Behandlung.

Abb. 9b: Meibographie des Oberlids nach 12 Wochen.

Abb. 10: Verlustgrad der Meibomdrüsen des Oberlids vor Behandlung.

Abb. 11a: Meibographie des Unterlids vor Behandlung.

Abb. 11b: Meibographie des Unterlids nach 12 Wochen.

Abb. 12: Verlustgrad der Meibomdrüsen des Unterlids vor Behandlung.

Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Oberlids.

Abb. 14: Zeitlicher Verlauf des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Unterlids.

Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der Lidrandschädigung.

Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Konsistenz des Meibums.

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mittelwerte der OSDI Scores vor und nach Behandlung.

Tab. 2: Mittelwerte der Osmolarität vor und nach Behandlung.

Tab. 3: Mittelwerte der Tränenfilmaufrisszeit vor und nach Behandlung.

Tab. 4: Häufigkeiten der verschiedenen Interferenzfarben der Lipidschicht vor
Behandlung.

Tab. 5: Mittelwerte der Interferenzfarben der Lipidschicht vor und nach
Behandlung.

Tab. 6: Mittelwerte des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Oberlids vor und
nach Behandlung.

Tab. 7: Mittelwerte des Verlustgrades der Meibomdrüsen des Unterlids vor und
nach Behandlung.

Tab. 8: Vorschädigungsbild der Lidkanten vor Behandlung.

Tab. 9: Mittelwerte der Schweregrade der Veränderung der Lidkante.

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des Meibomdrüsen-Sekrets vor
Behandlung.

Tab. 11: Beurteilung des Meibomdrüsensekrets vor und nach Behandlung.

Tab. 12: Überblick über den Verlauf des Entzündungsmarkers MMP-9.

11 Patientenfragebogen & Erhebungsbogen

Erstuntersuchung

Patientencode: _____

Auge: Rechts Links

Gruppe: A B

Anamnese (nicht vom Patienten selbst auszufüllen)

1) Geschlecht: weiblich männlich

2) Alter: _____ Jahre

3) Seit wann bestehen die Augenbeschwerden? seit _____ Jahren
 seit _____ Monaten

4) Wurde bereits ein Präparat für die Behandlung der Lidrandentzündung oder das trockene Auge verwendet?

nein ja

Wenn ja, welche: _____

wird jetzt angewendet? _____

5) Operation oder Verletzung der Augen oder Lider in den letzten 5 Jahren?

nein ja

wenn ja, wann: _____

welches Ereignis: _____

6) Tragen Sie Kontaktlinsen?

nein ja

wenn ja, seit wann: _____

welche Art: weiche Kontaktlinsen

formstabile Kontaktlinsen

durchschnittliche Tragedauer: _____Tage pro Woche - _____ Stunden pro Tag

7) Leiden Sie an einer Allgemeinerkrankungen?

- nein ja

wenn ja, welche:

- Diabetes
- Allergie
- Hauterkrankung
 - o Rosazea
 - o Akne
 - o Neurodermitis
 - o trockene Haut
- Nierenfunktionsstörung
- Atemwegserkrankung
- Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion
- Bluthochdruck
- sonstige: _____

8) Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

- nein ja

wenn ja, welche:

- Antihistamine lokal systemisch
- Corticosteroide lokal systemisch
- Beta-Blocker lokal systemisch
- Antidepressiva
- orale Kontrazeptiva („Anti-Baby-Pille“)
- sonstige: _____

1) Messung der Osmolarität

TearLab

Festlegung der Probennahmenstelle Auge - Temporal

_____ mOsms/L

2) Messung der nichtinvasiven Tränenfilmaufriszeit

Keratograph 5M

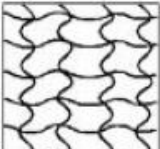

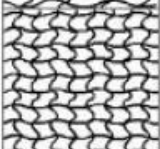
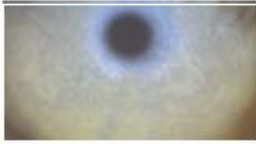


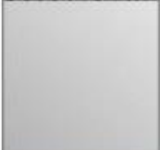



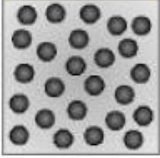

Auswertung anhand Video


_____ Sekunden

3) Beurteilung der Lipidschicht

Keratograph 5M

Auswertung anhand der Digitalfotos/Video

<input type="checkbox"/>	~13 - 50nm			WEITES / GROBES MASCHENWERK
<input type="checkbox"/>	~13 - 50nm			ENGES / FEINES MASCHENWERK
<input type="checkbox"/>	~50 - 70nm			WELLENARTIG FLIEBENDES MUSTER
<input type="checkbox"/>	~80 - 90nm			HOMOGENES REFLEXBILD
<input type="checkbox"/>	~90 - 180nm			INTERFERENZ FARBEN
<input type="checkbox"/>	~>200nm			KÖRNIGE LIPIDSCHICHT



4) Meibographie

Keratograph 5M

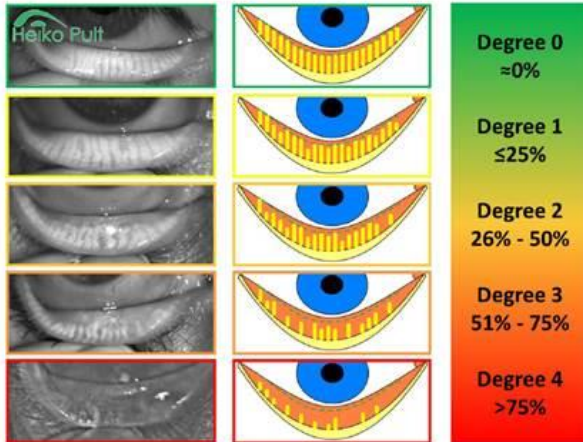
Auswertung anhand der Digitalfoto

Oberlid: _____

Unterland: _____

Meiboscale – Lower Lid

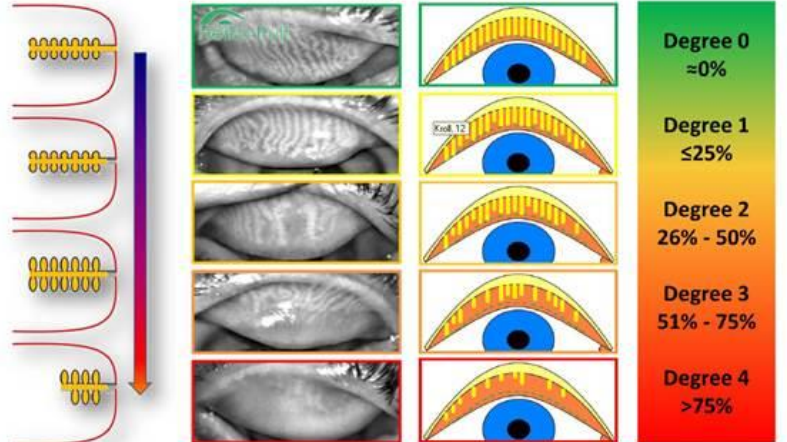
Area of Loss



2012, 2016 © Dr. Heiko Pult – Optometry & Vision Research, Germany www.heiko-pult.de

Meiboscale – Upper Lid

Area of Loss



Non-commercial use only. For licencing please contact ovr@heiko-pult.de

5) Inspektion der Lidränder

Keratograph 5M

[1 Auge pro Patient – 3 Fotos vom unteren Lidrand anfertigen]

Auswertung anhand der Digitalfotos vom Unterlid

- Grad 0 (keine)
- Grad 1 (mäßig)
- Grad 2 (deutlich)
- Grad 3 (ausgeprägt)

Hyperämie / vermehrte Vaskularisation der Bindehaut

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Hyperämie / vermehrte Vaskularisation der Lidkante

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Schwellung der Lidkante

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Keratinisierungen / Vernarbung der Lidkanten

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Verkrustung der Wimpernbasis (anteriore Blepharitis)

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Madarosis (Verlust der Wimpern)

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Trichiasis (Fehlstellung der Wimpern)

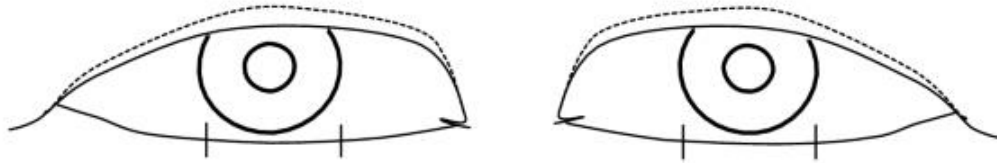
- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

Schaum an Lidkante und/oder im Tränenfilm

- Grad 0
- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3

6) Beurteilung Meibomdrüsen

Korb-MGE



TEMPORAL			ZENTRAL			NASAL			NASAL			ZENTRAL			TEMPORAL		
									DRÜSEN								
									SEKRET								
									LIDSCHLAG								

Datum: ____ / ____ / ____

MEIBOMDRÜSEN-SEKRET		
TYP		FARBE
Flüssig (3) (2)	Normal – flüssiges Sekret um Drüsenausgänge während der Beobachtungszeit (10 Sek.) Mäßig – kein flüssiges Sekret während der Beobachtungszeit	Klar-Trüb
Fest (1)	Globulär – festes globuläres Sekret Säulenförmig – Fadenartiges Sekret Obstruktion – Festes Sekret blockiert Drüsenausführgang	Weiß-Gelb
Atrophie (0)	Kein Sekret sichtbar, weder flüssig noch fest Atrophie – Keine Drüsenöffnungen sichtbar Drop Out – Mulden/Dellen an der Lidkante sichtbar	

EMPFEHLUNG ZUR NOTATION DER MEIBOMDRÜSENUNTERSUCHUNG		
Qualität des Sekrets	Typ L = liquid G = globulär S = säulenförmig O = Obstruktion k.S. = kein Sekret sichtbar A = Atrophie D = DropOut	Erscheinung n = normal m = mäßig mn = minimal k = klar t = trüb w = weiss g = gelb
Anzahl der MD, die Sekret abgeben	temporal Gk = globulär klar zentral nasal 2 = 2 MD, die Sekret abgeben	

7) Messung des Entzündungsmarkers MMP-9

InflammaDry

Festlegung der Probennahmenstelle (Auge)

Spiegel von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit:

- positiv** [blaue Linie im Kontrollbereich und rote Linie im Ergebnisbereich]
> 40 ng/ml
- negativ** [nur blaue Linie in Kontrollbereich]
< 40 ng/ml

12 Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz, Direktor der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes, welcher mich stetig beim Schreiben und Fertigstellen meiner Doktorarbeit unterstützt hat.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dieter Dausch, unter dessen Leitung ich diese Studie durchführen durfte und welcher mich von Anfang bis Ende bei der Ausführung und Fertigstellung der Studie und Doktorarbeit unterstützt hat.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Michael Kroll sowie Herrn Stefan Kroll, Geschäftsführer der Firma Optima Pharmazeutische GmbH, für die gute Betreuung und Hilfestellung sowie die unentgeltliche Bereitstellung der für die Studie gebrauchten Produkte.

Ein ganz großes Dankeschön gilt auch Herrn Axel Fehn und dem gesamten Team der Augenpraxisklinik Amberg, v.a. Frau Kerstin Schmidl, für die tolle Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Augustin Kelava für die kompetente statistische Berechnung und Hilfe bei der Erstellung der Grafiken.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meinen Eltern, meinem Mann und meinen Kindern, welche mich tatkräftig mit Worten der Ermunterung und mit „Zeit weg von der Familie“ bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 06. Dezember 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

Prof. Dr. med. Matthias Hannig