Aus der Klinik für Augenheilkunde

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Geerling

Evaluation einer neuen thermodynamischen Behandlungsmethode zur Therapie der Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jasmin Hayajneh

2017

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Finis

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. dent. Nienkemper“

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf.* 2014 Apr;12 (2):146–54

Zusammenfassung

Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Effektivität einer thermodynamischen Einmalbehandlung (LipiFlow®) zur Behandlung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion mit der Standardtherapie einer regelmäßigen Lidkantenpflege zu vergleichen.

Methodik

In der von uns durchgeführten prospektiven, einfach maskierten Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder eine einmalige, 12-minütige thermodynamische Behandlung oder eine standardisierte Anweisung über Lidkantenpflege, welche aus einer Erwärmung der Lider und anschließender Lidmassage bestand und konsequent zweimal täglich für drei Monate durchgeführt werden sollte. Alle Patienten erhielten vor sowie einen und drei Monate nach Behandlungsbeginn eine Untersuchung der folgenden Parameter: Subjektive Symptome, Lipidschichtdicke des Tränenfilms, Exprimierbarkeit der Meibom-Drüsen, Tränenfilmaufrisszeit, Tränenfilmosmolarität, korneale und konjunktivale Anfärbbarkeit, Tränenmeniskushöhe und Schirmer Test.

Ergebnisse

Insgesamt konnten die Daten von 31 Patienten ausgewertet werden. In der Gruppe, in der die thermodynamische Einmalbehandlung durchgeführt wurde, zeigte sich im Vergleich zur Lidkantenpflege eine signifikante Reduktion der subjektiven Symptome. Des Weiteren zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Zunahme der exprimierbaren Meibom-Drüsen. Alle anderen erhobenen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sowohl eine thermodynamische Einmalbehandlung als auch eine zweimal täglich über drei Monate durchgeführte Lidkantenpflege effektive Therapieformen der MDD darstellen. Hinsichtlich der subjektiven Symptome erscheint die thermodynamische Einmalbehandlung sogar überlegen. Aufgrund der fehlenden Maskierung der Studienteilnehmer und einem somit möglichen Plazeboeffekt sollte diese vermeintliche Überlegenheit allerdings zurückhaltend interpretiert werden.

Summary

Objectives

The purpose of this study was to compare the effectiveness of a single thermodynamic treatment (LipiFlow®) with the standard therapy of regular lid margin hygiene in patients with Meibomian Gland Dysfunction.

Methods

In this prospective, observer masked study subjects received randomized either a single 12 min thermodynamic treatment or standardized instructions for lid margin hygiene, comprising of lid warming and a subsequent massage, to be conducted twice daily over a period of three-month. All subjects were examined before, and 1 and 3 months after initiation of treatments. Investigated parameters included subjective symptoms, lipid layer thickness, Meibomian gland assessment, tear break-up time, tear osmolarity, corneal and conjunctival staining, Schirmer test values, and tear meniscus height.

Results

A total of 31 subjects completed the 3-month follow-up. At 1 and 3 months, patients in the thermodynamic treatment group had a significant reduction in symptom scores compared with those in the lid-margin hygiene group. Both treatments produced a significant improvement in expressible Meibomian glands compared to the baseline parameters. All other investigated parameters did not show a significant difference.

Conclusion

This study shows that both the single thermodynamic treatment and lid margin hygiene conducted twice daily over a period of three month are effective treatments for Meibomian Gland Dysfunction. The single thermodynamic treatment seems to be superior regarding improvement of subjective symptoms. However, as the present study was observer-masked only a potential placebo effect cannot be ruled out and therefore this superiority should be interpreted carefully.

Abkürzungen

MDD	Meibom-Drüsen-Dysfunktion
MD	Meibom-Drüsen
LKP	Lidkantenpflege
CSA	Cyclosporin A
KCS	Keratokonjunktivitis Sicca
BUT	*Break-Up-Time*
TBUT	*Tear-Break-Up-Time*
FBUT	Fluoreszein-*Break-Up-Time*
FS	Fluoreszein-*Staining*
TAZ	Tränenfilmaufrisszeit
LIPKOF	Lidkantenparallele konjunktivale Falten
OSDI	*Ocular Surface Disease Index*
SPEED	*Standard Patient Evaluation Eye Dryness*
COG	Cross-over Gruppe
MDA	Meibom-Drüsen-Atrophie
NOMGD	*Non Obvious Meibomian Gland Dysfunction*
OMGD	*Obvious Meibomian Gland Dysfunction*
AT	Augentropfen
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Anatomie und Physiologie der Meibom-Drüsen 2

1.2 Definition und Pathophysiologie der Meibom-Drüsen-Dysfunktion 4

1.3 Diagnostik der MDD 7

1.4 Therapiestrategien bei MDD 10

1.4.1 Lidkantenpflege 12

1.4.2 LipiFlow® Thermal Pulsation System 13

1.5 Zielsetzung und Hypothese 14

2. Material und Methoden 16

2.1 Studienkonzept 16

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 16

2.2.1 Einschlusskriterien: 16

2.2.2 Ausschlusskriterien: 17

2.3 Behandlungsarme: 17

2.3.1 Das LipiFlow®-System 17

2.3.2 Lidkantenpflege 19

2.4 Untersuchungsreihenfolge: 20

2.4.1 Detaillierte Beschreibung einzelner Untersuchungen 20

2.4.1.1 Anamnese 20

2.4.1.2 SPEED-Fragebogen 21

2.4.1.3 OSDI-Fragebogen 22

2.4.1.4 Lipidschichtdicke 23
2.4.1.5 Tränenfilmosmolarität 24
2.4.1.6 Tränenfilmaufrisszeit 25
2.4.1.7 Tränenmeniskushöhe 28
2.4.1.8 Bulbärer Rötungsgrad 28
2.4.1.9 Fluoreszein-Staining 29
2.4.1.10 Lidkantenparallele konjunktivale Falten 29
2.4.1.11 Standardisierte diagnostische Expression der Meibom-Drüsen 30
2.4.1.12 Schirmer-Test 31
2.5 Statistische Analyse 32
3. Ergebnisse: 33
3.1 Auflistung einzelner Untersuchungsparameter 36
3.1.1 Subjektive Symptome 36
3.1.2 Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit 38
3.1.3 Tränenfilmaufrisszeit (*Break-Up-Time*) 40
3.1.4 Lipidschichtdicke 42
3.1.5 Tränenfilmosmolarität 43
3.1.6 Übrige Ergebnisse 44
4. Diskussion 45
4.1 Methodenkritik 46
4.1.1 Studiendesign 46
4.1.2 Untersuchungsmethoden 49
4.1.2.1 Messung der Lipidschichtdicke 50

4.1.2.2 Messung der Tränenfilmosmolarität 51

4.1.2.3 Messung der Tränenfilmaufrisszeit 52

4.1.2.4 Messung der Tränenmeniskushöhe 53

4.1.2.5 Bestimmung exprimierbarer Drüsen 55

4.1.2.6 Ocular Surface Staining / Fluoreszein Staining 56

4.1.2.7 Lidkantenparallele konjunktivale Falten 57

4.1.2.8 Messung des bulbären Rötungsgrades 57

4.1.2.9 Schirmer Test 58

4.2 Ergebnisdiskussion 60

4.2.1 Subjektive Symptome 60

4.2.2 Exprimierbare Drüsen 62

4.2.3 Tränenfilmosmolarität 64

4.2.4 Lipidschichtdicke 64

4.2.5 Tränenfilmaufrisszeit (*Break-up-Time*) 65

4.2.6 Übrige Parameter 66

4.3 Schlussfolgerung 67

4.4 Ausblick 68

Literaturverzeichnis: 70

Abbildungsverzeichnis 82

Tabellenverzeichnis 83

Danksagung 84

1. Einleitung

Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion mit konsekutiver Reduktion der lipidhaltigen Phase des Tränenfilms ist eine weit verbreitete Erkrankung, die für zwei Drittel der Fälle eines trockenen Auges allein und für über 80% der Fälle in Kombination mit einem Mangel der wässrigen Phase des Tränenfilms verantwortlich ist (1). Weltweit sind 5 bis 34% der Bevölkerung betroffen (1,2). In kaukasischen Bevölkerungsgruppen findet sich eine Prävalenz von bis zu 20% und im asiatischen Raum wird die Prävalenz mit 46,2% bis 69,3% angegeben. 11,7% der deutschen Bevölkerung, dabei handelt es sich um ca. 9 Millionen Menschen, beklagen Symptome des trockenen Auges, sodass man insgesamt von einer klassischen Volkskrankheit sprechen kann (1–3). Des Weiteren ist von Bedeutung, dass die Prävalenz signifikant mit dem Alter steigt (1,2). So wird laut Schätzungen des US Census Bureau in der Zeit zwischen 2000 und 2050 die absolute Zahl der Erkrankten im Alter zwischen 65 bis 84 Jahren in den Vereinigten Staaten auf das Doppelte und die Anzahl der Betroffenen über 85 Jahren sogar auf mehr als das Vierfache ansteigen wird (4). Die jährlichen Gesamtkosten von 1000 Patienten mit Symptomen des trockenen Auges durch das Gesundheitswesens betragen laut Glegg et al. zwischen 770.000 US Dollar in Frankreich und bis zu 1,10 Mio. US Dollar im Vereinigten Königreich Großbritanniens (5).

Während in den letzten Jahren verschiedene neue Therapieverfahren beschrieben wurden, besteht der Grundpfeiler einer jeden Therapie noch immer in der regelmäßig durchgeführten Lidkantenpflege (6). Hierzu erfolgt zunächst eine Erwärmung der Meibom-Drüsen mittels warmer Kompressen oder Ähnlichem. Anschließend werden die Drüsen mit Hilfe eines Wattestäbchens oder der Finger ausmassiert und abschließend die Lidkante gereinigt. Aufgrund der Notwendigkeit einer in der Regel zweimal täglichen Durchführung dieser recht aufwendigen Behandlung, besteht ein Hauptproblem dieser Therapie in einer oft niedrigen Compliance der Patienten (4,6,7).

Seit kurzem steht mit der sogenannten LipiFlow®-Behandlung eine mögliche Alternative zur Lidkantenpflege zur Verfügung. Bei dieser werden die Lider des Patienten in einem automatisierten Verfahren gleichzeitig massiert und erwärmt. Allerdings fehlt bislang eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich dieses Therapieverfahrens mit der etablierten Therapie der Lidkantenpflege. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Effektivität einer

LipiFlow®-Behandlung bei der Behandlung der MDD in einer prospektiv randomisierten Studie mit der Lidkantenpflege zu vergleichen.

1.1 Anatomie und Physiologie der Meibom-Drüsen

Meibom-Drüsen sind holokrine Talgdrüsen, die im Tarsus des Ober- und Unterlids lokalisiert sind. Benannt wurden sie nach Heinrich Meibom (1638-1700), einem deutschen Arzt und Anatomen aus Helmstedt (8). Sie verlaufen vertikal und sind parallel über den gesamten Tarsus, sowohl im Ober- als auch im Unterlid, eingebettet. Im Tarsus des Oberlides befinden sind ungefähr 25 bis 40 einzelne Drüsen und im Tarsus des Unterlids ungefähr 20 bis 30 einzelne Drüsen (9). Eine Drüse beinhaltet mehrere Komponenten. Zum einen den zentralen Gang aus mehrschichtigem Plattenepithel mit terminalem Ausführungsgang, aus dem das Sekret exprimiert wird. Zum anderen mehrere aus mehrschichtig verhorntem Plattenepithel bestehende sekretorische Azini, die mit Meibozyten gefüllt und zirkulär um den zentralen Gang angeordnet sind. Die Meibozyten fungieren als sekretorische Zellen und sorgen somit für die Bildung, Einlagerung sowie Umwandlung der produzierten Lipide und Proteine in das sogenannte Meibum (3,10–13). Die Ausführungsgänge der Drüsen enden auf der hinteren Lidkante kurz vor der mukokutanen Grenze. Über diese Öffnung werden die Lipide sezerniert und formen schließlich die Lipidschicht des Tränenfilms (Abb. 1) (9). Das Sekret der Meibom-Drüsen, das sogenannte Meibum, setzt sich aus polaren und unpolaren Fetten zusammen. Zu diesen Fetten zählen unter anderem Wachsester, Cholesterolester, Omega-Hydroxy-Fettsäure, Triacylglycerol und Phospholipide (9,14). Die Phospholipide zählen zu den polaren Fetten, die hauptsächlich mit den lipophilen Proteinen des Tränenfilms interagieren und die wiederum bei der Interaktion zwischen der hydrophilen wässrigen Tränenschicht und den hydrophoben unpolaren Fetten der äußeren lipiden Tränenschicht helfen (9).

Durch verschiedene Reize, wie zum einen durch Hormone (Androgene, Östrogene, Progestine, Retinsäure, Wachstumsfaktoren) sowie zum anderen durch Neurotransmitter wird die Aktivität der MD gesteuert, wodurch es zur Produktion und schließlich Sekretion der Lipide kommt (3,15). Dabei wird vermutet, dass Androgene die Drüsensekretion steigern und Östrogene wiederum die Drüsensekretion hemmen (10). Die exakte Funktion ist jedoch nicht im Detail

geklärt, jedoch geht man wie oben beschrieben sowohl von einer hormonellen als auch neuronalen Versorgung aus (16,17).

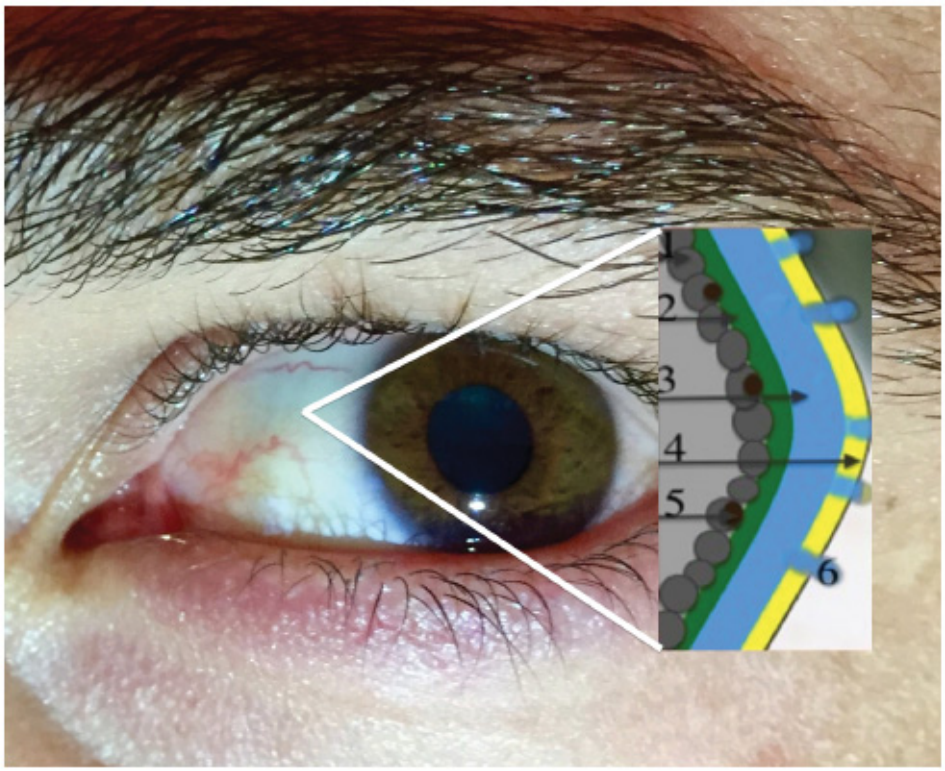


Abb. 1: Dreischichtiger Aufbau des präkornealen Tränenfilms; 1. Oberflächenepithel, 2. Muzinschicht, 3. Wässrige Phase, 4. Lipidschicht, 5. Becherzellen, 6. Verdunstung der wässrigen Phase (eigene Abbildung).

Die Aufgabe der Lipidschicht des Tränenfilms besteht darin, die Verdunstung der wässrigen Phase des Tränenfilms zu reduzieren (Abb. 1) (18). Somit sorgt die Lipidschicht für eine Stabilisation des Tränenfilms und reduziert den evaporativen Verlust der Tränen (19,20). Dies hat zur Folge, dass ein reibungsloses Übergleiten der Tunica palpebrae über die Tunica tarsalis möglich ist und eine optisch glatte Augenoberfläche entsteht (21). Des Weiteren sorgt die Lipidschicht für eine Reduktion der Oberflächenspannung, sodass der Tränenfilm leichter auf der Augenoberfläche haftet. Dadurch wird zum einen überflüssiges Tränenträufeln über die Lidkante verhindert und zum anderen die Haut an der mukokutanen Grenze der Lidkante durch die Fettschicht vor Aufweichen geschützt (21). Hervorzuheben ist auch, dass die Lipidschicht des Tränenfilms einen wesentlichen Teil dazu beiträgt, einen schädlichen Tränenmangel auf der Oberfläche der Hornhaut zu verhindern und die dadurch bedingten Folgen, wie

beispielsweise die Schädigungen der Augenoberfläche, unterbunden werden (19). So kann man abschließend sagen, dass für eine intakte Augenoberfläche eine ordnungsgemäße Funktion der Meibom-Drüsen obligat ist (9).

1.2 Definition und Pathophysiologie der Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Eine einheitliche Definition der Meibom-Drüsen-Dysfunktion erschien erstmals im Jahr 2011 durch den *Report of the International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction*. Dieser definierte die Meibom-Drüsen-Dysfunktion als *„...chronisch, diffuse Störung der Meibom-Drüsen, die üblicherweise charakterisiert ist durch eine Obstruktion des Ausführungsganges und/ oder durch qualitative oder quantitative Veränderungen der Drüsensekretion. Dies kann Störungen des Tränenfilms, Symptome einer okulären Reizung, eine klinisch sichtbare Entzündung und eine Erkrankung der Augenoberfläche zur Folge haben.*“ (15)

Pathophysiologisch liegt der MDD in der Regel eine Obstruktion der Drüsenausführungsgänge zu Grunde. Diese erklärt sich durch eine verstärkte Keratinisierung der Ausführungsgänge. Multiple Ursachen, u.a. generalisierte Hauterkrankungen, Hormonstörungen und ein steigendes Lebensalter können zu einer Hyperkeratinisierung der MD führen. In diesem Fall ist nicht wie bei gesunden MD nur der terminale Rand durch die verhornte Epidermis ausgekleidet, sondern die gesamten MD weisen eine Verhornungstendenz auf (22–26). Auch eine veränderte Zusammensetzung des Meibums mit erhöhter Viskosität und erhöhtem Schmelzpunkt durch u.a. Reduktion der ungesättigten Fettsäuren trägt zur Drüsenobstruktion bei. Die Kombination aus Eindickung des Meibums und Hyperkeratinisierung der Ausführungsgänge führt so zur obstruktiven MDD. Die Folge ist ein evaporativer Tränenmangel aufgrund Instabilität des Tränenfilms (8). Des Weiteren begünstigt eine veränderte kommensale Flora durch Inflammation eine Instabilität des Tränenfilms (7,22,27). Auch Lipasen und Esterasen, welche von Bakterien freigesetzt werden, können die Lipidzusammensetzung beeinflussen und so die Obstruktion der Meibom-Drüsen fördern (28). Letztlich können die Bakterien selber zu einer Pfropfbildung in der Drüsenöffnung führen. Auch durch die Aggregation des Meibums mit Keratinlamellen kann der Verschluss der Drüsenöffnung zusätzlich gefördert werden (22,29).

Durch die Obstruktion der Drüsen wird zum einen die Abgabe der Lipide an der hinteren Lidkante verhindert. Folglich fehlt das Sekrets im Tränenfilm, die Lipidschicht wird dünner, der Tränenfilm verdunstet schneller, die Osmolarität der Augenoberfläche steigt und reizt die Epithelzellen von Kornea und Konjunktiva, welche wiederum vermehrt proinflammatorische Zytokine ausschütten (30,31). Diese verursachen bei den Patienten die typischen Symptome, wie Augenreiben, Juckreiz, Brennen, Fremdkörpergefühl, Photophobie sowie verschwommenes Sehen. Die objektiven Zeichen lassen sich mittels diagnostischer Befunde zusammenfassen, nämlich einer verkürzten Tränenfilmaufrisszeit, einer erhöhten Tränenfilmosmolarität, einer vermehrten Anfärbbarkeit der Augenoberfläche, einem verstärkten Auftreten von lidkanten-parallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF´s) sowie einer verringerten Anzahl exprimierbarer Meibom-Drüsen (22,32–35). Zum anderen kommt es durch die Obstruktion der Drüsen zu einem Aufstau des Meibums in den Ausführungsgängen. Durch die weiterhin stetige Herstellung der Lipide folgt die Dilatation des Gangsystems mit konsekutiver Atrophie der Meibozyten/ Azini mit einhergehender Verhornung des Epithels. Die Drüsenanteile gehen unter („*Gland drop-out*“) und es kommt schlussendlich zu einer reduzierten Sekretion des Meibums (22,36,37). Die folgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Pathophysiologie der MDD.

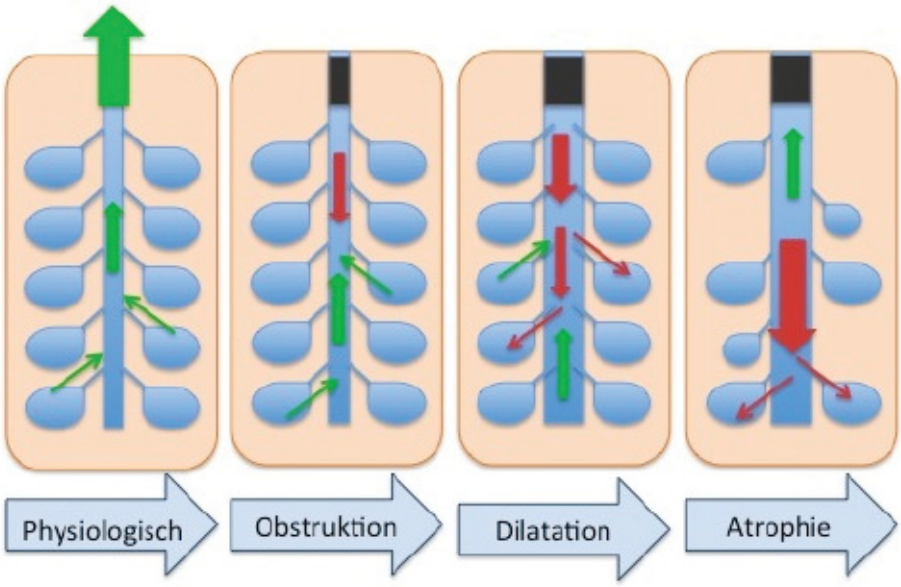


Abb. 2 Schematische Darstellung der Pathophysiologie der MDD; Eine Stase des von den Azini produzierten Sekrets führt im Verlauf zu einer Obstruktion (schwarz) der Drüsen und durch eine dadurch bedingte Druckerhöhung zur Dilatation der zentralen- und der Verbindungsgänge (hellblau), welche in einer

Atrophie endet. Obstruktion und Hyperkeratinisierung können auch im Sinne eines „Circulus Vitiosus“ auftreten und sich gegenseitig beeinflussen und verstärken (eigene Abbildung).

Insgesamt existieren zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung einer MDD. Gemeinsam haben diese, dass alle über unterschiedliche Wege entweder zu einer erhöhten Keratinisierung des Epithels der Epidermis führen oder die Viskosität des Meibum beeinflussen, was also genau den oben erläuterten wesentlichen pathophysiologischen Elementen entspricht (28). Genauer lassen sich die Risikofaktoren in okuläre, systemische und medikamentöse Risikofaktoren unterteilen.

Zu den okulären Risikofaktoren zählen die chronischen Blepharitiden, Aniridie, Dermodex folliculorum, Tätowierungen der Augenlider, Floppy-Eyelid-Syndrom, gigantopapilläre Konjunktivitis, Ichtyosis, noduläre Salzmann Degeneration sowie Trachome (28). Auch Kontaktlinsenträger bringen ein größeres Risiko mit sich eine MDD zu erleiden als die Normalbevölkerung (22,38).

Systemische Risikofaktoren stellen insbesondere das Geschlecht und das Lebensalter dar. Denn die Häufigkeit degenerativer Veränderungen nimmt im Laufe der Zeit zu, wodurch die Funktionalität aktiver Drüsen sinkt. Auch die Zusammensetzung des Meibom-Sekrets verändert sich mit steigendem Lebensalter, indem es verdickt, zu Obstruktionen führt und schließlich zum Untergang der Drüsen beiträgt (22,39–41). Ebenso kann der Hormonstatus durch Veränderungen, wie beispielsweise Mangel an Androgenen zu Obstruktionen der MD führen und gleichzeitig die Sekretion der Tränendrüse hemmen (22,42,43). Neben Alter, Geschlecht und Androgenmangel zählen auch Atopie, benigne Prostatahyperplasie, vernarbendes Schleimhautpemphigoid, discoider Lupus erythematodes, Hypertonie, hämatopoetische Stammzelltransplantation, Menopause, Morbus Parkinson, polysystisches Ovarial-Syndrom, Psoriasis, Rosazea, Sjögren-Syndrom, Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose und Turner-Syndrom zu den systemischen Risikofaktoren.

Folgende Medikamente müssen ebenfalls als Risikofaktoren berücksichtigt werden: Isoretinoin, Antiandrogene, Antidepressiva, Antihistaminika oder postmenopausale Hormonersatztherapien (28). Auch Umweltfaktoren, wie beispielsweise die Luftfeuchtigkeit

tragen in gewisser Weise zu der Verdunstung des Tränenfilms bei und können ebenso negative Auswirkungen auf die MD haben (37).

1.3 Diagnostik der MDD

Die Untersuchung des trockenen Auges im Allgemeinen basiert auf mehreren Säulen. Zuerst sollten die subjektiven Beschwerden der Patienten im Rahmen einer ausführlichen Anamnese erfasst werden. Hierzu werden zwei standardisierte und strukturierte Symptomfragebögen (OSDI, engl.; *Ocular Surface Disease Index* und SPEED, engl.; *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness*) verwendet (44). Daraufhin folgt eine Reihe diagnostischer Untersuchungsmethoden zur Evaluation bzw. Differenzierung eines evaporativ und hyposekretorisch trockenen Auges, welche in einer festgelegten Reihenfolge stattfinden, um mögliche Einflüsse der Untersuchungen aufeinander zu minimieren (28,45).

Allgemein zur Objektivierung und Quantifizierung des Befundes eines trockenen Auges kommen dabei im Wesentlichen eine Osmolaritätsmessung, eine Klassifizierung der Anfärbbarkeit der Augenoberfläche (*Staining*) sowie der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF) in Frage.

Die Messung der Osmolarität erfolgt aktuell fast ausschließlich mittels TearLab®-Osmolaritäts System (TearLab Cooperation, San Diego, CA, USA) (46). Hierbei wird eine Probe der Tränenflüssigkeit mit einem speziellen Handgerät entnommen und unmittelbar im Anschluss in einer Basisstation voll automatisch analysiert. Das Verfahren gilt als der beste Einzeltest zur Diagnostik eines trockenen Auges (47,48). Bei einem Grenzwertes von 316 mOsm/L weißt die Methode eine Sensitivität von 59%, eine Spezifität von 94% und einen prädiktivem Vorhersagewert von 89% auf (47).

Die Anfärbung der Augenoberfläche zur Detektion von Oberflächenstörungen kann mit unterschiedlichen Vitalfarbstoffen wie beispielsweise mit Fluoreszein, Lissamingrün oder Bengalrosa erfolgen (49). Dabei färbt Lissamingrün lediglich die Oberflächenstörungen der Bindehaut und nicht der Hornhaut an (50). Bengalrosa hingegen macht sowohl die Muzinschicht als auch die zerstörten Epithelzellen von Horn- und Bindehaut sichtbar (49). Im

Gegensatz zu den beiden erwähnten Vitalfarbstoffen hat Fluoreszein den Vorteil, dass es keine Reizung der Augenoberfläche hervorruft und vor Applikation keine Lokalanästhesie nötig ist (49). So können mit geringer Belastung für den Patienten Oberflächenstörungen der Kornea und begrenzt auch der Konjunktiva detektiert werden (51). Nach Applikation des Farbstoffs erfolgt die Beurteilung der Augenoberfläche an der Spaltlampe. Dabei kann eine Klassifizierung des Färbemusters und eine Einteilung des Schweregrades anhand verschiedener Skalen wie z.B. der Oxford-Skala erfolgen (47,52).

Die Bestimmung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF) stellt einen vor allem in Deutschland sehr verbreiteten, simplen Test dar (53,54). Im Rahmen von Oberflächenerkrankungen kommt es nämlich zur Faltenbildung der Bindehaut, welche nativ oder nach Applikation von Vitalfarbstoffen an der Spaltlampe erfasst und klassifiziert werden kann. Der positive Vorhersagewert beträgt nach Höh et al. 93% für das Vorliegen eines trockenen Auges (52–54).

Um eine Differenzierung der Ursachen des trockenen Auges vorzunehmen, kommen zur Detektion eines quantitativen Tränenmangels, also eines Mangels an Tränenflüssigkeit, vor allem der Tränensekretionstest (Schirmer-Test) sowie die Bestimmung der Tränenmeniskushöhe in Betracht. Beim klassischen Schirmer Test wird ein Streifen Filterpapier für fünf Minuten in den lateralen Fornix eingelegt und im Anschluss die Länge des angefeuchteten Filterpapiers gemessen, was als Maß der Tränensekretion durch die Tränendrüse dient (52,55). Bei der Bestimmung der Tränenmeniskushöhe wird der Tränenmeniskus mittels optischen Verfahren oder Vitalfarbstoffen besser sichtbar gemacht und anschließend manuell an der Spaltlampe oder automatisiert detektiert (52).

Zur Erfassung eines evaporativen Tränenmangels, also einer Störung der Lipidschicht, kommen hingegen im Wesentlichen die Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit, die Qualifizierung und/ oder Quantifizierung der Lipidschichtdicke sowie die diagnostische Expression der Meibom-Drüsen in Betracht.

Dabei erfasst die Tränenfilmaufrisszeit zunächst allgemein Instabilitäten des Tränenfilms. Die klassische Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit erfolgt invasiv an der Spaltlampe mittels Fluoreszein. Es wird die Zeit bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms nach dem letzten Lidschlag gemessen (47,56,57). Die Normwerte für gesunde Patienten liegen dabei über zehn

Sekunden. Werte unter zehn Sekunden können auf eine MDD hinweisen (47,50,58,59). Bzgl. Sensitivität/ Spezifität wurden Werte von 72%/ 62% beschrieben (47,60). Alternativ kann die Tränenfilmaufrisszeit nicht-invasiv und automatisch z.B. mittels Topographen bestimmt werden. Dabei werden die Reflexmuster bestimmter Figuren (z.B. Placido Ringe) auf dem präkornealen Tränenfilm betrachtet oder automatisiert analysiert. So kann analog zur invasiven Tränenfilmaufrisszeit die Dauer vom letzten Lidschlag bis zum ersten Auftreten von Veränderungen im Reflexmuster als Tränenfilmaufrisszeit betrachtet werden (47,60).

Rückschlüsse speziell auf die Lipidschichtdicke können hingegen durch Darstellung der Interferenzmuster des Tränenfilms getroffen werden. Dies kann zunächst semiquantitativ (durch Gradeinteilung) mittels TearScope® erfolgen. Die Beurteilung ist allerdings schwierig und die Interpretation subjektiv (61). Das Gerät ist in Deutschland nicht mehr kommerziell verfügbar. Seit kurzem steht mit dem LipiView® Ocular-Surface-Interferometer aber ein Gerät zur Verfügung, das voll automatisiert eine Quantifizierung der Lipidschichtdicke ermöglicht. Die seit der Markteinführung (in Deutschland 2011) publizierten Studien über dieses relativ neue Verfahren legen einen Nutzen des Interferometers in der Diagnostik der MDD nahe (62–64).

Um direkt die Obstruktion der Drüsen und die Beschaffenheit des Sekretes zu beurteilen erfolgt die diagnostische Expression der Meibom-Drüsen. Beim Druck auf die Drüsen mittels Wattestäbchen, Glasspateln oder den Fingern entleert sich normalerweise klares bis hellgelbes ölhaltiges Meibum (65). Bei der obstruktiven MDD findet sich dagegen eine verminderte Anzahl exprimierbarer Drüsen oder verändertes Drüsensekret (bis zu zahnpastaartiger Konsistenz) (65). Zum weiteren Standardisierung der Methode, kann auch ein handgehaltenes Instrument (Meibomian-Gland-Evaluator®) zum Einsatz kommen, mit dem ein definierter Druck auf die Drüsen ausgeübt werden kann (47).

Die beschriebenen und in dieser Arbeit angewendeten Untersuchungsmethoden werden im Methodik-Teil genauer erläutert.

1.4 Therapiestrategien bei MDD

Die *TFOS „Tear Film and Ocular Surface Society“* erstellte ein standardisiertes Schema, welches eine differenzierte Stadieneinteilung beinhaltet (Tabelle 1) (3,15).

Stadium	Schweregrad der MDD	Symptome	Korneale Anfärbbarkeit
1	+ (minimal veränderte Auspressbarkeit und Sekretionsqualität	Keine	Keine
2	++ (leicht veränderte Auspressbarkeit und Sekretionsqualität)	Minimal bis leicht	Keine oder begrenzt
3	+++ (moderat veränderte Auspressbarkeit und Sekretionsqualität)	Moderat	Leicht bis moderat; meist peripher
4	++++ (stark veränderte Auspressbarkeit und Sekretionsqualität)	Zentral	Deutlich; zusätzlich Zentral

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion **als Leitfaden der Behandlung nach TFOS (15)**

Für die jeweiligen Erkrankungsstadien kann dann folgender Behandlungsalgorithmus nach TFOS (Tabelle 2) abgeleitet werden (15):

Stadium	Klinische Beschreibung	Behandlung
1	-Keine Symptome okulärer Befindlichkeitsstörung -Minimal verändertes Sekret: *Grad ≥2 - ≤4* *-Keine Anfärbbarkeit der Augenoberfläche*	-Befundbesprechung -Erläuterung des Effektes auf MGD durch systemische Medikation, Umweltfaktoren, Ernährung ± Erwägen Sie Lidkantenpflege
2	-Minimale - leichte Symptome -Leicht verändertes Sekret: *Grad ≥4 - ≤8* *-Keine bis begrenzte Anfärbbarkeit der Augen-Oberfläche [DEWS 0- 7 ; Oxford 0-3]*	-Luftfeuchtigkeit erhöhen -Computerarbeitsplätze verbessern -Omega-3 Fettsäuren in der Nahrung ↑ ± Empfehlen Sie Lidkantenpflege, zusätzlich: ± *Orale Tetrazyklinderivate* ± *Benetzungsmittel* ± *Topische Benetzung*
3	-Moderate Symptome okulärer Befindlichkeitsstörung -Moderat verändert. Sekret *Grad ≥8 - ≤13* *-Leichte bis moderate Anfärbbarkeit [DEWS 8-23; Oxford 4-10]*	-Alles oben Genannte, zusätzlich: ± *Orale Tetrazyklinderivate* ± *Benetzende Salbe zur Nacht* ± *Anti-inflammatorische Therapie*
4	-Ausgeprägte Symptome okulärer Befindlichkeitsstörung -Stark verändertes Sekret: *Grad ≥13* *-Starke Anfärbbarkeit [DEWS 24-33; Oxford 11-15]* *-↑ Entzündungszeichen*	-Alles oben Genannte, zusätzlich: *Antiinflammatorische Therapie eines trockenen Auges*

Tabelle 2: Behandlungsalgorithmus der Meibom-Drüsen Dysfunktion nach **TFOS** (15).

Aktuell werden weltweit allerdings noch unterschiedliche Therapiestrategien zur Behandlung einer MDD eingesetzt. Abhängig ist dies zum einen von den vielseitigen Behandlungsmöglichkeiten und zum anderen aufgrund unterschiedlichster Leitlinien (6). Gegenwärtig bildet allerdings die Lidkantenpflege den Grundstein einer jeden Behandlung.

1.4.1 Lidkantenpflege

Wie bereits erwähnt bildet die Lidkantenpflege den Grundstein der Behandlung einer MDD. Sie gilt als der sogenannte Goldstandard und setzt sich im Wesentlichen aus zwei wichtigen Einheiten zusammen. Zuerst werden die Lider erwärmt und anschließend massiert. Das Erwärmen der Lider kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. Je nach subjektivem Empfinden mit Kompressen, Waschlappen oder Wattepads. Diese müssen zuerst in 42,5°C heißem Wasser erwärmt und anschließend für mindestens vier Minuten auf die geschlossenen Augenlider aufgetragen werden. Um konstant eine adäquate Wärme aufrecht zu erhalten, sollten die Kompressen nach zwei Minuten erneut erwärmt werden. Idealerweise verweilen die warmen Kompressen solange auf den Augenlidern, bis der Patient selbst seine erwärmten Augenlider zur Kenntnis nimmt (4,6). Die veränderte Zusammensetzung des Meibom-Sekrets bedingt eine Verhärtung des Sekrets und konsekutive Erhöhung des Lipidschmelzpunktes (7,67). Durch die Erwärmung der Lider kommt es wiederum zur Verflüssigung des Sekrets. Anschließend werden die Ober- und Unterlider mit Hilfe eines Wattestäbchens oder mit Hilfe eines Fingers in Richtung Lidkante massiert. Hierfür wird das Lid in 3 Teile geteilt und jedes Drittel mehrmals zur Kante hin ausmassiert. Die Kraft, die hierfür ausgeübt wird, ist sowohl vom Patienten als auch von der Methode abhängig und variiert enorm. Dieses Prozedere sollte korrekterweise direkt im Anschluss ein zweites Mal wiederholt werden (4).

Während die Behandlung der MDD mittels Lidkantenpflege in verschiedenen klinischen Studien positive Effekte zeigte, gibt es keinen Konsens über die Anwendung der Methode und die Frequenz der Liderwärmung und Lidmassage. Die Compliance der Patienten und damit verbundenen gewissenhaften Regelmäßigkeit kann ebenfalls eine Einschränkung der Symptomverbesserung mit sich bringen. Das aktuelle Vorgehen an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf ist die Durchführung der Lidkantenpflege konsequent zweimal täglich, morgens und abends, mit einer Liderwärmung von mindestens fünf Minuten. Ergebnisse aus vorherigen Studien betonen eine Verbesserung der Symptome über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (68).

Des Weiteren kommen zur Therapie der Meibom-Drüsen-Dysfunktion Tränenersatzmittel (vor allem lipidhaltige), lokale sowie systemische Antibiotika (vor allem Tetrazyklinderivate), Nahrungsergänzungsmittel (vor allem Ω-3-Fettsäuren) und auch chirurgische Verfahren wie eine Sondierung der Meibom-Drüsen oder eine laterale Zügelplastik zur Lidstraffung zum

Einsatz (6). Trotz dieser zahlreichen Therapiestrategien fungiert die Lidkantenpflege aber weiterhin als Goldstandard im Rahmen der Therapie der MDD. Kürzlich ist jedoch ein vielversprechendes neues, automatisiertes thermodynamisches Behandlungsverfahren für Patienten mit MDD entwickelt worden, welches auf dem Prinzip der Lidkantenpflege aufbaut.

1.4.2 LipiFlow® Thermal Pulsation System

Die LipiFlow®-Behandlung beinhaltet eine einmalig zwölf minütige thermodynamische Behandlung und verspricht den Patienten eine Beschwerdefreiheit von bis zu zwölf Monaten (69,70).

Ein sogenannter Aktivator, welcher die Vorder- und Hinterseiten der Lider bedeckt, wird in jedes Auge eingesetzt. Der hintere Teil des Aktivators erwärmt direkt die Meibom-Drüsen, während gleichzeitig der vordere Teil des Aktivators mit Luftdruck aufgeblasen wird und die Drüsen so mit einem spezifischen Algorithmus komprimiert und massiert (69,70).

Eine einmalige Behandlung mit dieser Methode ist erstmals von Korb und Blackie beschrieben worden. Diese zeigten in einem Case Report, dass es bei einer 39 jährigen Frau möglich war, über einen Zeitraum von drei Monaten, eine Verdopplung der TAZ zu erzielen, 80% der Symptome zu reduzieren und eine Steigerung der Anzahl exprimierbarer Drüsen zu erreichen (71).

Friedland et al. untersuchten 14 Patienten und beschrieben eine Verbesserung der TAZ sowie des kornealen Stainings, eine höhere Anzahl exprimierbarer Drüsen und eine geringere Anzahl an Symptomen für einen Zeitraum von drei Monaten nach einer einmaligen LipiFlow®-Behandlung (68).

Lane et al. führten eine prospektive, randomisierte Multi-Center-Studie durch und demonstrierten die Überlegenheit einer einmaligen LipiFlow®-Behandlung im Vergleich zu zweimal täglicher Liderwärmung mittels iHeat hinsichtlich Symptomreduktion, exprimierbaren Drüsen und Tränenfilmaufrisszeit. Die Reduktion der subjektiven Symptome war in beiden Gruppen signifikant, jedoch deutlicher ausgeprägt nach LipiFlow®-Behandlung als nach Liderwärmung (69). Ferner belegten sie eine signifikante Verbesserung der Meibom-Drüsen Sekretion und der TAZ zwei und vier Wochen nach LipiFlow®-Behandlung. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der objektiven Parameter.

Greiner et al. konnten die Beständigkeit einer einmaligen LipiFlow®-Behandlung bezüglich Symptomreduktion und exprimierbarer Drüsen über einen Zeitraum von einem Jahr belegen. Die signifikante Verbesserung der MD Sekretion nach einem Monat konnte über ein Jahr aufrecht gehalten werden. Das gleiche gilt für die Reduktion der subjektiven Symptome. Die signifikante Verbesserung der TAZ nach einem Monat war nach einem Jahr nicht mehr evident (72).

Während die Ergebnisse dieser bisherigen Studien auf das vielversprechende Potential der LipiFlow®-Behandlung hindeuten, fehlt in allen oben erwähnten Studien eine adäquate Kontrollgruppe, sprich der direkte Vergleich zum etablierten Verfahren der Lidkantenpflege. Obwohl die Studie von Lane et al. die einmalige LipiFlow®-Behandlung mit zweimal täglicher Liderwärmung vergleicht, bleibt der Aspekt der die Lidmassage als wesentlicher Bestandteil der Lidkantenpflege unberücksichtigt (66,68,69,71,72).

1.5 Zielsetzung und Hypothese

Ziel der Dissertation ist der Vergleich zweier Behandlungsmethoden in Bezug auf die MDD. Konkret werden die einmalig durchgeführte, zwölf minütige thermodynamische LipiFlow®-Behandlung mit der regelmäßig zweimal täglich durchgeführten Lidkantenpflege in einer einfach-maskierten, prospektiven, randomisierten Studie verglichen. Die vorliegende Arbeit soll belegen, dass die Therapie der MDD mittels LipiFlow®-Behandlung einen mindestens genauso effektiven Therapieansatz darstellt, wie die dauerhaft zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

Aus diesem Grund wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung reduziert die subjektiven Symptome (gemessen mittels OSDI-Fragebogen) stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

2.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung erhöht die Lipidschichtdicke des Tränenfilms stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

3.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung verlängert die Tränenfilmaufrisszeit stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

4.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung erhöht die Anzahl der exprimierbaren Drüsen stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

5.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung reduziert die Tränenfilmosmolarität stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenpflege.

Zusätzlich soll der Einfluss der LipiFlow®-Behandlung auf die lidkantenparallelen konjunktivalen Falten, den Schirmer Test, das Fluoreszein-Staining und den bulbären Rötungsgrad bestimmt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienkonzept

Aus der Sicca-Sprechstunde der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität wurden im Zeitraum von April 2012 bis Juni 2013 40 Patienten rekrutiert und in die Studie aufgenommen. Alle Patienten stimmten nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über Verlauf, Nutzen und Zielsetzung der Teilnahme der Studie schriftlich zu. Die Studie erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Im Vorfeld wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität bewilligt (Votum Nr. 3764). Des Weiteren wurde die Studie auf clinicaltrials.gov mit der Studiennummer NCT01769105 registriert.

Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Einfachblindstudie, bei der die Randomisierung nach Losverfahren erfolgte. Nach insgesamt drei Monaten erfolgte bei den Patienten aus der Gruppe der Lidkantenpflege ein Cross-Over. Das bedeutet, dass jeder Patient der Cross-over Gruppe nach Abschluss der drei-Monats-Kontrolluntersuchung zusätzlich eine LipiFlow®-Behandlung erhielt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien:

1.) Alter $\geq$ 18 Jahre
2.) Aufklärung mit anschließend unterschriebener Einverständniserklärung des Patienten
3.) Subjektive Symptome gemäß SPEED-Score $\geq$ 8
4.) Dicke der Lipidschicht $\leq$ 61 nm
5.) $\leq$ 4 exprimierbare Drüsen mittels standardisierter Expression

2.2.2 Ausschlusskriterien:

1.) Einnahme systemischer Medikation wie Minozyklin, Tetrazyklin oder Doxyzyklin, Antihistaminika, Isotretinoin oder Nahrungsergänzungsmittel, die weniger als drei Monate vor Behandlungsbeginn eingenommen wurden
2.) Lokale Ciclosporin A oder Kortikosteroid Therapie, die weniger als einen Monat vor Behandlungsbeginn begonnen wurde
3.) Ophthalmologische Operationen oder Traumata innerhalb der letzten drei Monate vor Behandlungsbeginn
4.) Augenlidfehlbildungen oder -deformitäten.
5.) Systemische Erkrankungen, aus denen ein trockenes Auge resultiert, wie beispielsweise Sjögren-Syndrom

Die Applikation von Tränenersatzmitteln galt nicht als Ausschlusskriterium, sondern sollte auf die gleiche Weise weitergeführt werden wie vor Einschluss in die Studie.

2.3 Behandlungsarme:

Im Folgenden werden die beiden aufgezählten Behandlungsmethoden genauer erläutert:

2.3.1 Das LipiFlow®-System

Nach Rekrutierung erhielten die Patienten, die der LipiFlow®-Gruppe zugeteilt wurden, eine einmalige LipiFlow®-Behandlung. Bei der LipiFlow®-Behandlung werden gleichzeitig die Innenseiten der Ober- und Unterlider erwärmt und die Außenseiten durch pulsierenden Druck massiert. Die Massage der Lider erfolgt von der Basis der Drüse Richtung Ausführungsgang. Durch diese Kombination wird das Sekret aus der Drüse exprimiert.

Genauer gesagt, besteht das LipiFlow®-System aus zwei Komponenten. Der okularen Komponente, den Aktivatoren (Abb. 3) und dem Kontrollsystem. Die Aktivatoren setzen sich wiederum aus einem Lidwärmer und einer Augenmuschel zusammen. Der Lidwärmer ähnelt einer großen, ovalen Sklerallinse, die sich von der bulbären Konjunktiva über die Cornea wölbt. Die konkave Seite des Lidwärmers besteht aus nicht leitendem Material, welches

zusätzlich zu dem Luftschlitz, der durch die corneale Rundung entsteht, die Cornea sowie die gesamte Augenoberfläche vor direkter Hitze schützt. Die konvexe Seite des Lidwärmers beinhaltet ein eingebautes Heizsystem zur Regelung der Oberflächentemperatur der Lidinnenseite. So entsteht eine gleichmäßig erwärmte tarsale Oberfläche der Lider mit einer Durchschnittstemperatur von 41 bis 43 Grad Celsius. Die Augenmuschel enthält einen aufblasbaren Luftsack, der von außen den geschlossenen Lidern aufliegt. Während der Behandlung bläst sich die Luftblase auf und so werden die Lider zwischen den beiden Komponenten der Aktivatoren komprimiert. Die Luftblase wird mit bestimmtem Luftdruck (gemessen in psi: *Pound-force per square inch*, eine angloamerikanische Maßeinheit für den Druck) nach einem bestimmten Schema aufgeblasen:

- Zwei Zyklen von je zwei Minuten, bei denen ein konstanter Druck von drei psi aufrecht gehalten wird.
- Zwei Zyklen von je zwei Minuten, in denen der Druck stetig von null auf drei psi steigt
- Zwei Zyklen von je zwei Minuten, in denen der Druck alternierend null oder fünf psi beträgt.

Insgesamt werden gleichzeitig die Augenlider beider Augen jeweils konsequent zwölf Minuten erwärmt und massiert.

Vor der Behandlung wurden zwei Tropfen Lokalanästhetikum (Oxybuprocainhydrochloride 4.0 mg/ml) in die Augen appliziert. Im Anschluss wurde dann der Systemaktivator wie eine Sklerallinse eingesetzt. Der Aktivator, bei dem es sich um ein Einmalprodukt handelt, musste so um beide Lider so positioniert werden, dass sich die Außenschale oberflächlich der Augenlider befand und die Lidwärmer unter den Augenlidern positioniert waren. Dafür wurde der Patient angewiesen, die Augen zu schließen, um die richtige Position des Gerätes vor Behandlungsbeginn sicherzustellen. Zudem wurden die Aktivatoren mittels Pflasterstreifen fixiert. Der Patient sollte während der Behandlung bequem liegen und die Augen weiterhin geschlossen halten (69).

Abb. 3: LipiFlow® Systemaktivator (Abbildung aus medizinischer Dissertation Dr. Claudia König, 2017).

2.3.2 Lidkantenpflege

Die Patienten, die der Gruppe der Lidkantenpflege zugeteilt wurden, erhielten nach Rekrutierung eine standardisierte und detaillierte Beschreibung in schriftlicher und mündlicher Form. Die Lidkantenpflege sollte zweimal täglich regelmäßig durchgeführt werden und setzte sich im Wesentlichen aus zwei wichtigen Einheiten zusammen. Zuerst wurden die Lider erwärmt und anschließend massiert.

Das Erwärmen der Lider kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. Je nach subjektivem Empfinden beispielsweise mit Kompressen, Waschlappen oder Wattepads. Diese müssen zuerst in 45 Grad heißem Wasser erwärmt werden und anschließend für mindestens vier Minuten auf die geschlossenen Augen bzw. Lider gelegt werden. Anschließend werden die Ober- und Unterlider mit Hilfe eines Wattestäbchens oder mit Hilfe eines Fingers in Richtung Lidkante massiert. Hierfür wird das Lid in drei Teile geteilt und jedes Drittel mehrmals zur Kante hin ausmassiert. Zum Schluss sollte die Lidkante mit einem feuchten Wattestäbchen gereinigt werden (4).

2.4 Untersuchungsreihenfolge:

Die Untersuchungen erfolgten nach einem standardisierten Ablauf, der bei jedem Patientenbesuch vollständig durchgeführt wurde und folgende Aspekte beinhaltete:

1) Anamnese
2) Symptomfragebögen (OSDI & SPEED)
3) Quantifizierung der Lipidschichtdicke des Tränenfilms
4) Tränenfilmosmolarität
5) Oculus Keratograph 5 M® corneal topographer (Oculus, Wetzlar, Deutschland)
    - Bulbärer Rötungsgrad
    - Tränenmeniskushöhe
    - Tränenfilmaufrisszeit (*Break-Up-Time*)
6) Spaltlampenuntersuchung
    - Allgemeine Untersuchung der Lider, Konjunktiva, Cornea, Iris, Pupille, Linse inkl. Ektropionieren/ Lidrandmorphologie und Spaltlampenbefund
    - Fluoreszein-Staining
    - Lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPKOF)
    - Standardisierte Expression der Meibom-Drüsen-Evaluation
7) Schirmer-Test

Bei den folgenden Kontrollterminen erhielten alle Patienten die Untersuchungen stets in gleicher Reihenfolge um potentielle Einflussfaktoren so gering bzw. so konstant wie möglich zu halten.

2.4.1 Detaillierte Beschreibung einzelner Untersuchungen

2.4.1.1 Anamnese

Zu Beginn der ersten Untersuchung und in diesem Fall vor Aufnahme in die Studie, wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Durch diese Anamnese konnten teilweise schon die ersten Ein- und Ausschlusskriterien erhoben werden. Die Anamnese erfolgte nach einer standardisierten Abfolge und beinhaltete:

A) Eine ausführliche Beschreibung und Besprechung der jeweiligen Symptome, der Zeitpunkt der ersten Symptome, den Zeitraum, in dem die Symptome aufgetreten sind und die Frequenz der Beschwerden
B) Augenanamnese (bisherige Operationen?, bisherige ophthalmologische Erkrankungen?, vorhandene Amblyopie?, Brillenträger?)
C) Augenmedikationen
D) Familienanamnese
E) Allgemeinerkrankungen (besonders Hauterkrankungen wie beispielsweise Rosazea, Hypothyreose, Knochenmarktransplantationen bei Leukämie etc.)
F) Extraokulare Medikationen

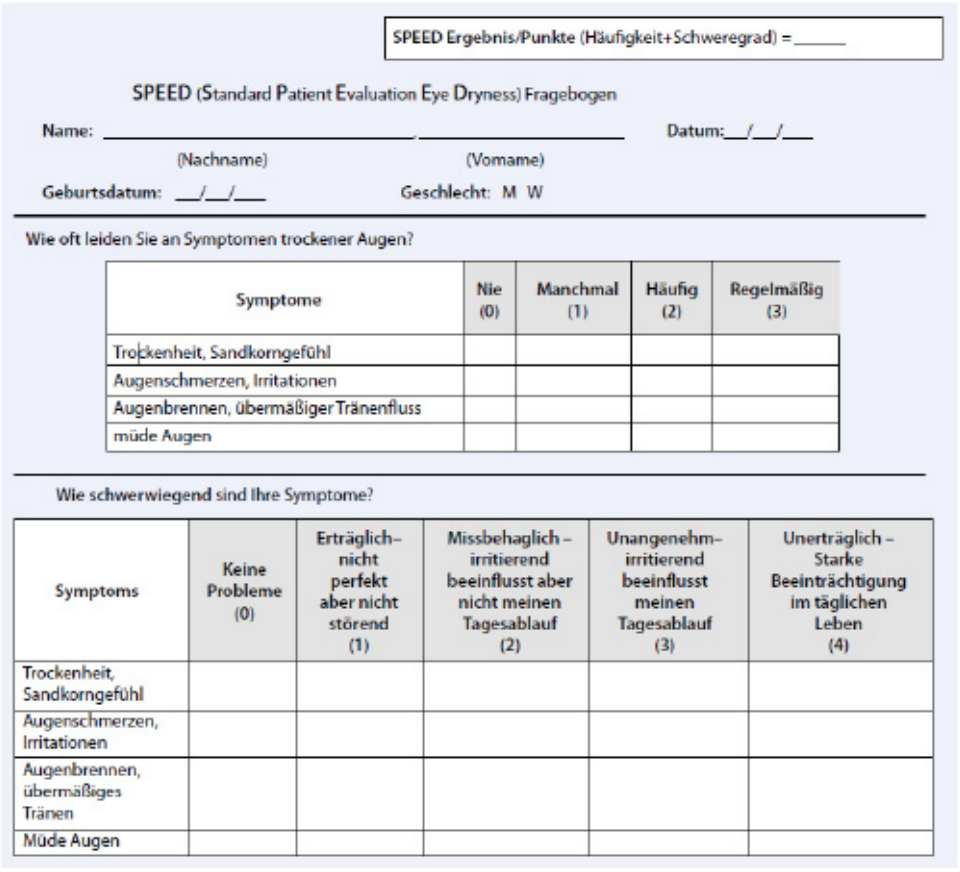
Nach Aufnahme in die Studie wurde vor jeder Kontrolluntersuchung eine kurze Anamnese erhoben, aus der hervorging, dass seit der letzten Untersuchung keine Änderungen bezüglich Medikationen oder Erkrankungen erfolgten.

Vor jeder Untersuchung wurden die Patienten gebeten, zwei strukturierte Symptomfragebögen auszufüllen, den OSDI (Ocular-Surface-Disease-Index)-Fragebogen und den SPEED (Standard Patient-Evaluation Of Eye Dryness)-Fragebogen.

2.4.1.2 SPEED-Fragebogen

Beim SPEED (*Standard Patient Evaluation Eye Dryness*) -Fragebogen (Abb. 4) handelt es sich um einen einfachen und effektiven Weg die subjektiven Symptome der Patienten zu evaluieren. Er kann in zwei große Bereiche unterteilt werden. Im ersten Bereich wird die Frequenz und im zweiten Bereich die Schwere der Symptome abgefragt. Es erfolgen insgesamt vier Fragen zur Häufigkeit, die jeweils mit *Nie (0 Punkte), Manchmal (1 Punkt), Häufig (2 Punkte) und Regelmäßig (3 Punkte)* beantwortet werden können. Anschließend folgen vier Fragen zum Schweregrad der Symptome, die jeweils mit *Keine Probleme (0 Punkte), Erträglich-nicht perfekt, aber nicht störend (1 Punkt), Missbehaglich-irritierend, beeinflusst aber nicht den Tagesablauf (2 Punkte), Unangenehm-irritierend, beeinflusst meinen Tagesablauf (3 Punkte), oder Unerträglich-starke Beeinträchtigung im täglichen Leben (4 Punkte).* Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der einzelnen Punkte und reicht von

null Punkten (keine Symptome) bis zu maximal 28 Punkten (schwerste Symptome). Ein SPEED-Wert von ≥ 8 war Bestandteil der Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie.



SPEED Ergebnis/Punkte (Häufigkeit+Schweregrad) = _____

SPEED (Standard Patient Evaluation Eye Dryness) Fragebogen

Name: _____ _____ Datum: __/__/___

(Nachname) (Vorname)

Geburtsdatum: __/__/___ Geschlecht: M W

Wie oft leiden Sie an Symptomen trockener Augen?

Symptome	Nie (0)	Manchmal (1)	Häufig (2)	Regelmäßig (3)
Trockenheit, Sandkorngefühl				
Augenschmerzen, Irritationen				
Augenbrennen, übermäßiger Tränenfluss				
müde Augen				

Wie schwerwiegend sind Ihre Symptome?

Symptoms	Keine Probleme (0)	Erträglich– nicht perfekt aber nicht störend (1)	Missbehaglich – irritierend beeinflusst aber nicht meinen Tagesablauf (2)	Unangenehm– irritierend beeinflusst meinen Tagesablauf (3)	Unerträglich – Starke Beeinträchtigung im täglichen Leben (4)
Trockenheit, Sandkorngefühl					
Augenschmerzen, Irritationen					
Augenbrennen, übermäßiges Tränen					
Müde Augen					

Abb. 4: SPEED Fragebogen zur Quantifizierung der subjektiven Symptome.

2.4.1.3 OSDI-Fragebogen

Der OSDI (*Ocular Surface Disease Inde*x) -Fragebogen besteht aus einer Auflistung von Fragen, die das Niveau der Beschwerden und die Einschränkungen durch die Beschwerden aufgrund der trockenen Augen im täglichen Leben evaluieren. Er kann als eine Art Goldstandard angesehen werden, um den subjektiven Schweregrad der Patienten mit trockenen Augen in klinischen Studien zu messen (44). Zusätzlich zielt er konkret darauf ab, die Intensität und die Häufigkeit der Symptome der letzten Woche zu erfassen. Tabellarisch aufgelistet sind insgesamt zwölf Punkte. Sechs Punkte sollen Informationen über die Sehleistung geben, drei Punkte über die okulären Symptome und drei Punkte wiederum über die durch die Umgebung bedingten Auslöser. Der Patient muss die Häufigkeit der Symptome

in der letzten Woche genauer definieren. Bestehen die Symptome die *ganze Zeit (4 Punkte)*, die *meiste Zeit (3 Punkte)*, die *Hälfte der Zeit (2 Punkte), Gelegentlich (1 Punkt), nie (0 Punkte)* oder ist die *Beantwortung der Frage nicht möglich* (15). Der Gesamtpunktwert errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{OSDI} = \frac{\text{Summe aller Scores für alle beantworteten Fragen x 25}}{\text{Gesamtheit aller beantworteten Fragen}}$$

Insgesamt gibt der OSDI-Fragebogen einen Messbereich von 0 (keine Symptome) bis 100 (schwerste Symptome) an.

2.4.1.4 Lipidschichtdicke

Mit Hilfe des LipiView® Ocular Surface Interferometers (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA) wurde die Dicke der Lipidschicht des Tränenfilms gemessen (Abb. 5). Diese Methode wurde erstmals von Blackie et al. beschrieben (75). Die interferometrische Messung der Lipidschichtdicke des Tränenfilms stellt eine nicht-invasive Methode zur Evaluation der Lipidschichtdicke dar (75). Zu Beginn der Untersuchung wurde der Patient aufgefordert in eine spezielle Kamera zu schauen. Diese Kamera zeichnete ein 20 sekündiges Video des Interferenzmusters des Tränenfilms auf, welches schließlich voll automatisiert analysiert und so ein Wert in interferometrischen Farbeinheiten (engl. interferometric color units, ICUs) generiert wurde. Eine UCI entspricht ca. einem Nanometer Lipidschichtdicke (76). Bei der Ausrichtung des Interferometers wurde ein bestimmter Anteil der Kornea beleuchtet. Dieser Anteil beginnt ungefähr einen Millimeter über dem unteren Tränenmeniskus und erstreckt sich bis kurz unter den unteren Pupillenrand. Das Instrument ist so konzipiert, dass das beleuchtete Gebiet ca. 2,5 mm hoch und 5 mm breit ist, sodass zwar ein adäquates Gebiet während der Ausführung gesichert ist, jedoch vermieden wird, dass Licht von der Lichtquelle in die Pupille eintritt und somit für Unbehagen und potentiellen reflektorischen Tränenfluss sorgt. Basierend auf den dominierenden Farben des Interferenzmusters in dem Bereich der spiegelnden Reflexion während des Zeitraums der Ausführung wurde die Lipidschichtdicke quantifiziert (75).

Abb. 5: LipiView®-Interferometrie zur Messung der Lipidschichtdicke; Proband sitzt vor der Lichtquelle des LipiView®-Interferometers mit Beispiel einer automatisierten Auswertung auf dem Bildschirm (eigene Abbildung).

2.4.1.5 Tränenfilmosmolarität

Die Tränenfilmosmolarität wird definiert als Anzahl osmotisch aktiver Teilchen pro Volumeneinheit in einer Lösung und wird festgelegt durch das Gleichgewicht zwischen Produktion, Retention und Elimination des Tränenfilms. Die Tränenfilmosmolaritätsmessung wird durch das sogenannte TearLab®-Osmolaritäts System (TearLab Cooperation, San Diego, CA, USA) in vitro durch eine Apparatur gemessen (Abb. 6). Es nimmt ca. 50 nL Tränenflüssigkeit aus dem unteren Fornix conjunctivae auf, die vollautomatisiert innerhalb weniger Sekunden analysiert werden (46). Werte $\geq$ 316 mOsmol/L werden laut MGD-Workshop als pathologisch angesehen (52).

Abb. 6: Messung der Tränenfilmosmolarität mit Hilfe des TearLab®-Osmolaritäts Systems (eigene Abbildung).

2.4.1.6 Tränenfilmaufrisszeit

Für die Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ), auch *Break-Up-Time* (BUT) genannt, stehen im Wesentlichen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen die invasive Messung der TAZ mittels Fluoreszein und zum anderen die nicht-invasive Messung, welche in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Die TAZ beschreibt die Zeit vom letzten Lidschlag bis zum Aufriss des Tränenfilms oder bis zum nachfolgenden unkontrollierten Lidschlag (77). Sie ist ein bedeutender Faktor zur Beurteilung der Stabilität des Tränenfilms. In der Literatur variieren die Normwerte der Tränenfilmaufrisszeit zwischen zehn und 25 Sekunden. Je geringer die Lipidschicht des Tränenfilms ist, umso schneller verdunstet auch die wässrige Phase des Tränenfilms. Konsekutiv reist der Tränenfilm schneller auf, sodass unbenetzte Stellen auf Kornea und Konjunktiva entstehen und sichtbar werden. Im Falle der invasiven Messung der TAZ wird den Patienten eine zwei prozentige Fluoreszein Lösung appliziert. Der Patient wird aufgefordert einige Male zu blinzeln und daraufhin geradeaus zu schauen, ohne zu blinzeln. Schließlich kann der Untersucher mit Hilfe der Spaltlampe die Zeit bis zum Aufriss

des Tränenfilms bestimmen (47). Bei der nicht-invasiven Messung z.B. mittels Oculus Keratograph 5 M® wird die TAZ automatisch bestimmt (Abb. 7). Die Placido Ringe des Keratographen werden auf die Hornhaut projiziert und mittels integrierter Kamera beobachtet (Abb. 8). Das Gerät misst die Zeit vom Öffnen des Auges bis zum Auftreten von Veränderungen im Reflexmuster der Placido Ringe, welche der Aufrisszeit des Tränenfilms entspricht. Dies geschieht separat für insgesamt 253 einzelne Sektoren der Hornhaut (Abb. 9). Es besteht sowohl die Möglichkeit die Zeit bis zum ersten Aufriss des Tränenfilms zu bestimmen sowie genau örtlich zuzuordnen als auch den Durchschnittswert der Aufrisszeit zu ermitteln. In der vorliegenden Arbeit wurde stets die Zeit bis zum ersten Aufriss des Tränenfilms verwendet.

Abb. 7: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ) Oculus Keratograph 5M® corneal topographer (Oculus, Wetzlar, Deutschland); (eigene Abbildung).

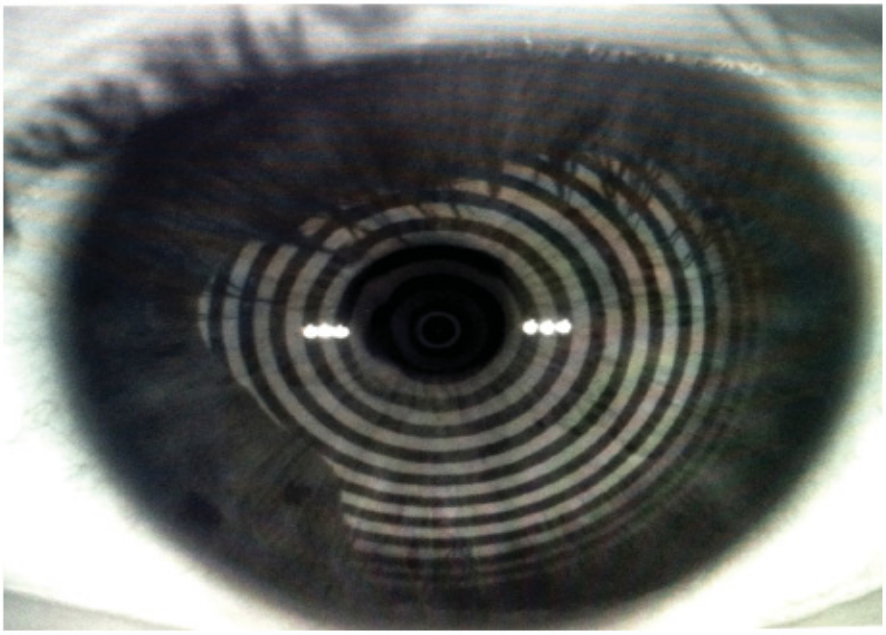


Abb. 8: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ) Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland); Placido Ringe werden auf die Hornhaut projiziert (Abbildung aus medizinischer Dissertation Dr. Claudia König, 2017).

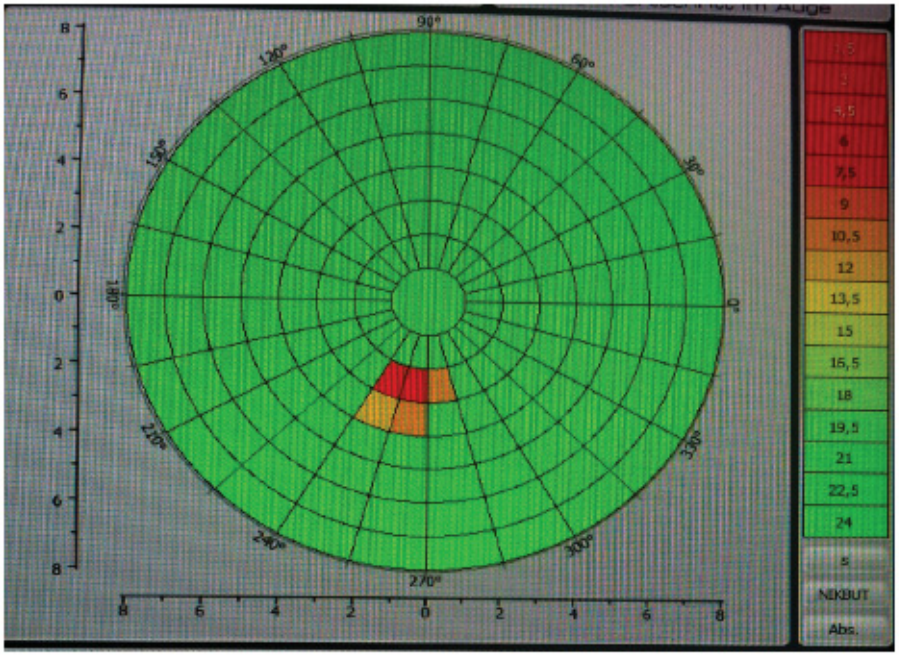


Abb. 9: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ) Oculus Keratograph 5M® corneal topographer; Auswertung nach örtlicher Zuordnung des Tränenaufrisses (Abbildung aus medizinischer Dissertation Dr. Claudia König, 2017).

Ebenso wurden mit Hilfe des Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) folgende Parameter bestimmt:

2.4.1.7 Tränenmeniskushöhe

Der Tränenmeniskus ist an der Lidkante des Ober- und Unterlids sichtbar und wird während des Lidschlags über die gesamte Augenoberfläche verteilt. Die Höhe des Tränenmeniskus kann an der Unterlidkante sowohl mittels Spaltlampenuntersuchung als auch mittels Oculus Keratograph 5 M® gemessen werden. Ein verminderter Tränenmeniskus kann Zeichen eines hyposekretorisch trockenen Auges sein. Physiologisch ist ein Tränenmeniskus von 0,2 mm (78), während Werte unter 0,2 mm als pathologisch anzusehen sind (52). In der vorliegenden Arbeit wurde der Tränenmeniskus semiautomatisch mit dem Oculus Keratograph 5 M® vermessen. Dabei wurde zunächst ein Bild des Tränenmeniskus angefertigt. Die Höhe des Tränenmeniskus wurde anschließend durch manuelles Setzen von Markierungen im Bild stets unterhalb der Pupillenmitte definiert. Die Distanz zwischen den Markierungen wurde anschließend automatisch vom Gerät errechnet.

2.4.1.8 Bulbärer Rötungsgrad

Der bulbäre Rötungsgrad wurde ebenfalls mittels Oculus Keratograph 5 M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) bestimmt. Hierzu liegen derzeitig leider noch keine Publikationen vor. Die Messung erfolgte nach Vorgaben des Herstellers. Zunächst wurde eine Aufnahme der bulbären und limbalen Gefäße mittels Kamera erfasst. Anschließend erfolgte eine vollautomatische, computergestützte Gradeinteilung der Rötung des Auges. Die Werte konnten dabei im Bereich zwischen *null* (*keine Rötung) und vier* (*maximal gerötetes Auge)* liegen.

2.4.1.9 Fluoreszein-Staining

Zur genauen Beurteilung der Augenoberfläche in Hinblick auf Hornhaut- und Bindehautdefekte wurde die Bulbusoberfläche mit einer 1% igen Fluoreszeinlösung angefärbt. Ungefähr zwei Minuten nach Applikation der Fluoreszeinlösung in die untere Umschlagfalte wurden mit Hilfe einer Spaltlampe mit Kobaltblau-Filter Schädigungen auf Kornea und Konjunktiva detektiert (52). Die anschließende Analyse erfolgte entsprechend der Einteilung nach Oxford (Abb. 10), die die Augenoberfläche in eine korneale Zone und in eine nasale sowie temporale konjunktivale Zone einteilt. Abhängig von dem Grad der Schädigung wurden null bis fünf Punkte pro Zone vergeben. Insgesamt ergab sich so ein Wert zwischen 0 und 15 Punkten (47,50).

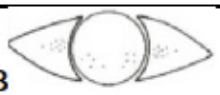
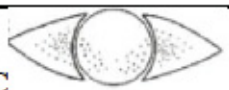
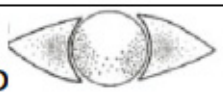
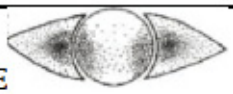
Bilder	Gradeinteilung	Beschreibung
A	0	≤ Bild A
B 	I	≤ B Bild & > Bild A
C 	II	≤ C Bild & > Bild B
D 	III	≤ D Bild & > Bild C
E 	IV	≤ E Bild & > Bild D
>E	V	> Bild E

Abb. 10: Modifiziertes Oxford-Grading-Schema nach Bron et al. (47,80).

2.4.1.10 Lidkantenparallele konjunktivale Falten

Lidkantenparallele konjunktivale Falten wurden erstmals von Höh et al. (52) beschrieben und klassifiziert. Meist treten sie bilateral auf und können im medialen, zentralen oder lateralen Drittel des Unterlids lokalisiert sein (82). Der Patient wird zunächst gebeten einige Male

hintereinander die Augenlider zu verschließen. Im Anschluss wird mit Hilfe einer Spaltlampe durch den Untersucher zwischen dem mittleren und temporalen Drittel des Unterlids nach horizontalen konjunktivalen Falten gesucht. Die Gradeinteilung hängt zum einen von der Größe der konjunktivalen Falten im Vergleich zu der Höhe des Tränenmeniskus ab und zum anderen von der Menge der sichtbaren konjunktivalen Falten (53).

Grad 0: keine permanenten Falten sichtbar

Grad 1: eine kleine Falte, die niedriger als der normale Tränenmeniskus ist

Grad 2: eine deutliche Falte, die bis zur Höhe des normalen Tränenmeniskus reicht

Grad 3: multiple Falten, die höher sind, als der normale Tränenmeniskus

Grad 4: große Falten, die sich bis über die innere Lidkante ausdehnen

2.4.1.11 Standardisierte diagnostische Expression der Meibom-Drüsen

Es handelt sich bei dem Meibomian-Gland-Evaluator® (TearScience) um eine standardisierte Untersuchungsmethode, welche die genaue Anzahl exprimierbarer MD quantifizieren kann (47). Der Meibomian-Gland-Evaluator® ist ein kleines Instrument (Abb. 11), welches während der Untersuchung zwischen Zeigefinger und Daumen des Untersuchers positioniert wird und eine rechteckige ca. 40 mm^2 große Fläche mit abgerundeten Kanten enthält. Diese Fläche wird auf die äußere Haut unter der äußeren Lidkante bzw. unter den inferioren Zilien des Unterlids aufgesetzt, sodass die längere Kante parallel zur unteren Lidkante verläuft. Anschließend wird der Schaft des Instruments ungefähr 15 bis 45 Grad tangential zum Augapfel individuell verschoben. Daraufhin wird das Instrument mindestens 10 Sekunden bis maximal 15 Sekunden gedrückt, um eine standardisierte und forcierte Kraft auf die MD auszuüben. Die standardisierte Kraft beträgt annähernd 1,25 g/mm^2 um die natürliche Kraft des Augenlids auf die Drüsen, wie sie im Rahmen eines willkürlichen Lidschlusses entsteht, zu imitieren. Die Oberflächen berührende Fläche füllt ca. ein Drittel des Unterlids aus. Deshalb wird das Unterlid in einen medialen, zentralen und lateralen Teil eingeteilt und die vorher beschriebene Ausführung in jedem Drittel wiederholt. Schließlich kann mit Hilfe der Spaltlampe Aufschluss über die Funktion der Drüsen erlangt werden, indem eine klare Sicht auf die Ausführungsgänge der Drüsen gesichert ist. Zudem ist es möglich die Lidkante mit einem sanften Wattestäbchen

zu säubern, während man den Meibomian-Gland-Evaluator® mit gleicher Kraft in der Position behält. Folglich kann die Anzahl der exprimierbaren MD zu zählen und zu notieren. Patienten mit ≤ 4 exprimierbaren Drüsen erfüllten einen Teil der Einschlusskriterien unserer Studie. Physiologisch ist ein klares bis hell gelbes Sekret, welches aus den Ausführungsgängen der MD exprimiert wird (47,65).

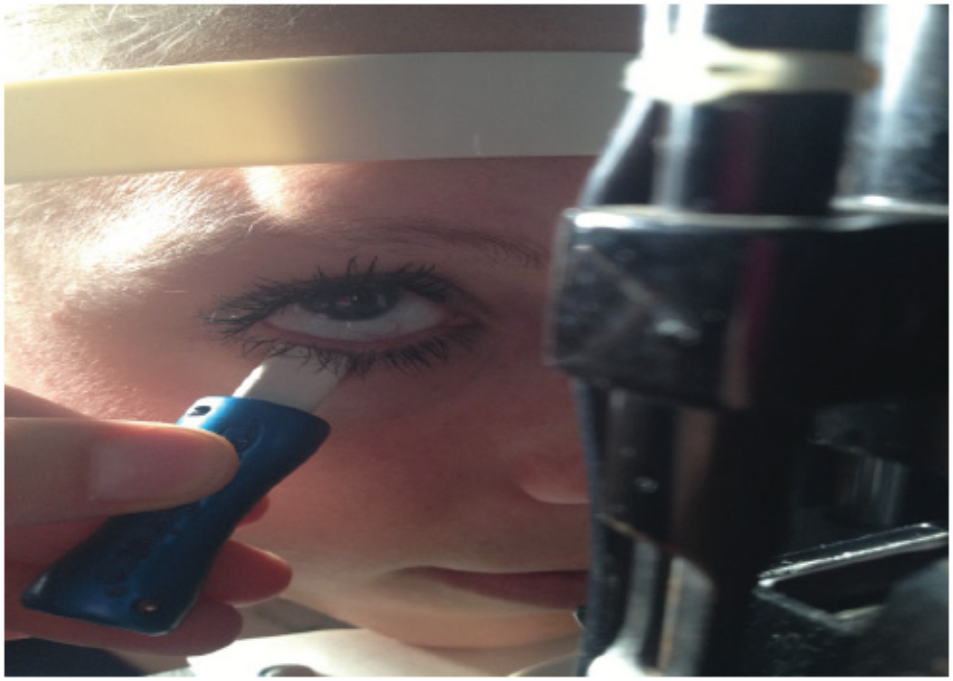


Abb. 11: Meibom-Drüsen-Exprimierbarkeit mit Hilfe des Meibomian-Gland-Evaluators® (TearScience); Untersuchungsbeispiel (eigene Abbildung).

2.4.1.12 Schirmer-Test

Der Schirmer Test ist ein Tränensekretionstest, der Aufschluss über die Tränenproduktion und indirekt über die Menge des wässrigen Anteils des Tränenfilms gibt. Im Rahmen unserer Studie wurde der Test ohne Anästhesie durchgeführt, sodass es sich in diesem Fall um den Schirmer-I-Test handelte. Ein Teststreifen (Schirmer MARK BLU Tear Test® strips, Optitech Eyecare, Allahabad, India) wurde zwischen dem lateralen und mittleren Drittel des Unterlids im Bindehautsack platziert (Abb. 12). Durch die alkalische Tränenflüssigkeit kommt es zur Verfärbung des Papierstreifens. Werte < 5mm/5 Min gelten als pathologisch und deuten auf

eine verminderte Sekretion der Tränendrüse im Sinne einer reduzierten Funktionalität hin (52,55).

Abb. 12: Durchführung des **Tränensekretionstest (Schirmer-1-Tests)** (Abbildung aus medizinischer Dissertation Dr. Claudia König, 2017).

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Microsoft Excel 2010 und GraphPad Version 6 ausgeführt, um die Veränderungen zu bestimmten Zeitpunkten zu analysieren. Als Test auf signifikante Veränderungen im Zeitverlauf wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen und Bonferroni post hoc Test verwendet. Beim Auftreten nicht signifikanter Ergebnisse sind die exakten *p*-Werte des Fisher post hoc Tests angegeben. Ein *p*-Wert von <0,05 ist statistisch als signifikant bewertet worden. Der Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich von relativen Veränderungen verwendet. Die Ausgangswerte wiederrum wurden mittels Student-*t*-Test verglichen. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov Smirnov Test durchgeführt.

3. Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt der Demaskierung, nach Abschluss der drei-Monats-Kontrolluntersuchung, beendeten 31 Patienten, davon 21 Frauen und zehn Männer, unsere prospektive, randomisierte einfach-blind Studie, von denen zu Beginn 17 Patienten in die LipiFlow®-Gruppe und 14 Patienten in die Gruppe der Lidkantenpflege randomisiert wurden.

Darüber hinaus erhielten die Teilnehmer (n=14) der Gruppe der Lidkantenpflege drei Monate nach Therapiebeginn bzw. direkt im Anschluss der Entblindung ebenfalls eine thermodynamische LipiFlow®-Behandlung. Diese Gruppe stellte die Cross-over Gruppe dar.

Leider erfolgte nur bei elf von 14 Patienten (78,3%) der Cross-over Gruppe die einmonatige Nachkontrolle nach LipiFlow®-Behandlung und nur neun von 14 Patienten (64,3%) beendeten die Studie im Rahmen der dreimonatigen Nachkontrolle.

Die folgende Abbildung zeigt das Verlaufsdiagramm mit einbezogener Anzahl an Patienten:

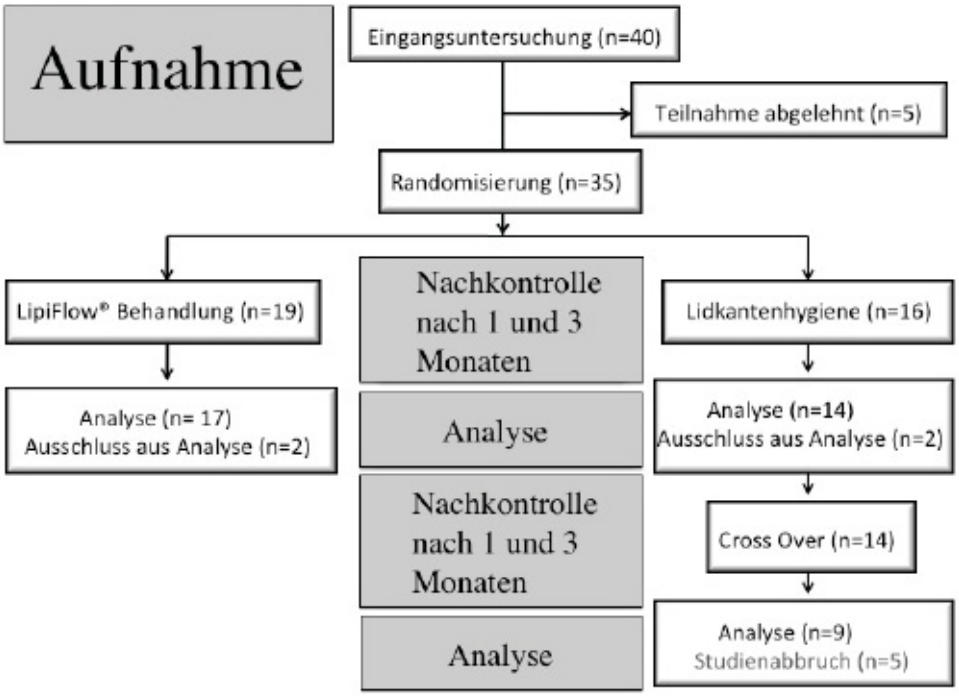


Abb. 13: Verlaufsdiagramm mit einbezogener Anzahl an Patienten modifiziert nach Schulz et al. und Finis et al. (83,70)

Insgesamt wurden neun Patienten im Verlauf aus unterschiedlichen Gründen aus der Bewertung ausgeschlossen:

- Fünf Studienteilnehmer zogen ihre Teilnahme nach der Eingangsuntersuchung und Einschluss in die Studie aus persönlichen Gründen zurück
- Zwei Patienten verletzten das Studienprotokoll, indem sie dem Untersucher nach einem Monat verrieten, welche Behandlung sie erhalten hatten
- Eine Patientin musste nach der Eingangsuntersuchung aufgrund von positiven Antikörpern, bei Verdacht auf Sjögren-Syndrom, aus der Studie ausgeschlossen und anderweitig behandelt werden.
- Ein weiterer Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen, da er trotz LipiFlow®-Behandlung, zweimal täglich Lidkantenpflege durchgeführt hatte.

Die im Folgenden aufgelistete Tabelle zeigt die durchschnittlichen Ausgangswerte aller untersuchten Parameter und deren Standardabweichungen im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen nach einem und nach drei Monaten in der LipiFlow®-, Lidkantenpflege- und Cross-Over Gruppe.

	LipiFlow								
	Ausgangswert			1 Monat			3 Monate		
	MW	SD	SE	MW	SD	SE	MW	SD	SE
OSDI	46,2	14,8	11,2	30,9*	20,8	7,5	34,6*	19,6	8,4
SPEED	16,8	5,6	4,1	12,7*	7,9	3,1	14,5	7,2	3,5
Lipidschichtdicke [nm]	43,4	9,9	10,5	48,8	15,5	11,8	47,4	16,7	11,5
Osmolarität [mOsm/l]	301,5	11,4	73,1	301	10,2	73	307,1	14	74,5
Tränenmeniskushöhe [mm]	0,4	0,3	0,1	0,3	0,2	0,1	0,4	0,3	0,1
Schirmer [mm/5min]	13,1	10,8	3,2	13,2	9,9	3,2	12,9	10,2	3,1
BUT [s]	7,9	8,5	1,9	9,5	7,2	2,3	9,9	7	2,4
LIPKOF	2,2	1	0,5	2	1,1	0,5	2,2	1,1	0,5
Oxford-Staining	2,6	2,4	0,6	2,1	2,2	0,5	3,5	2,7	0,8
exprimierbare Drüsen	2,5	1,4	0,6	5,9*	3,5	1,4	5,5*	3,6	1,3
	Lidkantenpflege								
	Ausgangswert			1 Monat			3 Monate		
	MW	SD	SE	MW	SD	SE	MW	SD	SE
OSDI	40,1	16,7	10,7	35,6	20,9	9,5	40	23,4	10,7
SPEED	15,9	6,6	4,2	12,9	6	3,4	14,7	7,1	3,9
Lipidschichtdicke [nm]	44,1	7,9	11,8	46,9	25,7	12,5	46,4	20,8	12,4
Osmolarität [mOsm/l]	296,7	10,2	79,3	298,3	12,3	79,7	303,7	8,1	81,2
Tränenmeniskushöhe [mm]	0,4	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1
Schirmer [mm/5min]	18,8	10	5	17,3	12	4,6	14,5	9,7	3,9
BUT [s]	7,7	6,1	2,1	9,9	7,2	2,6	7,5	6,1	2
LIPKOF	2,3	1,1	0,6	2,6	1,1	0,7	2,5	1,1	0,7
Oxford-Staining	1,9	2,4	0,5	2,3	2,2	0,6	1,1	1,4	0,3
exprimierbare Drüsen	2,1	1,3	0,6	4,9*	4	1,3	4,6	3,8	1,2
	Cross-over								
	Ausgangswert			1 Monat			3 Monate		
	MW	SD	SE	MW	SD	SE	MW	SD	SE
OSDI	39,7	23,6	13,2	35,8	26,2	11,9	32,8	24,4	10,9
SPEED	14,7	7,7	4,9	11,6	7,2	3,9	12,6	6,5	4,2
Lipidschichtdicke [nm]	45,8	21,8	15,3	57,8	27,8	19,3	59,2	26,3	19,7
Osmolarität [mOsm/l]	305	8,7	101,7	308,1	14,5	102,7	310	7,4	103,3
Tränenmeniskushöhe [mm]	0,4	0,2	0,1	0,4	0,3	0,1	0,4	0,2	0,1
Schirmer [mm/5min]	14,4	10,3	4,8	14,3	9	4,8	14,8	8,9	4,9
BUT [s]	6,7	6,1	2,2	11,6	5,8	3,9	7,3	5,1	2,4
LIPKOF	2,6	1,1	0,9	2,5	0,9	0,8	2,4	1,1	0,8
Oxford-Staining	1,4	1,4	0,5	2,2	1,7	0,7	3	2,2	1
exprimierbare Drüsen	4,1	2,5	1,4	5,8	3,7	1,9	5,8	3,2	1,9

Tabelle 3: Ausgangswerte der untersuchten Parameter im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen nach einem und nach drei Monaten; *Signifikante Änderung zum Ausgangswert; OSDI = Ocular Surface Disease Index; SPEED = Standard Patient Evaluation of Eye Dryness; BUT = *Break-Up-Time*; LIPKOF = Lidkantenparallele konjunktivale Falten, MD = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler.

3.1 Auflistung einzelner Untersuchungsparameter

3.1.1 Subjektive Symptome

In der LipiFlow®-Gruppe zeigte sich einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung eine signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome. Dies belegen signifikant niedrigere Gesamtpunktzahlen bei der Auswertung des OSDI ($p<0,01$; *Bonferroni, n=17)* und SPEED ($p<0,05$; *Bonferroni, n=17)* Fragebogens.

Auch drei Monate nach LipiFlow®-Behandlung zeigte die Auswertung des OSDI-Fragebogens eine signifikant niedrigere Punktzahl als die der Ausgangswerte ($p<0,01$; *Bonferroni, n=17*). Die Punktzahl des SPEED-Fragebogens hatte sich zwar ebenfalls verringert, allerdings wurde das geforderte Signifikanzniveau knapp nicht erreicht ($p=0,055$; Fisher`s post hoc Test ohne Adjustierung für multiple Vergleiche, n=17).

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der subjektiven Symptome des Patienten ein oder drei Monate nach Beginn der Therapie der Lidkantenpflege belegen. Im Vergleich zu der LipiFlow®-Gruppe zeigte sich in der Gruppe der Lidkantenpflege nur eine geringfügige, nicht signifikante, Verbesserung der Gesamtpunktzahl bei der Auswertung des SPEED Fragebogens nach einem Monat (p=0,0278; Fisher`s post hoc Test ohne Adjustierung für multiple Vergleiche, n=14).

In der Cross-Over Gruppe konnte ebenfalls anhand des SPEED-Fragebogens nach einem Monat eine nicht signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome festgestellt werden (p=0,0455; Fisher`s post hoc Test ohne Adjustierung für multiple Vergleiche, n=9).

Auch zwischen den beiden Gruppen ließen sich zu beliebigen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Diese Tatsache könnte durch die ersichtliche Differenz der OSDI-Ausgangswerte erklärt werden. Bei Durchführung eines Vergleichs von korrigierten Ausgangsveränderungen sah man allerdings einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dafür wurden die Ausgangswerte sowohl von den Ein-Monats-Werten, als auch von den Drei-Monats-Werten subtrahiert (Ein-Monats-Wert minus Ausgangswert und Drei-Monats-Wert minus Ausgangswert). Die *p Werte* des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind gegeben [p=0,0402 für die Kontrolle nach einem Monat, p=0,0287 für die Kontrolle nach drei Monaten]. Die im folgendem gezeigte Grafik (Abb. 14) stellt die Veränderung der ausgewerteten OSDI-Fragebögen bei korrigierten Ausgangswerten dar. Die linken Balken geben die LipiFlow®-Gruppe wieder und die rechten Balken die Gruppe der Lidkantenpflege.

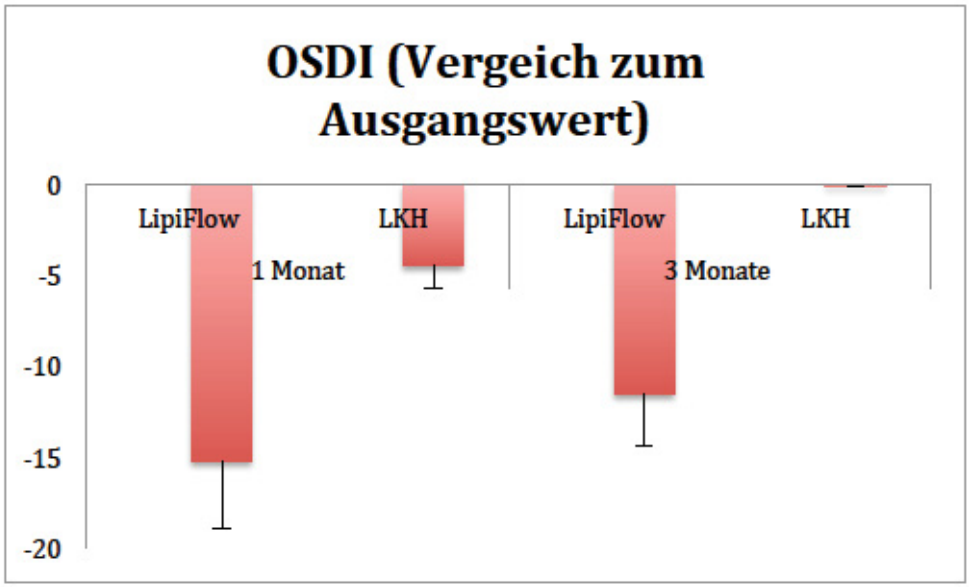


Abb. 14: Vergleich der korrigierten Ausgangsveränderungen zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der LipiFlow®-Gruppe (linker Balken) und der Gruppe der Lidkantenpflege (rechter Balken). Die *p Werte* des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind gegeben [p=0,0402 für die Kontrolle nach einem Monat, p=0,0287 für die Kontrolle nach drei Monaten].

Insgesamt zeigen sich bei 76% der Patienten aus der LipiFlow®-Gruppe eine Verbesserung der subjektiven Symptome nach einmaliger thermodynamischer LipiFlow®-Behandlung.

3.1.2 Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit

In beiden Gruppen, sowohl in der LipiFlow®-Gruppe, als auch in der Gruppe der Lidkantenpflege, manifestierte sich eine signifikante Verbesserung der Anzahl exprimierbarer Meibom-Drüsen (Abb. 15).

Die Anzahl der exprimierbaren Meibom-Drüsen stieg von 2,5 exprimierbaren Drüsen vor Behandlungsbeginn auf 5,9 exprimierbare Drüsen einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung an (p<0,01; Bonferroni, n=17). Nach drei Monaten erhöhte sich die Anzahl auf 5,5 exprimierbare Drüsen (p=0,01; Bonferroni, n=17). In der Gruppe der Lidkantenpflege wuchs die Anzahl von 2,1 exprimierbaren Drüsen vor Behandlungsbeginn auf 4,9 exprimierbare Drüsen einen Monat nach Therapiebeginn (p=0,05; Bonferroni, n=14). Drei Monate nach Therapiebeginn erhöhte sich die Anzahl der exprimierbaren Drüsen wiederum auf 4,6 exprimierbare Drüsen, wobei allerdings das geforderte Signifikanzniveau knapp nicht erreicht wurde (p=0,0326; Fisher`s post hoc Test ohne Adjustierung für multiple Vergleiche, n=14). Bei der Gegenüberstellung beider Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen LipiFlow®-Behandlung und Lidkantenpflege. In der Cross-over Gruppe konnte zwar eine erhöhte Anzahl exprimierbarer Meibom-Drüsen registriert werden, die Anzahl exprimierbarer Drüsen stieg von 4,1 auf 5,8 exprimierbare Drüsen nach einem sowie nach drei Monaten, allerdings wurde hierbei nicht geforderte Signifikanzniveau erreicht (Abb. 16).

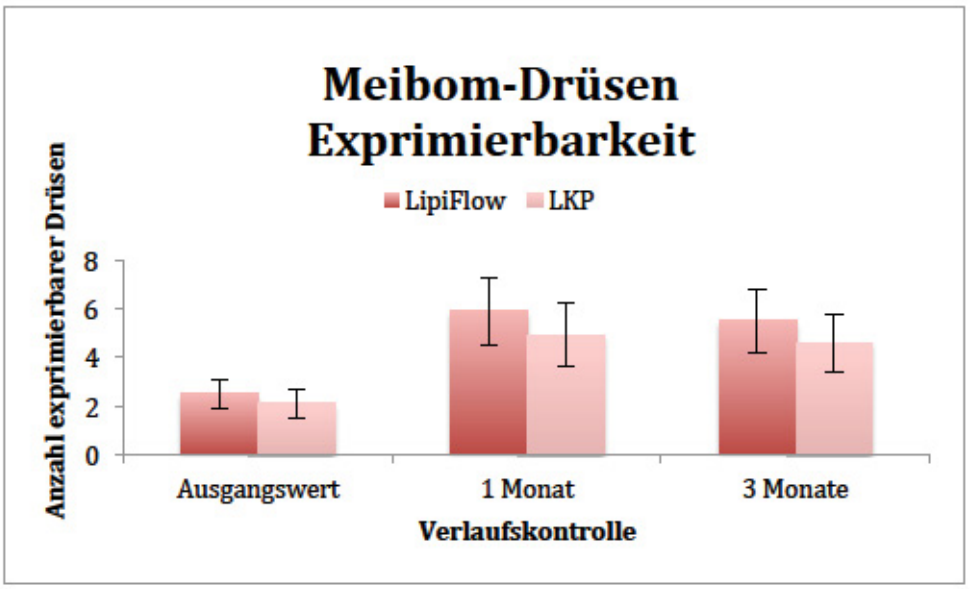


Abb. 15: Darstellung der Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit beider Gruppen (LKP = hellroter Balken, LF = dunkelroter Balken) nach einem und nach drei Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten; In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Anzahl exprimierbarer Meibom-Drüsen, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

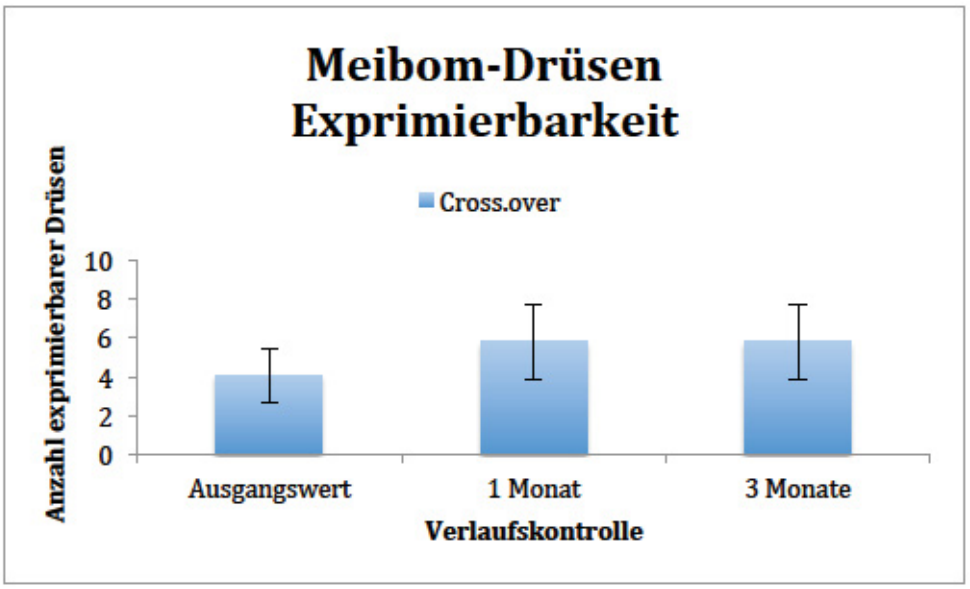


Abb. 16: Darstellung der Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit der Cross-over Gruppe (blauer Balken) nach einem und nach drei Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten; Nicht signifikanter Anstieg nach einem und nach drei Monaten.

3.1.3 Tränenfilmaufrisszeit (*Break-Up-Time*)

Nach einmaliger LipiFlow®-Behandlung zeigt sich eine Tendenz zur Verbesserung der Tränenfilmaufrisszeit (*Break-Up-Time*), wie in der unten aufgeführten Abbildung (Abb. 17) erkennbar. Hierbei zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich dazu imponierte in der Cross-over Gruppe eine signifikante Verbesserung der BUT einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung (p<0,05; Bonferroni, n=9), die allerdings nach drei Monaten nicht mehr nachweisbar war (Abb. 18).

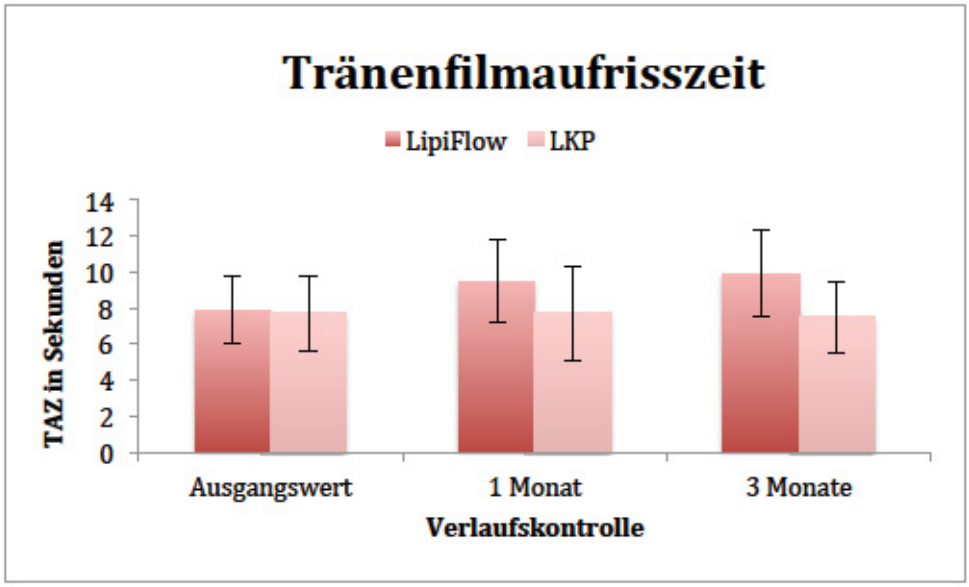


Abb. 17: Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit; Sowohl in der LipiFlow®-Gruppe (dunkelroter Balken) als auch in der Gruppe der Lidkantenpflege (hellroter Balken) zeigen sich keine signifikanten Änderungen der TAZ einen und drei Monate nach Behandlungsbeginn.

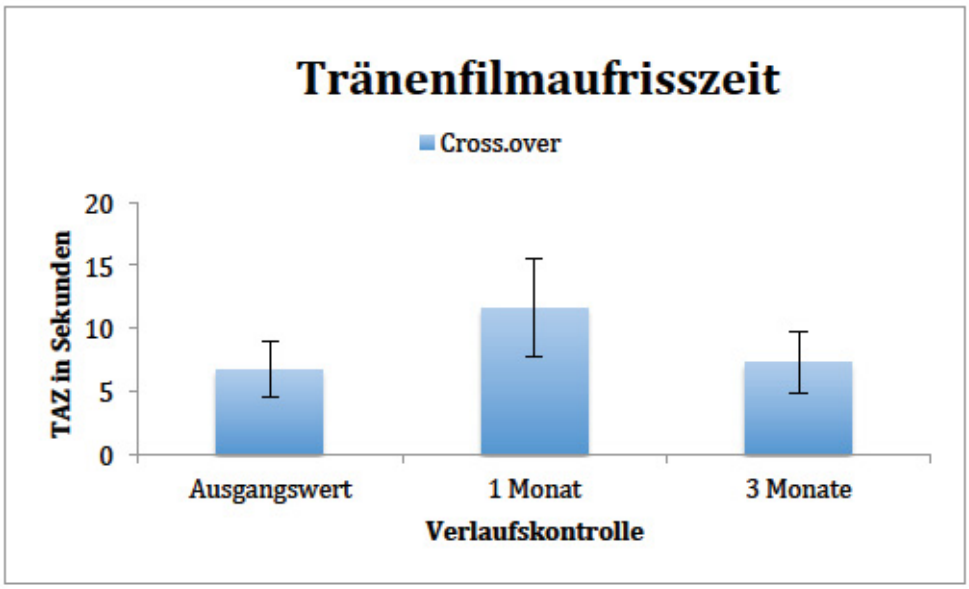


Abb. 18: Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit; Signifikante Verbesserung der TAZ einen Monat nach Behandlungsbeginn in der Cross-Over Gruppe [$p<0,05$ nach Bonferroni post hoc Test].

3.1.4 Lipidschichtdicke

In allen drei Gruppen sahen wir nach einem und nach drei Monaten keinen signifikanten Anstieg der Lipidschichtdicke (Abb. 19 & 20).

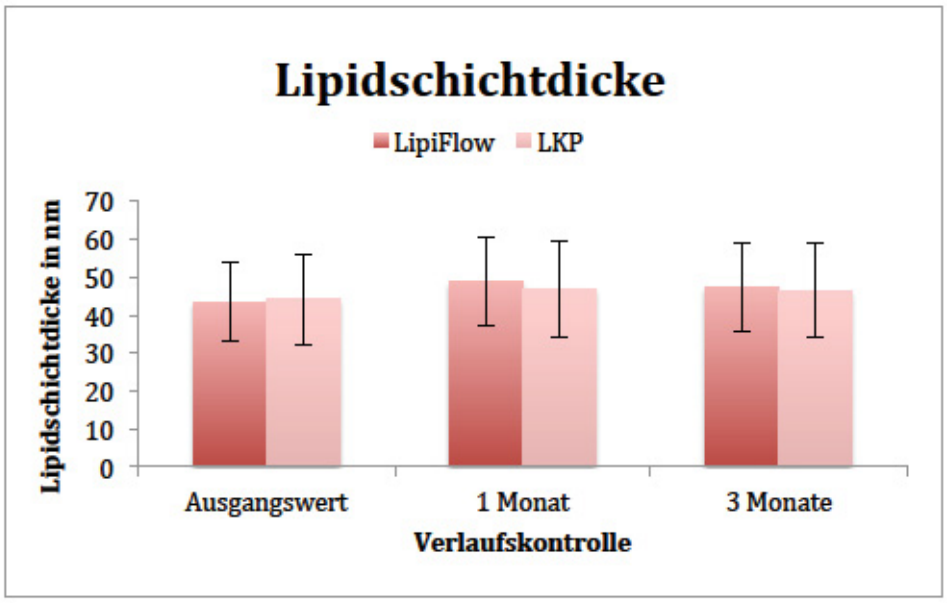


Abb. 19: Darstellung der Lipidschichtdicke; Keine signifikanten Änderungen der Lipidschichtdicke in der LipiFlow®-Gruppe (dunkelroter Balken) und in der Gruppe der Lidkantenpflege (hellroter Balken)

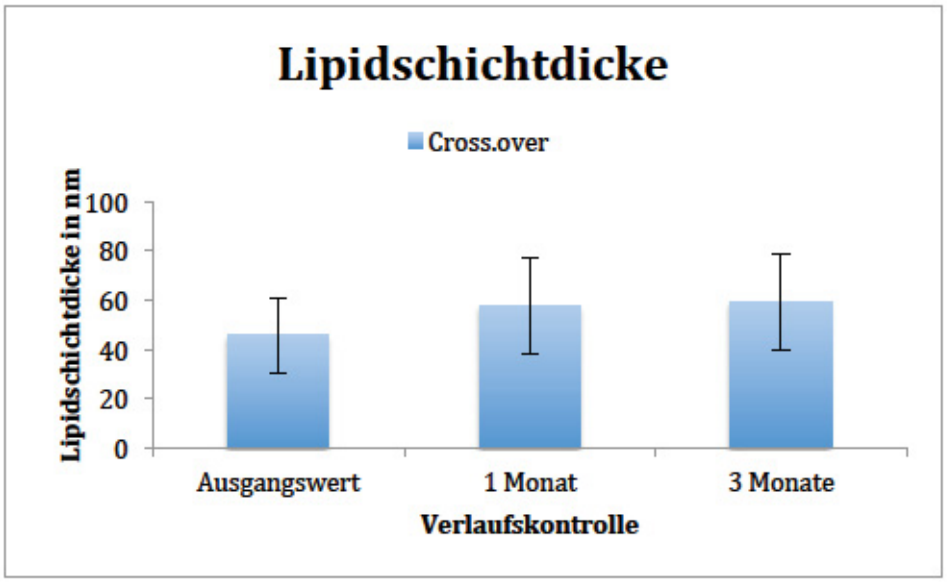


Abb. 20: Darstellung der Lipidschichtdicke; Keine signifikante Änderung der Lipidschichtdicke in der Cross-over Gruppe (blauer Balken).

3.1.5 Tränenfilmosmolarität

In der LipiFlow®-Gruppe zeigte sich einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung ein minimaler Abfall (301,5 mOsm/l) und nach drei Monaten ein minimaler Anstieg (307,1 mOsm/l) der Tränenfilmosmolariät im Vergleich zu den Ausgangswerten (301 mOsm/l) (Abb. 21). Dahingegen imponierte in der Cross-over Gruppe sowie in der Gruppe der Lidkantenpflege ein minimaler Anstieg nach einem und nach drei Monaten (Abb. 22). Nach LKP stieg die Osmolarität von 296,7 mOsm/l auf 298,3 mOsm/l nach einem Monat und auf 303,7 mOsm/l nach drei Monaten (Abb. 21). Ebenso stieg die Osmolarität nach Cross-over von 305 mOsm/l auf 308,1 mOsm/l nach einem Monat und wiederum auf 310 mOsm/L nach drei Monaten. Alle beschriebenen Änderungen waren nicht statistisch signifikant (Abb. 22).

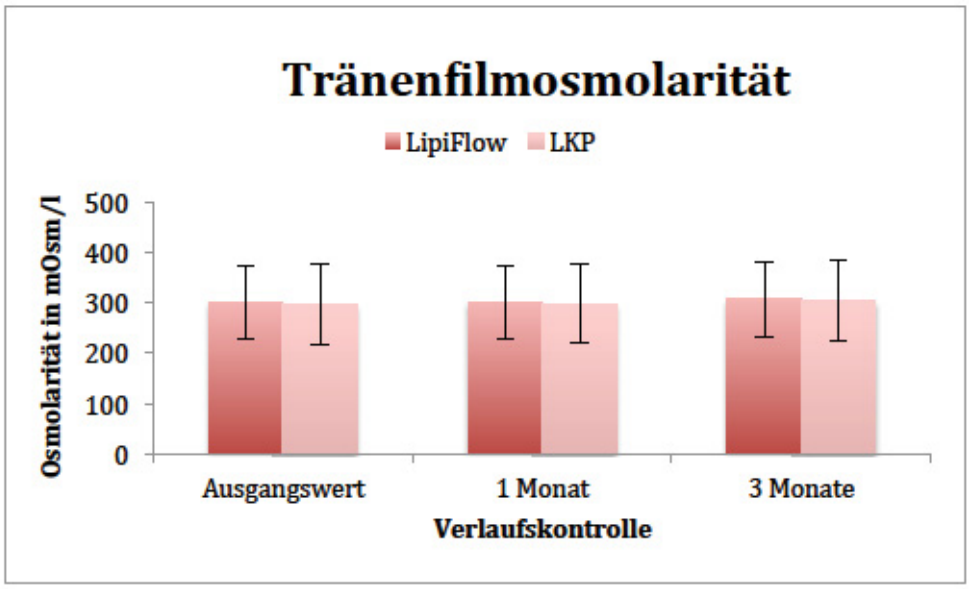


Abb. 21: Darstellung der Tränenfilmosmolarität einen und drei Monate nach LipiFlow®-Behandlung (dunkelroter Balken) und Lidkantenpflege (hellroter Balken) im Vergleich zu den Ausgangswerten;

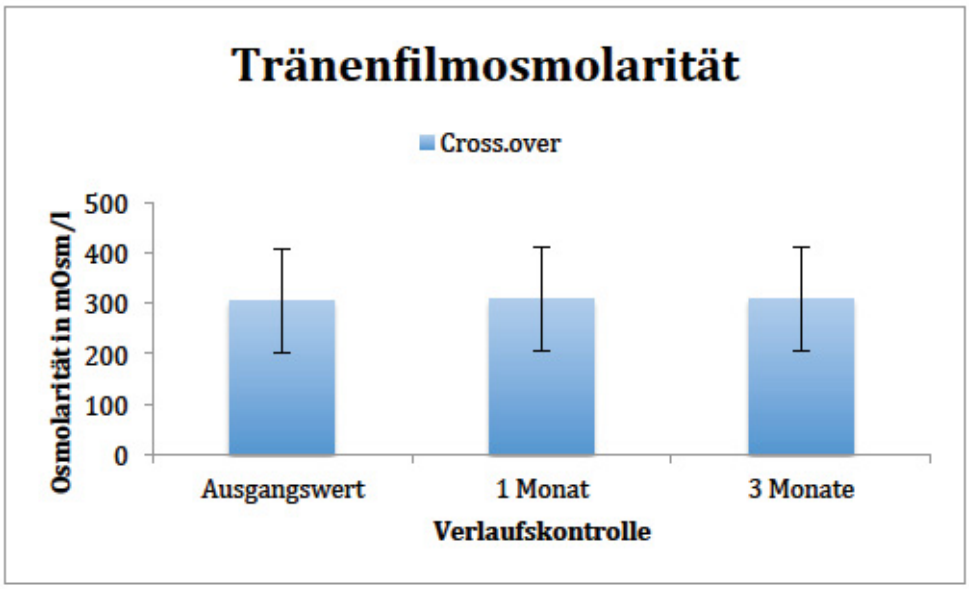


Abb. 22: Darstellung der Tränenfilmosmolarität einen und drei Monate nach Cross-over (blauer Balken) im Vergleich zu den Ausgangswerten

3.1.6 Übrige Ergebnisse

Die Höhe des Tränenmeniskus blieb in allen drei Gruppen über den gesamten Zeitraum der Studie weitestgehend konstant. Es fanden sich nur nominelle, nicht signifikante Änderungen. Bei der Auswertung des Schirmer Tests zeigten sich in keiner der drei Gruppen signifikante Veränderungen nach einem oder drei Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten. Auch konnten in allen drei Gruppen keine wesentlichen Veränderungen bezüglich der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten wahrgenommen werden. Ebenso imponierten sowohl in der LipiFlow®-Gruppe als auch in der Gruppe der Lidkantenhygiene nur minimale, nicht signifikante Schwankungen bezüglich des Fluoreszein – Stainings nach Oxford. In der Cross-Over Gruppe zeigte sich eine tendenzielle Erhöhung des Fluoreszein-Stainings, allerdings erreichten auch diese Veränderung nicht das geforderte Signifikanzniveau.

4. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind im Hinblick auf die eingangs gestellten Fragen folgende:

1.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung reduziert die subjektiven Symptome (gemessen mittels OSDI-Fragebogen) stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenhygiene.

2.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung erhöht die Lipidschichtdicke des Tränenfilms nicht stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenhygiene.

3.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung verlängert die Tränenfilmaufrisszeit nicht mehr als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenhygiene.

4.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung erhöht die Anzahl exprimierbarer Drüsen nicht mehr als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenhygiene.

5.) Eine einmalige LipiFlow®-Behandlung reduziert die Osmolarität nicht stärker als eine über drei Monate zweimal täglich durchgeführte Lidkantenhygiene.

Zusammenfassend zeigte sich in der Gruppe der LipiFlow®-Behandlung im Vergleich zur Gruppe der Lidkantenpflege eine signifikante Reduktion der subjektiven Symptome. In beiden Gruppen imponierte eine signifikante Verbesserung exprimierbarer Drüsen. Allerdings zeigte sich ansonsten keine signifikante Verbesserung der objektiven Erkrankungszeichen wie Tränenfilmaufrisszeit, Lipidschichtdicke und Tränenfilmosmolarität.

Im Folgenden soll zunächst auf die Methodenkritik näher eingegangen werden. Diese beinhaltet neben dem Studiendesign, die Untersuchungsmethoden sowie die Untersuchungsreihenfolge. Diese werden zunächst im Kontext der gängigen Literatur diskutiert. Im Anschluss folgt die

Ergebnisdiskussion, welche ebenfalls im Zusammenhang mit der Literatur näher erörtert wird. Des Weiteren soll dabei die Bedeutung einer einmalig durchgeführten thermodynamischen Behandlung im Vergleich zu einer regelmäßig zweimal täglich durchgeführter Lidkantenpflege bei Patienten mit einer MDD hervorgehoben und abschließend der Ausblick erörtert werden.

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Einfachblindstudie mit einem Beobachtungszeitraum von insgesamt drei Monaten. Die wesentlichen Kritikpunkte am Studiendesign sind dabei:

- Einfach maskiertes Studiendesign
- Hohe Ausfallrate in der Cross-over Gruppe
- Fehlende Kontrolle der Therapiecompliance

Einfach maskiertes Studiendesign

Hauptkritikpunkt ist sicherlich die Durchführung in lediglich einfach maskierter Form. Jedoch stellt die Maskierung des Untersuchers in der eigens durchgeführten Studie bereits einen deutlichen Fortschritt zur Zulassungsstudie der LipiFlow®-Behandlung von Lane et al. (69) dar, die ohne jegliche Maskierung durchgeführt wurde. So konnte in unserer Studie zumindest eine unvoreingenommene und objektive Untersuchung sowie Auswertung ohne unabsichtliche Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse gewährleistet werden.

Durch die fehlende Maskierung des Patienten ergeben sich allerdings verschiedene Nachteile. So war den Patienten während der gesamten Behandlungsdauer bewusst, welche Behandlung sie erhalten haben. Und zwar im Fall der LipiFlow®-Behandlung eine neuere und modernere sowie kostenintensiviere Therapie. Ein gewisser Placebo-Effekt erscheint daher wahrscheinlich. Gerade die subjektiven Symptome, die in der vorliegenden Studie mittels

strukturierten Symptomfragebögen erhoben wurden, erscheinen hier anfällig. Trotzdem ist die Verbesserung der subjektiven Symptome der bedeutendste Parameter. Schließlich ist es hinlänglich bekannt, dass bei Patienten mit MDD häufig eine große Diskrepanz zwischen subjektiven Symptomen und objektiv erhobenen Parametern besteht. Die subjektiv erhobenen Parameter haben aber naturgemäß für den Patienten einen höheren Stellenwert als die objektiv gemessenen Parameter. Nichols KK, Nichols JJ und Mitchell GL haben in ihrer Studie "The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease" dargestellt, dass besonders bei Patienten mit trockenen Augen eine Verbesserung der subjektiven Parameter nicht mit der Verbesserung der objektiven Parameter korreliert. Sie beschreiben, dass keine signifikante Korrelation zwischen Zeichen und Symptomen nach Justierung von Alter und Gebrauch von Tränenersatzmitteln besteht (51). Auch Sullivan et al. können in ihrer Studie keine Korrelation zwischen verschiedenen objektiven Zeichen und subjektiven Symptomen herstellen (84). So erscheint die Wahl der subjektiven Symptome als primärer Endpunkt dieser Studie als gerechtfertigt. Aber auch objektive Parameter können durch den sogenannten Placebo-Effekt beeinflusst worden sein. So konnten Asbell et al. demonstrieren, dass „die meisten klinischen Studien zur Auswertung einer topischen Behandlung des Trockenen Auges eine offensichtliche und markante Placebo- oder Vehikelreaktion zeigen". Obwohl in zahlreichen Studien, in denen Symptome ausgewertet wurden, Placebo-Effekte beobachtet wurden, erfolgt in klinischen Studien des trockenen Auges ebenfalls eine beachtliche Placebo-Antwort auf objektive Parameter. Für diese klare Placebo-Antwort gibt es keine plausible Erklärung, sie ließe sich zum Teil jedoch durch „*Regression to the mean*" erklären" (59). Dieses Phänomen erklärt eine spontane Angleichung der Messergebnisse an einen Durchschnittswert bei Studienpatienten mit extrem abweichenden Werten. „*Regression to the mean*" ist damit ein statistisches Artefakt, bei dem die natürliche Varianz von Messwerten bei wiederholten Messungen als Wirkung einer Intervention verkannt wird.

In der von uns durchgeführten Studie war es nicht möglich den Patienten zu maskieren. Dies lag zum einen daran, dass die Durchführung der LKP vom Patienten selbst durchgeführt werden musste. Zum anderen besteht derzeit keine Möglichkeit zur Simulation der LipiFlow®-Behandlung. Zweifelsfrei wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll, eine Möglichkeit zu finden, sowohl Untersucher als auch Patienten zu maskieren; eventuell indem beide Gruppen zweimal täglich LKP durchführen und eine der beiden Gruppen zusätzlich eine einmalige LipiFlow®-Behandlung erhält. Die andere Gruppe müsste allerdings eine Art Placebo LipiFlow®-

Behandlung erhalten, um den Einfluss des Placebo-Effektes auf die Ergebnisse zu minimieren. Beispielsweise indem man die Aktivatoren des LipiFlow®-Systems modifiziert und somit eine LipiFlow®-Behandlung vortäuscht. Die modifizierbaren Aktivatoren könnten zum Beispiel entweder eine komplette Behandlung imitieren oder lediglich eine Erwärmung oder reine Massage durchführen. Aufgrund fehlender modifizierbarer Aktivatoren konnten wir jedoch im Rahmen unserer Studie nur zwei Therapieformen miteinander vergleichen.

Hohe Ausfallrate in der Cross-over Gruppe

Ein weiteres Problem in der von uns durchgeführten Studie ist die Ausfallrate. Diese konnte durch gezielte Erinnerungsanrufe und wiederholte Erklärungen in beiden Gruppen gering gehalten werden. In der Cross-over Gruppe erschienen jedoch lediglich neun von 14 Patienten zur Kontrolluntersuchung. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Patienten nach drei Monaten LKP die vermeintlich bessere LipiFlow®-Behandlung erhalten hatten und daher die Motivation zur weiteren Studienteilnahme gesunken war. Um dem entgegen zu wirken wäre für die Zukunft eine erneute Behandlung am Studienende zu erwägen.

Außerdem wäre, nicht nur um eine gewisse Ausfallrate zu kompensieren, ein größeres Patientenkollektiv anzustreben. So könnten evtl. geringere Unterschiede erfasst, eingeschätzt und deutlich gemacht werden, wie beispielsweise in unserer Studie Unterschiede in der Tränenfilmaufrisszeit und -osmolarität. Nachdem inzwischen bekannt ist, dass Patienten mit schwerer Meibom-Drüsen-Atrophie (85) oder auch Patienten, die nicht in der Lage sind adäquat zu blinzeln (86) nur unzureichend auf eine LipiFlow®-Behandlung ansprechen, ist für zukünftige Studien außerdem eine entsprechende Modifikation der Ein- und Ausschlusskriterien zu erwägen. Damit könnte vermieden werden, dass Patienten im Rahmen einer Studie nicht unnötig einer Behandlung ohne Erfolgsaussicht unterzogen werden.

Therapiecompliance

Die Durchführung der LKP erfordert generell eine große Compliance (7). Trotz detaillierter Erläuterung bleibt die Ungewissheit der nicht adäquaten Durchführung. Darüber hinaus spielt

die Dauer der Anwendung eine große Rolle. Einige Patienten können oder wollen keine 20 Minuten täglich für die Therapie aufbringen. Die Betroffenen müssen die in mündlicher und schriftlicher Form erklärte Anleitung im Detail verstanden haben und in der Lage sein diese selbstständig sowie adäquat durchzuführen. Es wird somit ersichtlich, dass diese Art der Therapie zahlreiche potentielle Schwachstellen bietet (7,67). Auch das Alter der Patienten muss in diesem Zusammenhang berücksichtig werden. Ab einem bestimmten Alter bzw. einer gewissen Ko-Morbidität ist eine selbständige und adäquate Durchführung häufig nicht mehr möglich. Außerdem erscheint es technisch schwierig, sowohl den optimalen Druck als auch die geeignete Temperatur während der Anwendung konstant zu gewährleisten (4). Solomon et al. zeigten, dass der Druck während der Applikation der warmen Kompressen auf die geschlossenen Lider die physische Eigenschaft der Cornea verändert (sogenannter Fischer-Schweizer-Reflex). Das Ergebnis dieses Reflexes ist eine passager verschwommene Sicht, welche wiederum von den Studienteilnehmern als äußerst unangenehm beschrieben wurde (87). Alle oben aufgelisteten Faktoren können somit die Ergebnisse der LKP negativ beeinflussen und zu einer Mal- bzw. Non-Compliance beitragen (4,7,67).

Eine Kontrolle, ob und wie die Patienten die Behandlung durchführten, fand nicht statt. Es scheint somit sinnvoll dies in kommenden Studiendesigns zu berücksichtigen.

4.1.2 Untersuchungsmethoden

Im Rahmen unserer Studie sind zahlreiche Parameter in stets gleicher Reihenfolge erhoben worden. Zum einen subjektive Parameter, die zu Beginn durch OSDI- und SPEED-Fragebögen evaluiert wurden, zum anderen objektive Parameter, wie die Lipidschichtdicke, Tränenfilmosmolarität, Tränenmeniskushöhe, Tränenfilmaufrisszeit, Spaltlampenuntersuchungen mit Meibom-Drüsen-Evaluation, Ocular–Surface–Staining (Fluoreszein-Staining), lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPKOF) und zuletzt die Durchführung des Schirmer-Tests. Die beschriebene Reihenfolge entspricht der von Schrader et al. vorgeschlagenen Reihenfolge, um mögliche Einflüsse der Untersuchungen aufeinander zu minimieren (28,45).

4.1.2.1 Messung der Lipidschichtdicke

Im Rahmen der Diagnostik der MDD spielt die Messung der Lipidschichtdicke eine wichtige Rolle. Dies wurde erstmals umfangreich von Gary N. Foulks beschrieben (88). Er beschrieb, dass die Symptomatik des trockenen Auges mit der Dicke der Lipidschicht korreliert (88). Initial erfolgte die Messung indirekt mittels FBUT mit sekundärer Beurteilung der Tränenfilmstabilität. Man spricht von einer Tränenfilminstabilität bei einer FBUT von unter zehn Sekunden (89). Erstmals gelang eine direkte, semiquantitative Bestimmung der Lipidschicht mittels TearScope durch Darstellung der Interferenzmuster. Zum einen war auf diese Weise die nicht-invasive Messung der Tränenfilmaufrisszeit möglich, zum anderen die Einteilung der Lipidschichtdicke in fünf verschiedene Grade. Die Beurteilung war allerdings schwierig und die Interpretation subjektiv (61). Korb et al. beschrieben daraufhin die quantitativen Veränderung der Lipidschichtdicke in Abhängigkeit eines suffizienten Lidschlags. Ein bewusster Lidschlag führt signifikant zu einer erhöhten Lipidschichtdicke (90). In einer anderen Studie beschrieben Korb und Greiner die Verbesserung der Lipidschichtdicke in Zusammenhang mit der Behandlung der MDD (91). Auch das Tragen von Kontaktlinsen nimmt Einfluss auf die Dicke der Lipidschicht, wie einige Studien beschreiben (92,93). Hervorzuheben ist die Studie von Craig und Tomlinson, welche die Korrelation der Lipidschichtstabilität sowie Tränenevaporation mit der Lipidschichtdicke verdeutlicht. Bei fehlender bzw. mangelnder oder nicht konfluenter Lipidschicht sowie instabilem Tränenfilm zeigt sich in allen vier Quadranten eine erhöhte Tränenevaporation (94). Im Vergleich zu dieser Studie erschienen ähnliche Studien, welche die Korrelation zu anderen Tests in der Diagnostik der MDD erläutern. Yokoi et al. fanden heraus, dass das Interferenzmuster der Lipidschicht besonders stark mit der Schwere des trockenen Auges korreliert (95). Im Rahmen unserer Studie erfolgte die Messung der Lipidschichtdicke mit dem LipiView® Ocular-Surface-Interferometer, welches erstmals eine Quantifizierung der Lipidschicht ermöglicht und ausführlich von Blackie et al. beschrieben wurde (75). In jüngster Vergangenheit erschienen multiple Studien über das relativ neue LipiView® Ocular-Surface-Interferometer. Diese bestätigten den Nutzen des Interferometers in der Diagnostik der MDD (62–64). Eom et al. zeigten mit dieser Methode einen Korrelationsquotienten von $r = 0{,}417$ zur Tränenfilmaufrisszeit bei Patienten mit MDD (62). Finis et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse (64) und wiesen zudem auf die tageszeitlichen Schwankungen der Lipidschichtdicke hin (64). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis wurden die Patienten

unserer Studie im Rahmen der Kontrolluntersuchung zur gleichen Tageszeit untersucht. Des Weiteren erscheint ein Einfluss von insbesondere lipidhaltigen Tränenersatzmitteln auf die Lipidschichtdicke wahrscheinlich. So konnten Scaffidi et al. und Korb et al. dieses Phänomen für die semiquantitative Messung der Lipidschichtdicke nachweisen (64,96,97). Unabhängig davon ist die Erhöhung der Lipidschichtdicke die logische Konsequenz der Applikation lipidhaltiger Substanzen, sodass der Gebrauch solcher Substanzen unmittelbar vor der Messung vermieden werden sollte (64). In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten daher die Anweisung die Tränenersatzmittel während der Studienteilnahme unverändert weiter anzuwenden, so dass ein möglicher Einfluss konstant gehalten werden konnte.

Craig et al. haben schon 1995 eine Erhöhung der Lipidschichtdicke (gemessen mittels TearScope) nach Expression der MD wahrgenommen (98). Dies konnte durch Finis et al. mittels LipiView® Methode bestätigt werden (64). Für bestmögliche Ergebnisse sollte die LipiView®-Interferometrie zur Bestimmung der Lipidschichtdicke daher zu Beginn der Untersuchung durchgeführt werden um Einflüsse durch Manipulation zu vermeiden.

4.1.2.2 Messung der Tränenfilmosmolarität

Die Messung der Osmolarität gilt als der beste Einzeltest zur Diagnostik eines trockenen Auges (47,48). Wie bereits oben detailliert beschrieben erfolgte die Tränenfilmosmolaritätsmessung im Rahmen unserer Studie mittels TearLab®-Osmolaritäts System (TearLab Cooperation, San Diego, CA, USA) (46). Obwohl die Messung stets nach Herstellerangaben durchgeführt wurde, befanden sich in unserer Studie die mittleren Ausgangswerte der Osmolarität unterhalb des vorgeschlagenen Grenzwertes von 316 mOsm/L (47). Bei diesem Grenzwert weißt die Methode eine Sensitivität von 59%, eine Spezifität von 94% und einen prädiktivem Vorhersagewert von 89% auf (47). In unserer Studie zeigten die Patienten der LipiFlow®-Gruppe vor Therapiebeginn allerdings Werte von 300 ± 11,4 mOsm/L und die Patienten der Gruppe der Lidkantenpflege Werte von 296,7 ± 10,2 mOsm/L. Dies wäre ein Hinweis darauf, dass im Gegensatz zu den Aussagen der anderen ermittelten Parameter keine trockenen Augen vorliegen. Die von uns erhobenen, niedrigen Osmolaritätswerte könnten durch die Reihenfolge der Untersuchungen bedingt sein. Durch Fixierung eines leuchtenden Punktes für 20 Sekunden im Rahmen der Interferometrie könnte es zur Reduktion der Tränenfilmosmolarität durch

konsekutiv erhöhten Tränenfluss gekommen sein (70). Obwohl ähnliche Ergebnisse in anderen Studien präsentiert werden konnten, ergibt sich somit ein möglicher systematischer Fehler in unserer Studie. Wir interpretieren die Ergebnisse in diesem Fall daher zurückhaltend (70). Aber auch andere Arbeitsgruppen haben bereits widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Osmolaritätsmessung beschrieben. Bunya et al. beschrieben bereits in einer vergangenen Studie die hohe Variabilität der Ergebnisse. Die verschiedenen Ergebnisse nach wiederholten Messungen korrelieren nicht mit der klinischen Interpretation (99). Auch Messmer et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Tränenfilmosmolarität, welche mittels TearLab® gemessen wurde, keine Korrelation zu den typischen Symptomen der MDD zeigt. Darüber hinaus konnte bei der Messung der Tränenfilmosmolarität keine Diskrepanz zwischen Patienten mit trockenen Augen (308,9 ± 14,0 mOsm/L) und der Kontrollgruppe (307,1 ± 11,3 mOsml/L) gezeigt werden (100).

Bunya et al. beschrieben des Weiteren ein Temperatur abhängiges Messergebnis. Eine Temperaturreduktion von 20 – 25° C auf 18° C kann eine Variabilität von bis zu 16 mOsm/L bewirken (101). Daher wurden in der vorliegenden Arbeit alle Untersuchungen bei Zimmertemperatur und möglichst zur gleichen Tageszeit durchgeführt.

4.1.2.3 Messung der Tränenfilmaufrisszeit

Die Tränenfilmaufrisszeit gilt als eine der aussagekräftigen Messungen der Tränenfilmstabilität und stellt den in der Praxis am weit verbreitetsten Test zur indirekten Erfassung einer verstärkten Tränenevaporation dar (50). Die klassische Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit erfolgt invasiv an der Spaltlampe mittels Fluoreszein. Diese ist definiert als das erste Aufreißen des Tränenfilms nach dem letzten Lidschlag (47,56,57). Zunächst werden Cornea und Bindehaut mit Fluoreszein angefärbt. Der Patient ist angehalten mehrmals zu blinzeln bis das Fluoreszein gleichmäßig über der gesamten Augenoberfläche verteilt ist. Daraufhin wird ein etwa vier Millimeter breiter Streifen mit dem Kobalt-Blau-Filter und vollem Licht der Spaltlampe angeleuchtet, beobachtet und die Zeit vom letzten Lidschlag bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms gemessen. Optional kann eine Videokamera die Tränenfilmaufrisszeit aufnehmen (50,102) Tomlinson et al. definieren im International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction die Normwerte gesunder Patienten mit einer

FBUT von über zehn Sekunden. Tränenfilmaufrisszeiten unter zehn Sekunden können auf eine MDD hinweisen (47,50,58,59). Pflugfelder et al. evaluierten in ihrer Studie subjektive und objektive Testverfahren in der Diagnostik des trockenen Auges. Die FBUT wurde mit einer Sensitivität von 72% sowie einer Spezifität von 62% beschrieben (47,60). Im Rahmen unserer Studie erfolgte die Messung der Tränenfilmaufrisszeit - wie oben beschrieben - nicht-invasiv mittels Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Dieser erfasst die Reflexmuster der Placido Ringe auf dem präcornealen Tränenfilm. So kann analog zur invasiven Tränenfilmaufrisszeit die Dauer vom letzten Lidschlag bis zum ersten Auftreten von Veränderungen im Reflexmuster als Tränenfilmaufrisszeit betrachtet werden (47,60). Alternativ bietet das Gerät die Möglichkeit mehrere Aufrisspunkte zu erfassen und somit einen Mittelwert der Tränenfilmaufrisszeit anzugeben (47,59,102,103). Im Rahmen unserer Studie wurde stets der erste Aufriss zur weiteren Analyse verwendet, da dieser Wert zumindest theoretisch am ehesten dem Prinzip der invasiven Tränenfilmaufrisszeit entspricht. Außerdem haben wir uns für die nicht-invasive Messung der Tränenfilmaufrisszeit entschieden, weil zum einen physikalische Störungen des Tränenfilms besser detektiert werden können und zum anderen reflektorische Veränderungen des Tränenfilms durch Störgrößen wie das applizierte Fluoreszein oder das helle Licht der Spaltlampe minimiert zu sein scheinen. Die NBUT zeigte im Vergleich zur FBUT eine höhere Sensitivität und Spezifität von 82% bzw. 86% (47,103).

4.1.2.4 Messung der Tränenmeniskushöhe

Der Tränenmeniskus erscheint an der Grenze zwischen Lidkante und bulbärer Konjunktiva sowohl am Ober- als auch am Unterlid. Die Höhe des Tränenmeniskus kann entweder an der Spaltlampe mit Hilfe eines Mikrometers oder - wie im Rahmen unserer Studie - mittels Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) bestimmt werden. Aufgrund erhöhter Mobilität des Oberlides sowie der Verschattung, die durch das Oberlid produziert wird, fokussierten wir uns auf das Unterlid. Der Untersucher legte in der Mitte des Unterlids, auf Höhe der Pupille, zwei Messpunkte, also die Ober-und Untergrenze des Tränenmeniskus, fest, sodass schließlich der Keratograph die Distanz der zwei Messpunkte errechnete und die Höhe des Tränenmeniskus bestimmt werden konnte. Auch dieses Verfahren ist sicherlich vom Untersucher abhängig, scheint jedoch trotzdem eine zuverlässige Messmethode darzustellen.

Zwar erzielen erfahrene Untersucher auch mit der Spaltlampe sehr exakte Messergebnisse mit einer Genauigkeit von 0,03 mm (104–106), dennoch erscheint die Messung durch den Oculus Keratograph genauer und zudem deutlich einfacher als die an der Spaltlampe. Der größte Nachteil der Spaltlampenuntersuchung ist, dass der Tränenmeniskus nicht immer sichtbar wird. Durch die Applikation von Fluoreszein kann der Tränenmeniskus demaskiert werden. Jedoch kann dies wiederrum die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen beeinflussen. Wie schon im oberen Kapitel diskutiert, wurde unseren Probanden in der von uns festgelegten Untersuchungsreihenfolge in vorherigen Messungen kein Fluoreszein appliziert, um diesen Störfaktor zu eliminieren. Lamberts et al. haben schon vor über 30 Jahren beschrieben, dass die Höhe des Tränenmeniskus nicht nur bei Patienten mit MDD Veränderungen aufweist, sondern von multiplen Faktoren abhängig ist. Zum Beispiel von der Länge des Unterlids, der Anzahl der Lidschläge pro Minute und der Position der Meibom-Drüsen (104,106).

Neben den oben genannten Untersuchungsmöglichkeiten gibt es außerdem viele andere Messmethoden, die die Tränenmeniskushöhe teilweise mit einer Genauigkeit von 0,01 mm messen können, jedoch sehr teuer und nicht überall verfügbar sind. Ein wesentlicher Nachteil unserer Messmethode liegt in der fehlenden Möglichkeit, die Qualität des Tränenmeniskus zu ermitteln (106). Die von uns gemessenen Werte lagen im Vergleich mit anderen Studien im zu erwartenden Bereich (107). Deutlich wird dies in der Studie von Mainstone et al., die zusätzlich postulierten, dass die Bestimmung des Tränenmeniskus eine quantitative, nicht- bis minimal-invasive und direkte Messung der Tränenfilmquantität darstellt und somit einer der besten Parameter zur Diagnosestellung einer MDD ist (47,107). Yokoi N. und Komura A. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit trockenen Augen im Vergleich zu Patienten mit gesunden Augen eine signifikante Reduktion des Tränenmeniskus aufweisen. Diese zeigten ebenfalls, dass bei einigen der Probanden eine Korrelation zwischen der Höhe und den Ergebnissen des Schirmer Tests besteht (47,108). Farell et al. beschrieben bei einem Normwert der Höhe von 0,25 mm eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 77,8% (47,109) .

Sowohl für die Messung der Höhe des Tränenmeniskus als auch für die Messung der Lipidschichtdicke, der Osmolarität und der Tränenfilmaufrisszeit muss festgehalten werden, dass unbedachte oder unerwähnte Applikationen von Tränenersatzmitteln kurz vor dem Untersuchungszeitpunkt zu Verfälschungen der Messergebnisse führen können. Die Patienten wurden daher angewiesen, vor der Untersuchung keine Tränenersatzmittel anzuwenden.

4.1.2.5 Bestimmung exprimierbarer Drüsen

Um auch hier mögliche Störgrößen zu eliminieren erfolgte erst nach Messung der LipiView® Interferometrie, Osmolarität, Tränenmeniskushöhe und Tränenfilmaufrisszeit die Evaluation der Meibom-Drüsen-Exprimierbarkeit, welche wiederrum als Marker für die Drüsenfunktionalität gewertet wurde. Beim Druck auf die Drüsen entleert sich normalerweise klares bis hellgelbes ölhaltiges Meibum. Zur Evaluation der Quantität und Qualität des Meibums hat die Firma TearScience ein handgehaltenes Messinstrument, den so genannten Meibomian Gland Evaluator®, entwickelt. Mit einer forcierten Kraft von 0,8 g/mm² - 1,2 g/mm² wird in einer Zeitspanne von zehn bis 15 Sekunden jedes Drittel des Unterlids exprimiert und gleichzeitig acht Drüsen evaluiert (47). Die hier forcierte Kraft entspricht der Kraft, die auch im Rahmen eines unwillkürlichen Lidschlags auf die Drüsen wirkt. Um individuelle Druck- und Flächenunterschiede durch Nutzung eines Zeigefingers oder Wattestäbchens, wie es klinisch häufig üblich ist, zu verringern und somit die Aussagekraft zu objektivieren, haben wir uns im Rahmen unserer Studie für die Nutzung des Meibomian Gland Evaluators® entschieden. Henriques und Korb haben in ihrer Studie gezeigt, dass je nach Kraftaufwand eine unterschiedliche Qualität des Sekrets in Erscheinung tritt. Bei nur dezentem Kraftaufwand wird vorrangig öliges Sekret, bei erhöhtem Kraftaufwand vermehrt eingedicktes Sekret exprimiert (34). Die Beobachtung und Auswertung über die Qualität kann somit durch den Meibomian Gland Evaluator also nur bedingt beeinflusst, jedoch nicht wirklich objektiviert werden, da die endgültige Auswertung wiederrum Untersucher abhängig ist. Diesbezüglich gibt es unseres Wissens leider kein standardisiertes Testverfahren. Sinnvoll könnte nicht nur für zukünftige Studien sondern auch für den klinischen Alltag eine Fotodokumentation des exprimierten Meibum sein. Zum einen könnte es durch unterschiedliche Untersucher unabhängig voneinander evaluiert werden. Zum anderen wäre die Fotodokumentation hilfreich zum Vergleich des Meibum im Rahmen der Verlaufskontrolle. Diese wurden im Rahmen unserer Studie von unterschiedlichen Untersuchern ohne Vergleich der vorangegangenen Untersuchungen durchgeführt. Kritisch zu sehen ist, dass den Untersuchern während der Verlaufskontrolle bewusst war, dass die beiden von uns untersuchten Behandlungszweige zu einer Verbesserung der Qualität und Quantität des Meibum führen, sodass die Auswertung möglicherweise unbewusst subjektiv beeinflusst wurde.

Schon Blackie und Korb demonstrierten 2008, dass nicht nur eine Korrelation zwischen der Anzahl exprimierbarer Drüsen und der Symptome des trocken Auges besteht, sondern auch, dass ein standardisiertes Testverfahren obligatorisch zur Evaluation der Meibom-Drüsen Funktionalität ist (65). Es existieren insgesamt nur wenige Studien, welche eine Aussage über die Korrelation zwischen Meibomdrüsenexprimierbarkeit und Symptomen beschreiben. Diese fassen zusammen, dass bei sechs oder mehr geöffneten Drüsen von insgesamt 24 Drüsen im Unterlid eine geringe Wahrscheinlichkeit für Symptome eines trockenen Auges besteht. Bei jedoch 4 oder weniger geöffneten Drüsen von 24 Drüsen besteht wiederrum eine hohe Wahrscheinlichkeit für Symptome des trockenen Auges (47). Es bestehen diesbezüglich noch keine Daten über Sensitivität und Spezifität. Allerdings existiert eine Studie von McCann LC et al., die eine Sensitivität und Spezifität der Meibomdrüsenexprimierbarkeit des Unterlids bei Patienten mit Blepharitis von 53% und 66% zeigt (47). Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt ist, dass die Exprimierbarkeit der Meibom-Drüsen des Oberlides nicht in die Evaluation mit einbezogen wurde. Das liegt daran, dass derzeit keine standardisierte Technik zur Verfügung steht, welche die Evaluation der Meibom-Drüsen des Oberlides erlaubt. Denn um eine klare Sicht auf die Drüsen des Oberlides zu erhalten, muss das Lid zunächst verdreht werden, was wiederum die objektive Auswertung der Daten über die Funktion der Meibom-Drüsen verfälscht. So wird in unserer Studie nur die Funktionalität des Unterlids betrachtet und ausgewertet. Doch trotz des Mangels an verlässlichen Informationen über die Evaluation der Exprimierbarkeit der MD des Oberlides, müssen Ober- und Unterlid behandelt werden, um die höchste Effektivität bei der Behandlung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion zu erlangen.

4.1.2.6 Ocular Surface Staining / Fluoreszein Staining

Um korneale und konjunktivale Epitheldefekte zu detektieren erfolgte die Applikation einprozentiger Fluoreszeinlösung. Dabei handelt es sich um eine wasserlösliche und pH neutrale Lösung, die sich auf der Oberfläche der defekten Epithelzellen absetzt und somit Erosionen detektiert. Diese zeigen sich typischerweise im unteren Drittel der Augenoberfläche (103). Die Einteilung des Fluoreszein-Stainings erfolgte mit Hilfe der Spaltlampe nach dem Oxford Schema. So konnte neben der Kornea die mediale und laterale Konjunktiva beurteilt werden. Kritisch zu bewerten ist, dass die Auswertung an der Spaltlampe Untersucher abhängig war. Durch Fotodokumentation und versenden der Bilder in ein Reading Center,

könnte die Auswertung objektiviert werden. Aufgrund der hohen Kosten war uns dies leider nicht möglich. Nichols et al. beschreiben, dass die Bestimmung des Fluoreszein-Stainings keine sensitive Messung zur Detektion trockener Augen ist, da sich nur in zehn Prozent der Fälle Oberflächendefekte zeigen und diese vor allem nicht mit den Symptomen korrelieren (51).

Alternativ kämen andere Farbstoffe insbesondere zur Anfärbung der Konjunktiva wie Bengalrosa oder Lissamingrün in Frage. Der Nachteil ist jedoch das starke Brennen nach Applikation, sodass in diesem Falle die vorherige Applikation einer Lokalanästhesie sinnvoll wäre. Dadurch würden allerdings die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen verfälscht (60), weshalb wir in dieser Studie auf die Applikation anderer Farbstoffe als Fluoreszein verzichtet haben.

4.1.2.7 Lidkantenparallele konjunktivale Falten

Laut Höh und Nemeth et. al. ist die Bestimmung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF) der sensibelste Parameter mit einem positiven Vorhersagewert von 93% für das Vorliegen eines trockenen Auges (53). Die Bestimmung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten erfolgte nach Applikation einer einprozentigen Fluoreszeinlösung mittels Spaltlampe und war somit Untersucher abhängig. Um diesbezüglich objektivere Ergebnisse erzielen zu können, könnte, wie bereits oben beschrieben, nach Fotodokumentation von multiplen Untersuchern unabhängig evaluiert werden. Auch hier besteht die Möglichkeit die aufgenommenen Bilder in ein Reading Center zu verschicken und auswerten zu lassen. Aus Kostengründen war uns dies leider nicht möglich.

4.1.2.8 Messung des bulbären Rötungsgrades

Die Bestimmung des bulbären Rötungsgrades erfolgte im Rahmen unserer Studie mittels Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland), da dieser eine elegante und einfache Methode zur Klassifizierung des bulbären und limbalen Rötungsgrades darstellt, indem er die Gefäße der Bindehaut detektiert. Der R-Scan ist die erste Untersuchungsmethode, die vollautomatisch klassifiziert und dokumentiert, indem er die Bilder der Patienten mit

standardisierten Fotos vergleicht und eine Gradeinordnung objektiv durchführt. Der Grad der Rötung kann von null bis vier kategorisiert werden.

Wir haben uns für diese Methode entschieden, da wir so eine Untersucher-unabhängige und objektive Auswertung erhalten konnten. Nach unserem Wissensstand ist dieses Verfahren bis heute nicht im klinischen Alltag etabliert. Außerdem sind keine klinischen Studien über dieses Verfahren veröffentlicht, sodass der Nutzen dieses Verfahrens in der Diagnostik des trockenen Auges unbelegt bleibt.

4.1.2.9 Schirmer Test

Der Schirmer Test ist ein Test zur Evaluation der Tränenproduktion durch die Tränendrüse und somit besonders wichtig zur Differenzierung eines hyposekretorisch- oder evaporativ-bedingten trockenen Auges. Initial wurden 1903 von Schirmer drei Methoden beschrieben, die im Laufe der Zeit häufig modifiziert wurden. Heutzutage differenziert man hauptsächlich zwischen Schirmer I und II Test. Der Schirmer I Test misst die absolute Tränensekretion inklusive Tränenreflexe und Basalsekretion, indem man einen Streifen Filterpapier mit den Maßen 5 x 35 mm für fünf Minuten ohne Lokalanästhesie in den lateralen Fornix legt und im Anschluss die Länge der durch das Filterpapier aufgezogenen Tränen misst. Der wesentliche Unterschied zum Schirmer II Test ist die fehlende Applikation einer Lokalanästhesie vor Durchführung des Tests. Der Schirmer II Test weißt (106) eine geringe Reproduzierbarkeit sowie Sensitivität und Spezifität auf. Dennoch zeigten Khanal et al. bei einem Grenzwert von weniger als fünf Millimetern in fünf Minuten eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 83% (110). Außerdem empfinden Patienten deutliches Unbehagen während der Durchführung. An Kindern ist die Durchführung nur schwer möglich. Außerdem besteht potentiell die Gefahr, während der Durchführung Kornea und Konjunktiva zu verletzten. Des Weiteren gibt es keine einheitlichen Filterpapiere sowie eine definierte Stelle zur Platzierung des Papierstreifens (111). Im Rahmen unserer Studie haben wir den Schirmer I Test angewendet und diesen wie im DEWS Report beschrieben durchgeführt. Die Filterpapierstreifen, welche einheitlich waren, wurden stets lateral im geschlossenen Auge platziert. Kritisch zu sehen ist allerdings, dass die Durchführung des Schirmer Tests im Rahmen unserer Studie an letzter Stelle der Untersuchungen erfolgte, so dass diese erst nach

Applikation von Fluoreszein zur Messung der LIPKOF und des Ocular Surface Stainings erfolgte. Es stellt sich die Frage, ob das Ergebnis somit beeinflusst wurde, indem es aufgrund dessen zu einer vermehrten Tränensekretion und zur Fälschung der Ergebnisse kam. Jedoch erfolgte bei allen Patienten vor und nach LipiFlow®-Behandlung bzw. Lidkantenpflege die gleiche Reihenfolge, sodass ein Vergleich zum Ausgangswert wiederrum möglich war. Die diesbezüglich von uns analysierten Ausgangswerte mit 13,1 mm in der LipiFlow®-Gruppe und 18,8 mm in der Gruppe der Lidkantenpflege und nicht veränderten Werte nach Behandlung lagen innerhalb des aufgrund der Studienlage zu erwartenden Bereichs. Da der Schirmer Test hauptsächlich eine Aussage über die Tränenproduktion treffen kann, ist er kein direkter Marker der MDD und somit sind die von uns errechneten und innerhalb der Norm liegenden Werte nachvollziehbar. Eine weitere Verfälschung anderer Ergebnisse würde durch mechanische Einwirkung des Schirmer Tests entstehen. So erscheint es sinnvoll die Untersuchung am Ende durchzuführen.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Subjektive Symptome

In der vorliegenden Arbeit wurden die subjektiven Symptome mit Hilfe von zwei strukturierten Symptomfragebögen (OSDI, engl.; *Ocular Surface Disease Index* und SPEED, engl.; *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness*) erfasst und evaluiert. Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass eine signifikante Verbesserung der Symptome für einen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach einmaliger LipiFlow®-Behandlung nachgewiesen werden konnte. Zusammengefasst zeigte sich vor LipiFlow®-Behandlung eine Gesamtpunktzahl des OSDI-Scores von 46,2 ± 14,8 Punkten und des SPEED-Scores von 16,8 ± 5,6 Punkten. Nach einem Monat imponierte eine deutliche Reduktion der Gesamtpunktzahl des OSDI-Scores auf 30,9 ± 20,8 Punkte und nach drei Monaten auf 34,6 ± 9,6 Punkte und eine Reduktion der Gesamtpunkzahl des SPEED-Scores auf 12,7 ± 7,9 Punkte nach einem Monat und auf 14,5 ± 7,2 Punkte nach drei Monaten. In der Gruppe der LKP sah man nach Auswertung des SPEED- und des OSDI-Scores keinen wesentlichen Unterschied einen und drei Monate nach Behandlungsbeginn. Vor Beginn der Behandlung zeigte der OSDI-Score eine Gesamtpunktzahl von 40,1 ± 16,7 Punkten, einen Monat nach Beginn der Behandlung von 35,6 ± 20,9 Punkten und drei Monate danach von 40,6 ± 23,4 Punkten. Im Vergleich dazu ergaben sich bei Errechnung des SPEED-Scores Werte von 15,9 ± 6,6 vor Behandlung, einen Monat nach Beginn von 12,9 ± 6,0 und drei Monate nach Beginn von 14,7 ± 7,1. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich sowohl nach einem als auch nach drei Monaten kein signifikanter Unterschied. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass ein merklicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten des OSDI-Scores bestand (LipiFlow®: 46,2 Punkte; LKP: 40,1 Punkte). Um dem entgegen zu wirken wäre bei einer erneuten Studie eine zusätzliche Stratifizierung zu erwägen. Außerdem wäre bei einer größeren Fallzahl der Unterschied vermutlich geringer ausgeprägt gewesen. Um dennoch einen Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden die Werte abzüglich der Ausgangswerte gegenübergestellt. Dafür wurden die Ausgangswerte sowohl von den Ein-Monats-Werten, als auch von den Drei-Monats-Werten subtrahiert (Ein-Monats-Wert minus Ausgangswert und Drei-Monats-Wert minus Ausgangswert). Bei Durchführung eines Vergleichs von korrigierten Ausgangsveränderungen sah man schließlich einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass dies für einen Vorteil der LipiFlow®-

Behandlung spricht. Dies steht auch im Einklang mit der von anderen Arbeitsgruppen zu dieser Behandlung publizierten Literatur. So beschrieben Korb und Blackie in einem Fallbericht eine Reduktion der Symptome um 80% für einen Beobachtungszeitraum von drei Monaten (71). Friedland et al. konnten eine signifikante Verbesserung der Symptome eine Woche nach Behandlungsbeginn beweisen, die bis zur Verlaufskontrolle nach drei Monaten anhielten (68). Es zeigte sich auch hier keine statistische Signifikanz zwischen der automatischen thermodynamischen Einmalbehandlung und einer zusätzlichen manuellen Expression (68). Lane et al. führten eine größerer Studie mit insgesamt 139 Probanden durch und zeigten die Reduktion der Symptome zwei und vier Wochen nach LipiFlow®-Behandlung und nach iHeat®. Die Reduktion der Symptome zwei und vier Wochen nach LipiFlow®-Behandlung war größer als nach iHeat® (69). Unter iHeat® versteht man selbsterwärmende Applikatoren, die eine relativ konstante Wärme abgeben, vergleichbar mit den warmen Kompressen, die im Rahmen unserer Studie bei der Durchführung der LKP genutzt wurden. Trotz des ähnlichen Verfahrens zeigte sich mittels iHeat® eine signifikante Reduktion der Symptomparameter. In unserer Studie hingegen lediglich eine tendenzielle, nicht signifikante Verbesserung durch LKP mit warmen Kompressen. Dies könnte auf die wesentlich höhere Fallzahl in der Studie von Lane et al. zurückzuführen sein, da hierdurch auch geringere Unterschiede nachweisbar gemacht werden konnten (69).

Auch Greiner et al. zeigten, dass eine einmalige zwölf minütige Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Symptome für insgesamt bis zu zwölf Monaten führte (112). Sie beschrieben eine signifikante Verbesserung der Symptome anhand der OSDI- und SPEED-Fragebögen nach einem Monat ($p < 0,0005$) und auch nach einem Jahr (OSDI: $p < 0,05$; SPEED: $< 0,0005$) (72). In der Folge wurde dieses Patientenkollektiv von Greiner et al. über drei Jahre weiter beobachtet. Hierbei fand sich auch nach drei Jahren noch eine signifikante Verbesserung der Symptome (Reduktion der Gesamtpunktzahl des SPEED-Scores) (113). Der von Greiner beobachtete Zeitraum von drei Jahren ist mit Abstand der längste Beobachtungszeitraum und sinnvoll in Anbetracht der Kosten der einmaligen LipiFlow®-Behandlung. Zhao et al. haben auch eine signifikante Verbesserung subjektiver Irritationen für einen Zeitraum von zwölf Wochen analog der vorher beschriebenen Studien beschrieben. Als einer der Ersten zeigten Zhao et al., dass die Ergebnisse bzw. Beobachtungen in den Kontrolluntersuchungen unabhängig von dem vor der Behandlung eingeteilten Stadium bzw. Schweregrad waren, da keine signifikanten Ergebnisunterschiede herausgefunden werden

konnten (114). Dem entgegengesetzt fanden Satjawatcharaphong et al., dass ein männliches Geschlecht sowie ein initial niedriger Speed-Score zu einer deutlicheren Reduktion des Speed-Scores selbst nach Behandlung führen (115). Trotz der Vielzahl der Studien zur LipiFlow®-Behandlung muss aber insgesamt festgehalten werden, dass eine prospektiv, randomisierte, doppelt maskierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis bislang fehlt, wobei die eigens durchgeführte einfach maskierte, prospektiv randomisierte Studie dem jedoch bislang am nächsten kommt. In diesem Studiendesign ist besonders die Verbesserung der subjektiven Symptome hervorzuheben, welche für den Patienten den bedeutendsten Parameter darstellt. Schließlich findet sich bei der MDD häufig eine deutliche Diskrepanz zwischen Symptomen und objektiven Krankheitszeichen (51,84).

Es sei außerdem hervorgehoben, dass zwar die meisten Patienten (76%) nach LipiFlow®-Behandlung eine Verbesserung der Symptome empfanden, es jedoch auch Patienten gab, bei denen ein konstanter oder sogar niedrigerer OSDI-Score ermittelt wurde. Um den Behandlungserfolg der Patienten besser vorhersagen zu können, sollten daher die Einflussfaktoren auf einen Therapieerfolg in zukünftigen Studien genauer analysiert werden.

4.2.2 Exprimierbare Drüsen

In beiden Gruppen, sowohl in der LipiFlow®-Gruppe als auch in der Gruppe der Lidkantenpflege, manifestierte sich eine signifikante Verbesserung der Anzahl exprimierbarer Meibom-Drüsen. Bei der Gegenüberstellung beider Gruppen zeigte sich allerdings zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen LipiFlow®-Behandlung und LKP.

Detailliert beschrieben zeigte unsere Studie einen signifikanten Anstieg der Anzahl exprimierbarer Drüsen nach LipiFlow®-Behandlung (5,9 ± 3,5 offener Drüsen nach einem Monat und 5,5 ± 3,6 offener Drüsen nach drei Monaten) im Vergleich zu den Ausgangswerten (2,5 ± 1,4 offener Drüsen). Dies stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener Studien über die LipiFlow®-Behandlung überein (68,69,71,72,112). In einem Case Report zeigten Korb und Blackie, dass bei einer Probandin nach einmaliger thermodynamischer Behandlung die Funktionalität von jeweils acht Drüsen pro Auge für insgesamt drei Monate wieder hergestellt wurde (71). Auch Lane et al. belegten eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) der Meibom-

Drüsen Sekretion zwei und vier Wochen nach LipiFlow®-Behandlung (69). Friedland et al. konnten einen und drei Monate nach Behandlungsbeginn eine signifikant höhere Expression derjenigen MD feststellen, welche vorrangig flüssiges Sekret produzierten (68). Greiner et al. hingegen untersuchten insgesamt 30 Patienten und demonstrierten eine Verbesserung der Meibom-Drüsen Funktionalität für insgesamt neun Monate (112). Durch Verlängerung des Beobachtungszeitraums konnte eine signifikante Verbesserung der Meibom-Drüsen Sekretion von 4,0 ± 3,4 auf 11,3 ± 4,7 nach einem Monat und von 7,3 ± 4,6 nach einem Jahr gezeigt werden (72). Die vorher aufgelistete Studie von Greiner et al. zeigte auch noch nach drei Jahren eine signifikante Erhöhung des Meibom-Drüsen Sekrets, wobei es sich bei einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren mit Abstand um den längsten Beobachtungszeitraum der bisher publizierten Studien handelt (113). Baumann et al. haben ebenfalls beide Behandlungsmethoden miteinander verglichen und demonstrierten eine signifikante Erhöhung exprimierbarer Drüsen einen und drei Monaten nach LipiFlow®-Behandlung (116). Liang et al. haben in ihrer Studie 48 Patienten untersucht und demonstriert, dass die LipiFlow®-Behandlung nicht nur zum Anstieg exprimierbarer Drüsen sondern auch zur Verbesserung der Sekretqualität für insgesamt zwölf Wochen führte (117). Unsere Studie ist die erste Studie, die eine Erhöhung der Anzahl exprimierbarer Drüsen über einen Zeitraum von drei Monaten im Rahmen einer Einfachblindstudie demonstrierte. Alle anderen aufgelisteten Studien beinhalteten keine oder eine nur unzureichende Kontrollgruppe.

In dieser Arbeit konnte auch eine signifikante Steigerung der Anzahl exprimierbarer Drüsen in der Gruppe der regelmäßig zweimal täglich durchgeführten LKP gezeigt werden. Die Anzahl der offenen Drüsen (2,1 ± 1,3) vor Behandlung stieg auf 4,9 ± 4,0 offene Drüsen einen Monat nach und auf 4,6 ± 3,8 offene Drüsen drei Monate nach Behandlungsbeginn. In der vorher erwähnten Studie von Lane et al. (69) wurde in der Kontrollgruppe keine Erhöhung der Anzahl der exprimierbaren Drüsen festgestellt. Allerdings bestand die Behandlung der Kontrollgruppe nicht aus LKP, sondern die Patienten der Kontrollgruppe erhielten lediglich warme Kompressen, die auf die geschlossenen Augen bzw. Lider gelegt wurden. Durch unsere Studie wird die essentielle Bedeutung der zusätzlichen Massage nach Liderwärmung deutlich.

Während in unserer Studie die LipiFlow®-Behandlung gegenüber der Behandlung mit LKP hinsichtlich der Anzahl exprimierbarer Drüsen keine signifikante Überlegenheit zeigte, war die Anzahl der exprimierbaren Drüsen in der Cross-over Gruppe (4,1 ± 2,5 offene Drüsen nach

drei Monaten Lidkantenpflege und vor LipiFlow®-Behandlung, 5,8 ± 3,7 einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung und 5,8 ± 3,2 drei Monate nach LipiFlow®-Behandlung) nur tendenziell höher. Auch wenn diese Werte nicht signifikant waren, suggerieren sie dennoch den zusätzlichen Nutzen der LipiFlow®-Behandlung.

4.2.3 Tränenfilmosmolarität

Bezüglich der Tränenfilmosmolarität konnten wir nach Auswertung unserer Messergebnisse keine bedeutende Verbesserung feststellen. Auch zwischen beiden Kohorten imponierte kein signifikanter Unterschied. Bisher beschrieben nur Baumann et al. einen positiven Effekt auf die Osmolarität nach LipiFlow®-Behandlung (116). Die Messung der Osmolarität gilt als bester Einzeltest in der Diagnostik des trockenen Auges. Jedoch beschrieben schon Bunya et al., dass wiederholte Messungen zu einer Variation von bis zu 14,6 mOsm/L führten (99). Die mittleren Ausgangswerte der Osmolarität befanden sich in unserer Studie unterhalb des festgelegten Grenzwertes. Wie bereits in der Methodenkritik beschrieben wäre eine mögliche Erklärung für die geringen Messergebnisse der Osmolarität die vorher von uns festgelegte Untersuchungsreihenfolge. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse der Osmolarität in unserer Studie zurückhaltend betrachtet werden.

4.2.4 Lipidschichtdicke

Die Messung der Lipidschichtdicke ist ein wichtiger Parameter in der Diagnostik des trockenen Auges und speziell der MDD. So konnten verschiedene Studien eine Korrelation zwischen der Dicke der Lipidschicht und den subjektiven Symptomen (75), der Tränenfilmaufrisszeit (62,75) und der Anzahl exprimierbarer MD (76) zeigen. Ein Vorteil der von uns verwendeten LipiView®-Inerferometrie ist zudem die Untersucher-unabhängige Auswertung und die damit objektiveren Messergebnisse. Nach Abschluss unserer Studie und Datenauswertung zeigte sich in beiden Kohorten lediglich eine nominelle Verbesserung der Lipidschichtdicke für einen Zeitraum von drei Monaten. Zu Beginn der Studie betrug die Dicke der Lipidschicht 43,4 nm ± 9,9 in der Gruppe der LipiFlow®-Behandlung, nach einem Monat 48,8 nm ± 15,5 und nach drei Monaten 47,4 nm ± 16,7. In der Gruppe der Lidkantenpflege zeigte sich initial eine

Lipidschichtdicke von 44,1 nm ± 7,9, nach einem Monat von 46,9 nm ± 25,7 und nach drei Monaten von 46,4 nm ± 20,8. Liang et al. konnten in ihrer Studie von 2016 auch keine signifikante Verbesserung der LLT für drei Monate belegen (117). In der Studie von Baumann et al., in der ebenfalls beide Verfahren miteinander verglichen wurden, zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der LLT nach LipiFlow®-Behandlung (116). Insgesamt ist die Datenlage zu dieser relativ neuen Messmethode der Lipidschichtdicke noch nicht eindeutig. Es lässt sich allerdings in den bislang publizierten Daten, wie auch in unserer Studie, zumindest ein Trend zur Zunahme der Lipidschichtdicke nach LipiFlow®-Behandlung feststellen.

4.2.5 Tränenfilmaufrisszeit (*Break-up-Time*)

Bzgl. der TAZ deuten unsere Daten lediglich auf eine Tendenz zur Verbesserung der TAZ hin. Es gibt keine wesentliche Differenz der Messergebnisse beider Kohorten. Einen Monat nach LipiFlow®-Behandlung stieg die TAZ von 7,9 s ± 8,5 auf 9,5 s ± 7,2 und nach drei Monaten auf 9,9 s ±7,0. Nach Lidkantenpflege stieg die TAZ von 7,7 s ± 6,1 auf 9,9 s ± 7,2 nach einem Monat und sank nach drei Monaten auf 7,5 s ± 6,1. Erwähnenswert ist die signifikante Steigerung der TAZ nach einem Monat auf 11,6 s ± 5,8 bei einem Ausgangswert von 6,7 s ± 6,1 in der Cross-over Gruppe. Nach drei Monaten zeigte sich hier wiederum eine Reduktion der TAZ auf 7,3 s ± 5,1, die nur noch leicht über dem Ausgangswert lag. Greiner et al. demonstrierten nach initialer Verbesserung eine leichte Regredienz Richtung Ausgangswert nach einem Jahr und nach drei Jahren. Diese untersuchten die TAZ im Vergleich zu uns allerdings invasiv mittel DET-Stripes (engl.: *Dry Eye Test*) (112). In den meisten Studien erfolgte die Messung der Fluoreszein-BUT (TAZ). Unsere ist die einzige Studie mit Durchführung einer nicht-invasiven BUT (TAZ), was einen prinzipiellen Unterschied darstellt. Deutlich wird anhand der aufgeführten Studien, dass die Verbesserung der TAZ nur in einem geringen Zeitfenster mit leichter Regredienz nach initial deutlichem Anstieg demonstriert werden konnte. Weitere Studien, die eine Verbesserung der TAZ nach LipiFlow®-Behandlung belegen konnten (68,69) werteten einen kürzeren Beobachtungszeitraum aus, wie beispielsweise die Studie von Lane et al., die einen Beobachtungszeitraum von zwei und vier Wochen auswerteten (69). Liang et al. konnten sogar in ihrer Studie mit einer Kohorte von 48 Probanden eine Steigerung der TAZ von 4,73 ± 2,34 s auf 9,32 ± 2,18 nach vier Wochen und auf 9,91 ± 3,01 s nach zwölf Wochen zeigen (117).

Neben der unterschiedlichen Methodik, erscheint aufgrund der Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen die lediglich nominelle, nicht signifikante Verbesserung der Tränenfilmaufrisszeit in unserer Studie ggf. auch durch eine zu geringe Fallzahl bedingt. Zusammenfassend hat, obwohl schon zuvor Korrelationen zwischen TAZ und LLT gezeigt wurden (62,63,75,76) bislang aber keine Studie, unsere randomisierte, prospektive Studie mit eingeschlossen, die eine anhaltende Verbesserung der LLT nach LipiFlow®-Behandlung demonstrieren konnte.

4.2.6 Übrige Parameter

Die Messung der Tränenmeniskushöhe erfolgte mittels Oculus Keratograph® 5M und demonstrierte Ausgangswerte von 0,4 mm ± 0,2, welche sich im physiologischen Referenzbereich (≥ 0,2 mm) befanden (47) und in beiden Gruppen über drei Monate konstant blieben. Das lässt sich darauf zurückführen, dass die Tränenmeniskushöhe primär im Rahmen einer verringerten Tränensekretion reduziert ist und nur sekundär im Rahmen einer MDD und somit zur Differenzierung zwischen Evaporation und Hyposekretion diente.

Auch die Durchführung des Schirmer Tests erfolgte im Rahmen unserer Studie aus differentialdiagnostischen Gründen, da es sich hierbei in erster Linie um einen Tränensekretionstest handelt. Auch hier fanden sich keine signifikanten Änderungen und keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies entsprach den Erwartungen, da Auswirkungen der Behandlung auf die wässrige Phase des Tränenfilms eher unwahrscheinlich sind. Auch Zhao et al. zeigten in ihrer Studie, dass das Ausmaß der Schwere auch hier keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die resultierenden Ergebnisse zeigt (114).

Das Ocular-Surface-Staining belegte in unserer Studie bei keiner der beiden Behandlungen signifikante Änderungen. Bereits die Ausgangswerte von 2,6 ± 2,4 Punkten in der LipiFlow®-Gruppe und von 1,9 ± 2,4 Punkten in Gruppe der LKP lagen im unteren Referenzbereich (0-15 Punkte). Gerade in diesem Bereich ist die Oxford-Skala anfällig für Messfehler und weißt eine stärkere Streuung auf. Auch bei völlig beschwerdefreien Patienten sind in diesem Zusammenhang keine wesentlich niedrigeren Durchschnittswerte aufgrund der besagten Streuung zu erwarten. Im Gegensatz dazu beschrieben Baumann et al. in ihrer Studie mit ähnlich großem Patientenkollektiv (ca. 30 Probanden) eine signifikante Verbesserung über einen Zeitraum von drei Monaten nach LipiFlow®-Behandlung (116). Auch Blackie et al.

beschrieben in ihrem Case Report eine Verbesserung des Stainings für insgesamt sieben Monate (71). Unklar bleibt aktuell, wie es zu einem solch unterschiedlichen Ergebnis kommen konnte. Rückschlüsse über eine länger andauernde Regenerationszeit könnten durch einen protrahierten Beobachtungszeitraum gewonnen werden. Des Weiteren wäre ein größeres Patientenkollektiv zur genaueren Evaluation bei derartiger Ausgangsdifferenz beider Kohorten sinnvoll.

Bzgl. der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten zeigte sich in beiden Gruppen keine signifikante Änderung. Obwohl auch im Rahmen unserer Studie auf die korrekte Durchführung des Lidschlages geachtet wurde. Pult et al. zeigten nämlich in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Frequenz/ Art des Blinzelns, der Symptome des trockenen Auges und der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (86). Auch hier würde ein längerer Beobachtungszeitraum Aufschlüsse über eine ggf. längere Regenerationsphase und damit einhergehende konstante Verbesserung bieten.

4.3 Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass beide Behandlungen, zum einen die neue innovative und einmalig durchgeführte, automatische thermodynamische LipiFlow®-Behandlung und zum anderen die über drei Monate zweimal täglich konsequent durchgeführte Lidkantenhygiene, effektiv in der Behandlung der MDD sind. Die Überlegenheit der LipiFlow®-Behandlung gegenüber der Lidkantenpflege konnte nur anhand der subjektiven Symptome gezeigt werden. In Hinblick auf alle objektiven Parameter lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der LipiFlow®-Behandlung und der Lidkantenhygiene nachweisen.

Somit kann festgehalten werden, dass eine einmalige LipiFlow®-Behandlung zumindest gleiche Therapieerfolge wie eine zweimal täglich über drei Monate durchgeführte Lidkantenpflege zeigt. Hinsichtlich der Symptomreduktion erscheint die Behandlung sogar überlegen, die Compliance wird durch die Behandlung vermutlich erhöht. Ob dies die hohen Kosten der Behandlung rechtfertigt, kann von uns nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Ausblick

Hauptkritikpunkte der durchgeführten Studie bleiben die geringe Anzahl untersuchter Patienten und die fehlende Maskierung der Patienten. Um in zukünftigen Studien erneut den Nutzen der neuen automatischen thermodynamischen Behandlung der MDD zu analysieren, empfiehlt sich daher die Rekrutierung einer deutlich breiteren Kohorte sowie die Maskierung der Patienten. Wie bereits geschildert müsste hierzu allerdings eine geeignete Placebo LipiFlow®-Behandlung entwickelt werden. Des Weiteren sollten zukünftige Studien Patientenkollektive sammeln, die vorher detaillierter und effektiver analysiert wurden, damit sogenannte Non-Responder gefiltert und ausgeschlossen werden können. Non-Responder könnten dabei vor allem Patienten mit schwerster Meibom-Drüsen-Atrophie oder inadäquatem Lidschlag sein. Korb et al. haben in ihrer Studie suggeriert, dass man trotz bewusstem Lidschlag bei keratinisierten Anteilen des Ober- und Unterlides häufig keinen kompletten Lidschluss erzeugen kann. Diese führe zu einer fehlenden Effektivität der LipiFlow®-Behandlung (90). Deutlich wird erneut, dass ein kompletter Lidschluss eine bedeutende Rolle hinsichtlich der MD Expression und der Aufrechterhaltung derer Funktion spielt (93). Jack Greiner zeigte in seiner Studie, dass eine einmalige zwölf minütige LipiFlow®-Behandlung eine Verbesserung der MD Funktion, der Tränenfilmaufrisszeit und eine Verbesserung der Symptome über neun Monate bis drei Jahre aufrechterhalten kann und berichtete, dass eine Wiederholung der Behandlung nicht nötig sei (112,113). Da bislang aber keine kontrollierten Langzeitergebnisse bekannt sind, wäre auch hier eine längere Untersuchung mit integriertem Vergleich zu einer Kontrollgruppe anzustreben. Außerdem stellt sich die Frage, ob wiederholte LipiFlow®-Behandlungen einen zusätzlichen Benefit für den Patienten bringen und diejenigen objektiven Parameter verbessern können, welche in unserer Studie keine signifikante Veränderung erfahren haben. Gerade bei den Patienten, die unter rezidivierenden Obstruktionen der Meibom-Drüsen Ausführungsgänge leiden, ist ein Nutzen durch die wiederholte LipiFlow®-Behandlung denkbar. Somit erscheint es sinnvoll den Nutzen wiederholter LipiFlow®-Anwendungen zu hinterfragen und individuell die jeweilige Frequenz der Behandlungen aufzuzeigen.

Im Zusammenhang mit der MDD ist der Begriff der *„non obvious meibomian gland dysfunktion“* ebenfalls von großer Bedeutung (9). Patienten klagen einerseits über Sicca-Symptome, zeigen andererseits jedoch keine objektivierbaren Parameter oder inflammatorische

Prozesse. In der Mehrzahl der Fälle liegt dem eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion zu Grunde. Deshalb ist es wichtig, dies frühzeitig zu erkennen und schon in nicht-offensichtlichen Stadien zeitnah zu therapieren. Blackie et al. sprechen in diesem Zusammenhang von einer wachsenden Evidenz (9). Nun stellt sich die Frage, ob unsere Studie von größerem Nutzen gewesen wäre, wenn ebenso Patienten mit NOMGD einbezogen worden wären. In zukünftigen Studien sollte daher analysiert werden, ob auch bei NOMGD Patienten positive Effekte mittels LipiFlow®-Behandlung erzielt werden können. Vorstellbar ist, dass die Behandlung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion in frühen Stadien entgegen der Aussage von Zhao et al. (114) eine längere Beschwerdefreiheit, einen Progressionsstopp, wenn nicht sogar eine Regredienz der MDD in Hinsicht vieler gemessener Parameter mit sich bringt.

Zusammenfassend kann die vorliegende Studie als Grundstein für weitere Untersuchungen dienen. Diese sollten zum einen ein optimiertes Studiendesign beinhalten und zum anderen andere Patientenkollektive einbeziehen. Bislang fehlt eine klare Evidenz auf längere Sicht, welche die hohen Kosten der Behandlung rechtfertigt.

5. Literaturverzeichnis:

1. Ruprecht KW, Giere W, Wulle KG. [Statistical contribution on symptomatic dry eye]. Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd. 1977;174(2):65–74.

2. Zimmermann N, Erb C. Therapiestrategien beim Trockenen Auge - eine Übersicht über mögliche Substitutionstherapien und kausaltherapeutische Ansätze. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. 15. Oktober 2012;229(12):1198–203.

3. Sullivan DA, Hammitt KM, Schaumberg DA, Sullivan BD, Begley CG, Gjorstrup P, u. a. Report of the TFOS/ARVO Symposium on global treatments for dry eye disease: an unmet need. Ocul Surf. April 2012;10(2):108–16.

4. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. August 2008;85(8):675–83.

5. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. Ophthalmic Epidemiol. August 2006;13(4):263–74.

6. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, u. a. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. März 2011;52(4):2050–64.

7. Auw-Haedrich C, Reinhard T. [Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy]. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. September 2007;104(9):817–826; quiz 827–828.

8. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. März 2011;52(4):1938–78.

9. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea. Dezember 2010;29(12):1333–45.

10. Knop DN, Knop E. Meibom-Drüsen. Ophthalmol. 25. Oktober 2009;106(10):872–83.

11. Duke-Elder SW. System of ophthalmologyvol11:the anatomy of the visual system. 20. September 1961 [zitiert 4. März 2015]; Verfügbar unter: http://pgim.srilankahealthrepository.org/handle/123456789/10386

12. Mörike KD, Betz E. Biologie des Menschen. Wiebelsheim: Quelle & Meyer; 2001.

13. Ngo W, Srinivasan S, Jones L. Historical overview of imaging the meibomian glands. J Optom. Januar 2013;6(1):1–8.

14. Brown SHJ, Kunnen CME, Duchoslav E, Dolla NK, Kelso MJ, Papas EB, u. a. A Comparison of Patient Matched Meibum and Tear Lipidomes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 11. Januar 2013;54(12):7417–23.

15. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, u. a. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. März 2011;52(4):1922–9.

16. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, u. a. Androgen influence on the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. November 2000;41(12):3732–42.

17. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, u. a. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. Adv Exp Med Biol. 2002;506(Pt A):389–99.

18. McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA. Impact of evaporation on aqueous tear loss. Trans Am Ophthalmol Soc. 2006;104:121–8.

19. MISHIMA S, MAURICE DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. Exp Eye Res. September 1961;1:39–45.

20. MISHIMA S, MAURICE DM. The effect of normal evaporation on the eye. Exp Eye

Res. September 1961;1:46–52.

21. Knop E, Knop N, Brewitt H. [Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New concepts for understanding dry eye disease]. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. November 2003;100(11):917–28.

22. Knop E, Knop N. [Meibomian glands : part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD)]. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. November 2009;106(11):980–7.

23. Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME. Histochemistry and Development of the Human Eyelids. Acta Ophthalmol (Copenh). 1. Oktober 1965;43(5):642–68.

24. Straatsma BR. Cystic degeneration of the meibomian glands. AMA Arch Ophthalmol. Juni 1959;61(6):918–27.

25. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. Invest Ophthalmol Vis Sci. April 1981;20(4):537–47.

26. Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, u. a. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. J Anat. April 2011;218(4):449–61.

27. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. April 1986;27(4):486–91.

28. Finis D, Schrader S, Geerling G. [Meibomian gland dysfunction]. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. Mai 2012;229(5):506–13.

29. Burkhart CG, Burkhart CN. Similar to acne vulgaris, bacteria may produce the biological glue that causes plugging of the meibomian gland leading to chalazions. Clin Experiment Ophthalmol. April 2008;36(3):295; author reply 295–296.

30. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. September 1979;97(9):1642–6.

31. Luo L, Li D-Q, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. Eye Contact Lens. September 2005;31(5):186–93.

32. Brewitt H, Kaercher T, Rüfer F. [Dry eye and blepharitis]. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. Februar 2008;225(2):R15–32, quiz R33.

33. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL. A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci. Februar 1987;28(2):225–8.

34. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. J Am Optom Assoc. März 1980;51(3):243–51.

35. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol. Oktober 1995;113(10):1266–70.

36. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. Am J Ophthalmol. 15. Oktober 1986;102(4):505–7.

37. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology. März 1993;100(3):347–51.

38. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. Ophthalmology. März 2009;116(3):379–84.

39. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. Cornea. Juli 1992;11(4):334–42.

40. Norn M. Expressibility of Meibomian secretion. Acta Ophthalmol (Copenh). 1. April 1987;65(2):137–42.

41. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol. September 2006;124(9):1286–92.

42. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface Cornea. August 2003;22(6):516–21.

43. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. Ocul Surf. April 2004;2(2):92–123.

44. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol. Mai 2000;118(5):615–21.

45. Schrader S, Finis D, Spaniol K, Roth M, Ackermann P, Geerling G. [Clinical diagnostics for the tear film and the ocular surface]. Klin Monatsbl Augenheilkd. September 2014;231(9):937, 939–947; quiz 948–950.

46. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc. April 2010;33(2):61–7.

47. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, u. a. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. März 2011;52(4):2006–49.

48. Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. Ocul Surf. Januar 2014;12(1):2–9.

49. Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. [The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis]. Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges. Januar 2006;103(1):9–17.

50. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. April 2007; 5(2): 75–92.

51. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. Cornea. November 2004;23(8):762–70.

52. Brewitt H, Zierhut M. Trockenes Auge: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Kaden, R; 2001. 214 S.

53. Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, u. a. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. Br J Ophthalmol. November 2012;96(11):1380–5.

54. Schirra F, Höh H, Kienecker C, Ruprecht KW. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. Adv Exp Med Biol. 1998;438:853–8.

55. Augenheilkunde. Verstehen – Lernen – Anwenden [Georg Thieme Verlag: Dritte Auflage] [Internet]. [zitiert 3. März 2014]. Verfügbar unter: http://buch.archinform.net/isbn/3-13-102833-5.htm

56. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. Cornea. Juli 2000;19(4):483–6.

57. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh). 1969;47(4):865–80.

58. Tonge SR, Hunsaker J, Holly FJ. Annual Clinical Conference Non-invasive assessment of tear film break-up time in a group of normal subjects - implications for contact lens wear. J Br Contact Lens Assoc. 1. Januar 1991;14(4):201–5.

59. Asbell PA, Stapleton FJ, Wickström K, Akpek EK, Aragona P, Dana R, u. a. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the clinical trials subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. März 2011;52(4):2065–85.

60. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, u. a. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea. Januar 1998;17(1):38–56.

61. Ng EYK, Acharya UR, Rangayyan RM, Suri JS. Ophthalmological Imaging and Applications. CRC Press; 2014. 520 S.

62. Eom Y, Lee J-S, Kang S-Y, Kim HM, Song J-S. 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. Juni 2013;155(6):1104–1110.e2.

63. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, Glonek T, Mody SS, Finnemore VM, u. a. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. Eye Lond Engl. Januar 2003;17(1):79–83.

64. Finis D, Pischel N, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. [Factors influencing the measurement of tear film lipid layer thickness with interferometry]. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. Juni 2014;231(6):603–10.

65. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. Cornea. Dezember 2008;27(10):1142–7.

66. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. Ophthalmology. Mai 2008;115(5):911–5.

67. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. Adv Exp Med Biol. 1998;438:319–26.

68. Friedland BR, Fleming CP, Blackie CA, Korb DR. A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction. Curr Eye Res. Februar 2011;36(2):79–87.

69. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, u. a. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea. April 2012;31(4):396–404.

70. Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an Automated Thermodynamic Treatment (LipiFlow®) System for Meibomian Gland Dysfunction: A Prospective, Randomized, Observer-Masked Trial. Ocul Surf. 1. April 2014;12(2):146–54.

71. Korb DR, Blackie CA. Restoration of meibomian gland functionality with novel

thermodynamic treatment device-a case report. Cornea. August 2010;29(8):930–3.

72. Greiner JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. Clin Experiment Ophthalmol. August 2013;41(6):524–30.

73. Meibomian Gland Dysfunction | Treatment [Internet]. TearScience. [zitiert 22. März 2015].

75. Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA, Korb DR. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. Cornea. August 2009;28(7):789–94.

76. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. Cornea. Dezember 2013;32(12):1549–53.

77. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc. August 2012;35(4):171–4.

78. Hahn G-A. Kurzlehrbuch Augenheilkunde. Georg Thieme Verlag; 2012. 288 S.

80. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. Oktober 2003;22(7):640–50.

82. Meller D, Tseng SCG. Conjunctivochalasis: Literature Review and Possible Pathophysiology. Surv Ophthalmol. November 1998;43(3):225–32.

83. Lee JS, Ahn S, Lee KH, Kim JH, Schulz KF, Altman DG, u. a. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Epidemiol Health. 8. November 2014;

84. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, u. a. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. Acta Ophthalmol (Copenh). März 2014;92(2):161–6.

85. Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. Cornea. Dezember 2014;33(12):1265–70.

86. Pult H, Riede-Pult BH, Murphy PJ. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eye symptoms. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Oktober 2013;90(10):1034–9.

87. Solomon JD, Case CL, Greiner JV, Blackie CA, Herman JP, Korb DR. Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schweitzer polygonal reflex. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Juli 2007;84(7):580–7.

88. Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. Surv Ophthalmol. August 2007;52(4):369–74.

89. Lemp MA, Hamill JR, Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. Arch Ophthalmol. 1. Februar 1973;89(2):103–5.

90. Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Hermosa JL, u. a. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. Cornea. Juli 1994;13(4):354–9.

91. Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. Adv Exp Med Biol. 1994;350:293–8.

92. Young G, Efron N. Characteristics of the pre-lens tear film during hydrogel contact lens wear. Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom. Januar 1991;11(1):53–8.

93. Guillon M, Styles E, Guillon JP, Maïssa C. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Mai 1997;74(5):273–9.

94. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Januar 1997;74(1):8–13.

95. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. Am J Ophthalmol. Dezember 1996;122(6):818–24.

96. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, Kenyon KR, Herman JP, Blackie CA, u. a. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Juli 2005;82(7):594–601.

97. Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. Eye Contact Lens. Januar 2007;33(1):38–44.

98. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom. November 1995;15(6):569–74.

99. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, u. a. Variability of Tear Osmolarity in Patients With Dry Eye. JAMA Ophthalmol. 26. März 2015;

100. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. Dev Ophthalmol. 2010;45:129–38.

101. Bunya VY, Pistilli M, Ying G. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity—reply. JAMA Ophthalmol. 1. Dezember 2015;133(12):1482–1482.

102. Abelson MB, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. Adv Exp Med Biol. 2002;506(Pt B):1121–5.

103. Korb DR, Greiner JV, Herman J. Comparison of fluorescein break-up time measurement reproducibility using standard fluorescein strips versus the Dry Eye Test (DET) method. Cornea. November 2001;20(8):811–5.

104. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Juni 1979;97(6):1082–5.

105. Miller WL, Doughty MJ, Narayanan S, Leach NE, Tran A, Gaume AL, u. a. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. Eye Contact Lens. Juli 2004;30(3):132–7.

106. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. Clin Ophthalmol Auckl NZ. März 2008;2(1):31–55.

107. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. Curr Eye Res. Juni 1996;15(6):653–61.

108. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. Exp Eye Res. März 2004;78(3):399–407.

109. Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom. Januar 2003;23(1):1–8.

110. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. April 2008;49(4):1407–14.

111. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. Februar 1993;70(2):152–6.

112. Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. Curr Eye Res. April 2012;37(4):272–8.

113. Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. Eye Contact Lens. März 2016;42(2):99–107.

114. Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH, u. a. Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Preteatment Meibography. Eye Contact Lens. 27. Januar 2016;

115. Satjawatcharaphong P, Ge S, Lin MC. Clinical Outcomes Associated with Thermal Pulsation System Treatment. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. September 2015;92(9):e334–341.

116. Baumann A, Cochener B. [Meibomian gland dysfunction: a comparative study of

modern treatments]. J Français Ophtalmol. April 2014;37(4):303–12.

117. Liang Q, Liu H, Guo Y, Cui R, Li B, Wang N, u. a. [Clinical evaluation of a thermodynamic treatment system for meibomian gland dysfunction]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol. Dezember 2015;51(12):924–31.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Dreischichtiger Aufbau des präkornealen Tränenfilms 3

Abb. 2 Schematische Darstellung der Pathophysiologie der MDD 5

Abb. 3: LipiFlow® Systemaktivator 19

Abb. 4: SPEED-Fragebogen zur Quantifizierung der subjektiven Symptome 22

Abb. 5: LipiView®-Interferometrie zur Messung der Lipidschichtdicke 24

Abb. 6: Messung der Tränenfilmosmolarität mit dem TearLab®-Osmolaritäts Systems 25

Abb. 7: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ) Oculus Keratograph 5M® 26

Abb. 8: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ); Placido Ringe 27

Abb. 9: Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (TAZ); Örtliche Zuordnung 27

Abb. 10: Modifiziertes Oxford-Grading-Schema nach Bron et al. (47,80) 29

Abb. 11: Meibom-Drüsen-Exprimierbarkeit mittels Meibomian-Gland-Evaluators® 31

Abb. 12: Durchführung des Tränensekretionstest (Schirmer-1-Tests) 32

Abb. 13: Verlaufsdiagramm mit einbezogener Anzahl an Patienten 33

Abb. 14: Vergleich der korrigierten Ausgangsveränderungen 37

Abb. 15: Darstellung der Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit beider Gruppen 39

Abb. 16: Darstellung der Meibom-Drüsen Exprimierbarkeit der Cross-over Gruppe 39

Abb. 17: Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit in beiden Gruppen 40

Abb. 18: Darstellung der Tränenfilmaufrisszeit in der Cross-Over Gruppe 41

Abb. 19: Darstellung der Lipidschichtdicke beider Gruppen 42

Abb. 20: Darstellung der Lipidschichtdicke in der Cross-over Gruppe (blauer Balken). 42

Abb. 21: Darstellung der Tränenfilmosmolarität in beiden Gruppen 43

Abb. 22: Darstellung der Tränenfilmosmolarität in der Cross-over Gruppe 44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion 10

Tabelle 2: Behandlungsalgorithmus der Meibom-Drüsen Dysfunktion nach TFOS 11

Tabelle 3: Auflistung aller Untersuchungsparameter 36

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Geerling, Direktor der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, und seiner Abteilung für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die stets engagierte sowie freundliche Unterstützung.

Nicht minder großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. David Finis, Oberarzt der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für seine hervorragende Unterstützung in allen Abschnitten der Arbeit und seine ständige Bereitschaft, mir mit seinen hilfreichen Ideen und Kommentaren beratend zur Seite zu stehen. Seine wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen. Dankbar anerkennen will ich auch seine immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft mir sein Wissen weiterzugeben.

Ebenso danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. Dr. med. Schrader, Oberarzt der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Durchführung der LipiFlow®-Behandlung der Studienteilnehmer. Ich bedanke mich recht herzlich für die kritischen und äußerst konstruktiven und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen bei der Planung und Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem möchte ich meinem Zweitgutachter, Herrn PD Dr. Manuel Nienkemper, für die zügige Erstellung des Gutachtens danken.

Ein weiteres herzliches Dankeschön gilt Frau Benga und Frau Kleinert für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung an der Studie.

Besonders danken möchte ich meiner liebsten Freundin Claudia für die tolle Zusammenarbeit und die vielen unterstützenden Worte und Taten während der gesamten Zeit und meinem Freund Johannes für die hilfreiche und gewissenhafte Durchsicht meiner Arbeit.

Zuletzt möchte ich meiner lieben Familie meinen Dank aussprechen, die mich nicht nur in der gesamten Zeit meines Studiums sondern auch in jeder anderen Lebenssituation in jeder Hinsicht unterstützten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort, Datum	Jasmin Hayajneh