

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Geerling

**Einfluss des Atrophiegrades der Meibomdrüsen auf den Therapieerfolg
einer automatisierten thermodynamischen Behandlung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Claudia König

(2017)

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

gez.:

Dekanin/Dekan:

Referentin/Referent:

Korreferentin/Korreferent:

Meinen Eltern gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

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*. 2014 Dec;33(12):1265–70

Zusammenfassung

Die Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und eine der Hauptursachen für die Entstehung der Erkrankung „trockenes Auge“. Obwohl die manuell durchgeführte Lidkantenhygiene eine erfolgreiche Therapieoption im Rahmen einer MDD darstellt, sind Nachteile, wie eine mangelnde Standardisierung dieser Behandlung oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der Patienten von Bedeutung. Neue Therapieverfahren wie eine thermodynamische Einmalbehandlung erlangen daher neben dem Goldstandard der Lidkantenhygiene zunehmend an Bedeutung. Da dem Krankheitsbild der MDD meist eine Obstruktion der Meibomdrüsen zugrunde liegt, welche im Verlauf der Erkrankung zu einer Atrophie der Drüsen führen kann, war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss des Atrophiegrades der Meibomdrüsen auf den Therapieerfolg einer einmalig durchgeführten thermodynamischen Behandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten zu bestimmen. Im Wesentlichen wurden dabei folgende Ergebnisse erzielt:

- 1.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung reduziert die subjektiven Symptome des trockenen Auges bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 2.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung erhöht die Anzahl exprimierbarer Drüsen bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 3.) Eine einmalig durchgeführte Lipiflow-Behandlung erhöht die Lipidschichtdicke bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 4.) Ein hoher Atrophiegrad der Meibomdrüsen reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs mittels thermodynamischer Einmalbehandlung nach 6 Monaten.
- 5.) 6 Monate nach Therapie zeigt sich keine Regeneration der atrophierten Meibomdrüsen.

Zwar weist diese Studie im Einklang mit anderen Literaturlauffassungen auf eine Effektivität der thermodynamischen Einmalbehandlung hin, allerdings ist diese Behandlung auch deutlich kostenintensiver als der schon länger existierende Goldstandard, die Lidrandhygiene. Aufgrund des unterschiedlichen Therapieerfolges der thermodynamischen Einmalbehandlung abhängig vom vorliegenden Schweregrad der Meibomdrüsenatrophie, legen die eigenen Daten die Durchführung einer Meibographie vor Behandlungsbeginn nahe, um potentielle Therapieversager frühzeitig zu erkennen und so die volkswirtschaftlichen Kosten der Behandlung zu reduzieren.

Für zukünftige Studien wäre ein längerer Beobachtungszeitraum sowie ein doppelt maskiertes Studiendesign anzustreben, um die Effektivität dieser Einmalbehandlung zweifelsfrei zu belegen.

Abkürzungen

ADDE	engl.; aqueous tear deficient dry eye
DET	dry eye test
DEWS	Dry Eye Workshop
EDE	engl.; evaporative dry eye
ICU	interference colour unit
IFE	interferometrische Einheit
KCS	Keratokonjunktivitis Sicca
LIPCOF	lid paralel conjunctival folders
LIPKOF	lidkantenparallele Falten
LLT	lipidlayer thickness
MDD	Meibomdrüsen-Dysfunktion
MGD	engl. Meibomian Gland Dysfunction
NTBUT	Noninvasive tearbreak-up time
OSDI	Ocular Surface Disease Index
SPEED	Standard Patient Evaluation Eye Dryness
TBUT	tearbreak-up time, Tear Break Up Time
TFOS	engl.; tear film and ocular surface

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
Abkürzungen	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Trockene Augenerkrankung	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Klassifikation.....	2
1.1.3.1 Tränenmangel (Aqueous tear deficient dry eye, ADDE)	2
1.1.3.2 Verdunstung (Evaporative dry eye, EDE).....	3
1.2 Aufbau und Physiologie des Tränenfilms:.....	4
1.2.1 Aufbau der Lipidschicht	6
1.3 Meibomdrüsen-Dysfunktion.....	6
1.3.1 Definition.....	6
1.3.2 Epidemiologie	7
1.3.3 Klassifikation.....	7
1.3.4 Anatomie und Physiologie der Meibomdrüsen	7
1.3.5 Pathophysiologie	8
1.3.6 Diagnostik	10
1.3.7 Therapie.....	10
1.4 Hypothesen	12
2 Probanden und Methoden	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.1.1 Einschlusskriterien	13
2.1.2 Ausschlusskriterien	14
2.2 Behandlungsmethoden.....	14
2.2.1 LipiFlow®-Behandlung	14
2.2.2 Lidkantenhygiene	15
2.3 Untersuchungsmethoden.....	16
2.3.1 Anamneseerhebung	16
2.3.1.1 OSDI-Score (Ocular Surface Disease Index)	17
2.3.1.2 SPEED (Standard Patient Evaluation Eye Dryness) Fragebogen..	17
2.3.2 Lipidschichtdicke	19
2.3.3 Tränenosmolarität.....	20
2.3.4 Messungen am Keratographen	21
2.3.4.1 Tränenaufrisszeit (NTBUT).....	22
2.3.4.2 Tränenmeniskushöhe	24
2.3.4.3 Bulbärer Rötungsgrad.....	24
2.3.4.4 Meibographie	25
2.3.5 Untersuchungen an der Spaltlampe.....	28
2.3.5.1 Meibomian Gland Evaluator®.....	28
2.3.5.2 Fluoreszein-Staining	30
2.3.5.3 LIPKOF	31
2.3.5.4 Schirmer-Test	31
2.3.6 Statistische Verfahren.....	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Demographische Daten.....	34
3.2 Einzelergebnisse	34

3.2.1	OSDI und SPEED	34
3.2.2	Lipidschichtdicke	35
3.2.3	Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen und Sekretionsqualität.....	35
3.2.4	LIPKOF	36
3.2.5	R-Score (bulbärer Rötungsgrad)	37
3.2.6	Tränenfilmaufrisszeit.....	38
3.2.7	Tränenosmolarität.....	38
3.2.8	Schirmer-Test	39
3.2.9	Tränenmeniskushöhe.....	40
3.2.10	Fluoreszein-Staining.....	40
3.3	Meibographie	41
3.3.1	Verteilung des Atrophiegrades	41
3.3.2	Meibomdrüsenatrophie.....	42
3.3.2.1	Reduktion des OSDI in Abhängigkeit des Meiboscores	42
3.3.2.2	Steigerung der Zahl exprimierbarer Drüsen in Abhängigkeit vom Meiboscore	43
3.3.2.3	Steigerung der Lipidschichtdicke in Abhängigkeit vom Meiboscore	44
4	Diskussion	46
4.1	Methodenkritik.....	47
4.1.1	Studiendesign	47
4.1.2	Untersuchungsreihenfolge.....	48
4.1.3	Methodenkritik einzelner Untersuchungen	50
4.1.3.1	Lipidschichtdickenmessung.....	50
4.1.3.2	Osmolaritätsmessung.....	52
4.1.3.3	Tränenfilmaufrisszeit.....	53
4.1.3.4	Tränenmeniskushöhe	54
4.1.3.5	Bulbärer Rötungsgrad.....	54
4.1.3.6	Meibographie	55
4.1.3.7	Exprimierbarkeit der Drüsen	57
4.1.3.8	Fluoreszein-Staining und LIPKOF	58
4.1.3.9	Schirmer-Test	59
4.2	Ergebnisdiskussion	59
4.2.1	OSDI und SPEED	59
4.2.2	Lipidschichtdicke	60
4.2.3	Osmolarität	61
4.2.4	Tränenfilmaufrisszeit.....	62
4.2.5	Tränenmeniskushöhe.....	62
4.2.6	Bulbärer Rötungsgrad, R-Score	63
4.2.7	Meibomdrüsenatrophie.....	63
4.2.8	Exprimierbarkeit der Drüsen	64
4.2.9	LIPKOF	65
4.2.10	Fluoreszein-Staining.....	65
4.2.11	Schirmer-Test	66
4.3	Ausblick und klinische Bedeutung	66
	Abbildungsverzeichnis	67
	Tabellenverzeichnis	70
5	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung.....	81
	Eidesstaatliche Versicherung	82

1 Einleitung

Die Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD; engl. *Meibomian Gland Dysfunction*, MGD) ist in den letzten Jahren vermehrt in das Zentrum der augenheilkundlichen Forschung gerückt. Sie betrifft zwei Drittel aller Patienten, die unter einem trockenen Auge leiden (Sicca-Syndrom) (1,2).

Die MDD ist hauptsächlich durch eine Obstruktion der Meibomdrüsen bedingt (3–11). Hierdurch kommt es zu einem Fehlen der essentiellen Lipide im Tränenfilm, woraus eine stärkere Verdunstung und somit ein evaporativ trockenes Auge resultieren. Die Standardtherapie bei dieser Form des trockenen Auges besteht in einer Lidkantenmassage, welche in standardisierter Form zweimal täglich durchgeführt wird. Um diese Patientengruppe effizienter zu behandeln, sind zusätzlich in den vergangenen Jahren neue Therapiemöglichkeiten, wie lipidhaltige Augentropfen, topische antientzündliche Medikamente, sowie systemische Tetracyklinderivate entwickelt worden.

Kürzlich wurde eine neue automatisierte, thermodynamische Behandlung für Patienten mit einer MDD, das sogenannte LipiFlow-System (TearScience Inc., Morrisville, NC) entwickelt. Bisher ist ungeklärt, ob sich durch diese neue Methode die Obstruktion der Meibomdrüsen überwinden lässt und ob evtl. eine Revitalisierung bereits atrophierter Meibomdrüsen längerfristig möglich ist. Daher war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss des Atrophiegrades der Meibomdrüsen auf den Therapieerfolg einer einmalig durchgeführten LipiFlow-Behandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten zu untersuchen (4,12).

1.1 Trockene Augenerkrankung

1.1.1 Definition

Im Report des „Dry Eye Workshops“ (DEWS Report) der „Tear Film and Ocular Surface Society“ wurde 2007 erstmals eine einheitliche Definition der Erkrankung des trockenen Auges vorgeschlagen: Diese, auch als Keratokonjunktivitis Sicca (KCS) oder Sicca-Syndrom bezeichnet, ist eine *„multifaktorielle Erkrankung des Tränenfilms und der Augenoberfläche, die sich durch Symptome wie Sehstörungen, Unwohlsein und Tränenfilminstabilität äußert und zu einer Schädigung der Augenoberfläche führen kann“* (2,10,13,14).

1.1.2 Epidemiologie

Die trockene Augenerkrankung stellt eine noch immer unterschätzte, jedoch sehr verbreitete Erkrankung dar (8,15–18).

Noch Anfang der 90er Jahre war die Erkrankung kaum verstanden oder erforscht. Seitdem stieg die Zahl der Studien zu diesem Thema jedoch kontinuierlich an. Im Jahr 2007 erschien schließlich der DEWS-Report, in dem zahlreiche epidemiologische Studienergebnisse zusammengefasst wurden. Laut der Womens Health und Physician Studie leiden insgesamt 4,91 Millionen Menschen in Amerika im Alter von 50 Jahren oder älter an trockenen Augen. Davon sind 3,23 Millionen Frauen und 1,68 Millionen Männer betroffen (1,5,19,20). Das trockene Auge scheint somit häufig ein Problem für Patienten ab dem mittleren Lebensalter zu sein und betrifft mehr Frauen als Männer. Die Bedeutung der Erkrankung wird vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit einer immer älter werdenden Bevölkerung umso deutlicher.

Die Bevölkerungsgruppen aus dem asiatischen oder spanischen Raum scheinen aus ethnologischer Sicht mit 60% außerdem häufiger betroffen als Kaukasier mit Werten zwischen 3,5 – 19,9 % (2,8,15–18).

In Zusammenhang mit der trockenen Augenerkrankung zeigen sich häufig Entzündungen der Augenoberfläche und eine erhöhte Tränenosmolarität (2,21). Durch diese Funktionsstörungen haben viele betroffene Patienten einen hohen subjektiven Leidensdruck und sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (13,21,22).

1.1.3 Klassifikation

Die möglichen Ursachen für ein trockenes Auge werden vom DEWS-Report 2007 neu aufgegriffen und in zwei Hauptkomponenten unterteilt. Zum einen kann ein trockenes Auge durch Verdunstung (*evaporative dry eye*, EDE), zum anderen durch einen Flüssigkeitsmangel (*aqueous tear-deficient dry eye*, ADDE), bedingt sein (2,21,23,24). Je nachdem welche Schicht des Tränenfilms betroffen ist, zeigen sich Unterschiede in der Ursache sowie der Behandlung des trockenen Auges.

1.1.3.1 Tränenmangel (*Aqueous tear deficient dry eye*, ADDE)

Bei der ADDE liegt eine Störung der Tränendrüse (Glandula lacrimalis) oder der akzessorischen Tränendrüsen vor. Diese Störung ist häufig auf eine erworbene Dysfunktion dieser

Drüsen zurückzuführen. Gelegentlich kann es auch zu einem Verschluss der Tränenausführungsgänge kommen. Außerdem kann eine fehlende Innervation einen Sekretionsmangel bedingen.

So kann der Mangel der wässrigen Phase des Tränenfilms beispielsweise durch ein primäres oder sekundäres Sjögren-Syndrom sowie durch Sarkoidose oder eine verminderte Hornhautsensibilität bei Diabetes entstehen (21). Bei dem Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die zu einer kontinuierlichen Schädigung der Speichel- und Tränenrüsen führt, wodurch nicht genug Tränen im Auge produziert werden können (2,23).

Durch den Tränenmangel an der Augenoberfläche fehlt dort der sonst erzeugte Spüleffekt der wässrigen Schicht (2,25). Die Verdunstung findet weiterhin normal statt, wodurch eine relative Hyperosmolarität des Tränenfilms entstehen kann (2). Diese Hyperosmolarität bedingt wiederum eine verstärkte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen durch die Epithelzellen der Horn- und Bindehaut. Folglich kommt es zu einer vermehrten Entzündungsreaktion der Augenoberfläche. Diese Reaktion kann dann zu einem Untergang der Becher- und Epithelzellen an der Augenoberfläche führen. Durch den Untergang der Becherzellen an der Bindehaut werden weniger Muzine produziert, was die Entzündungsreaktion an der Augenoberfläche noch verstärken kann (2). Die erhöhte Konzentration inflammatorischer Mediatoren führt schließlich bei den Patienten zu den typischen Erkrankungssymptomen wie Fremdkörpergefühl, Reiben, Brennen, Jucken und Schmerzen (2,10).

1.1.3.2 Verdunstung (*Evaporative dry eye*, EDE)

Die häufigere Ursache trockener Augen ist eine evaporative Funktionsstörung (EDE).

Diese wird von inneren, (intrinsischen)- oder äußeren, (extrinsischen) Einflussfaktoren bestimmt (2,23).

Äußere Einflüsse sind zum Beispiel das Tragen von Kontaktlinsen oder Allergien (2,23). Zu den extrinsischen Faktoren werden außerdem die folgenden äußeren Umwelteinflüsse gezählt: eine verminderte Luftfeuchtigkeit, Klimaanlage und Wind. Die meisten Patienten klagen bei vermehrter Verdunstung vor allem abends über starkes Brennen in den Augen (13).

Bei den intrinsischen Funktionsstörungen zeigt sich eine gestörte Regulation der Verdunstung an der Augenoberfläche. Die häufigste Ursache für eine evaporative Störung ist die Meibomdrüsen-Dysfunktion (2,21). Sie zählt zu den intrinsischen Störungen, die vor allem durch eine Obstruktion der Drüsen sowie qualitative und quantitative Veränderungen des

Einleitung

Drüsensekrets charakterisiert ist. Eine Veränderung des Drüsensekrets findet sich beispielsweise auch bei Patienten mit einem niedrigen Androgenspiegel. Das bedeutet, dass Frauen in der Postmenopause, die mit Östrogenen behandelt werden, ein erhöhtes Risiko aufzeigen, an trockenen Augen zu erkranken (2).

Ein verminderter Lidschluss, eine niedrige Blinzelrate, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder systemische Medikamente, wie z.B. Retinoide, Beta-Blocker, Antihistaminika, Diuretika oder Psychopharmaka beeinflussen den Regulationsmechanismus bei Verdunstung der Augenoberfläche ebenso (2,23).

Auf der einen Seite kann die trockene Augenerkrankung also durch einen Wassermangel bedingt sein, auf der anderen Seite durch eine evaporative Störung.

Trockene Augen können aber auch mit jeder Form, also EDE oder ADDE, beginnen und auch gemischt vorkommen, das heißt, sowohl die wässrige, als auch die lipidhaltige Schicht können einzeln oder zusammenhängend betroffen sein (2,23,24).

Im Rahmen des Sicca-Syndroms ist also das Zusammenspiel der unterschiedlichen Schichten des Tränenfilms von Bedeutung.

Aus diesem Grund wird im Folgenden der Schichtaufbau des Tränenfilms näher erläutert.

1.2 Aufbau und Physiologie des Tränenfilms:

Der Tränenfilm besteht aus drei Hauptschichten, die einen Komplex aus Proteinen, Enzymen, Lipiden und Muzinen sowie Salzen bilden: die innere Glykokalix/- oder Muzinschicht, die intermediär gelegene wässrige Schicht und ganz außen die Lipidschicht (siehe Abb. Nr. 1) (7).

Einleitung

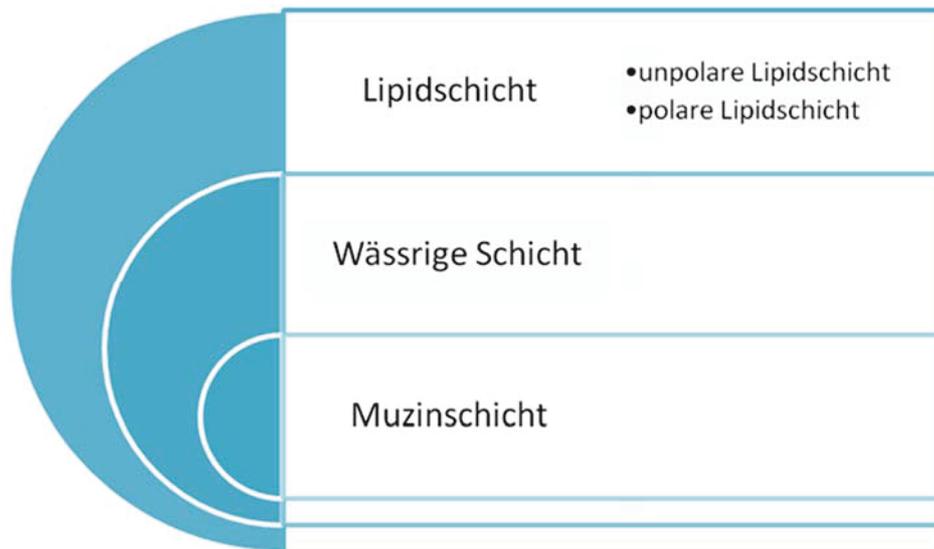


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Tränenfilms; die innen gelegene Muzinschicht, die intermediär gelegene wässrige Schicht und an der Augenoberfläche die Lipidschicht.

Diese Schichten schützen in ihrer Gesamtheit die Augenoberfläche und sorgen durch die Verteilung der Tränenflüssigkeit während des reflektorischen Lidschlusses für klare Sicht (10,24,26). Außerdem dient die Tränenflüssigkeit der Befeuchtung und Ernährung der Augenoberfläche (25). Die innere Glykokalix-Schicht wird von den Becherzellen der Bindehaut gebildet und liegt dem Hornhautepithel direkt auf (25). Die vielen Muzine, die eine eher visköse Eigenschaft aufweisen, sorgen für eine vermehrte Stabilität des Tränenfilms (7,25). Die wässrige, intermediäre Schicht besteht vorwiegend aus Wasser, wasserlöslichen Proteinen und Salzen und wird von der Tränendrüse (*Glandula lacrimalis*) und den akzessorischen Tränendrüsen gebildet (7,25). McCulley u. Shine beschreiben die Muzin- oder Glykokalixschicht und die wässrige Schicht nicht als zwei voneinander getrennte Schichten, sondern als eine gemischt muzinös-wässrige Schicht, die der Lipidschicht direkt anliegt (5,27). Insgesamt besteht der Tränenfilm also aus einer wässrigen und lipidhaltigen Phase, die das Auge vor Staub, Pollen und auch Bakterien schützt (24). Der wässrige Anteil macht hier 90% des Tränenfilms aus (28).

Obwohl das gesamte Zusammenspiel der unterschiedlichen Schichten des Tränenfilms im Rahmen trockener Augen wichtig ist, kommt der Lipidschicht in Bezug auf eine ausgeglichene Tränenfilmstabilität eine besondere Bedeutung zu (24,27–29).

1.2.1 Aufbau der Lipidschicht

Die äußere Schicht des Tränenfilms enthält hauptsächlich Lipide, die von den Meibomdrüsen hergestellt werden, und ist 20 – 160 nm dick (7). Sie besteht aus einem Komplex polarer und unpolarer Anteile, wie Wachsen, Steroidestern, freien Fettsäuren und Phospholipiden. Dadurch entsteht das Bild einer zweigeteilten Lipidschicht: die unpolaren Anteile bilden hierbei die obere Schicht, die in direktem Kontakt mit der umgebenden Luft stehen, und die polaren Anteile, welche der wässrigen Intermediärschicht aufliegen (7,27,30). Die oberste Schicht dichtet durch ihre unpolaren Anteile die darunterliegende wässrige Schicht ab und verhindert somit die Verdunstung des Tränenfilms. Die unteren polaren Anteile der Lipidphase bilden eine Grenzschicht zwischen der wässrigen und nichtpolaren Schicht des Tränenfilms. Die polaren Fette stabilisieren diese sonst thermodynamisch instabile Schicht (5,7). Polare und nichtpolare Fette bilden somit eine funktionelle Einheit für den Tränenfilm und sind essentiell für die Aufrechterhaltung einer gesunden Augenoberfläche (4,5).

Ein Verlust dieser polaren Fette, wie er beispielsweise bei der Meibomdrüsen-Dysfunktion vorliegt, führt demnach zu einer Destabilisierung des Tränenfilms.

1.3 Meibomdrüsen-Dysfunktion

1.3.1 Definition

Unter einer Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) versteht man eine erworbene, funktionelle Störung der Talgdrüsen im Ober- und Unterlid. Laut Nichols et al. wird die MDD folgendermaßen definiert: *„Die MDD ist eine chronische, diffuse Abnormalität der Meibomdrüsen, die gemeinhin durch eine Obstruktion der Drüsenausführungsgänge und/oder qualitative/quantitative Veränderungen des Drüsensekrets charakterisiert ist. Dies kann zu Veränderungen des Tränenfilms, Symptomen von Augenreizung, klinisch erkennbarer Entzündung und Augenoberflächenerkrankungen führen (10).“*

Bei der Meibomdrüsen-Dysfunktion sind definitionsgemäß mehrere Drüsen betroffen (8). Hierbei können Erkrankungen, wie beispielsweise ein Chalazion nicht in die Definition mit einbezogen werden, da es sich um eine chronische Entzündung einer einzelnen Drüse handelt. Es ist also essentiell die Funktion und Morphologie der Meibomdrüsen in ihrer Gesamtheit in der oberen und unteren Tarsalplatte des Ober- und Unterlids zu betrachten (8).

1.3.2 Epidemiologie

Die Meibomdrüsen-Dysfunktion ist heutzutage ein wachsendes Problem in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Die Erkrankung ist nicht nur in Asien (60% der Bevölkerung) weit verbreitet, sondern stellt zunehmend auch in Europa (20% der Bevölkerung) für viele Patienten ein Problem dar (8–10,31). Laut Heiligenhaus et al. leiden sogar 76,7% der Patienten mit einer trockenen Augenerkrankung an einer Störung der Lipidphase, allerdings nur 11,1% an einer isolierten Störung der wässrigen Schicht (4,32,33). Betrachtet man nur die Patienten mit einer Meibomdrüsen-Dysfunktion ohne Sjögren-Syndrom so erkranken laut Horwath-Winter et al. sogar 87% aller Patienten mit einem Sicca-Syndrom an einer Meibomdrüsen-Dysfunktion (4,34).

1.3.3 Klassifikation

Die MDD wird von Nelson et al. im DEWS-Report in eine vermindert und vermehrt fördernde Form unterteilt (8,10,35). Die vermehrt fördernde Störung kann sowohl ohne assoziierte Erkrankungen auftreten als auch bei Erkrankungen wie Acne Rosazea oder Atopie. Hier ist nicht sicher geklärt, ob es sich um einen Rückstau bei Obstruktion handelt, der zu einer Hypersekretion führen könnte, oder um eine „echte“ Hypersekretion (8,35).

Zu den vermindert fördernden Störungen zählen zum einen die obstruktiven, zum anderen die hyposekretorischen Formen. Die häufigere obstruktive Störung resultiert meist aus einer Verstopfung der Meibomdrüsenausführungsgänge, wohingegen die hyposekretorische Störung eher auf eine Atrophie der Drüsen zurückzuführen ist (8,35). Die obstruktive Form der Meibomdrüsen-Dysfunktion wird weiter in eine vernarbende- und nichtvernarbende Form unterteilt. Hierbei kommen jeweils primäre oder sekundäre Ursachen in Frage, wie bei der vernarbenden, sekundären Form beispielsweise eine Erkrankung aus dem atopischen Kreis, ein Trachom oder das Erythema multiforme. Sekundäre Ursachen der nichtvernarbenden Form können folgende sein: Sjögren-Syndrom, Seborrhoische Dermatitis, Acne rosazea, Atopie oder Psoriasis.

1.3.4 Anatomie und Physiologie der Meibomdrüsen

Die Meibomdrüsen werden den Talgdrüsen zugeordnet und produzieren hauptsächlich Lipide, welche den Tränenfilm stabilisieren und die Verdunstung verhindern. Sie zählen zu den holokrinen Drüsen und das von den Meibozyten synthetisierte Lipidsekret wird auch als

Meibum bezeichnet (4). Im Gegensatz zu den Talgdrüsen der Haut besitzen die Meibomdrüsen keine Haare (4). Die Meibomdrüsen befinden sich in der unteren und oberen Tarsalplatte der Lidkante und sind in parallelen Strängen angeordnet (3,36). Sie wurden erstmalig 200 v.Chr. von Galenus und 1666 n.Chr. von dem deutschen Wissenschaftler Heinrich Meibom beschrieben, nach welchem sie auch benannt wurden (4,37).

Im Oberlid befinden sich mehr Drüsen als im Unterlid, ca. 31 Drüsen oben im Vergleich zu ca. 26 Drüsen unten (3,36).

Es gibt allerdings noch keine Erkenntnisse darüber, ob das Oberlid einen größeren Beitrag zur Lipidproduktion beiträgt als das Unterlid. Jede Drüse besteht aus sekretorischen Azini, welche von den Meibozysten gebildet werden. Die parallel angeordneten Drüsengänge sind lateral miteinander vernetzt und bestehen außerdem aus einem zentralen Drüsengang und einem terminalen Ausführungsgang, durch den das Sekret an die Oberfläche zur Lidkante gelangt (15). Der Ausführungsgang wird von einem verhornten Plattenepithel, welches sich ca. einen halben Millimeter in den Drüsengang erstreckt, ausgekleidet (8,12). Das zentrale Gangsystem ist von mehrschichtigem Plattenepithel umhüllt und geht Richtung Oberfläche in das verhornte Plattenepithel der Ausführungsgänge über. Dieser histologische Aufbau der Drüsen spielt pathophysiologisch gesehen in der Entstehung der MDD eine entscheidende Rolle.

Die Aktivität der Meibomdrüsen wird durch Hormone wie Androgene, Östrogene, Progesterone, Retinolsäure und Wachstumsfaktoren gesteuert. Durch einen solchen Reiz werden die Lipide in den holokrinen Drüsen produziert und durch die Gangsysteme bis zur Lidkante befördert.

Bei jedem Lidschluss wird das lipidhaltige Sekret durch Muskelkontraktion ausgepresst und über der Augenoberfläche verteilt (23).

1.3.5 Pathophysiologie

Die häufigste Ursache der MDD ist eine zugrunde liegende Obstruktion der Drüsenausführungsgänge (siehe Abb. Nr. 2). Diese Obstruktion entsteht zum einen durch eine von den Drüsen selbst ausgelöste Hyperkeratinisierung, zum anderen durch Hormonstörungen, generalisierte Hauterkrankungen, Lipidveränderungen oder zunehmendes Alter (12). Die Anzahl aktiver Drüsen am Lidrand halbiert sich laut Norn et al. vom dritten bis achten Lebensjahrzehnt (38).

Einleitung

Eine pathologisch überschießende Verhornung geht von dem Hautepithel des Lidrandes aus, welches in den Ausführungsgang zieht und hier normalerweise für eine physiologische Verhornung sorgt. Durch die so entstehende Obstruktion der Ausführungsgänge und Drüsenöffnungen kommt es zunächst zu einer Stase des von den Meibozyten synthetisierten Meibum (siehe Abb. Nr. 2).

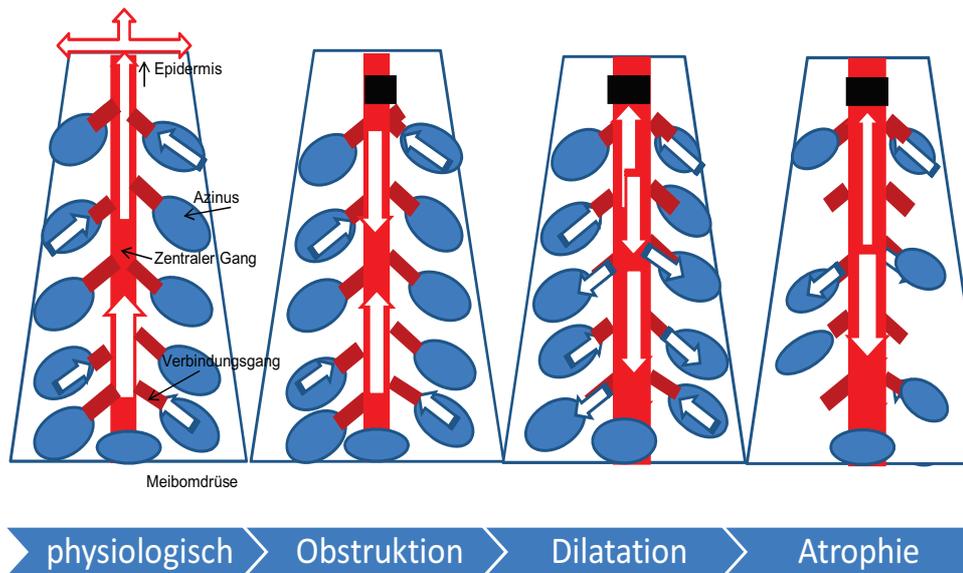


Abb. 2: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der MDD; Eine Stase des von den Azini produzierten Sekrets führt im Verlauf zu einer Obstruktion (schwarz) der Drüsen und eine dadurch bedingte Druckerhöhung zur Dilatation der zentralen- und der Verbindungsgänge (hellrot und dunkelrot) welche in einer Atrophie endet. Obstruktion und Hyperkeratinisierung können auch im Sinne eines „Circulus Vitiosus“ auftreten und sich gegenseitig beeinflussen und verstärken.

Da die Meibozyten in den Azini weiterhin kontinuierlich Sekret produzieren, welches bei der MDD durch eine erhöhte Viskosität charakterisiert ist, kommt es im Verlauf zu einem Rückstau der Lipide und somit zu einem erhöhten Sekretionsdruck innerhalb der Drüsengänge. Dieser Druck führt zunächst zu einer Dilatation der zentralen Drüsengänge. Schreitet die MDD weiter voran, sind im Verlauf auch die Verbindungsgänge und Azini betroffen. Die Folge ist eine Komprimierung der Meibozyten in den Azini, welche mit der Zeit atrophieren und zunehmend durch ein mehrschichtiges Plattenepithel ersetzt werden. Die Verbindungsgänge (Ductuli) werden bei diesem Prozess erweitert. Im fortgeschrittenen Stadium der MDD verhornen auch die zentralen Drüsengänge, und es kommt zu einer von den Azini

aufsteigenden Hyperkeratinisierung. Im Verlauf atrophieren die Azini vollständig oder sind als Reststrukturen in der Wand des zentralen Drüsenganges vorzufinden (4,12).

1.3.6 Diagnostik

Da die MDD mit Zunahme des Alters meist progressiv verläuft und sich das Drüsengewebe im Verlauf degenerativ verändert, erscheint eine frühzeitige Diagnostik sinnvoll.

Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese der Symptome des Patienten erfolgen. Hierzu können strukturierte Symptomfragebögen (z.B. OSDI, engl.; *Ocular Surface Disease Index*, SPEED, engl.; *Standard Patient Evaluation Eye Dryness*) herangezogen werden. Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung mit der Spaltlampe, bei der Veränderungen der Lidkantenmorphologie, die Tränenmeniskushöhe und die Anfärbarkeit der Kornea und Konjunktiva untersucht werden. Zusätzlich wird die Tränenaufrisszeit (engl.; *Tear-Break-Up-Time*, TBUT) entweder an der Spaltlampe mittels Fluoreszein oder nichtinvasiv z.B. mittels Videokeratographen bestimmt. Zur Unterscheidung eines evaporativ, hyposekretorisch trockenen Auges oder einer hypersekretorischen Störung wird der Schirmer-Test herangezogen. Für die genaue Betrachtung der Meibomdrüsen-Aktivität werden diese mit einem Wattestäbchen oder dem von Korb und Blackie entwickelten Instrument, das eine festgelegte Kraft von $1,25\text{g/mm}^2$ auf die untere Lidkante ausübt, ausgedrückt (39). Morphologische Veränderungen der Meibomdrüsen, wie beispielsweise eine Atrophie, können in der Meibographie sichtbar gemacht werden (8,40,41).

Bei der Meibographie handelt es sich um eine Darstellung der Meibomdrüsen mit der Möglichkeit zur Quantifizierung einer Meibomdrüsenatrophie. Diese wurde in dieser Arbeit mittels Meibo-Scan am Oculus Keratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Sowohl Ober- als auch Unterlid wurden hierbei ektropioniert und fotografiert.

1.3.7 Therapie

Obwohl zahlreiche Therapieoptionen im Rahmen des evaporativ trockenen Auges existieren, ist die standardisiert durchgeführte Lidkantenhygiene nach wie vor der Grundstein in der Therapie der MDD (1,42).

Die Lidkantenhygiene besteht sowohl aus einer Liderwärmung als auch aus einer anschließenden Massage. Der Schmelzpunkt des Meibums bzw. der enthaltenden Fette sowie die Viskosität sind bei Patienten mit einer MDD erhöht (5,6). Durch die 4-minütige Erwärmung der Lider mit ca. 45°C warmen Kompressen werden die Fette des Meibums flüssiger und

Einleitung

können durch die nachfolgende Massage mit einem Wattestäbchen Richtung Lidkante leichter an die Augenoberfläche gebracht werden.

Die manuell durchgeführte Lidkantenhygiene stellt eine erfolgreiche Therapieoption im Rahmen einer MDD dar, gleichwohl sind Nachteile, wie eine mangelnde Normierung und Standardisierung oder eine hohe Wahrscheinlichkeit potentieller Noncompliance von Bedeutung. Vor kurzem wurde eine neue automatische, thermodynamische Behandlung für Patienten mit einer MDD, das sogenannte LipiFlow-System (TearScience Inc., Morrisville, NC) entwickelt. Dieses LipiFlow-System führt eine automatisierte 12-minütige Behandlung durch. Es wurde erstmalig von Korb und Blackie beschrieben (43).

Als erste Hinweise auf einen Erfolg dieser neuen Behandlung vorlagen, wurde eine prospektive, randomisierte Multicenterstudie einer einmaligen Lipiflow-Behandlung gegenüber einer manuellen zweimal täglich durchgeführten Lidrandhygiene (Erwärmung mittels sogenannter „iHeat“, in den USA erhältliche warme Kompressen) über 4 Wochen durchgeführt und verglichen (43). Diese Arbeit von Lane et al. zeigte eine signifikante Verbesserung der Meibomdrüsensekretion zwei bzw. vier Wochen nach der Lipiflow-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe (43).

In einer von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten prospektiven, randomisierten maskierten Crossover-Studie konnte gezeigt werden, dass eine einmalige LipiFlow-Behandlung über 12 Minuten mindestens genauso effektiv ist wie eine Kombination aus manueller Liderwärmung, -Massage und -Hygiene über einen Zeitraum von 3 Monaten (1).

Zwar weisen diese Studien auf eine Effektivität des LipiFlows-Systems hin, allerdings ist diese Behandlung viel kostenintensiver als der schon länger existierende Goldstandard, die Lidrandhygiene. Sowohl in den Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe als auch in der von Lane et al. beschrieben gab es einen Anteil von ca. 20% der Patienten, die auf subjektive Symptome bezogen nicht auf die Behandlung ansprachen (engl.; *Non-responder*) (1,44).

Es ist deshalb von großer Bedeutung, den Anteil dieser *Non-responder* vor solch einer Behandlung zu identifizieren, um die volkswirtschaftlichen und persönlichen finanziellen Kosten zu reduzieren.

Ein möglicher Grund für ein Nicht-Ansprechen der Therapie könnte ein erhöhter Atrophiegrad der Meibomdrüsen sein. Entsprechend könnte eine Behandlung zwar obstruierte Drüsen wieder zur Funktion bringen, aber keine Regeneration bereits atrophierter Drüsen fördern.

1.4 Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, den Einfluss des Atrophiegrades der Meibomdrüsen auf den Therapieerfolg einer thermodynamischen Einmalbehandlung zu bestimmen. Auf der anderen Seite sollte auch der Einfluss der Behandlung auf den Atrophiegrad der Meibomdrüsen untersucht werden. Bei bislang fehlenden Langzeitdaten zum Therapieerfolg sollte schließlich noch der Behandlungseffekt nach 6 Monaten bestimmt werden.

Es ergeben sich daher folgende Hypothesen:

- 1.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung reduziert die subjektiven Symptome des trockenen Auges bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 2.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung erhöht die Anzahl exprimierbarer Drüsen bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 3.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung führt zu einer Verbesserung der Tränenfilmaufrisszeit bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 4.) Eine einmalig durchgeführte LipiFlow®-Behandlung erhöht die Lipidschichtdicke bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 5.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung reduziert die Tränenfilmosmolarität bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 6.) Ein hoher Atrophiegrad der Meibomdrüsen reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs mittels thermodynamischer Einmalbehandlung nach 6 Monaten.
- 7.) Atrophierte Meibomdrüsen regenerieren nach einer thermodynamische Einmalbehandlung.

2 Probanden und Methoden

Die klinische Studie beruft sich auf die Grundsätze der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen und wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Votum Nr. 3764) genehmigt. Vor Beginn der Studie erfolgte eine Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung. Eine Einverständniserklärung liegt von allen Studienteilnehmern vor.

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 26 Probanden (52 Augen, 19 Frauen und 7 Männer, Altersdurchschnitt von 50 ± 22 Jahren) analysiert. Die Ergebnisse der ersten drei Monate dieser Studie sind in der Publikation „*Evaluation of an Automated Thermodynamic Treatment (LipiFlow®) System for Meibomian Gland Dysfunction: A prospective, randomized, observer-masked trial*“ sowie in der Dissertation von Hayajneh beschrieben (1). Für die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mit LipiFlow in dieser Studie behandelt wurden und eine Follow-up Untersuchung nach 6 Monaten erhalten haben .

Hierbei wurden die Daten sowohl der Patienten verwendet, die unmittelbar nach Randomisierung die Lipiflow-Behandlung erhielten (17 von 26), als auch die Daten der Patienten, die zunächst über einen Zeitraum von drei Monaten eine Lidkantenhygiene zweimal täglich durchführten und erst im Anschluss die LipiFlow®-Behandlung erhielten (9 von 26).

2.1.1 Einschlusskriterien

Zur Teilnahme an der zugrundeliegenden klinischen Studie wurden die in Tabelle Nr.1 aufgeführten Einschlusskriterien definiert.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
1.	Mindestalter 18 Jahre
2.	Unterzeichnete Einverständniserklärung an der Studie teilzunehmen
3.	Standardfragebogen zur Evaluation trockener Augen, (SPEED) Punktzahl ≥ 8
4.	Lipidschichtdicke (engl. Lipid Layer Thickness, LLT) ≤ 61 nm, gemessen am LipiView®-Interferometer (TearScience)
5.	Anzahl der ausdrückbaren Meibomdrüsen ≤ 4 im Unterlid, gemessen durch den Meibomian-Gland-Evaluator (TearScience)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Unter den folgenden, in Tabelle Nr. 2 zusammengefassten Kriterien, waren die Probanden nicht teilnahmeberechtigt:

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
1.	Systemische Medikation mit Tetracyclinderivaten, Antihistaminika, Isotretinoin oder Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung einer Meibomdrüsen Dysfunktion, die <3 Monate vor der Grunduntersuchung eingenommen wurden
2.	Topische Cyclosporin-A Tropfen oder Steroide, die <1 Monat vor der Grunduntersuchung eingesetzt wurden
3.	Augenverletzungen- oder Operationen <3 Monate vor der Grunduntersuchung
4.	Lidanomalien
5.	Systemische Krankheiten, die trockene Augen hervorrufen können

2.2 Behandlungsmethoden

Probanden, die bereits vor der Grunduntersuchung Tränenersatzmittel verwendeten, sollten den Gebrauch im Verlauf der Studie weiterhin durchführen und nicht unterbrechen.

2.2.1 LipiFlow®-Behandlung

Alle 26 Patienten wurden einmalig für 12 Minuten mit dem LipiFlow® (TearScience, Morrisville, North Carolina) System behandelt. Vor der Behandlung wurde jedem Patienten ein topisches Anästhetikum (Oxybuprocainhydrochlorid 4,0 mg/ml) appliziert. Anschließend wurden die sogenannten Aktivatoren der LipiFlow®-Behandlung (siehe Abb. Nr. 3) analog einer Skleralinse in die Augen eingesetzt und der Patient gebeten seine Augen während der 12minütigen Behandlung geschlossen zu halten. Damit die Aktivatoren nicht verrutschten, wurden sie mit jeweils zwei Streifen Tape um das Auge herum befestigt.

Diese Aktivatoren (siehe Abb. Nr.3) bestehen im Wesentlichen aus zwei Komponenten: einem Liderwärmer und einer Augenmuschel, welche die Lider massiert.

Der gewölbte Liderwärmer (siehe Abb. Nr.3) gleicht einer ovalen skleralen Linse, welche an Ober- und Unterlid auf die bulbäre Bindehaut der Probanden aufgesetzt wurde. Der Liderwärmer sollte eine Wärme von ~42,5 °C auf die innere Oberfläche des Ober- und Unterlids

der tarsalen Bindehaut erzeugen. Die Augenmuschel, welche dem äußeren Ober- und Unterlid aufgesetzt wurde, massierte die Lider gleichzeitig während der Erwärmung. Durch den pulsatilen Druck, der auf die äußeren Lider ausgeübt wurde, wurden die Meibomdrüsen von der Basis unten bis zum Ausführungsgang bzw. bis zur Öffnung oben ausgedrückt. Dies geschah über eine Luftblase in der Muschel, die den pulsatilen Druck durch Luft wie folgt erzeugt: bei einem konstanten Druck von 3psi werden 2 Minuten lang 2 Zyklen durchlaufen. Dann folgten 2 Minuten 2 Zyklen mit einem stetig steigenden Druck von 0 bis 3 psi. Abschließend wurden 2 Zyklen in 2 Minuten mit einem abwechselnd hohen Druck zwischen 0 und 5,5psi durchgeführt (2,3).

Die Hauptfunktion dieser Aktivatoren war also eine gleichzeitige Erwärmung und Massage der Lider.

Die Aktivatoren, also sowohl Liderwärmer als auch die Muschel, konnten nur einmalig verwendet werden und wurden nach jeder Behandlung ausgetauscht.

Diese wurden über ein Schlauchsystem an die Basisstation angeschlossen, die ähnlich einem Computer zur Eingabe der Patientendaten und zur graphischen Darstellung des Behandlungsverlaufes dienten.



Abb. 3: LipiFlow® (TearScience, Morrisville, North Carolina) Aktivatoren; bestehend aus Lidwärmer und Augenmuschel.

2.2.2 Lidkantenhygiene

Die Lidkantenhygiene wurde zunächst von 9 der 26 Probanden über einen Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt. Anschließend erhielten auch diese 9 Studienteilnehmer im Sinne einer Crossover-Behandlung die LipiFlow®-Behandlung.

Bei der Lidkantenhygiene werden die Augenlider zunächst erwärmt und anschließend massiert (41).

In unserer Studie wurden die Patienten über die Durchführung der Lidkantenhygiene mittels standardisierter Anleitung, sowie vom Untersucher selbst aufgeklärt und informiert.

Hierbei sollten die Patienten zweimal täglich (morgens und abends) die Lider mit ca. 45°C warmen Kompressen oder Waschlappen für 5 Minuten erwärmen. Anschließend sollten sowohl Ober-, als auch das Unterlid mittels Wattestäbchen oder Finger massiert werden. Hierzu wurde das Auge jeweils in drei Drittel unterteilt (nasal, medial, lateral). Mit dem Wattestäbchen sollte nun jedes Drittel zur Lidkante hin massiert werden, um somit das durch die Erwärmung verflüssigte Meibomsekret in Richtung Ausführungsgang zu befördern. Zum Schluss sollten die Patienten die Lidkante mit einem feuchten Wattestäbchen säubern.

Die Probanden wurden mehrmals auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Durchführung der Lidkantenhygiene hingewiesen.

2.3 Untersuchungsmethoden

Die durchgeführten Untersuchungen liefen nach einem festen Schema ab. Die 26 Probanden wurden sowohl in der Grunduntersuchung vor Randomisierung als auch nach 6 Monaten untersucht. Bei beiden Untersuchungsaufenthalten wurden subjektive Symptome (Ocular Surface Disease Index, OSDI und Standard Patient Evaluation Eye Dryness, SPEED), die Lipidschichtdicke (engl.; *Lipidlayerthickness*, LLT), die Tränenaufrisszeit (engl.; *Tear-break-up time*, TBUT), die Tränenmensikushöhe, der bulbäre Rötungsgrad (R-score), die Meibographie, das konjuntivale / korneale Staining, Lidparallele- konjunktivale Falten (engl.; *LIPCOF*), der Schirmer-Test, die Tränenosmolarität und die Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen eruiert.

Jede Untersuchung wurde vor Beginn der Behandlung sowie nach sechs Monaten folgendermaßen in gleicher Reihenfolge durchgeführt:

2.3.1 Anamneseerhebung

Zunächst wurde eine kurze allgemeine Anamnese bezüglich Grunderkrankungen und Medikamenteneinnahme durchgeführt. Anschließend erfolgte eine ophthalmologische Anamnese bezüglich Voroperationen, Vorerkrankungen und Medikation.

Um die Symptome trockener Augen genauer zu erfassen, wurden zur ophthalmologischen Anamneseerhebung zwei strukturierte Symptomfragebögen herangezogen.

2.3.1.1 OSDI-Score (*Ocular Surface Disease Index*)

Die subjektiven Symptome trockener Augen wurden anhand des standardisierten OSDI-Fragebogens (Ocular Surface Disease Index) nach Schiffman, Christianson, Jacobsen et al. eruiert (44). Mit diesem Test ließ sich der Schweregrad trockener Augen erfassen. Es wurden subjektive Symptome, funktionelle Probleme und Umweltfaktoren, die die Augen innerhalb der letzten Woche beeinflusst haben, ermittelt (44,45).

Der OSDI-Fragebogen besteht insgesamt aus 12 Fragen, in dem eine Höchstpunktzahl von 100Pkt. (= vollständige Behinderung durch trockene Augen) und 0 Pkt (= vollständige Beschwerdefreiheit) bedeutet (44).

Je häufiger ein Patient bestimmte Beschwerden oder Symptome aufwies, desto höher war sein Punktwert (44,45). (Immer, Meistens, Die Hälfte der Zeit, Manchmal, Nie, und N/A, wenn der beschriebene Zustand in der letzten Woche nicht ausgeführt wurde, oder nicht zutrifft (4-0 Punkte)) (2).

Für die Berechnung der jeweiligen Punktzahl wurde folgende Formel verwendet:

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

2.3.1.2 SPEED (*Standard Patient Evaluation Eye Dryness*) Fragebogen

Mit Hilfe des SPEED Fragebogens wurden die Beschwerden eines trockenen Auges evaluiert. Die ersten beiden Fragen waren ausschlaggebend dafür, ob ein Patient in die Studie aufgenommen werden konnte. Es wurde gefragt, wie oft jemand an den Symptomen trockener Augen leidet (siehe Abb. Nr.4) (46).

Probanden und Methoden

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

Die zweite Frage ermittelte den Schweregrad der oben genannten Symptome (siehe Abb. Nr.4).

Bei beiden Fragen musste ein Wert ≥ 8 Punkte erreicht werden, um an der Studie teilnehmen zu können. (siehe Einschlusskriterien Seite 16).

Des Weiteren wurde nach dem Beginn der Symptome (heute, innerhalb der letzten 72 Stunden, innerhalb der letzten drei Monate) und ob die Beschwerden unter bestimmten Tätigkeiten auftraten (z.B. Lesen, Auto fahren, Computerarbeit etc.), gefragt.

Zuletzt wurden die Patienten gebeten, Angaben über den Gebrauch von Augentropfen (wenn ja, welche und wie oft) sowie über eine jemals festgestellte Lidrandentzündung oder ein Gerstenkorn zu machen. Die letzte Frage zielte darauf ab, wie schwerwiegend der Lebensstil durch die trockenen Augen negativ beeinflusst wird. Somit wurde insgesamt ein Punktwert zwischen 0 Pkt. (keine Symptome) und 28 Pkt. (schwere Symptome) ermittelt. Je höher der Punktwert, desto schwerwiegender waren die Beschwerden der Patienten.

Es wurden ausschließlich die Punktwerte der ersten beiden Fragen dieses Fragebogens in die Ergebniswertung miteinbezogen. Die übrigen Fragen dienten der gezielteren Anamnese- und Beschwerdeerhebung.

2.3.2 Lipidschichtdicke

Die Dicke der Lipidschicht (LLT) des Tränenfilms wurde mit Hilfe des LipiView®-Interferometers (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA) ermittelt (siehe Abb. Nr. 5).



Abb.5: LipiView®-Interferometer (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA)

Die Patienten blickten hierbei in eine Weißlichtquelle (siehe Abb. Nr. 5), welche von dem Untersucher durch eine elektrisch höhenverstellbare Bedienung genau auf den Tränenfilm der unteren Hornhautoberfläche beider Augen scharf eingestellt wurde. Es wurde ein Ausschnitt von 2,5mm Höhe und 5mm Länge, 1mm oberhalb des unteren Tränenmeniskus für die Messung eingestellt. Die Patienten wurden gebeten während der 20 Sekunden langen Messung wie gewohnt zu blinzeln (47).

Der zurückgespiegelte Reflex des Tränenfilms wurde durch eine Kameralinse erfasst und das erzeugte Interferenzbild im Monitor des LipiView®-Interferometers angezeigt (siehe Abb. Nr. 6).



Abb.6: LipiView® Interferometer (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA), **Interferenzbild; Ausschnitt der unteren Hornhautoberfläche.** Rechtes Auge: blasse Farbmuster bei niedriger LLT, Linkes Auge: orange/blau Farbmuster bei hoher LLT.

Veränderungen des Interferenzbildes während der Messung wurden als Videodatei gespeichert. Diese Veränderungen kennzeichneten die Verteilung des Tränenfilms über der Hornhaut während des Blinzeln. Als „*tiling*“ erläutern Stephen M Grenon et al. eine „*flashing*“ Technik des Interferometers, bei der der Tränenfilm vom Augenhintergrund getrennt wird und das gemessene Muster ohne Blinzeln des Patienten dargestellt wird (48). Nach dem „*tiling*“ wurden die isolierten Interferenzmuster mit Hilfe des LipiView®-Systems zu einer bestimmten interferometrischen Farbskala zugeordnet und in Farbeinheiten (IFE oder ICU) angegeben (siehe Abb. Nr. 6). Eine ICU ist definiert als der Farbinterferenzunterschied, der ca. einem Nanometer Abnahme oder Zunahme der Lipidschichtdicke (LLT) entspricht. Ein Refraktionsindex von 1,4770 für Lipide und ein Index von 1,337 für die wässrige Phase wurden angenommen. Das gemessene Farbmuster war unabhängig von der Augenfarbe des untersuchten Patienten (48). Die an den Patienten gemessenen Farbeinheiten wurden einer interferometrischen Farbskala entsprechend zugeordnet. Anhand dessen wurde die Lipidschichtdicke vom System automatisch errechnet (49).

2.3.3 Tränenosmolarität

Zur Messung der Tränenosmolarität wurde das TearLab® Osmolaritätssystem (TearLab® Corporation, San Diego, CA, USA) benutzt (siehe Abb. Nr. 7).



Abb.7: TearLab® Osmolaritätssystem (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA)

Das TearLab® Messinstrument besteht am vorderen Teil aus einer austauschbaren Minichipkarte, die die aufgenommene Tränenflüssigkeit aufsaugt. Sowohl für das rechte als auch das linke Auge stand ein eigenes Messgerät zur Verfügung (siehe Abb. Nr. 7). Die Patienten wurden gebeten den Kopf in den Nacken zu legen und nach oben zu schauen. Anschließend wurde die Testkarte im äußeren Drittel des Unterlides auf Höhe des Tränenmeniskus auf die Augenoberfläche aufgesetzt. Diese Untersuchung erfolgte ohne örtliche Betäubung.

Ein Lesegerät ermittelte nach Einfügen des Messgerätes dann die Tränenosmolarität. Der beschriebene Vorgang wurde für beide Augen durchgeführt. Nach jeder Messung musste die Testkarte ausgetauscht werden. Laut Hersteller umfasste das TearLab®-Osmolaritätssystem einen Umfang der Tränenosmolarität zwischen 250 mOsm/l und 400 mOsm/l mit einer Standardabweichung von ± 5 mOsm/l (50). Als normwertig anzusehen sind Werte bis ca. 308 mOsm/l, darüber liegende als grenzwertig zu betrachten und Werte ab 316 mOsm/l als pathologisch zu erachten, wobei bei einem trockenen Auge auch erhöhte Werte von 330—40 mOsm/l vorzufinden sind (2,35,51).

2.3.4 Messungen am Keratographen

Folgende Untersuchungen wurden am OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland, siehe Abb. Nr. 8) an beiden Augen der Patienten durchgeführt:

- Tränenaufrisszeit - NTBUT (engl.; *Noninvasive tear break up time*)
- Tränenmeniskushöhe
- Bulbärer Rötungsgrad
- Meibographie

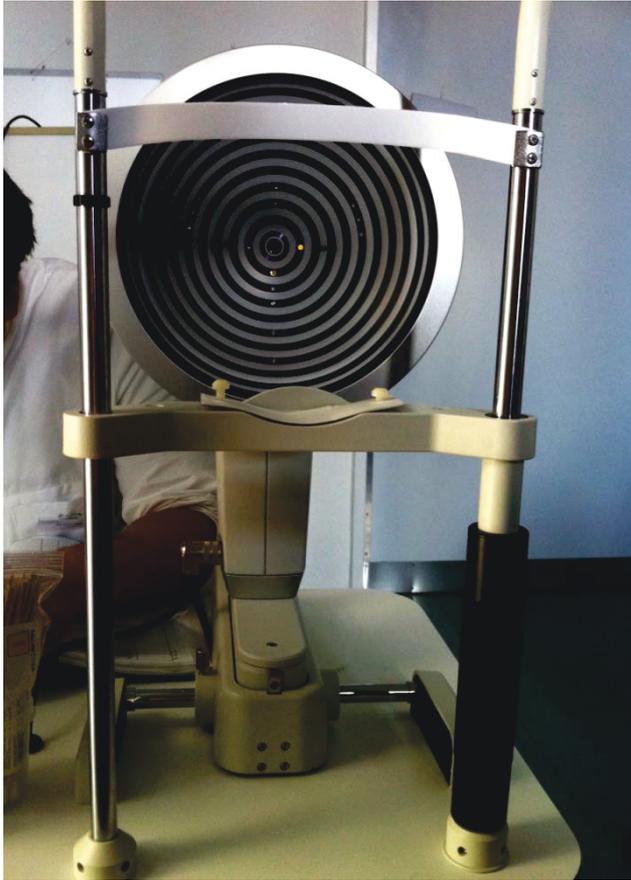


Abb.8: OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland)

2.3.4.1 Tränenaufrisszeit (NTBUT)

Die Messung der Tränenaufrisszeit erfolgte nicht invasiv am OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Dies bedeutet, dass für die Messung kein Fluoreszein angewendet wurde wie es bei einer invasiven Messung an der Spaltlampe der Fall ist. Die Oberfläche der Hornhaut wurde im Schwarz-Weißmodus mit dem Keratographen scharf eingestellt und über einen Monitor abgebildet (siehe Abb. Nr.9) (15). Die Augenoberfläche wurde nicht berührt und durch eine weiße Lichtdiode abgebildet. Der Patient wurde aufgefordert, zweimal zu blinzeln um die Messung zu beginnen. Sobald in einem Areal die Hornhautoberfläche trocken wurde, also die Tränen aufgerissen waren, oder sobald der nächste Lidschlag erfolgte, beendete der Keratograph die Messung (15). Dieser Untersuchungsvorgang fand sowohl für das rechte als auch das linke Auge nacheinander statt. Die objektiv gemessene Tränenaufrisszeit wurde in Sekunden angegeben (siehe Abb. Nr. 10). Der Maximalwert, bei dem das Gerät automatisch die Messung beendete, lag bei 24 Sekunden (16). In unserer Studie wurde der erste Wert des Tränenaufrisses berücksichtigt (siehe Abb. Nr. 10).

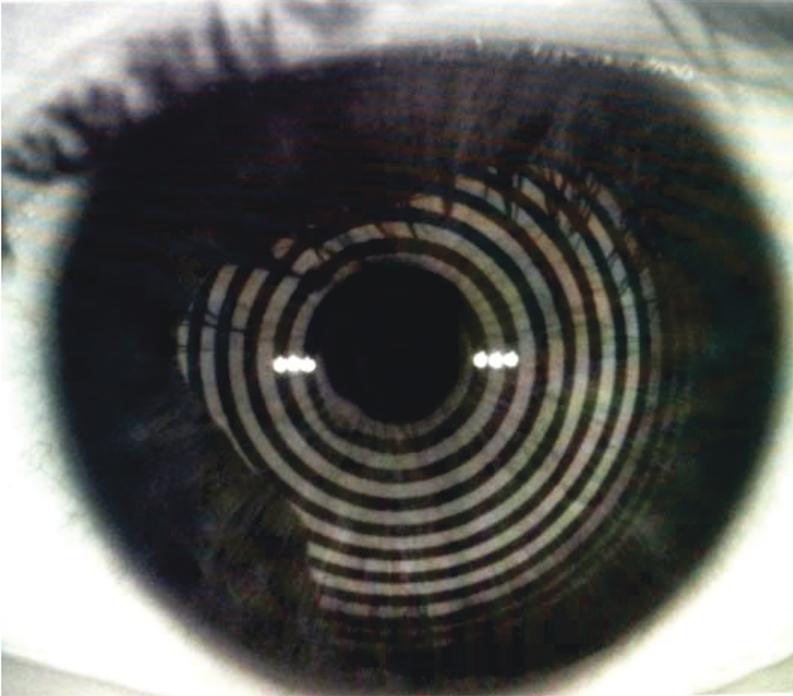


Abb. 9: Schwarz-Weiß-Modus an einem linken Auge, aufgenommen mit dem OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Nasal superior und inferior reißen die Tränen zuerst auf.

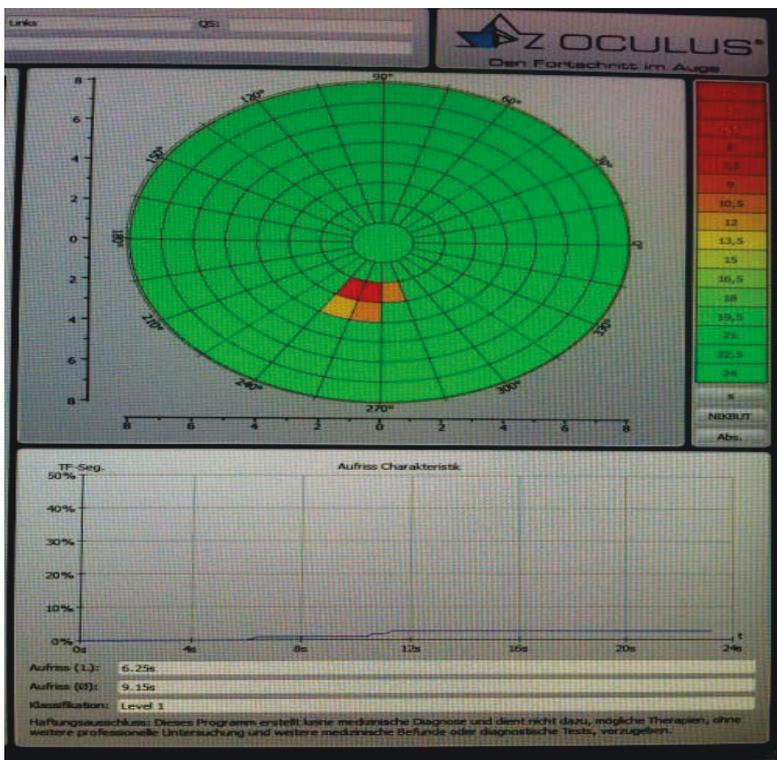


Abb.10: Nichtinvasive Tränenaufrißzeit gemessen am linken Auge mit Hilfe des OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Diese beträgt hier 9,14s. Die roten und orangefarbenen Kästchen zeigen an, an welcher Stelle der Tränenfilm aufreißt. Die grünen Kästchen stellen den übrigen Teil der Augenoberfläche dar, der mit Tränen benetzt ist. Im unteren Teil der Abbildungen graphisch dargestellt: Durchschnittstränenaufrißzeit 9,15s, Level 1 trockener Augen.

2.3.4.2 Tränenmeniskushöhe

Der Tränenmeniskus gibt Aufschluss darüber, wieviel Tränenflüssigkeit nach einem Lid-schlag vorhanden ist (17). Zur Messung der Tränenmeniskushöhe wurde die untere Augenhälfte entlang der Lidkante mit dem OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland) fotografiert. Anschließend wurde die Tränenmeniskushöhe mit Hilfe eines Lineals per Mausklick von dem Untersucher ermittelt (siehe Abb. Nr. 11). Hierbei wurde der Tränenmeniskus auf Höhe des Zentrums der Pupille an der unteren Lidkante vom Untersucher markiert und anschließend von dem Keratographen ausgemessen. Ein Tränenmeniskus von weniger als 0,2mm galt als pathologisch (17).



Abb.11: Tränenmeniskushöhe, ermittelt mit Hilfe des OculusKeratographen 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Darstellung eines linken Auges; der hier gemessene Tränenmeniskus beträgt 0,29 mm.

2.3.4.3 Bulbärer Rötungsgrad

Die bulbäre Rötung (R-Scan) wurde objektiv gemessen. Dazu wurde erneut ein Foto des rechten und linken Auges der Patienten mit dem Keratographen gemacht und dann die konjunktivale Rötung (bulbärer Rötungsgrad) automatisiert errechnet (siehe Abb. Nr. 12). Der R-Scan wurde mittels des Oculus Keratographen anhand der konjunktivalen Gefäße, und somit anhand der Rötung, in die entsprechenden Grade eingeteilt (siehe Abb. Nr. 13)(15). Angegeben wurde die bulbäre Rötung von Grad 0 (keine Rötung, blasse Bindehaut) bis Grad 4 (maximal starke Rötung der Bindehaut).

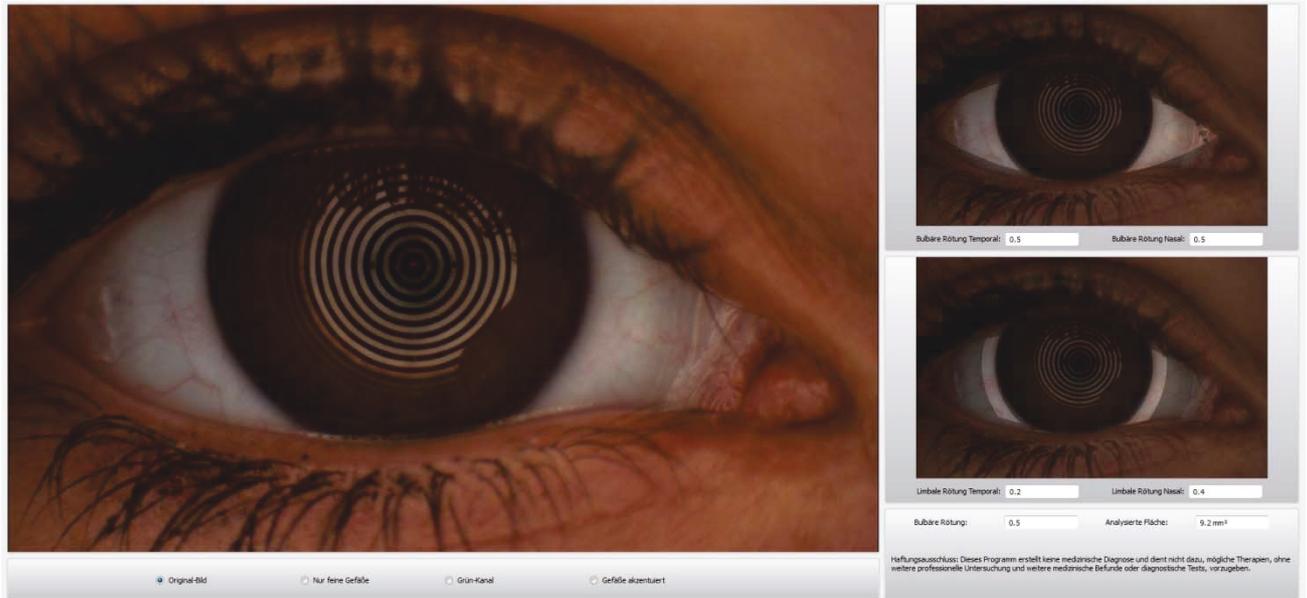


Abb.12: Bulbäre Rötung gemessen mittels OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Beispiel für einen bulbären Rötungsgrad von 0,5, gemessen an einem rechten Auge. Rechts oben: bulbäre Rötung temporal/nasal. Rechts unten: limbale Rötung temporal/nasal

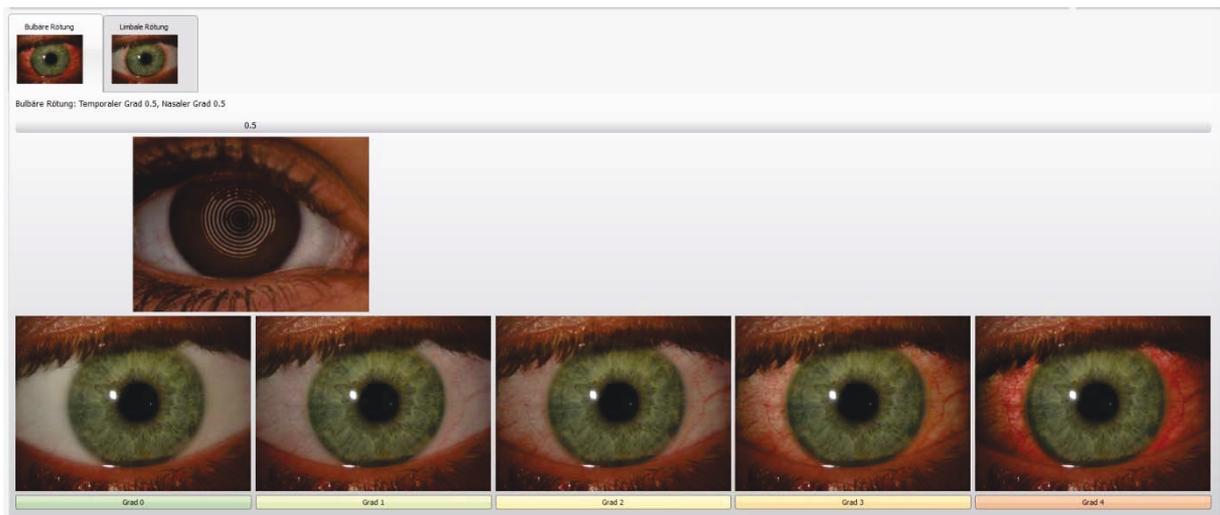


Abb.13: Gradeinteilung der bulbären Rötung mit Hilfe des OculusKeratographen 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Untere Fotoreihe: Grad 0 bis Grad 4, dargestellt mit Fotobeispielen. Oberes Bild: Patientenfoto und Zuteilung eines entsprechenden Rötungsgrades, hier Grad 0,5.

2.3.4.4 Meibographie

Bei der Meibographie handelt es sich um eine Darstellung der Meibomdrüsen zur Quantifizierung einer Meibomdrüsenatrophie (siehe Abb. Nr. 14-17).

Die Morphologie der Meibomdrüsen wurde mit dem sogenannten „Meibo-Scan“ am OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Dazu wurde zunächst das rechte Oberlid des Patienten mit einem Wattestäbchen ektropioniert und durch

den Meibo-Scan auf einem Bildschirm in schwarz/weiß visualisiert. Anschließend wurde das rechte Unterlid ektropioniert. Das gleiche Schema wurde für das linke Auge angewendet. Der partielle oder vollständige Verlust der Meibomdrüsen wurde anhand der Kriterien von Arita et al. beurteilt und folgendermaßen (siehe Tabelle Nr. 3) einer Punktzahl zugeordnet: (55)

Tabelle 3: Bewertung der Meibographiebilder

Punkte pro Lid	Meibographie Unterlid	Meibographie Oberlid
0 Punkte	Kein Verlust der Meibomdrüsen in der gesamten Lidfläche (siehe Abb. Nr.14)	Kein Verlust der Meibomdrüsen in der gesamten Lidfläche
1 Punkt	Weniger als ein Drittel Verlust der Meibomdrüsen der gesamten Lidfläche (siehe Abb. Nr. 15)	Weniger als ein Drittel Verlust der Meibomdrüsen der gesamten Lidfläche
2 Punkte	Zwischen ein und zwei Drittel Verlust der Drüsen der gesamten Lidfläche	Zwischen ein und zwei Drittel Verlust der Drüsen der gesamten Lidfläche
3 Punkte	Mehr als zwei Drittel Verlust der Meibomdrüsen der gesamten Lidfläche (siehe Abb. Nr. 17)	Mehr als zwei Drittel Verlust der Meibomdrüsen der gesamten Lidfläche

Der Minimalpunktwert für ein normales, gesundes Auge ohne Funktionsverlust der Meibomdrüsen war somit auf 0 Punkte (siehe Abbildung Nr. 14) festgelegt. Der Maximalwert für ein trockenes Auge mit schwerer Meibomdrüsenatrophie war auf 6 Punkte (siehe Abbildung Nr. 17) festgelegt. Die Punktevergabe erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher. Falls der Verlust der Meibomdrüsen von den zwei Untersuchern unterschiedlich bewertet wurde, wurde das Ergebnis miteinander diskutiert und sich auf eine übereinstimmende Punktevergabe festgelegt (1,35).

In dieser Analyse wurde anhand des erwähnten Punktesystems bewertet, und Veränderungen der Meibomdrüsenatrophie wurden vor- und nach Behandlung in direktem Vergleich beobachtet.

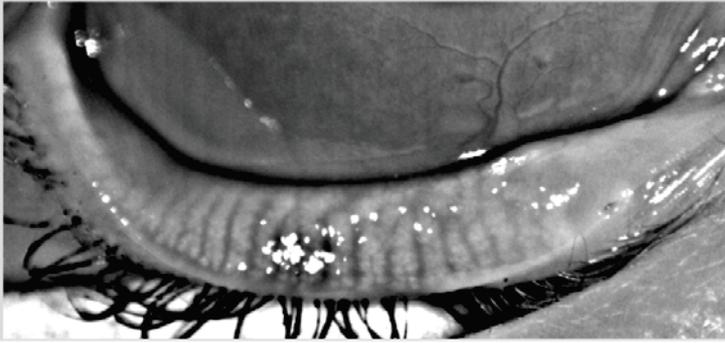


Abb.14: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland),
Rechtes Auge: ektropioniertes Unterlid, Meiboscore Grad 0

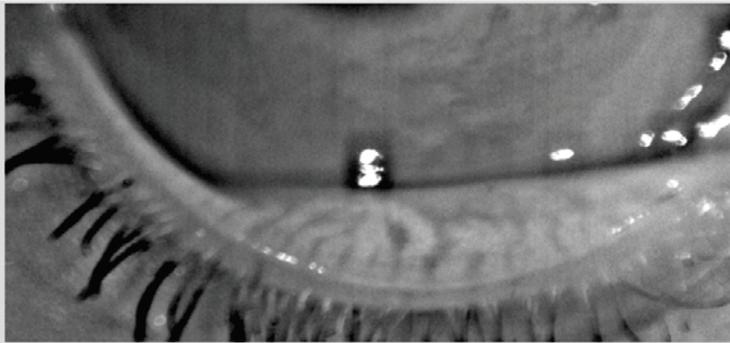


Abb.15: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland),
Rechtes Auge: ektropioniertes Unterlid, Meiboscore Grad 1



Abb.16: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland),
Rechtes Auge: ektropioniertes Unterlid, Meiboscore Grad 2.

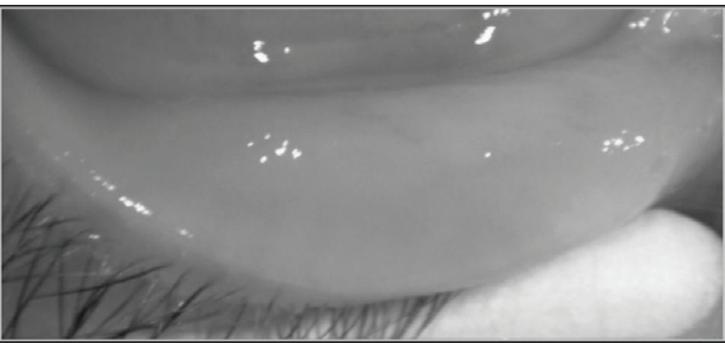


Abb.17: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland),
Rechtes Auge: ektropioniertes Unterlid, Meiboscore Grad 3

2.3.5 Untersuchungen an der Spaltlampe

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden an der Spaltlampe (Haag-Streit, BQ 900) durchgeführt:

2.3.5.1 Meibomian Gland Evaluator®

Mit dem Meibomian Gland Evaluator® der Firma TearScience, Inc. Morrisville NC, Model MGE-1000, P/N 010112 Revision F, 01/05/2011, wurde die Anzahl offener Meibomdrüsen, sowie die Qualität des Meibomsekrets am Unterlid gemessen.

Der Meibomian Gland Elevator® besteht aus einem rechteckig abgerundeten Kopf, der die ungefähre Länge eines Drittels des Unterlids aufweist. Die Kontaktfläche des Kopfes auf der Unterlidoberfläche betrug laut Korb und Blackie $8,76 \times 4,45 \text{ mm} = 38,95 \text{ mm}^2$ (19,20).

Der Untersucher setzte das Gerät vorsichtig mit der Längsseite parallel zum Wimpernansatz des unteren Augenlides an (siehe Abb. Nr. 18).



Abb.18: Exprimierbarkeit der Drüsen; mit dem Meibomian Gland Evaluator® der Firma TearScience, Inc. Morrisville NC, Model MGE-1000

Hierbei wurden die Meibomdrüsen unter Einsicht mit der Spaltlampe von nasal nach lateral ausgespresst. Dabei entstand laut Hersteller ein Druck zwischen $0,8\text{g/mm}^2$ - $1,2\text{g/mm}^2$ auf dem Unterlid und somit auf den Meibomdrüsen. Dieser Druck gleicht laut Korb und Blackie ungefähr dem Druck, der bei einem kräftigen Blinzeln entsteht (57,58).

Jedes Drittel des Unterlides wurde für ungefähr 10-15 Sekunden wie beschrieben ausgedrückt und das Verhalten der Meibomdrüsen durch die Spaltlampe beobachtet.

Insgesamt wurden 15 Drüsen im Unterlid pro Auge in die Analyse mit einbezogen. In jedem Drittel konnte ein Maximalwert von fünf offenen Drüsen erreicht werden (siehe Tabelle Nr.4).

Tabelle 4: Anzahl der exprimierbaren Drüsen

	Anzahl offener Drüsen (rechtes Auge)	Anzahl offener Drüsen (linkes Auge)
Unterlid nasal	0 - 5	0 -5
Unterlid medial	0 - 5	0 -5
Unterlid lateral	0 - 5	0 -5

Die Sekretionsqualität der offenen Drüsen wurde evaluiert und vom Untersucher in verschiedene Grade eingeteilt (siehe Tabelle Nr. 5). Dabei wurde jedem Auge ein entsprechender Grad zugeordnet (siehe Abb. Nr. 19) (40,58).

Tabelle 5: Gradeinteilung der Sekretionsqualität

Gradeinteilung	Sekretionsqualität
Grad 0	Klares Sekret
Grad 1	Gefärbtes Sekret
Grad 2	Gefärbtes Sekret mit Material
Grad 3	Zahnpastaartiges Sekret

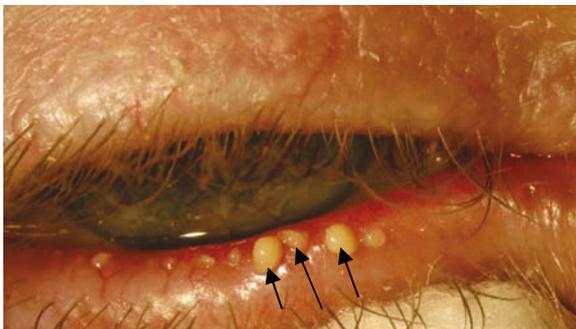


Abb.19: Qualität des Meibomsekrets. Grad 3, zahnpastaartiges Sekret, modifiziert nach (8)

2.3.5.2 Fluoreszein-Staining

Das „*Ocular surface staining*“, also die Untersuchung der Anfärbarkeit der Hornhaut- und Bindehautoberfläche, wurde an der Spaltlampe (Haag-Streit, BQ 900) durchgeführt.

Schädigungen an der Augenoberfläche, die vor allem oft mit trockenen Augen assoziiert sind, können mit dem Farbstoff Fluoreszein sichtbar gemacht werden (23). Es wurden Fluoreszeintropfen benutzt, da diese bei einer Schädigung der Augenoberfläche nicht brennen oder stechen (25). Dieser Farbstoff sammelt sich an geschädigten Epithelzellen der Horn- oder Bindehaut an und macht diese Stellen so für den Untersucher sichtbar. An geschädigten Stellen der Augenoberfläche ist dann eine punktuelle Tüpfelung sichtbar (25).

Vor Beginn der Messung wurde dem Patienten jeweils ein Tropfen Fluoreszein (1,5mg Fluoreszein/ml) sowohl in das rechte als auch in das linke Auge getropft, ohne das Auge zu berühren. Nach zweiminütiger Einwirkzeit der Tropfen wurde die Horn- und Bindehautoberfläche durch die Spaltlampe mit Kobaltblau-Filter analysiert. Zur besseren Ansicht wurde gegebenenfalls das Oberlid des Patienten mit einem Wattestäbchen hochgehalten. Die Patienten wurden gebeten, Richtung Nase zu schauen, um die temporale Bindehautoberfläche zu untersuchen, und nach außen zu schauen um die nasale Bindehautoberfläche zu untersuchen. Beim Geradeausschauen wurde die Hornhautoberfläche analysiert.

Der Grad der Schädigung der Horn- und Bindehaut wurde anhand des Oxford Grading Systems bestimmt (2,40,59): Hierbei handelt es sich um eine logarithmische Skala, die insgesamt in 5 Stufen mit steigendem Schädigungsgrad von Level A-E unterteilt wird. Das Staining, also die punktuelle Tüpfelung, stieg zwischen Level A und B mit einer log Einheit und zwischen mehr als zwei Leveln mit einer halben log Einheit. Die Bindehaut wurde innerhalb jeder Stufe in einen nasalen und temporalen Abschnitt aufgeteilt. Mit der Hornhaut medial gelegen, ergaben sich schließlich pro Auge drei Abschnitte pro Stufe, die getrennt voneinander mit 0-5 Punkten aufsteigend in Level A-E bewertet wurden. (0 Punkte bedeutet keine Anfärbarkeit, 5 Punkte maximale Anfärbarkeit). Das bedeutete, dass insgesamt, für alle drei Abschnitte eines Auges, zwischen 0-15 Punkten vergeben werden konnten.

2.3.5.3 LIPKOF

Lidkantenparallele, konjunktivale Falten (LIPKOF, engl.; *LIPCOF*) wurden nach Hoeh et al. im lateralen Drittel des Unterlids untersucht (17). Dazu wurde an der Spaltlampe ein schmaler Spalt mit hoher Vergrößerung eingestellt und das temporale Drittel an der unteren Lidkante auf konjunktivale Falten untersucht. Diese Falten wurden anhand der in der Tabelle (siehe Tabelle 7) beschriebenen Gradeinteilung bewertet:

Tabelle 6: Gradeinteilung LIPKOF modifiziert nach (54)

Grad der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF's)	Spaltlampenbefund
Grad 0	Keine permanent vorhandene lidkantenparallele Bindehautfalte
Grad 1	Kleine einfaltige lidkantenparallele Bindehautfalte, die wesentlich niedriger ist als ein normaler Tränenmeniskus
Grad 2	Deutliche lidkantenparallele Bindehautfalte bis zur Höhe des normalen Tränenmeniskus', evtl. mehrfaltig
Grad 3	Große lidkantenparallele Bindehautfalte, die die Höhe eines normalen Tränenmeniskus' weit übersteigt, in der Regel mehrfaltig
Grad 4	Große lidkantenparallele Bindehautfalte, die die Höhe eines normalen Tränenmeniskus' weit übersteigt und sich über die innere Lidkante hinweg bis zur äußeren Lidkante vorwölbt

2.3.5.4 Schirmer-Test

Mit dem Schirmer-Test wurde die Tränenproduktion des rechten und linken Auges ermittelt. Dazu wurde dem Patienten jeweils ein Mark BluTear Test® Papierstreifen (von der Firma Optitech Eyecare, Allahabad, Indien) zwischen äußerem und mittlerem Drittel des Unterlides eingesetzt (siehe Abb. Nr. 20, 21) (7).

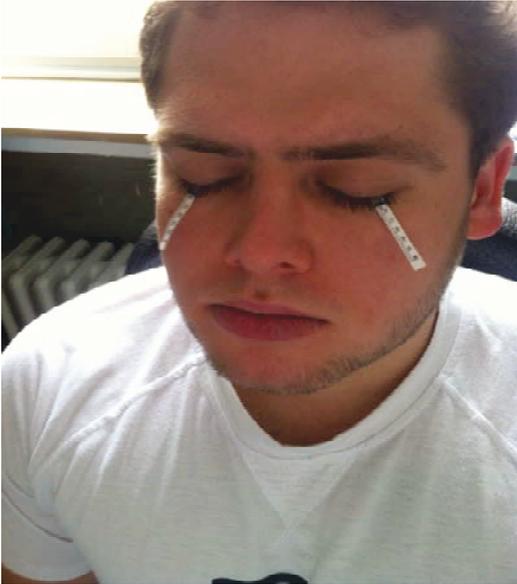


Abb.20: Schirmer I-Test nach Henderson u. Prough am geschlossenen Auge (52)



Abb.21: Teststreifen nach 5minütiger Messung. Rechtes Auge 15mm/5min, linkes Auge 14mm/5min

Die Skala auf dem Schirmer Teststreifen reichte von 0 bis 35 mm. Die 5mm-Grenze war blau hervorgehoben. Bevor der Teststreifen in das Unterlid eingesetzt wurde, wurde der Streifen an der 0mm Linie um 90 ° abgeknickt. Die Patienten wurden gebeten, die Augen für die fünf minütige Messung geschlossen zu halten. Bei der Durchführung des Schirmer-Tests wurde kein Anästhetikum verwendet (7,8). Als normwertig wurden Werte von über 15 mm/5Min angesehen. Pathologisch waren Werte von weniger als 10mm Tränenproduktion in 5 Minuten (13).

2.3.6 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 und GraphPadPrism Version 6 durchgeführt. Für die Analyse der Ergebnisse, die zu zwei verschiedenen Zeitpunkten ermittelt wurden, wurden gepaarte t-Tests verwendet. Um zwischen zwei Untergruppen differenzieren zu können, wurde der heteroskedastische t-Test angewandt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten von insgesamt 26 Patienten einbezogen werden, die zu einer Kontrolluntersuchung 6 Monate nach Lipiflow-Behandlung im Rahmen der Studie erschienen. Darunter waren 19 Frauen und 7 Männer, die in die Analyse miteinbezogen wurden. Der Altersdurchschnitt lag bei 50 Jahren \pm 22 Jahre.

3.2 Einzelergebnisse

3.2.1 OSDI und SPEED

Eine einmalig durchgeführte 12-minütige LipiFlow®-Behandlung reduzierte die subjektiven Symptome nach sechs Monaten signifikant (siehe Abb. Nr. 22). Der OSDI verbesserte sich von 42 ± 19 Punkten auf 33 ± 21 Punkte ($p < 0,005$). Die signifikante Verbesserung der subjektiven Beschwerden zeigte sich auch im SPEED-Fragebogen mit einer Reduzierung von anfänglich 16 ± 7 Punkten auf 12 ± 7 sechs Monate nach Durchführung der LipiFlow®-Behandlung ($p < 0,001$).

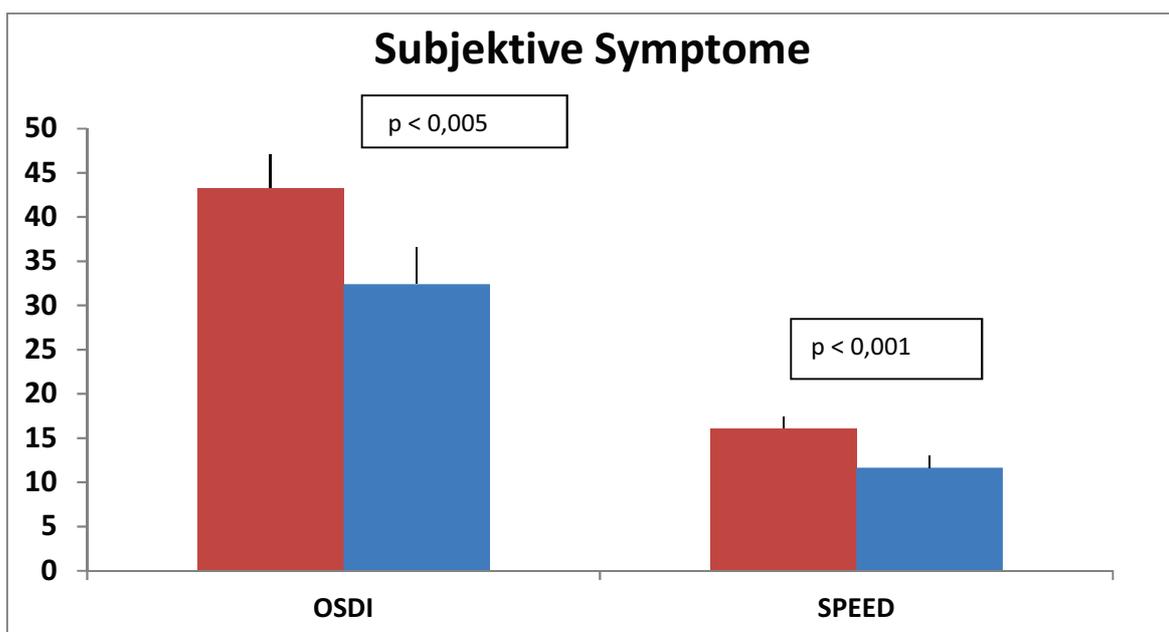


Abb.22: Verbesserung der subjektiven Beschwerden. OSDI- und SPEED-Ausgangswerte vor Therapie in rot, nach sechs Monaten in blau. Y-Achse: Punktwerte des OSDI- und SPEED-Fragebogens

Insgesamt zeigten 19 der 26 Patienten (73,0 %) eine Reduktion der subjektiven Beschwerden anhand des OSDI-Scores. Der SPEED-Score zeigte bei 22 von 26 Patienten (84,6 %) eine Verbesserung der subjektiven Symptome.

3.2.2 Lipidschichtdicke

Eine einmalig durchgeführte LipiFlow®-Behandlung führte nach sechs Monaten zu einer Erhöhung der Lipidschichtdicke (LLT, engl.; *lipid layer thickness*). Die LLT, gemessen mit dem LipiView®-Interferometer, stieg von anfänglich $44,0 \pm 15,6$ nm auf $51,3 \pm 20,4$ nm nach sechs Monaten an ($p < 0,05$), (siehe Abb. Nr. 23).

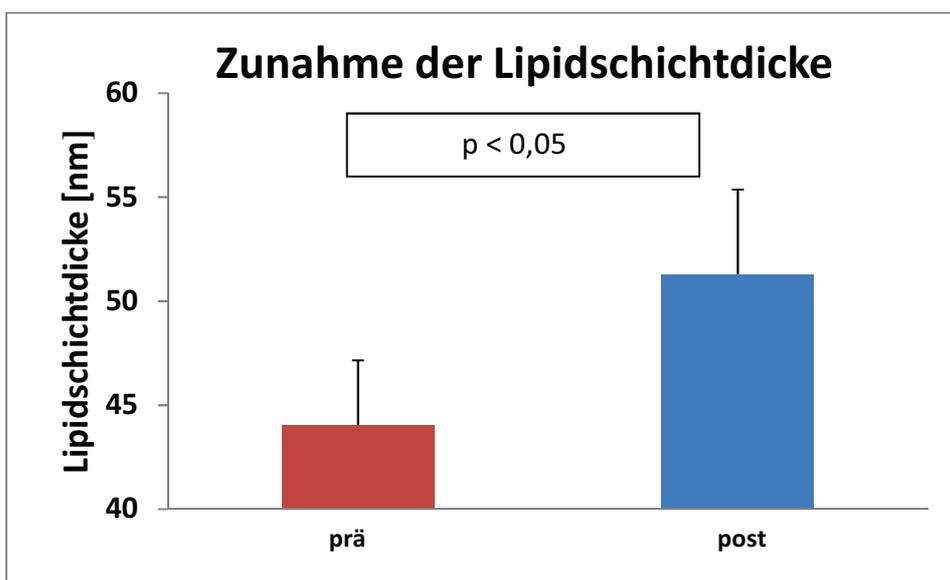


Abb.23: Zunahme der Lipidschichtdicke nach sechs Monaten. Links: rote Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: blaue Werte sechs Monate nach der Behandlung. Y-Achse: Lipidschichtdicke in [nm]

3.2.3 Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen und Sekretionsqualität

Die Anzahl der exprimierbaren Drüsen im gesamten Unterlid nahm von $2,9 \pm 1,6$ vor der LipiFlow®-Behandlung auf $6,4 \pm 4,6$ ($p < 0,0001$) sechs Monate nach der Behandlung zu. Auch unter Betrachtung der einzelnen Drittel des Unterlids der Patienten (nasal, mittig, lateral) war eine Zunahme der exprimierbaren Meibomdrüsen zu verzeichnen (siehe Abb. Nr. 24). Im nasalen Drittel des Unterlids stieg die Anzahl der exprimierbaren Drüsen von $1,0 \pm 0,9$ auf $2,1 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$). Die Anzahl der im mittleren Unterliddrittel exprimierbaren Meibomdrüsen erhöhte sich von $0,9 \pm 0,9$ vor der LipiFlow®-Behandlung auf $2,3 \pm 1,7$ ($p < 0,0001$) nach sechs Monaten. Auch im lateralen Drittel des Unterlids stieg die Anzahl von

1,0 ± 1,0 auf 1,9 ± 1,7 (p < 0,005). In Bezug auf die Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen der jeweiligen Drittel des Unterlids gab es keine signifikanten Unterschiede.

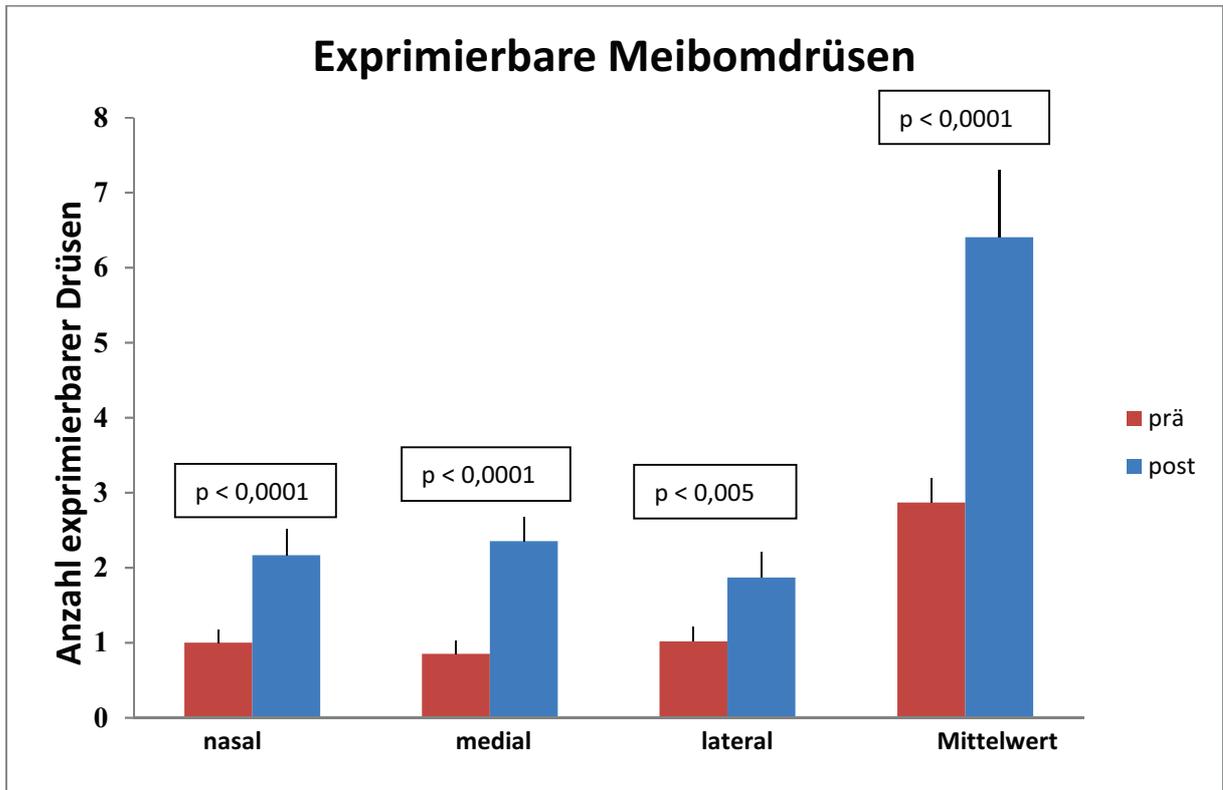


Abb.24: Verbesserung der Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen. Rot: Ausgangswerte der jeweiligen Drittel des Unterlids vor der LipiFlow®-Behandlung, blau: Anzahl der exprimierbaren Drüsen der jeweiligen Drittel des Unterlids nach sechs Monaten. Y-Achse: Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen des Unterlids

Die Sekretionsqualität des Meibum verbesserte sich von 0,9 ± 0,8 auf 0,5 ± 0,9 (p < 0,05) sechs Monate nach Therapie.

3.2.4 LIPKOF

Sechs Monate nach der thermodynamischen Behandlung verringerten sich die LIPKOF von anfänglich 2,3 ± 1,0 auf 2,0 ± 0,9 (p < 0,05), (siehe Abb. Nr. 25).

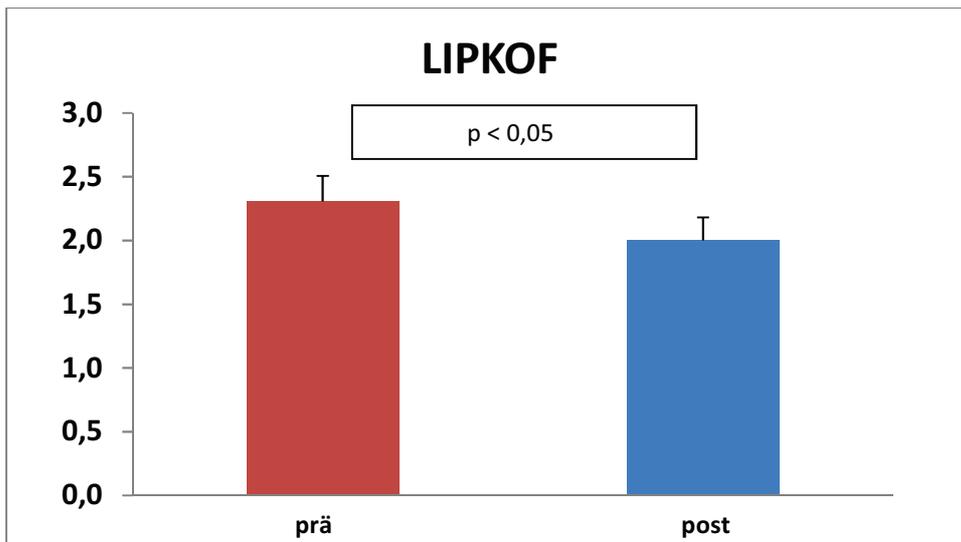


Abb.25: Reduzierung der lidkantenparallelen, konjunktivalen Falten (LIPKOF) sechs Monate nach LipiFlow®-Behandlung. Links: rot dargestellt Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: blau dargestellt Werte sechs Monate nach der Behandlung. Y-Achse: Gradeinteilung der lidkantenparallelen, konjunktivalen Falten

3.2.5 R-Score (bulbärer Rötungsgrad)

Die bulbäre Rötung ergab in der Grunduntersuchung einen Durchschnittswert von $1,4 \pm 0,5$. Sechs Monate nach der thermodynamischen Behandlung reduzierte sich der R-Score auf $1,2 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), (siehe Abb. Nr. 26).

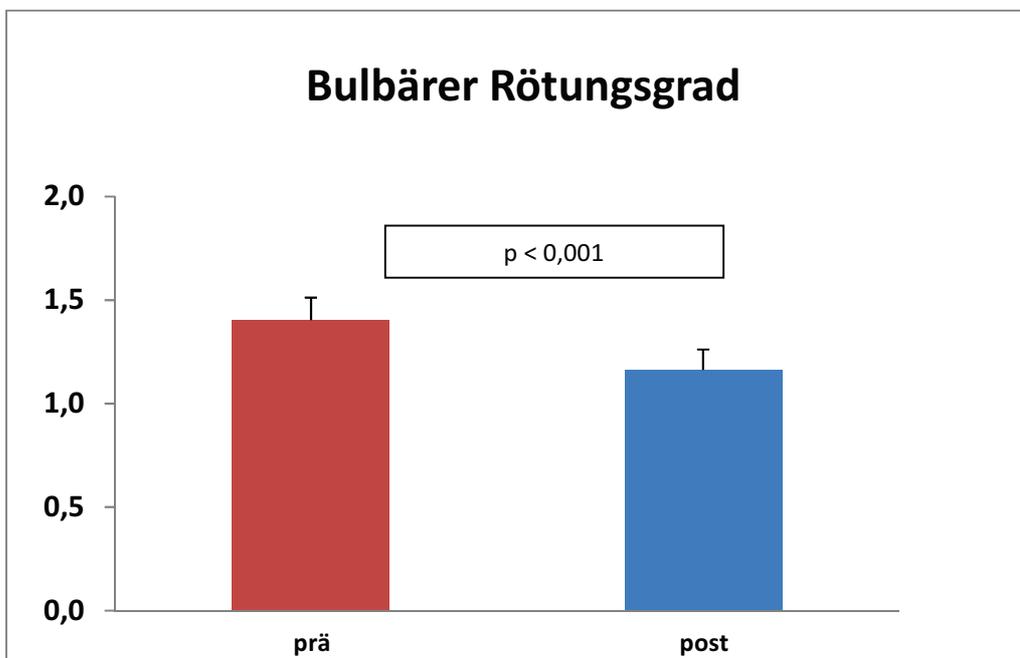


Abb.26: Reduzierung des R-Scores (bulbären Rötungsgrades) sechs Monate nach LipiFlow®-Behandlung. Links: roter Balken für Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: blauer Balken für Werte sechs Monate nach der Behandlung, Y-Achse: R-Score

3.2.6 Tränenfilmaufrisszeit

Die Tränenfilmaufrisszeit veränderte sich minimal sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung (siehe Abb. Nr. 27). Sie stieg von $9,52 \pm 8,7$ Sek. auf $9,97 \pm 6,7$ Sek. an, wobei allerdings nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,72$).

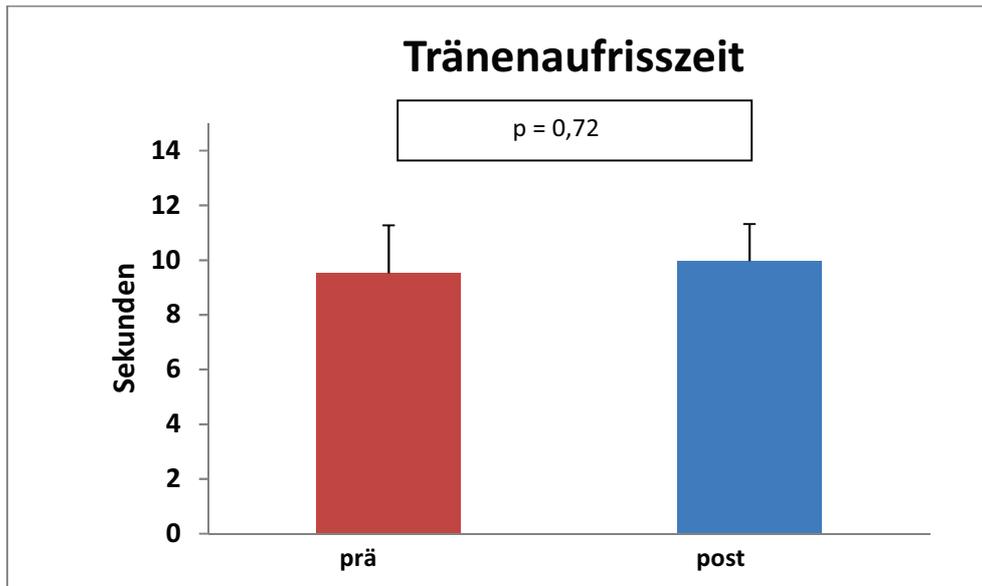


Abb.27: Veränderung der Tränenaufrisszeit, Links: in rot dargestellt Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: in blau dargestellt Werte nach der Behandlung Y-Achse: Tränenfilmaufrisszeit in Sekunden [s].

3.2.7 Tränenosmolarität

Die Tränenosmolarität, welche mit Hilfe des TearLab® Osmolaritätssystem (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) ermittelt wurde, verbesserte sich von Messergebnissen von 302 ± 10 mOsm/l vor der Behandlung nur nominell auf Werte von 299 ± 13 mOsm/l sechs Monate nach der Behandlung, wobei nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,42$), (siehe Abb. Nr. 28).

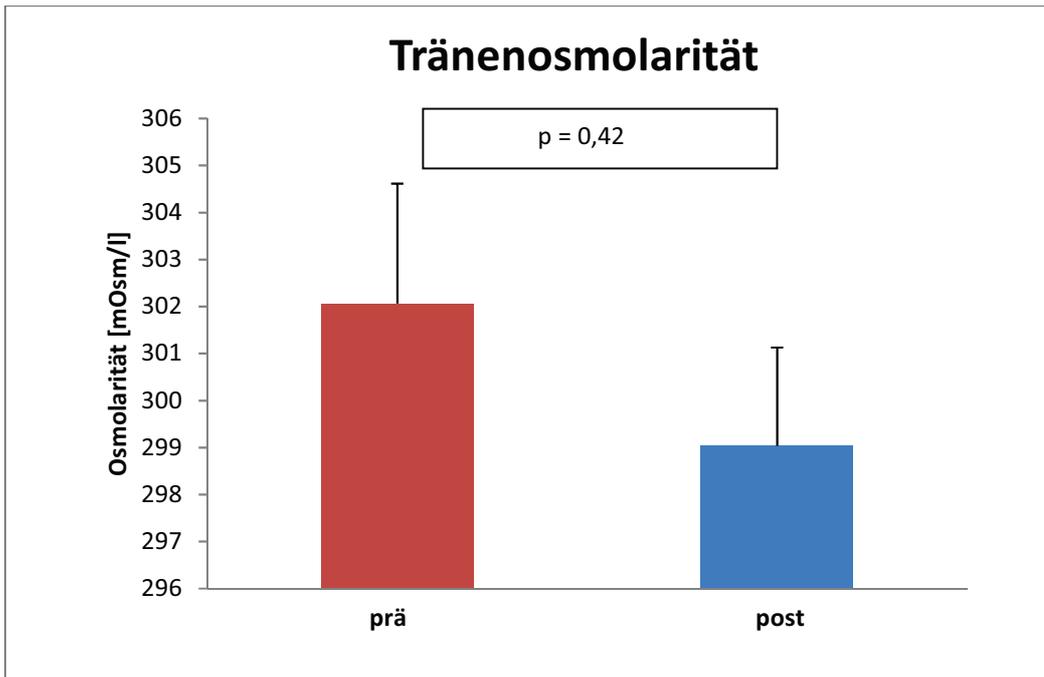


Abb. 28: Tränenosmolarität vor und nach sechs Monaten. Links: in rot Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: in blau Werte sechs Monatenach der Behandlung nach. Y-Achse: Tränenosmolarität in [mOsm/l].

3.2.8 Schirmer-Test

Sechs Monate nach Durchführung der thermodynamischen Behandlung verbesserten sich die Ergebnisse des Schirmer-Tests von $14,0 \pm 10,4$ mm/5min auf $16,5 \pm 11,0$ mm/5min, wobei allerdings nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht wurde ($p = 0,13$), (siehe Abb. Nr. 29).

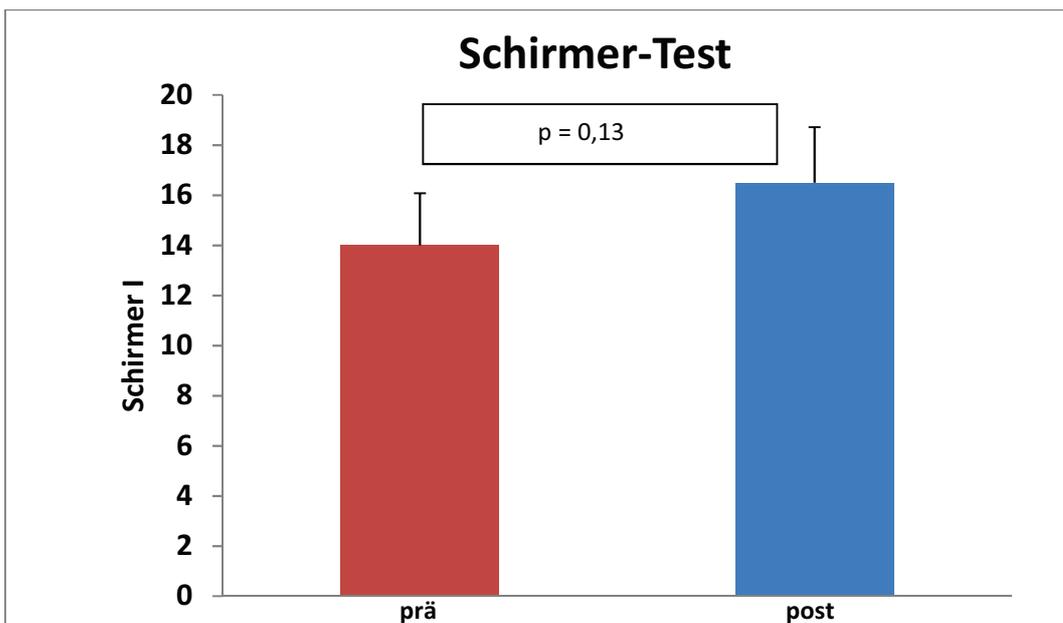


Abb.29: Schirmer-Test vor und sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung. Links: in rot Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: blau Werte sechs Monate nach der Behandlung Y-Achse: Schirmer I [mm/5min].

3.2.9 Tränenmeniskushöhe

Bei der Follow-Up-Untersuchung nach sechs Monaten zeigte sich ein minimal veränderter Tränenmeniskus (siehe Abb. Nr. 30). Vor der Behandlung betrug dieser $0,4 \pm 0,31$ mm, nach sechs Monaten $0,37 \pm 0,23$ mm. Diese Veränderung war nicht signifikant ($p = 0,32$).

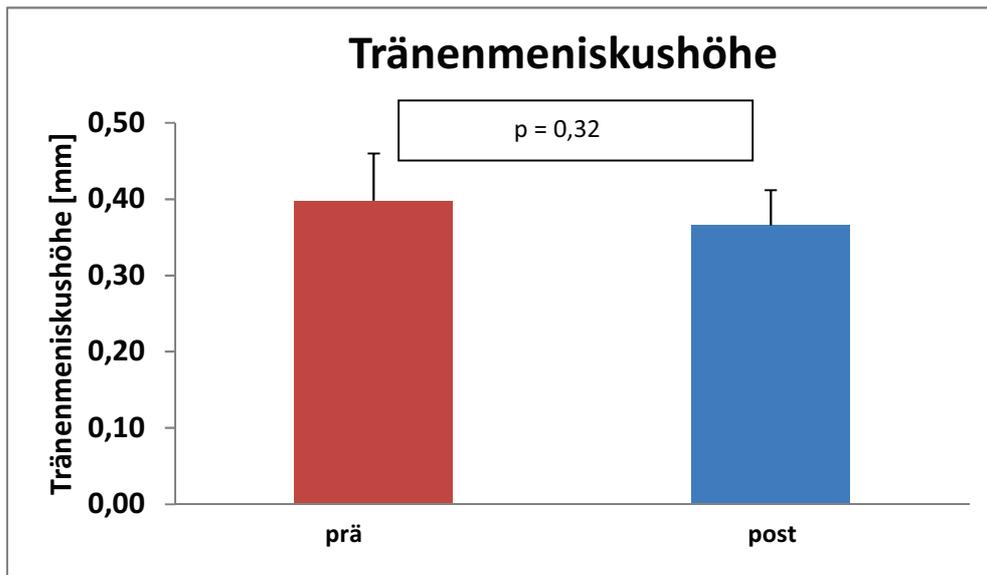


Abb. 30: Tränenmeniskushöhe vor und nach Lipiflow-Behandlung. Links: rot Werte vor der Lipiflow-Behandlung, rechts: blau Werte sechs Monate nach der Behandlung Y-Achse: Tränenmeniskushöhe in [mm].

3.2.10 Fluoreszein-Staining

Die Ergebnisse des Fluoreszein-Staining waren kaum verändert nach sechs Monaten. Sie verschlechterten sich minimal von $2,0 \pm 2,0$ auf $2,4 \pm 2,3$ Punkte auf der Oxford Grading Skala, ($p = 0,36$), (siehe Abb. Nr. 31).

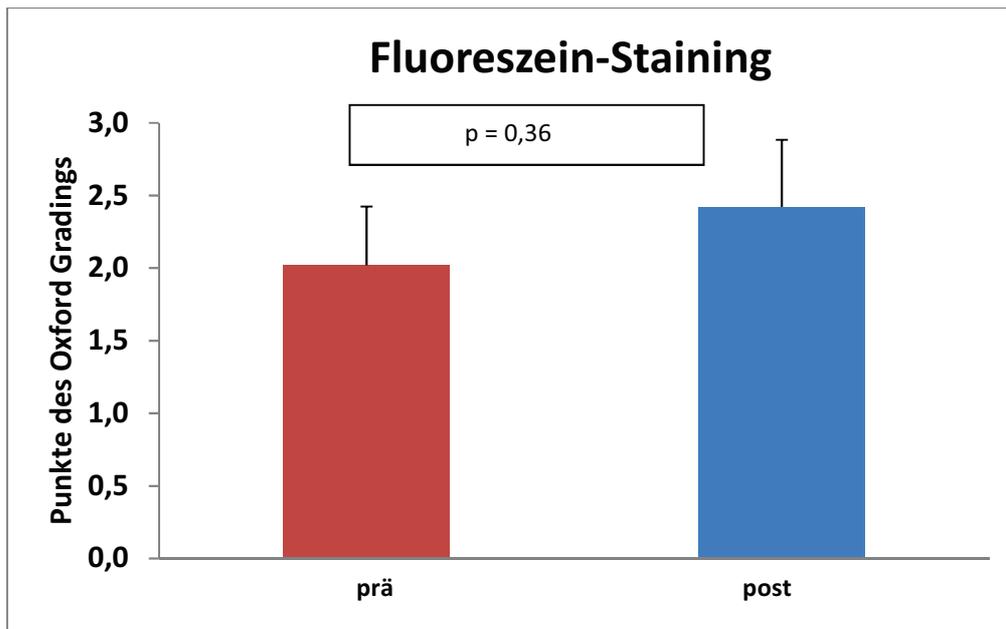


Abb. 31: Fluoreszein-Staining sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung. Links: rot Werte vor der LipiFlow®-Behandlung, rechts: blau Werte nach der Behandlung nach sechs Monaten. Y-Achse: Punkte des Oxford-Gradings.

3.3 Meibographie

3.3.1 Verteilung des Atrophiegrades

Der Atrophiegrad der Meibomdrüsen (Meiboscore) bewertet nach Arita et al. war in dem Studienkollektiv von 26 Probanden (52 Augen) nicht normalverteilt. Am häufigsten zeigte sich ein Meiboscore von Grad 3. Der Meiboscore Grad 4 zeigte sich nur in Einzelfällen (siehe Abb. Nr. 32). Die zwei Untersucher bewerteten die Meibographiebilder unabhängig voneinander mit großer Übereinstimmung ($r = 0,94$, $p < 0,001$).

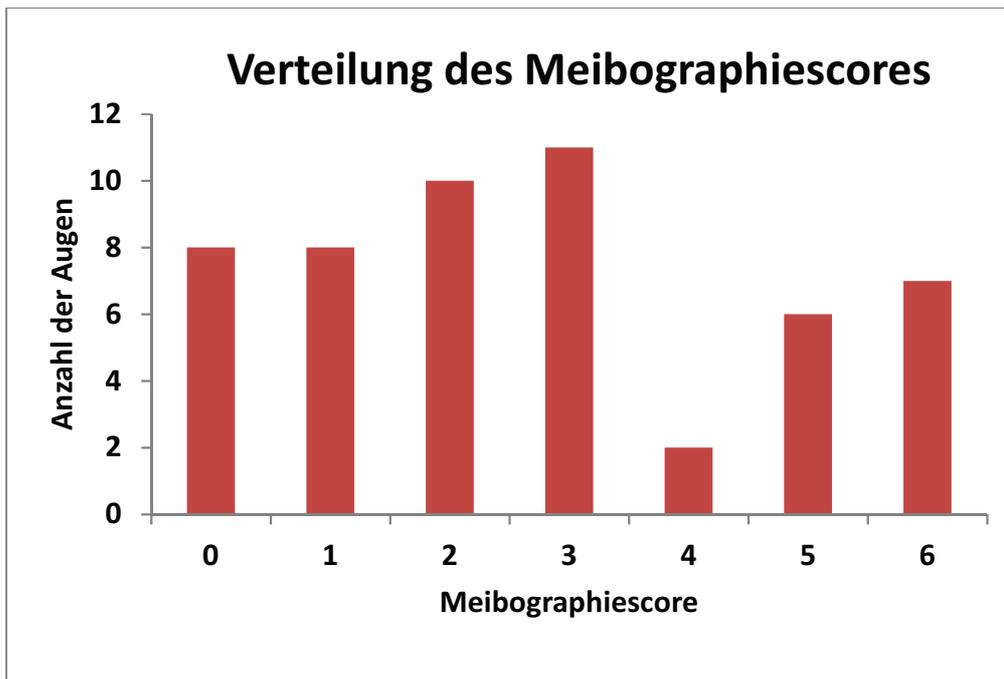


Abb. 32: Verteilung des Meiboscores im Studienkollektiv. Meibographiescore rot von Grad 0 bis 6; Y-Achse: Anzahl der Augen des Studienkollektivs, 0 bis 12 Augen.

3.3.2 Meibomdrüsenatrophie

Auch wenn sich im Vergleich der Punktwerte des Atrophiegrades minimale, nicht signifikante Unterschiede ergaben, zeigte der direkte Vergleich der Meibographiebilder vor und nach Therapie nebeneinander auf einem Bildschirm zweifelsfrei keine Unterschiede hinsichtlich der Meibomdrüsenatrophie.

3.3.2.1 Reduktion des OSDI in Abhängigkeit des Meiboscores

Die subjektiven Beschwerden verbesserten sich sechs Monate nach der thermodynamischen Behandlung bei allen Probanden. Bei den Probanden, bei denen eine schwere Meibomdrüsenatrophie (Meiboscore Grad 6) vorlag, veränderten sich die subjektiven Symptome im Hinblick auf die Reduktion des OSDI weniger als bei Probanden mit einer milderen Form der Meibomdrüsenatrophie (Meiboscore Grad 0-5), ($p < 0,05$), (siehe Abb. Nr. 33).

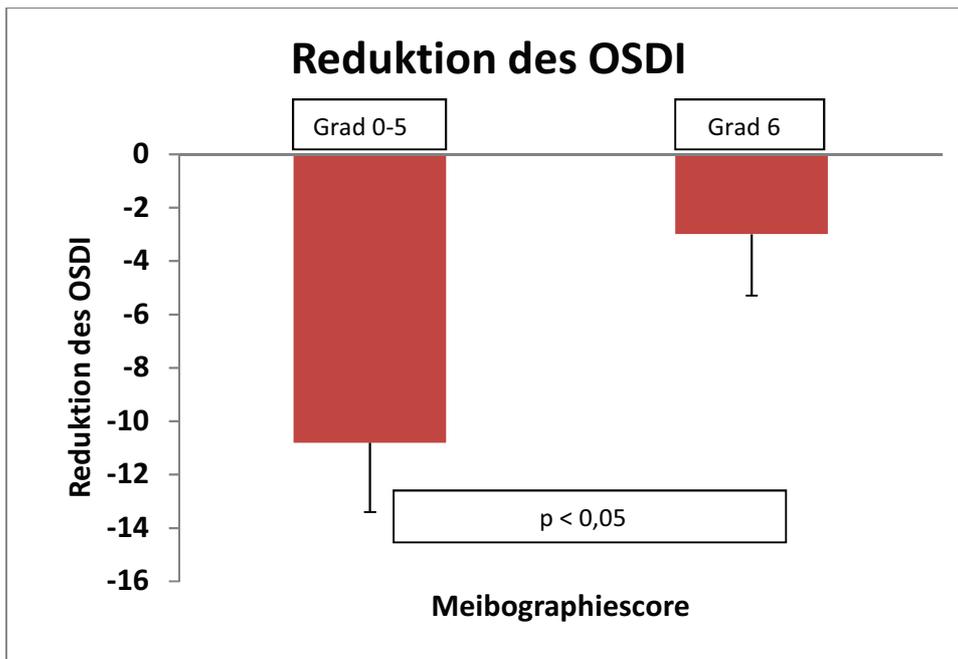


Abb. 33: Reduktion des OSDI nach sechs Monaten im Vergleich. Meibographiescore in rot Grad 0-5 und Grad 6 im Vergleich. Y-Achse: Reduktion des OSDI 0-14 Punkte.

Des Weiteren zeigte sich in Bezug auf die Reduktion des OSDI kein signifikanter Unterschied bei Probanden mit einem Meiboscore von 0-4 Grad im Vergleich zu Probanden mit einem Meiboscore von 5-6 Grad. Bei den Probanden mit einem Meibographiescore von 0-3 Grad zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Probanden mit einem Score von 4-6 Grad.

3.3.2.2 Steigerung der Zahl exprimierbarer Drüsen in Abhängigkeit vom Meiboscore

Die Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen erhöhte sich sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung bei allen Probanden (siehe Abb. Nr. 34). Die Anzahl exprimierbarer Drüsen erhöhte sich jedoch bei Probanden mit einer schweren Meibomdrüsenatrophie (Grad 6) signifikant weniger als bei Probanden mit einem niedrigeren Meibographiescore (Grad 0-5), ($p < 0,05$), (siehe Abb. Nr. 34)

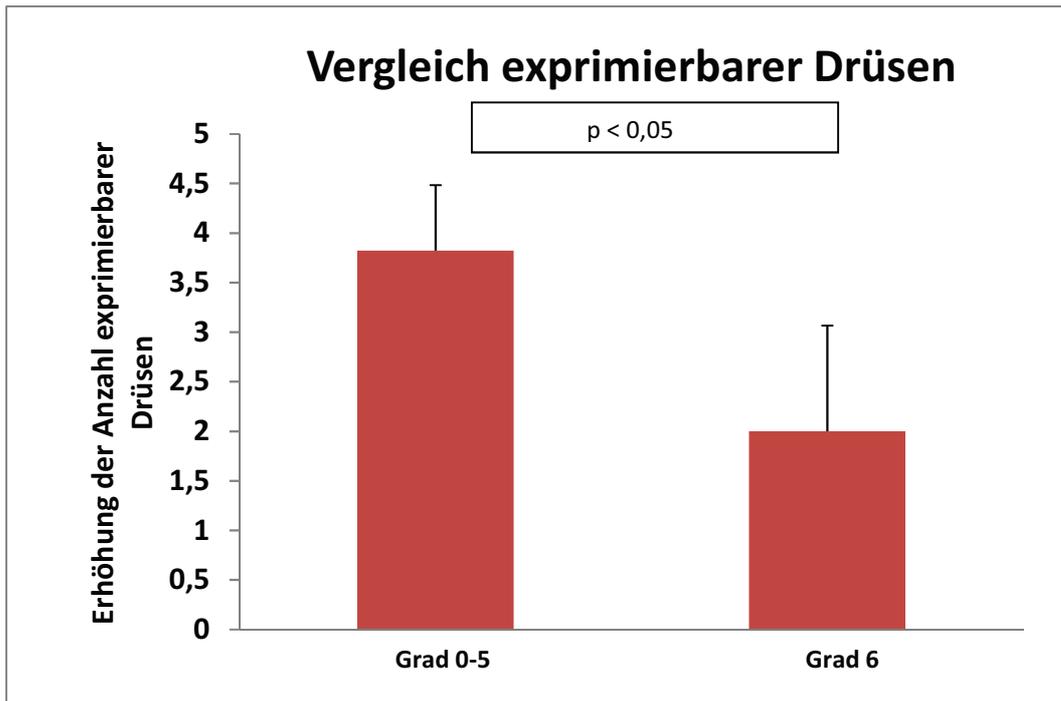


Abb. 34: Vergleich der exprimierbaren Drüsen sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung in Bezug auf den Meibographiescore. Meibographiescore, rot Grad 0-5 und Grad 6 im Vergleich sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung. Y-Achse: Erhöhung der Anzahl exprimierbarer Drüsen sechs Monate nach Therapie (0-5 Drüsen).

Sechs Monate nach der thermodynamischen Behandlung ließen sich bei Probanden mit einem Meibographiescore von 0-4 Grad rein numerisch mehr Drüsen exprimieren, als bei Probanden mit einem Meibographiescore von 5-6 Grad. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Ebenso war die Erhöhung der Anzahl exprimierbarer Drüsen in Bezug auf den Meibographiescore bei 0-3 Grad minimal geringer als bei einem Meibographiescore von Grad 4-6. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant.

3.3.2.3 Steigerung der Lipidschichtdicke in Abhängigkeit vom Meiboscore

Bei der Auswertung der Messungen der Lipidschichtdicke konnte kein signifikanter Unterschied bei einer schweren Meibomdrüsenatrophie (Grad 6) im Vergleich zu Patienten mit einer milderen Form der Meibomdrüsenatrophie (0-5 Grad) festgestellt werden, (siehe Abb. Nr. 35). Bei Probanden mit einem Meiboscore von Grad 6 erhöhte sich die Lipidschichtdicke dennoch um ca. 5,5 nm sechs Monate nach der Behandlung mit dem LipiFlow®-System. Die Probanden mit einem Meiboscore von 0-5 Grad konnten eine Zunahme von ca. 20,4 nm erzielen, (siehe Abb. Nr. 35). Der Unterschied war dabei nur knapp nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

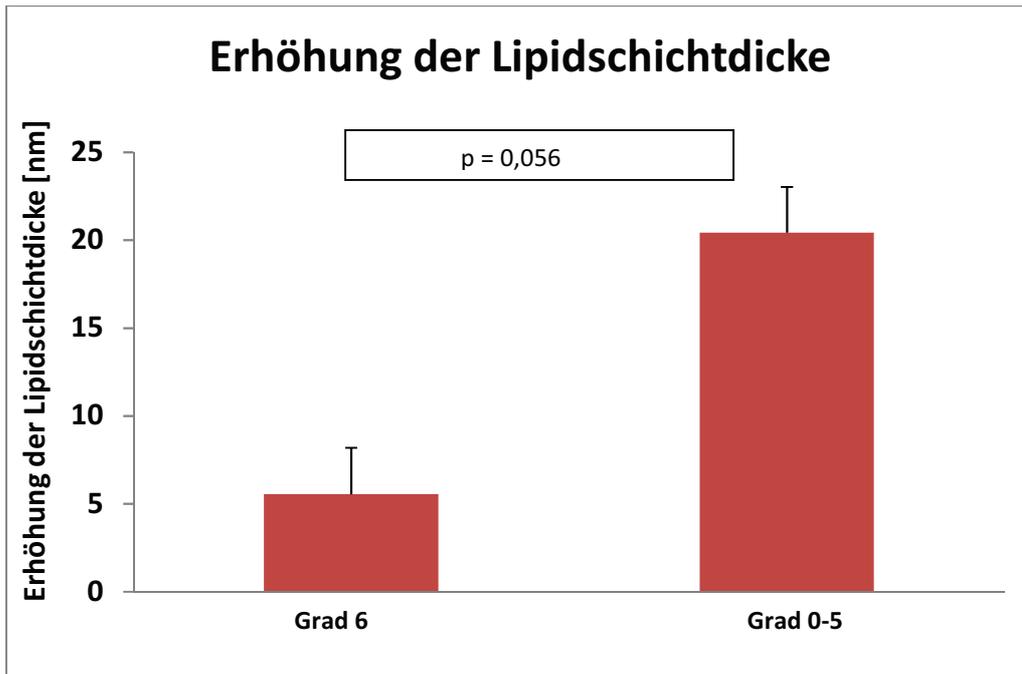


Abb. 35: Erhöhung der Lipidschichtdicke sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung in Bezug auf den Meibographiegrad. Meibographiescore, rot dargestellt Grad 6 und Grad 0-5 im Vergleich sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung. Y-Achse: Erhöhung der Lipidschichtdicke in [nm] von 0-25 [nm] sechs Monate nach Therapie.

4 Diskussion

Im Hinblick auf die eingangs formulierten Hypothesen können folgende Ergebnisse festgehalten werden:

- 1.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung reduziert die subjektiven Symptome des trockenen Auges bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 2.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung erhöht die Anzahl exprimierbarer Drüsen bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 3.) Die Tränenfilmaufrisszeit verlängert sich bei Patienten mit einer MDD durch eine thermodynamische Einmalbehandlung über einen Zeitraum von 6 Monaten nicht.
- 4.) Eine einmalig durchgeführte LipiFlow®-Behandlung erhöht die Lipidschichtdicke bei Patienten mit MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten.
- 5.) Eine thermodynamische Einmalbehandlung reduziert die Tränenfilmosmolarität im Rahmen einer MDD über einen Zeitraum von 6 Monaten nicht.
- 6.) Ein hoher Atrophiegrad der Meibomdrüsen reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs mittels thermodynamischer Einmalbehandlung nach 6 Monaten.
- 7.) 6 Monate nach Therapie zeigt sich keine Regeneration der atrophierten Meibomdrüsen.

Im Folgenden soll zunächst auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden näher eingegangen und diese im Kontext der gängigen Fachliteratur (4.1) diskutiert werden. Anschließend werden die Ergebnisse im Kontext der Literatur näher erörtert (4.2). Zum Schluss soll die Bedeutung einer einmalig durchgeführten thermodynamischen Behandlung bei Patienten mit einer MDD im klinischen Alltag und der Ausblick erörtert werden (4.3).

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde ein prospektives Studiendesign über sechs Monate gewählt. Eine Kontrollgruppe existierte nur in den ersten drei Monaten der Studie, so dass die Ergebnisse nach 6 Monaten wegen Fehlens einer Kontrollgruppe kritisch hinterfragt werden müssen. Die Ergebnisse der ersten drei Monate zeigten eben, dass die LipiFlow®-Behandlung zwar zu einer signifikanten Verbesserung der objektiven Parameter einer Meibomdrüsen-Dysfunktion bezogen auf die Ausgangswerte führt, aber diese Verbesserung nicht signifikant stärker ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe, die mit der üblichen Standardtherapie mittels Lidkantenpflege behandelt wurde (1).

Ein weiterer möglicher Nachteil des gewählten Studiendesigns könnte die fehlende Maskierung der Patienten darstellen. Diese wussten, dass sie eine neue Behandlungsmethode im Rahmen der MDD erhielten, was folglich zu einer möglichen Beeinflussung der subjektiven Ergebnisse geführt haben könnte. Um solch einem möglichen Placebo-Effekt vorzubeugen, sollten in zukünftig durchgeführten Studien modifizierte Aktivatoren des LipiFlow®-Systems benutzt werden, bei denen entweder nur eine Erwärmung oder eine Massage durchgeführt werden, oder eine Behandlung komplett vorgetäuscht wird. Obwohl die Verbesserung subjektiver Symptome den wichtigsten Parameter für Patienten darstellt, konnte in der hier vorliegenden Studie allerdings auch eine Verbesserung der objektiven Parameter beobachtet werden. Dies spricht trotz fehlender Maskierung der Patienten für einen Erfolg der einmalig durchgeführten thermodynamischen Behandlung, da die objektiven Zeichen eines trockenen Auges vermutlich weniger einem Placebo-Effekt unterliegen als die Verbesserung der subjektiven Symptome. Zudem ist hinlänglich bekannt, dass die subjektiven Beschwerden bei Patienten mit trockenem Auge und Meibomdrüsen-Dysfunktion häufig eine große Diskrepanz zu den objektiv erhebbaren Zeichen aufweisen (60).

Zwar ist die hier vorliegende Studie die erste Studie, die den Therapieerfolg des LipiFlow®-Systems über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet, gleichwohl wäre ein noch längerer Beobachtungszeitraum vor allem für die Untersuchung der Regeneration der atrophierten Meibomdrüsen in zukünftigen Studien sinnvoll. Zudem wäre eine noch größere Probandenzahl anzustreben, gerade um die zum Teil nur geringen Änderungen zum Beispiel bei der Tränenfilmaufrisszeit besser einschätzen zu können. Bei beiden Punkten, einem längeren Nachbeobachtungszeitraum und auch einer höheren Probandenzahl, stellt sich allerdings das

Problem, dass gerade bei Patienten mit trockenem Auge die Compliance häufig gering ist, so dass per se mit einer hohen Rate an Ausfällen zu rechnen ist. Dass in diesem Fall eine Einmalbehandlung untersucht wird, erschwert den Sachverhalt zusätzlich. Patienten, die von der Behandlung profitieren, haben vermutlich eine geringere Motivation, zu den Kontrollen gerade über einen langen Zeitraum zu kommen. In dieser Studie haben wir vor allem auf telefonische Erinnerungen gesetzt, um die Probanden zu den Nachkontrollen zu bewegen. So konnten immerhin 26 von 31 Patienten nach 6 Monaten in die Analyse eingehen.

4.1.2 Untersuchungsreihenfolge

Die in dieser Studie angewendete Untersuchungsreihenfolge entspricht der von Schrader et al. vorgeschlagenen Abfolge, um mögliche Einflüsse der Untersuchungen aufeinander möglichst gering zu halten (61). Entsprechend erfolgten die im Methodikteil beschriebenen Untersuchungen immer in der gleichen Reihenfolge.

Zuerst wurden den Patienten die Fragebögen ausgehändigt. Dies geschah im Wesentlichen aus praktischen Gründen, um die Wartezeit der Patienten optimal zu nutzen. Aber durch kurze Wartezeiten sollte auch die Compliance der Patienten gefördert werden.

Als erste Untersuchung wurde nachfolgend die Lipidschichtdicke mittels Interferometrie ermittelt. Insgesamt zeigt sich dieser Parameter besonders anfällig für Störgrößen. Insoweit ist zunächst die Manipulation an den Lidern zu nennen, wie diese z.B. durch vorherige Expression der Meibomdrüsen bei der Spaltlampendiagnostik oder das Ektropionieren bei der Meibographie hätte erfolgen können (9,62,63). So zeigten Craig et al., dass eine Expression der Meibomdrüsen zu einer erhöhten Lipidschichtdickenmessung führt (62). Hierbei wurde die Lipidschichtdicke mittels Tearscope semiquantitativ bestimmt. Finis et al. konnten mittels quantitativer Messung der Lipidschichtdicke ebenfalls zeigen, dass eine Expression der Meibomdrüsen die Lipidschichtdicke erhöht (63). Insgesamt erscheint also die Durchführung der Lipidschichtdickenmessung als erste Untersuchung sinnvoll, da diese Untersuchung leicht durch andere Untersuchungen beeinflusst werden kann.

Im Anschluss erfolgte die Messung der Tränenfilmosmolarität. Hierbei ist zunächst auffällig, dass die von uns gemessenen Osmolaritätswerte insgesamt im Studienvergleich eher niedrig waren. So fanden wir vor Therapie Osmolaritätswerte von 302 ± 10 mOsm/L. Tomlinson et al. hingegen definieren erst Werte von über 316 mOsm/L als pathologisch. Die in dieser Studie gemessenen Werte könnten dabei durch die vorherige Messung der Lipid-

schichtdicke beeinflusst worden sein. Schließlich fixiert der Patient bei dieser Messung einen hellen Lichtpunkt für ca. 20 Sekunden. Dies könnte zu einem reflektorischen Tränenreiz geführt haben, wodurch die anschließende Osmolaritätsmessung einen verminderten Wert ergeben hätte (1,64). Allerdings konnten Messmer et al. die vorgeschlagenen Grenzwerte ebenfalls nicht reproduzieren (64). Sie fanden, dass Patienten mit einer trockenen Augenerkrankung (308.9 ± 14.0 mOsm/l) ähnliche Ergebnisse aufwiesen, wie die Kontrollgruppe (307.1 ± 11.3 mOsm/l) (64). Es könnte also auch sein, dass die ursprünglich vorgeschlagenen Grenzwerte zu hoch angesetzt wurden. Insgesamt müssen jedoch die von uns gemessenen Werte kritisch betrachtet werden und sollten aufgrund eines wie beschrieben möglichen systematischen Fehlers nicht für weitere Rückschlüsse verwendet werden.

Im Anschluss erfolgten die Messung der Tränenfilmaufriszeit, des konjunktivalen Rötungsgrades der Tränenmeniskushöhe sowie die Meibographie am Keratographen. Die erwähnte Reflexsekretion, die im Übrigen durch die Messung der Osmolarität noch hätte verstärkt werden können, könnte auch hier die Werte vor allem der Tränenmeniskushöhe beeinflusst haben. Insgesamt lagen die von uns beobachteten Werte mit $0,4 \pm 0,31$ mm vor der Behandlung und $0,37 \pm 0,23$ mm nach sechs Monaten allerdings im Normbereich. Dieser wurde von Tomlinson et al. mit $>0,25$ mm bei Gesunden angegeben (40). Doughty et al. zeigen allerdings, dass Werte von $>0,25$ mm mit einer reflektorischen Tränensekretion durch Blinzeln einhergehen (65). Die vorhergehende Messung der Lipidschichtdicke und der Osmolarität könnte auch die Messung der Tränenfilmaufriszeit beeinflusst haben. Die von uns gemessenen Werte lagen mit $9,52 \pm 8,7$ Sek. vor der Behandlung und $9,97 \pm 6,7$ Sek nach der Behandlung ebenfalls fast im Normbereich. Dieser wurde von Tomlinson et al. mit ≥ 10 Sekunden, von Abelson et al. allerdings mit ≥ 5 Sek. beschrieben (40). Patienten, die unter der trockenen Augenerkrankung leiden, hatten laut Abelson et al. eine Tränenauffriszeit von durchschnittlich 2,2 Sek. (40,66). 1973 beschrieben Lemp und Hamill et al. , dass bei Werten ≤ 10 Sekunden die Diagnose eines trockenen Auges gestellt werden kann (2,67). Insgesamt kann eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die vorangegangenen Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich sind die tendenziell höheren Ausgangswerte in unserem Kollektiv aber auf die unterschiedliche Methode (nicht-invasive im Vergleich zur klassischen Fluoreszein-BUT, siehe unten) zurückzuführen.

Bei der konjunktivalen Rötung und der Meibographie hingegen ist keine Beeinflussung durch die vorhergehenden Messungen zu erwarten. Hierbei handelt es sich um statische Pa-

parameter, bei denen nicht davon ausgegangen werden muss, dass sie sich durch äußere Umstände kurzfristig, d.h. innerhalb der für die Messung relevanten ca. 30 Minuten, beeinflussen lassen.

Nach der Messung der genannten Parameter am Keratographen erfolgte die weitere Untersuchung an der Spaltlampe. Hier wurde zunächst die Zahl der exprimierbaren Drüsen bestimmt. Wie bereits erwähnt, zeigten Craig et al., dass sich die Lipidschichtdicke nach der Expression der Drüsen erhöht (62). Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, die Diagnostik an der Spaltlampe nach der Messung mit dem LipiView®-Interferometer durchzuführen. Die Beurteilung der exprimierbaren Drüsen hingegen, stellt einen nach derzeitigem Kenntnisstand einen nicht durch die Interferometrie oder Osmolaritätsmessung beeinflussbaren Parameter dar (63,68).

Im Anschluss wurden die lidkantenparallelen Falten (LIPKOF) sowie das Ocular surface Staining anhand des Oxford Grading Systems ermittelt. Der hierfür applizierte Fluoreszeintropfen (1,5mg Fluoreszein/ml) färbte die Oberfläche der Horn- und Bindehaut an. Die vorherigen Untersuchungen, wie beispielsweise die Messung der Tränenfilmaufrisszeit, könnten hierbei zu einer verstärkten Anfärbbarkeit durch vermehrtes Austrocknen der Augenoberfläche geführt haben. Die Werte des Ocular surface Staining lagen aber insgesamt im unteren Normbereich, so dass ein wesentlicher Einfluss hier ausgeschlossen werden kann.

Die Ergebnisse des abschließend durchgeführten Schirmer-Tests lagen in der vorliegenden Studie sowohl vor der Behandlung mit $14,0 \pm 10,4$ mm/5min als auch sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung mit $16,5 \pm 11,0$ mm/5min im Normbereich. So beschreiben Tomlinson et al. eine Tränensekretion von ≤ 5 mm/5min als pathologisch (40). Da der Schirmer-Test in der vorliegenden Studie nach der Gabe von Fluoreszein bei der LIPKOF- und Staining-Messung durchgeführt wurde, sollte kritisch hinterfragt werden, ob dies zu einer vermehrten Tränensekretion, und somit zu einem höheren Wert des Schirmer-Tests geführt haben könnte. Diese Reihenfolge betraf jedoch alle Probanden in gleicher Weise und wurde sowohl vor, als auch nach der LipiFlow®-Behandlung eingehalten.

4.1.3 Methodenkritik einzelner Untersuchungen

4.1.3.1 Lipidschichtdickenmessung

Die Messung der Lipidschichtdicke erfolgte in der vorliegenden Studie nicht invasiv mittels Interferometrie. Die verwendete Methode ermöglicht erstmals eine genaue Quantifizierung

der Lipidschichtdicke. Früher konnte die Lipidschichtdicke nur indirekt anhand der Tränenfilmaufrisszeit ermittelt werden (40,47). In der Folge gelang es mittels Interferometrie an der Spaltlampe anhand verschiedener Lichtreflexe die Lipidschichtdicke zu schätzen (69,70). Hier wurde der Lichtstrahl in hoher Vergrößerung und in einem Winkel von 45-60° bei dünner Lipidschichtdicke andersfarbig reflektiert als bei einer dickeren Lipidschicht (69). Dies ist laut King Smith et. al auf die unterschiedliche Reflektion der verschiedenen Schichten des Tränenfilms zurückzuführen (69,70). So ergibt die Reflektion der wässrigen Muzinschicht ein anderes Farbmuster als das der Lipidschicht (69,70). Diese Beurteilung und Schätzung der Lipidschichtdicke wurde dann von der semiquantitativen Bestimmung mittels TearScope abgelöst. Jean-Pierre Guillon erfand das Keeler TearScope Plus, mit dem der Tränenfilm und besonders die Lipidschichtdicke nicht-invasiv semiquantitativ ermittelt werden konnte (71–73). Dabei wurde der Reflex des Tränenfilms ähnlich der LipiView®-Messung zurückgespiegelt, allerdings nicht automatisch einem Interferenzmuster zugeordnet, sondern die Zuordnung der je nach Lipidschichtdicke unterschiedlichen Farbeinheiten wurde vom Untersucher festgelegt. Korb und Blackie modifizierten die Interferometrie in den letzten Jahren zu einem untersucherunabhängigen nicht-invasiven Messverfahren (39,47). Hierbei wird ein bestimmter Ausschnitt des präcornealen Tränenfilms, welcher vom Tränenmensikus ausgehend ca. 2,5mm hoch und 5mm weit ist, mit dem LipiView®-Interferometer analysiert. Durch diesen gewählten Ausschnitt soll eine Blendung während der Messung verhindert werden, welche sonst zu einer vermehrten reflexartigen Tränensekretion und somit Verfälschung der Lipidschichtdicke führen könnte (47). Bei der Messung wird die Art des Lichtreflexes einer von zwei möglichen Kategorien zugeteilt. Kommt es zu keiner bestimmten farbigen Lichtreflektion, so wird die Lipidschichtdicke einem niedrigeren Wert (relativ dünne Lipidschicht) zugeteilt. Wird ein eher farbiges Muster reflektiert, so wird die Lipidschichtdicke mit höher (relativ dicke Lipidschicht) angegeben.

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich die Einteilung in die erwähnten Kategorien als sinnvoll. Wie eingangs erwähnt wurde hierdurch unter anderem ein Einschlusskriterium zur Teilnahme der hier beschriebenen Studie (Lipidschichtdicke ≤ 61 nm) vorgegeben. Weiterhin stellt die Interferometrie ein gut geeignetes Instrument zur Diagnostik der Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD) dar (47). In der Studie von Korb und Blackie korreliert die Lipidschichtdicke am meisten mit den subjektiven Symptomen der MDD. Es zeigt sich auch eine Korrelation zwischen Interferometrie und objektiven Parametern wie Tränenaufrisszeit, Staining und Schirmer Test. Weitere Studien wie die von Isreb et al. konnten ebenso zeigen,

dass die Lipidschichtdicke mit objektiven Parametern des trockenen Auges wie der Tränenfilmaufrisszeit und dem Schirmer Test korreliert (28,74). Auch Finis et al. zeigten, dass die Lipidschichtdicke mit der Anzahl exprimierbarer Meibomdrüsen korreliert (63). So kommt es bei einer vermehrten Expression der Meibomdrüsen auch zu einer Zunahme der Lipidschichtdicke (63). Finis et al. konnten ebenso die Bedeutung der Lipidschichtdickenmessung in Bezug auf die Diagnostik der MDD zeigen (9,63). So unterliegt die Messung der Lipidschichtdicke mittels Interferometrie weniger tageszeitlichen Schwankungen als die der Tränenfilmaufrisszeit (9,63).

Da sich die Zusammensetzung des Tränenfilms und besonders die Lipidschichtdicke wie bereits erwähnt anfällig für bestimmte Störgrößen zeigen, ist die Reihenfolge der Untersuchung von großer Bedeutung. Jegliche Manipulation der Lider wie beispielsweise durch Ektropionieren bei der Meibographie oder Reiben der Augen kann die Dicke der Lipidschicht beeinflussen. Finis et al. sowie Craig et al. zeigten bereits, dass eine vermehrte Expression der Meibomdrüsen zu einer höheren Lipidschichtdicke führt (9,26,62,63). Eine weitere Störgröße für die Messung der Lipidschichtdicke stellt die Anwendung von Augentropfen dar. Die Patienten, die in der hier vorliegenden Studie teilnahmen, wurden darauf angewiesen die Anwendung von Augentropfen während der Studie zu unterlassen. Diese hätten besonders bei lipidhaltigen Augentropfen die Osmolarität und die Zusammensetzung des Tränenfilms verfälschen können. Weiterhin ist die Zusammensetzung des Tränenfilms tageszeitlichen Schwankungen unterworfen, sodass in der hier vorliegenden Studie versucht wurde, die Patienten immer zu gleichen Uhrzeiten für die Untersuchungen einzubestellen.

4.1.3.2 Osmolaritätsmessung

Die Osmolaritätsmessung erfolgte in dieser Studie mit Hilfe des TearLab® Osmolaritätssystems (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA). Diese untersucherunabhängige Methode stellt das beste Testverfahren für die isolierte Diagnose eines trockenen Auges mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität dar (40,75). Der Test erreicht eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 92% bei einem Grenzwert von 316 mOsm/L (76,77). Hervorzuheben ist hier, dass in weiteren Studien wie in der von Szalai sowohl von „Gesunden“ als auch von Siccipatienten der vom Hersteller empfohlene Grenzwert von 316mOsm/L trotz regelrechter Kalibrierung des Gerätes nicht erreicht wurde (78).

Die Messung in der hier vorliegenden Studie erfolgte analog der vom Hersteller angegebenen Standards. Dabei wurde die Testkarte des TearLab® Osmolaritätssystem im äußeren Drittel

des Unterlids, auf Höhe des Tränenmeniskus, auf die Augenoberfläche aufgesetzt. Diese Untersuchung erfolgte ohne örtliche Betäubung.

Ein Lesegerät ermittelte nach Einfügen des Messgerätes dann die Tränenosmolarität. Der beschriebene Vorgang wurde für beide Augen durchgeführt.

Bei Patienten mit einer Blepharitis kann es im Rahmen einer trockenen Augenerkrankung zu unterschiedlichen Ergebnissen bei wiederholten Messungen kommen (79). So fand Bunya et al. heraus, dass wiederholte Messungen bei Patienten mit trockenen Augen Variationen von 14,6 mOsm/L ergeben können (79).

Wie bereits im Kapitel 4.1.2 (Untersuchungsreihenfolge) geschildert fielen in dieser Arbeit eher niedrige Osmolaritätswerte auf. In der Literatur zeigen sich variierende Angaben zu den Grenzwerten der Osmolaritätsmessung bei Siccapatienten (zwischen 295 und 320 mOsm/L (78,80–83). Insgesamt sollten daher die erzielten Ergebnisse hinsichtlich der Osmolarität zurückhaltend interpretiert werden (40,63,64,82,84).

4.1.3.3 Tränenfilmaufrisszeit

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Messung der Tränenfilmaufrisszeit erfolgte nicht-invasiv am Keratograph 5M (Oculus, Wetzlar, Deutschland). Diese Art der Messung ähnelt der alltäglichen Situation der Patienten eher als die klassische Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit, die invasiv mit Fluoreszein an der Spaltlampe durchgeführt wird (9). Bei der invasiven Messung der Tränenfilmaufrisszeit (TBUT; engl.; *tear breakup time*) wird Fluoreszein entweder mit einer Mikropipette in den unteren Konjunktivalsack appliziert oder die obere temporale bulbäre Bindehaut mittels eines DET (engl.; *Dry Eye Test*) Streifen angefärbt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es aufgrund der Fluorezeingabe zu einem reflektorischen Tränenreiz kommen kann (40). Laut Tomlinson et al. variiert die gemessene Tränenfilmaufrisszeit trotz standardisierter Konzentration in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Form der Applikation sowie von einem möglichen reflektorischen Tränenreiz (40). Die Normwerte werden bei Fluoreszeinkonzentrationen zwischen 1 und 5 μ L für Gesunde mit >10sec – 34 sec. und für Sicca-Patienten mit \leq 10sec. angegeben (40). Bei geringerer Fluoreszinapplikation liegen diese bei >5sec. bei Gesunden und bei \leq 5sec. bei Patienten mit einer trockenen Augenerkrankung (40). Dieses invasive Verfahren wurde aufgrund einer hohen Variabilität in der Literatur kritisiert (40). Vergleicht man die Messung der invasiven mit der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit, so stellt die NBUT ein Verfahren mit einer höheren Reproduzierbarkeit dar (40). Die Messung mittels Keratographen stellt wei-

terhin eine untersucherunabhängige Methode dar. So ist bei der BUT der Punkt des Tränenfilmaufrisses subjektiv zu beurteilen und setzt im Gegensatz zu der Messung mittels Keratographen einen geübten und unabhängigen Untersucher voraus.

Die Sensitivität liegt bei der TBUT bei 72% , die Spezifität bei 62 % (40). Im Gegensatz dazu wird laut Tomlinson et al. die Sensitivität der nichtinvasiven Tränenfilmaufrisszeit (NTBUT), die in der hier vorliegenden Studie angewandt wurde, mit 82% und einer Spezifität von 86% angegeben (40). Spezielle Normwerte für die MDD werden weder bei der BUT noch bei der NBUT in der Literatur angegeben (40). In der Literatur wird diskutiert, ob der Durchschnittswert mehrerer Messungen oder der erste Punkt des Tränenfilmaufrisses gewertet werden sollte. In der hier vorliegenden Studie wurde der erste Punkt der Tränenaufrisszeit gewertet, da dies am ehesten der Messung der Tränenfilmaufrisszeit mit Fluoreszein ähnelt. In anderen Studien wie der von Steven et al. wurde der Durchschnittswert der Tränenaufrisszeit bewertet (85). Hier sollte man kritisch hinterfragen, ob die hier gewählte Vorgehensweise dem standardisierten Verfahren, der invasiven BUT, ähnelt und so die erzielten Messwerte vergleichbar sind.

4.1.3.4 Tränenmeniskushöhe

Die Tränenmeniskushöhe wurde mit dem Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) ermittelt. Einerseits war die Messung untersucherabhängig, da der Tränenmeniskus in der Mitte des Unterlids unter dem Zentrum der Pupille durch zwei Messpunkte vom Untersucher festgelegt wurde. Andererseits erfolgte die Ergebnisermittlung mit Hilfe des Topographen, der die Höhe der zwei festgelegten Messpunkte automatisch errechnete. Im Vergleich zu der Bestimmung der Tränenmeniskushöhe an der Spaltlampe erscheint dieses Verfahren zuverlässiger. Der Tränenmeniskus kann an der Spaltlampe nicht immer sichtbar gemacht werden (86). Um dieses Problem zu beheben muss man häufig Fluoreszein applizieren, was das Ergebnis durch einen erhöhten Flüssigkeitsspiegel im Auge verfälschen kann (86). Die nichtinvasive Messung am Keratographen, wie sie auch in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, erscheint aus diesem Grund genauer. Die von uns gemessenen Werte lagen im Vergleich mit anderen Studien im zu erwartenden Bereich. Ein möglicher Einfluss der vorangegangenen Messungen wurde in Kapitel 4.1.2 diskutiert (40,65).

4.1.3.5 Bulbärer Rötungsgrad

Der R-Score oder bulbärer Rötungsgrad wurde in dieser Studie mittels Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) ermittelt. Dabei wurde der Grad der Rötung (Grad 0-4) vollautomatisch detektiert. Dieses Verfahren ist anders als herkömmliche Verfahren, bei

denen die Gradzuteilung durch den Untersucher geschieht, vollkommen untersucherunabhängig und objektiv (87). Das System vergleicht die Patientenfotos automatisch mit standardisierten Fotos für jeden Grad der Rötung und ordnet sie automatisch einem Grad entsprechend zu. So konnten auch in der hier vorliegenden Studie untersucherabhängige Gradeinteilungen, die unter Umständen unterschiedlich bewertet werden, vermieden werden. Bislang ist dieses Verfahren allerdings nicht in der klinischen Routine etabliert. Es existieren neue klinische Studien, die die Beurteilung des bulbären Rötungsgrades mittels Keratographen mit 6 unterschiedlichen Untersuchern vergleichen (88). Die Ergebnisse zeigen, dass der R-Score ein valides Verfahren zur Ermittlung des bulbären Rötungsgrades zu sein scheint (88). Der Nutzen dieses Verfahrens in der Diagnostik des trockenen Auges ist bislang nicht belegt.

4.1.3.6 Meibographie

Die Morphologie der Meibomdrüsen wurde mit dem sogenannten Meibo-Scan am Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Der partielle oder vollständige Verlust der Meibomdrüsen wurde in dieser Studie anhand der Kriterien von Arita et al, auf dem von dem Meibo-Scan aufgenommenen schwarz-weiß Foto beurteilt und durch zwei unabhängige Untersucher einer Punktzahl zugeordnet (55). Hierbei fand sich eine hohe Übereinstimmung von $r = 0,94$ ($p < 0,001$) zwischen den Untersuchern. Diese Methode scheint mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 90% in der Unterscheidung eines Gesunden mit einem Patienten mit einer obstruktiven Meibomdrüsen-Dysfunktion laut Tomlinson et al. zuverlässig (40). In der Literatur werden weitere Meibographiemethoden diskutiert. Bereits 1982 wurde von Jester et al. eine Meibographie an Hasen getestet (89). Die Meiboskopie am Menschen stellt eine der ersten möglichen Untersuchungsformen der Meibomdrüsenatrophie dar. Hierbei werden die Meibomdrüsen sowohl an der palpebralen, sowie der konjunktivalen Seite des Lids mittels Durchleuchtung an der Spaltlampe begutachtet (68). Dieses Verfahren scheint im Vergleich zur Meibographie jedoch aufgrund fehlender Fotodokumentation bei der entsprechenden Gradeinteilung weniger objektiv (40). Laut Tomlinson et al. ist die Meiboskopie an der Spaltlampe weiterhin sehr zeitintensiv, besonders bei Patienten mit einer dicken Tarsalplatte (40). 1994 entwickelte Mathers et al. dann ein Video-Meibographie-System, indem das Bild eines durchleuchteten Unterlids auf einen Bildschirm übertragen wurde (90,91).

Die in der hier vorliegenden Studie durchgeführte Meibographie wurde wie bereits erwähnt im schwarz-weiß Modus durchgeführt. Hierbei wurde der partielle oder vollständige Verlust

des Ober- und Unterlids dargestellt. In der Literatur finden sich mehrere Gradeinteilungen, die jeweils nur Unter- oder Oberlid bewerteten (40,90). So wurde laut Nichols et al. die Meibographie lediglich des Unterlids durch einen Infrarot-Modus durchgeführt (40,92). Finis et al. konnten zeigen, dass die Atrophie der Meibomdrüsen nicht konstant auf der tarsalen Lidfläche verteilt ist, jedoch eine hohe Korrelation zwischen Ober- und Unterlid in Bezug auf den Meiboscore besteht (68). Es erscheint also ausreichend zu sein, im klinischen Alltag die Atrophie des Unterlids zu bewerten, wobei hier trotz hoher Korrelation zwischen rechtem und linkem Auge immer beide Augen miteinander verglichen werden sollten. In unklaren Fällen der Meibomdrüsen-Dysfunktion sollte, wie auch durchgehend in dieser Studie, immer auch das Oberlid zur vollständigen Bewertung herangezogen werden (68).

In der Studie von Nichols et al. wurden die Dicke, die Lage, die Form und der Verlust der Meibomdrüsen analysiert und je nach Verlust einem bestimmten Grad eingeteilt (92). Die Gradeinteilung nach Nichols et al. reicht von Grad 1 (keine Drüsenausfälle) bis Grad 4 (>75% Verlust der Meibomdrüsen). In der vorliegenden Arbeit wurde aber die Klassifikation von Arita et al. angewendet, die sowohl das Ober- als auch das Unterlid erfasst (55). Seit Kurzem finden sich in der Literatur auch Studien über eine automatisierte software-basierte Analyse und Bewertung der Meibomdrüsenatrophie (93–95). Ein Vorteil dieser automatisierten Verfahren scheint die hohe Objektivität bei der Analyse der Atrophie zu sein. Jedoch scheint es bei dieser Methode erschwert, die komplette Oberfläche des Tarsus darzustellen. Wie sich in der hier vorliegenden Studie zeigte, konnten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der exprimierbaren Drüsen für die jeweiligen Drittel des Unterlids sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung verzeichnet werden. Hierbei wird deutlich, dass die komplette Darstellung des Tarsus bei der Meibographie wichtig ist. Auch wenn sich in der hier vorliegenden Studie keine signifikante Veränderung der Meibomdrüsenatrophie vor und sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung zeigte, so wird in der Studie von Finis et al. deutlich, dass die Meibomdrüsenatrophie keinesfalls gleichmäßig über den unteren Tarsus verteilt ist, sondern zwischen den jeweiligen Dritteln variiert (68). Neben der Bestimmung des Einflusses eines hohen Atrophiegrades auf den Therapieerfolg nach der LipiFlow®-Behandlung, wofür eine exakte Bestimmung der Ausgangswerte wichtig ist, sollte in der vorliegenden Studie auch der Verlauf der Drüsenatrophie nach Therapie untersucht werden. Dabei war es von vorneherein unwahrscheinlich, dass sich eine signifikante Änderung in der Klassifikation nach Arita zeigte. Hierzu hätte sich mindestens ein Drittel der Fläche eines Lides regenerieren müssen. Die Klassifikation nach Arita et al. ist also zu grob, um die wahrscheinlich eher geringen Änderungen zu erfassen. Deswegen erfolgte die Beurteilung der

Änderung der Drüsenatrophie zusätzlich mit Hilfe der Betrachtung der Bilder vor und nach Therapie nebeneinander auf einem Bildschirm. Mit dieser Methode wären auch geringe Änderungen erfasst worden.

4.1.3.7 Exprimierbarkeit der Drüsen

Die Messung der Exprimierbarkeit der Drüsen wurde in der hier beschriebenen Studie standardisiert mit Hilfe des Meibomian Gland Evaluator® der Firma TearScience, Inc. Morrisville NC, Model MGE-1000, P/N 010112 Revision F, 01/05/2011 durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl offener Meibomdrüsen sowie die Qualität des Meibomsekrets am Unterlid gemessen. Insgesamt nahm die Anzahl der exprimierbaren Drüsen von $2,9 \pm 1,6$ auf $6,4 \pm 4,6$ sechs Monate nach der Einmalbehandlung zu. Die Normwerte liegen laut Tomlinson et al. bei $10,6 \pm 2,6$ Drüsen bei Gesunden (40). Sind weniger als 6 Drüsen exprimierbar, so spricht dies laut Tomlinson et al. am ehesten für das Vorliegen einer Sicca-Symptomatik (40).

Es bestehen auch Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Drüsen. So scheinen bei Gesunden die nasalen Drüsen mehr Sekret zu exprimieren als die medialen oder lateralen Meibomdrüsen der unteren Lidkante (40). In der hier vorliegenden Studie gab es in Bezug auf die Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen der jeweiligen Drittel des Unterlides jedoch keine signifikanten Unterschiede. In bisherigen Studien wurden die Drüsen meist mit dem Zeigefinger oder Wattestäbchen exprimiert (39,40,96,97). Dabei erscheint es allerdings schwierig, eine einheitliche Kraft beim Exprimieren aufzubringen. Ebenso die Zeitspanne, in der die Drüsen exprimiert werden, ist nicht standardisiert festgehalten. Anders war es in der hier vorliegenden Studie. Durch die Benutzung des Meibomian Gland Evaluator® war es möglich, eine standardisierte, festgelegte Kraft von $0,8\text{g/mm}^2$ - $1,2\text{g/mm}^2$ auszuüben. Gerade die unterschiedlich stark ausgeübte Kraft mit dem Finger oder Wattestäbchen führt nach Korb und Henriquez zu Unterschieden hinsichtlich des exprimierbaren Meibomsekrets (39,98). So kommt es bei stärkerer Kraftaufwendung eher zum Exprimieren eingedickten Sekrets, und bei leichterem Ausdrücken eher zu öligem Sekretaustritt (39,98). In der hier durchgeführten Studie konnte man die Qualität des Drüsensekrets unabhängig von der Kraftaufwendung beim Exprimieren deuten, da diese standardisiert erfolgte. Ebenso war eine Zeitspanne von 10-15 Sekunden vorgegeben, in der die Sekretion der Meibomdrüsen für jedes Drittel des Unterlids beobachtet wurde. Allerdings erfolgte die Beobachtung untersucherabhängig an der Spaltlampe. Um eine objektivere Auswertung der Anzahl der Drüsen sowie der Qualität des Meiboms zu erlangen, wusste der jeweilige Untersucher bei der Kontrolluntersuchung nicht, wie das Ergebnis bei dem jeweiligen Patienten vorher ausgewertet

wurde. Allerdings war bei dieser Studie dem Untersucher natürlich bewusst, dass eine Behandlung, die auf eine Verbesserung der Exprimierbarkeit der Drüsen abzielt, eingesetzt wurde. Durch eine Maskierung des Untersuchers wäre sicherlich eine Verbesserung des Studiendesigns möglich. Ebenfalls könnte man in zukünftigen Studien die Exprimierbarkeit der Drüsen per Foto festhalten und so von mehreren Untersuchern auswerten lassen, um das Ergebnis zu optimieren.

4.1.3.8 Fluoreszein-Staining und LIPKOF

Die Anfärbarkeit der Horn- und Bindehaut wurde in der hier vorliegenden Studie nach Applikation von 1,5mg Fluoreszein/ml bestimmt. Oberflächenstörungen können auch mit Bengalrosa oder Lissamingrün sichtbar gemacht werden, allerdings wird hierfür meist zunächst eine Lokalanästhesie durchgeführt (13). Des Weiteren wird laut DEWS-Report 2007 mit Lissamingrün lediglich das Staining der Bindehaut, und nicht auch der Hornhaut beurteilt (2). Laut Jacobi et al. dient die Anwendung von Bengalrosa zur Anfärbarkeit der Muzinschicht sowie der zerstörten Epithelzellen der Binde- und Hornhaut (13). In der hier vorliegenden Studie hatte die Anwendung von Fluoreszein den Vorteil, dass bei minimaler Belastung für den Patienten sowohl die Anfärbarkeit der Binde- als auch die der Hornhautdefekte in akzeptabler Qualität sichtbar gemacht werden konnten. So setzt sich der Farbstoff häufig vermehrt auf dem unteren cornealen Drittel bei zerstörter Epithelschicht nieder, und Erosionen werden so sichtbar gemacht (60,99). Bei der Anwendung von Fluoreszein konnte außerdem auf eine zusätzliche lokale Betäubung verzichtet werden. Weiterhin ist die Darstellung der Oberflächenstörung mittels Fluoreszein, anders als mit Bengalrosa dosisunabhängig (40). Die Intensität sowie die Verteilung des Farbstoffes auf der Augenoberfläche scheint jedoch mit der applizierten Menge zu korrelieren (100). Aus diesem Grund wurden in der hier vorliegenden Studie Einmaldosisophthiolen verwendet und jeweils ein Tropfen in die untere sub tarsale Bindehaut appliziert. Der Verzicht auf eine zusätzliche lokale Betäubung war auch für die anschließend durchgeführten Schirmer-Tests sinnvoll. Sowohl die Anfärbarkeit der Horn- und Bindehaut als auch die Untersuchung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPKOF) angelehnt an Hoeh et al. erfolgte untersucherabhängig an der Spaltlampe (101). Für die genaue Gradeinteilung des Fluoreszein-Staining wurde das Oxford-Schema verwendet. So war es dem Untersucher möglich, sowohl für die mediale als auch die laterale Bindehaut und Hornhaut die Intensität und Verteilung getrennt voneinander zu beurteilen. Die beobachteten Werte des Fluoreszein-Stainings lagen sowohl vor als auch sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung innerhalb der Norm (2). Um objektivere Ergebnisse zu erzielen, könnte man ein Foto in zukünftigen Studien in einem Reading Center

von mehreren Untersuchern unabhängig beurteilen lassen. Dies war in der hier diskutierten Studie aus Kostengründen nicht möglich.

4.1.3.9 Schirmer-Test

Der Schirmer-Test dient als Maß Tränensekretion (40). In der vorliegenden Studie wurde der Schirmer-Test ohne Lokalanästhesie am geschlossenen Auge des Patienten durchgeführt. Dies ist laut Foulks et al. das Standardverfahren im Rahmen der Diagnostik bei trockenen Augenerkrankungen (2,40). Alternativ besteht die Möglichkeit, den sogenannten Schirmer II Test nach lokaler Betäubung durchzuführen. Hierauf wurde für unsere Messung aber bewusst verzichtet, da hierfür kein standardisiertes Verfahren vorliegt. In unserer Studie wurde der Schirmer-Test zum Schluss, allerdings nach der Gabe von Fluoreszein bei der LIPKOF- und Staining-Messung durchgeführt. Hierbei sollte kritisch hinterfragt werden, ob dies zu einer vermehrten Tränensekretion und somit zu einem höheren Wert des Schirmer-Tests geführt haben könnte. Da diese Reihenfolge jedoch alle Probanden in gleicher Weise betraf und sowohl vor als auch nach der LipiFlow®-Behandlung eingehalten wurde, war gleichwohl ein direkter Vergleich vor der Behandlung und nach 6 Monaten möglich.

Die beobachteten Werte lagen innerhalb des aufgrund der Studienlage zu erwartenden Bereichs mit $16,5 \pm 11,0$ mm/5min sechs Monate nach der einmalig durchgeführten thermodynamischen Behandlung (2). Laut dem DEWS Report 2007 liegt bei diesem Test der Grenzwert bei <5 mm/5min (2). Zwar zeigen Patienten mit Meibomdrüsendiffunktion auch häufig sekundär eine eingeschränkte Tränenproduktion, allerdings liegt die Störung primär in den Meibomdrüsen. Insofern sind auch keine niedrigen Ergebnisse des Schirmer Tests zu erwarten.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 OSDI und SPEED

Die positiven Effekte einer thermodynamischen Einmalbehandlung im Rahmen einer MDD konnte bereits in mehreren Studien belegt werden (42,43,102–104). So zeigten Korb und Blackie in einem Fallbericht an einer Patientin eine Verbesserung von ca. 80% der subjektiven Symptome gemessen mittels OSDI und SPEED Fragebogens über einen Zeitraum von drei Monaten (42).

Friedland et al. konnten ähnliche Ergebnisse vorzeigen (102). So zeigte sich bei den 14 Probanden in dieser Studie eine signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome gemessen anhand des OSDI und SPEED-Fragebogens 3 Monate nach einer thermodynamischen Einzelbehandlung (102).

Lane et al. fanden in ihrer Studie eine Verbesserung der subjektiven Symptome 2 Wochen sowie 4 Wochen nach der 12-minütigen LipiFlow®-Behandlung (43). In der hier vorliegenden Studie konnte ebenso nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung gezeigt werden, von anfänglich 42 ± 19 Punkten auf 33 ± 21 Punkte sechs Monate nach der Behandlung ($p < 0,005$). Weiterhin konnte ein Unterschied der Verbesserung in Abhängigkeit vom Meibographie-Score ausgemacht werden. Bei den Probanden in der hier vorliegenden Studie, bei denen eine schwere Meibomdrüsenatrophie (Meiboscore Grad 6) vorlag, veränderten sich die subjektiven Symptome im Hinblick auf die Reduktion des OSDI weniger als bei Probanden mit einer mildereren Form der Meibomdrüsenatrophie (Meiboscore Grad 0-5), ($p < 0,05$).

Auch Greiner et al. konnten ähnlich der hier vorliegenden Ergebnisse eine signifikante Verbesserung der subjektiven Symptome (SPEED und OSDI) der Probanden erzielen (104). Laut Greiner et al. wurde diese Verbesserung bei 18 von anfänglich 30 Probanden 1 Jahr nach der LipiFlow®-Behandlung verzeichnet (104).

Finis et al. zeigten eine signifikante OSDI-Reduktion 1, sowie 3 Monate nach der einmalig durchgeführten LipiFlow®-Behandlung (1). 17 Probanden erschienen zum Follow-Up bis zu 3 Monaten (1). Hier zeigte sich eine Reduktion des OSDI auf $34,6 \pm 19,6$, von anfänglich $46,2 \pm 14,8$ Punkten (1).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen also im Einklang mit der gängigen Literatur. Da die Patientenzufriedenheit an erster Stelle bei dieser Therapieform steht, ist diese subjektive Verbesserung nach 6 Monaten als ein wichtiges Ergebnis dieser Studie hervorzuheben. Dennoch muss wie bereits erläutert festgehalten werden, dass es sich um eine unkontrollierte, nicht maskierte Studie handelt.

4.2.2 Lipidschichtdicke

Die Verbesserung subjektiver Parameter scheint für Patienten mit einer Meibomdrüsen-Dysfunktion einer der wichtigsten Parameter darzustellen. Allerdings korrelieren diese nicht immer mit objektiven Parametern, besonders bei Patienten, die unter einem trockenen Auge leiden (60). In der vorliegenden Studie konnte jedoch ebenso eine Verbesserung objektiver

Parameter ausgemacht werden. Besonders hervorzuheben ist hier die Verbesserung der Lipidschichtdicke, die in der von uns durchgeführten Studie untersucherunabhängig mit Hilfe des LipiView®-Interferometers ermittelt wurde. Korb und Blackie hingegen eruierten ihre Ergebnisse im Vergleich dazu mittels Spaltlampendiagnostik (42). Die vorliegende Studie ist also die erste prospektive klinische Studie, die einen Langzeiteffekt der thermodynamischen Einmalbehandlung von mindestens 6 Monaten anhand einer Verbesserung der Lipidschichtdicke mit Hilfe des LipiView®-Interferometers ausmachen konnte.

Insgesamt scheint die Lipidschichtdicke ein wichtiges Merkmal im Rahmen der Diagnostik einer trockenen Augenerkrankung zu sein. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Dicke der Lipidschicht mit anderen Parametern der trockenen Augenerkrankung korreliert (9,47,105). So korreliert sie positiv mit der Anzahl exprimierbarer Meibomdrüsen, so dass die Wahrscheinlichkeit einer MDD größer zu sein scheint bei Patienten mit einer niedrigeren Lipidschichtdicke (9). Eine untersucherunabhängige und objektive Messung der Lipidschicht scheint somit im Rahmen der Diagnostik einer MDD unerlässlich.

4.2.3 Osmolarität

Die Tränenosmolarität verbesserte sich nur nominell von 302 ± 10 mOsm/l vor der Behandlung auf Werte von 299 ± 13 mOsm/l sechs Monate nach der Behandlung. Diese Änderung war nicht signifikant. Zwar stellt die Osmolaritätsmessung den besten Einzeltest zur Diagnostik des trockenen Auges dar, dennoch konnte bislang keine Studie einen Effekt der LipiFlow®-Behandlung auf die Osmolarität nachweisen. Auch zu anderen therapeutischen Optionen wie beispielsweise der Anwendung antiinflammatorischer Augentropfen finden sich nur wenige Studien, die eine Verbesserung der Osmolarität zeigen konnten (83). So zeigte sich auch in der Studie von Di Tommaso et al. kein signifikanter Effekt nach der Anwendung von CSA-Augentropfen (106). Es ist insofern fraglich, inwieweit eine Reduktion der Tränenosmolarität durch eine therapeutische Intervention überhaupt möglich ist (83). Die Messung der Tränenosmolarität gestaltet sich hinsichtlich unterschiedlicher Messwerte abhängig von der Tageszeit schwierig. Dennoch gelang es in der vorliegenden Studie die Probanden zu weitgehend gleichen Uhrzeiten einzubestellen.

Aus den in der Methodenkritik (Kapitel 4.1.3.2) geschilderten Gründen sollten die Ergebnisse der Osmolaritätsmessungen in der vorliegenden Studie zurückhaltend bewertet werden.

4.2.4 Tränenfilmaufrisszeit

Die Tränenfilmaufrisszeit veränderte sich in der hier vorliegenden Studie 6 Monate nach der LipiFlow®-Behandlung (von $9,52 \pm 8,7$ Sek. auf $9,97 \pm 6,7$ Sek.) nur nominell. In einer Studie von Greiner et al. wurde 1 Monat nach der Behandlung eine signifikante Steigerung der Tränenfilmaufrisszeit beobachtet, welche sich danach bis zu einem Jahr wieder rückläufig zeigte (104). Die TBUT verlängerte sich von anfänglich ($4,9 \pm 3,0$ Sek.) auf ($9,5 \pm 6,9$ Sek.; $P < 0,05$) 1 Monat nach der thermodynamischen Einmalbehandlung (104). In der Studie von Greiner et al. wurde die Tränenfilmaufrisszeit allerdings invasiv mittels DET-Stripes (engl. Dry Eye Test) gemessen (104). Nach 12 Monaten erreichte die Tränenfilmaufrisszeit die Werte der Ausgangsmessung (104). Auch Lane et al. konnten in seiner Studie eine Verbesserung der Tränenaufrisszeit nach 2- und 4 Wochen nach einer LipiFlow®-Behandlung beobachten (43). So veränderte sich die TBUT von $5,5 \pm 2,9$ Sek. auf $6,9 \pm 5,0$ nach 2 Wochen, und auf $7,4 \pm 5,5$ Sek nach 4 Wochen (43). Auch in dieser Studie wurde die Messung mittels DET-Stripes durchgeführt und ein Durchschnittswert von drei Messungen berücksichtigt (43).

Die hier vorliegende Studie zeigte keine signifikanten Ergebnisse (vor der Behandlung $9,52 \pm 8,7$ Sek. auf $9,97 \pm 6,7$ Sek. 6 Monate nach der LipiFlow®-Behandlung). Dies könnte zum einen daran liegen, dass in dieser Studie die TBUT ohne Fluoreszein nicht-invasiv ermittelt wurde. Hierfür sprechen die deutlichen Unterschiede bei den Ausgangswerten in den Studien. Weiterhin ist sicherlich die im Vergleich zu der Studie von Lane et al. kleinere Fallzahl der vorliegenden Studie zu berücksichtigen (43).

4.2.5 Tränenmeniskushöhe

Die Tränenmeniskushöhe veränderte sich in der hier vorliegenden Studie nur nominell von anfänglich $0,4 \pm 0,31$ [mm], auf $0,37 \pm 0,23$ [mm] nach sechs Monaten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei der von Finis et al. durchgeführten Studie (1). Die Tränenmeniskushöhe zeigte sich auch unverändert bei dem Vergleich des Ausgangswertes mit dem Wert 3 Monate nach der LipiFlow®-Behandlung ($0,4 \pm 0,3$ [mm]). Auch in der hier vorliegenden Studie war diese Änderung nicht signifikant und lag im Rahmen der zu erwartenden Streuung. Wie bereits erläutert liegt bei der Meibomdrüsendysfunktion ohnehin keine primäre Störung der wässrigen Phase des Tränenfilms vor. Die Bestimmung erfolgte eher aus differentialdiagnostischen Gründen. Eine signifikante Änderung wäre hier nicht zu erwarten gewesen. So zeigte sich, dass eine einmalig durchgeführte thermodynamische Behandlung wenig Einfluss

auf den Tränenmeniskus nach 6 Monaten hat. Auch andere Studien beschrieben bisher keine Verbesserung der Tränenmeniskushöhe.

4.2.6 Bulbärer Rötungsgrad, R-Score

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die Verbesserung des bulbären Rötungsgrades (R-Score) nach einer LipiFlow®-Behandlung. Bei diesem erst vor kurzem entwickelten neuen Scoring-System, welches in dem Oculus Keratograph 5M® eingebaut ist, handelt es sich ebenso um einen untersucherunabhängigen und objektiv gemessenen Parameter. Wie bereits im Kapitel 2.1.7 erläutert, stellt der R-Score ein valides Verfahren zur Ermittlung des bulbären Rötungsgrades dar (88). Auch wenn der Nutzen dieses Verfahrens in der Diagnostik des trockenen Auges oder in der Verlaufsbeobachtung noch nicht belegt werden konnte, so stellt die konjunktivale Rötung und Entzündung der Bindehaut ein bekanntes Beschwerdebild im Rahmen trockener Augen dar (87). Die Reduktion des bulbären Rötungsgrades 6 Monate nach einer thermodynamischen Einmalbehandlung in der hier vorliegenden Studie kann demzufolge möglicherweise als eine Reduktion der Entzündung der Bindehaut verstanden werden.

4.2.7 Meibomdrüsenatrophie

Obwohl in der vorliegenden Studie eine Verbesserung sowohl subjektiver Symptome (SPEED und OSDI), als auch objektiver Parameter sechs Monate nach einer durchgeführten LipiFlow®-Behandlung beobachtet wurden, konnten keine morphologischen Veränderungen der Meibomdrüsen mittels Meibographie festgestellt werden. Die vorliegende Studie stellt die erste Arbeit zu diesem Thema dar. Ein Einfluss einer Therapie auf die Morphologie der Meibomdrüsen wurde bislang noch von keiner anderen Arbeitsgruppe untersucht. Anhand der erhöhten Anzahl exprimierbarer Drüsen und einer erhöhten Lipidschichtdicke nach der thermodynamischen Behandlung konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Obstruktion und Dysfunktion der noch verbliebenen Meibomdrüsen verbessern lässt.

Bereits atrophisierte Meibomdrüsen konnten sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung nicht revitalisiert werden. Dies könnte auch erklären, warum die Probanden in dieser Studie mit einer milderer Form der Meibomdrüsen-Dysfunktion eher von der thermodynamischen Einmalbehandlung profitiert haben als Probanden mit einer schweren Meibomdrüsen-Dysfunktion. Die Probanden mit einer stark ausgeprägten Atrophie der Drüsen sprachen kaum auf die Therapie mit dem LipiFlow®-System an. Dies steht auch in Einklang damit, dass

sich sowohl die Exprimierbarkeit der Drüsen als auch die Lipidschichtdicke bei den Probanden mit einem geringeren Meibo-Score (Grad 0-5) im Vergleich zu Probanden mit einer schweren Form der Meibomdrüsen-Dysfunktion (Grad 6) eher verbesserten. Dies scheint in direktem Zusammenhang mit der Meibomdrüsenatrophie zu stehen, was dieses Ergebnis unterstreicht. Allerdings könnte dies auch an dem begrenzten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten liegen. Es wäre denkbar, dass eine Revitalisierung der Meibomdrüsen erst nach einem längeren Zeitraum, als sechs Monate möglich ist. Ein erneutes Wachsen der dukta len zentralen Drüsengänge und deren laterale Vernetzung könnte mehr Zeit in Anspruch nehmen und erst nach längerer Zeit zu beobachten sein. Dennoch sollte, basierend auf unseren Ergebnissen, vor einer thermodynamischen Behandlung mit dem LipiFlow®-System zunächst eine Meibographie durchgeführt werden. Dies erlaubt eine bessere Einschätzung bezüglich des zu erwartenden Therapieerfolges, da aufgrund der erhobenen Daten bei Patienten mit einer milderen Form der Meibomdrüsenatrophie bessere Therapieerfolge erzielt werden können, als bei Patienten mit einer schweren Meibomdrüsenatrophie. Bei den Probanden mit einer milden Meibomdrüsenatrophie (Meiboscore von Grad 1), bei denen ein Therapieerfolg ausblieb, könnten andere Ursachen wie beispielsweise eine zu niedrige Blinzelrate und vor allem ein unvollständiges Blinzeln in Frage kommen (107). Das Blinzeln stellt einen wichtigen Mechanismus zur Erhaltung einer gesunden Augenoberfläche dar. Laut Linton et al. werden hierbei die Meibomdrüsen ausgepresst und die Fette auf die Augenoberfläche verteilt (107,108). Es könnte deshalb sinnvoll sein, in zukünftigen Studien nicht nur eine Meibographie vor einer LipiFlow®-Behandlung durchzuführen, um Therapieversager herauszufiltern, sondern auch den vollständigen Lidschluss vor einer thermodynamischen Behandlung zu bestimmen. Diese Funktion wurde inzwischen in den diagnostischen Teil der LipiFlow®-Behandlung, nämlich das LipiView®-Interferometer integriert.

4.2.8 Exprimierbarkeit der Drüsen

In der hier vorliegenden Studie nahm die Anzahl der exprimierbaren Drüsen im gesamten Unterlid von $2,9 \pm 1,6$ vor der LipiFlow®-Behandlung auf $6,4 \pm 4,6$ ($p < 0,0001$) sechs Monate nach der Behandlung zu. Dies ist die erste Studie, in der eine solche Verbesserung nach einer thermodynamischen Einmalbehandlung über einen Zeitraum von 6 Monaten nachgewiesen werden konnte, wobei andere Studien ähnliche Ergebnisse, bei kürzerem follow-up beschrieben wurden (109). So zeigten Finis et al. bereits, dass die Anzahl der exprimierbaren Drüsen 3 Monate nach einer LipiFlow®-Behandlung zunahm (1).

In einem Case Report von Korb und Blackie et al. konnte eine Verbesserung der subjektiven Symptome sowie der Anzahl exprimierbarer Meibomdrüsen zwar auch über einen längeren Zeitraum (7 Monate), allerdings bei nur einer Patientin mit einer Meibomdrüsen-Dysfunktion erzielt werden (109). Das in der vorliegenden Studie ermittelte Ergebnis ist auch in Einklang mit der jeweils vorhandenen Meibomdrüsenatrophie. So verbesserte sich die Anzahl der exprimierbaren Drüsen bei den Probanden mit einer milderen Atrophie (Grad 0-5) eher als bei einer schweren Form der Meibomdrüsenatrophie (Grad 6). Ein ähnlicher Zusammenhang wurde bereits von Arita et al. geschildert (55). Diese Studie zeigte, dass die Exprimierbarkeit der Meibomdrüsen stark mit dem jeweiligen Meiboscore korreliert (40,55). Auch die Qualität des Meibums verbesserte sich in der hier vorliegenden Studie nach einer einmalig durchgeführten LipiFlow®-Behandlung nach 6 Monaten, so dass es sinnvoll erscheint, eine thermodynamische Behandlung vor allem bei Patienten mit geringerer Meibomdrüsenatrophie durchzuführen.

4.2.9 LIPKOF

Ein weiteres hervorzuhebendes Ergebnis der vorliegenden Studie ist die erstmals festgestellte signifikante Verbesserung der lidkantenparallelen, konjunktivalen Falten (LIPKOF) nach einer LipiFlow®-Behandlung. Lidkantenparallele konjunktivale Falten gelten als „hochsensibler Indikator für das Vorliegen eines trockenen Auges“ (54,101,110). Dies zeigt der positive Vorhersagewert von 93% in der Diagnostik des trockenen Auges (13,54,110). Die vorliegende Studie stellt die erste Studie dar, die diesen Parameter nach LipiFlow®-Behandlung untersucht hat. Dies mag vor allem daran liegen, dass die Messung der LIPKOF im angloamerikanischen Raum eher weniger verbreitet ist. Allerdings sollte die Verbesserung der gemessenen LIPKOF in der hier vorliegenden Studie kritisch betrachtet werden. Nach einer einmalig durchgeführten LipiFlow®-Behandlung verbesserten diese sich lediglich leicht nach sechs Monaten von 2,3 auf 2,0 bei einer 4-Punkte-Skala. Da es sich bei der Messung auch um untersucherabhängige Ergebnisse handelt, sollte diese leichte, aber signifikante Verbesserung daher vorsichtig bewertet werden.

4.2.10 Fluoreszein-Staining

Die Ergebnisse des Fluoreszein-Staining zeigten nach sechs Monaten keine signifikante Veränderung. Sie verschlechterten sich nominell von $2,0 \pm 2,0$ auf $2,4 \pm 2,3$ Punkte des Oxford Grading, anders als in dem von Korb und Blackie erwähnten Case-Report (109).

Entscheidend ist in der vorliegenden Studie aber, dass die Werte mit durchschnittlich 2 von 15 möglichen Punkten bereits vor der Therapie im unteren Normbereich lagen. Gerade in diesem Bereich ist die Oxford-Skala anfällig für Messfehler und weist eine stärkere Streuung auf. Auch bei völlig beschwerdefreien Patienten sind hier keine wesentlich niedrigeren Durchschnittswerte aufgrund der besagten Streuung zu erwarten.

4.2.11 Schirmer-Test

Der Schirmer Test steigerte sich 6 Monate nach einer thermodynamischen Behandlung von $14,0 \pm 10,4$ mm/5min auf $16,5 \pm 11,0$ mm/5min. Auch wenn dieses Ergebnis das geforderte Signifikanzniveau nicht erreichte, so lässt diese tendenzielle Verbesserung vermuten, dass durch die thermodynamische Einmalbehandlung und die dadurch verbesserte evaporative Funktion auch die wässrige Phase des Tränenfilms positiv beeinflusst wurde. Wie bereits bei der Tränenmeniskushöhe erläutert, ist eine Änderung der wässrigen Phase durch die Behandlung per se aber eher unwahrscheinlich. Zudem fanden sich sowohl vor als auch nach Therapie völlig normwertige Schirmer-Tests. Die Änderung von durchschnittlich 2,5 mm wäre außerdem auch bezogen auf einen einzelnen Probanden nicht von klinischer Bedeutung.

4.3 Ausblick und klinische Bedeutung

In den letzten Jahren ist die Meibomdrüsen-Dysfunktion als eine der Hauptursachen für die Entwicklung eines trockenen Auges immer mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt und es wurden zahlreiche neue Therapieformen entwickelt, wobei die Lidkantenpflege immer noch den Grundpfeiler der Behandlung darstellt (41).

In der von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung einer Meibomdrüsen-Dysfunktion mit der neu entwickelten thermodynamischen LipiFlow®-Brille subjektive und objektive Parameter trockener Augen über einen Zeitraum von sechs Monaten verbessern konnte. Insgesamt zeigte sich bezogen auf die Symptomreduktion ein Therapieerfolg bei ca. 80% der behandelten Patienten. Gerade vor dem Hintergrund der hohen Therapiekosten von ca. 1200 € für eine Behandlung beider Augen, die zurzeit von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nicht übernommen wird, erscheint eine Identifikation von potentiellen Therapieversagern im Vorfeld der Be-

handlung von besonderer Bedeutung. Der Therapieerfolg einer LipiFlow®-Behandlung korreliert zwar nicht linear mit dem Grad der Meibomdrüsenatrophie, allerdings zählen Patienten mit einer schwersten Atrophie der Meibomdrüsen (Meiboscore 6) zu den potentiellen Therapieversagern. Bei ihnen sollte daher eher auf eine kostenintensive LipiFlow®-Behandlung verzichtet werden. Dies wird auch dadurch gestützt, dass die Behandlung keinen Effekt auf die Meibomdrüsenatrophie zu haben scheint.

Auf der anderen Seite untermauert gerade die fehlende Verbesserung des Atrophiegrades durch die LipiFlow®-Behandlung, dass eine Therapie bereits in frühen Erkrankungsstadien erfolgen sollte, in denen noch keine wesentliche Atrophie vorhanden ist. Aufgrund der erheblichen Behandlungskosten und dem vergleichsweise niedrigen Leidensdruck in Anfangsstadien der Erkrankung erscheint dies allerdings in der Praxis schwer umsetzbar.

Unabhängig davon stellt die LipiFlow®-Behandlung für den klinischen Alltag sicherlich eine erleichterte Therapieform der Meibomdrüsen-Dysfunktion dar. Die kurze und einmalige Anwendungsdauer von 12 Minuten könnte dabei ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Compliance der Patienten sein. Eine von den Patienten selbst durchgeführte Lidkantenhygiene zweimal täglich stellt im klinischen Alltag ein häufiges Problem hinsichtlich der Compliance dar (5,6,41). Um die kostenintensive LipiFlow®-Behandlung im klinischen Alltag jedoch dauerhaft zu rechtfertigen, bedarf es weiterer Studien, die weitere mögliche Störfaktoren in Bezug auf die Effektivität der Behandlung ausfindig machen. Eine doppelt-maskeierte, prospektive, randomisierte Studie scheint auch aufgrund eines möglicherweise vorhandenen Placeboeffekts in der Zukunft sinnvoll. Des Weiteren könnte der Langzeiteffekt einer einmaligen thermodynamischen Behandlung in Bezug auf die Meibomdrüsenatrophie erst nach einem längeren Zeitraum als sechs Monaten sichtbar werden. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, dies zukünftig über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Es ist außerdem möglich, dass eine mehrmals wiederholt durchgeführte LipiFlow®-Behandlung nach mehreren Monaten eher eine Revitalisierung der Meibomdrüsen erzielen kann und somit dauerhaft subjektive und objektive Symptome bei Patienten mit einer Meibomdrüsen-Dysfunktion verbessert werden können. Auch eine Kombination einer LipiFlow®-Behandlung mit einer anschließend regelmäßig durchgeführten Lidkantenhygiene könnte den Therapieerfolg optimieren.

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Schematischer Aufbau des Tränenfilms.....	5
--	---

Abb. 2: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der MDD.....	9
Abb. 3: LipiFlow® (TearScience, Morrisville, North Carolina) Aktivatoren.	15
Abb. 4: SPEED Fragebogen	18
Abb. 5: LipiView® Interferometer.....	19
Abb. 6: LipiView® Interferometer.....	20
Abb. 7: TearLab® Osmolaritätssystem (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA)	21
Abb. 8: OculusKeratograph 5M® Topograph (Oculus, Wetzlar, Deutschland).....	22
Abb. 9: Schwarz-Weiß-Modus	23
Abb. 10: Nichtinvasive Tränenaufrisszeit	23
Abb. 11: Tränenmeniskushöhe	24
Abb. 12: Bulbäre Rötung gemessen mittels OculusKeratograph 5M® Topograph.....	25
Abb.13:Gradeinteilung der bulbären Rötung mit Hilfe des OculusKeratographen5M® Topograph.....	25
Abb. 14: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph	27
Abb. 15: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph	27
Abb. 16: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph	27
Abb. 17: Meibographie mittels OculusKeratograph 5M® Topograph	27
Abb. 18 : Exprimierbarkeit der Drüsen	28
Abb. 19: Qualität des Meibomsekrets	29
Abb. 20: Schirmer I-Test nach Henderson u. Prough am geschlossenen Auge(52)	32
Abb. 21: Teststreifen nach 5minütiger Messung.....	32
Abb. 22: Verbesserung der subjektiven Beschwerden	34
Abb. 23: Zunahme der Lipidschichtdicke nach sechs Monaten.....	35
Abb. 24: Verbesserung der Anzahl der exprimierbaren Meibomdrüsen.....	36
Abb. 25: Reduzierung der lidkantenparallelen, konjunktivalen Falten (LIPKOF) sechs Monate nach LipiFlow®-Behandlung.....	37
Abb. 26: Reduzierung des R-Scores (bulbären Rötungsgrades) sechs Monate nach Lipi- iFlow®-Behandlung	37
Abb. 27: Veränderung der Tränenaufrisszeit	38
Abb. 28:Tränenosmolarität vor und nach sechs Monaten.	39
Abb. 29: Schirmer-Test vor und sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung.....	39
Abb. 30: Tränenmeniskushöhe vor und nach LipiFlow®-Behandlung	40
Abb. 31: Fluoreszein-Staining sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung.....	41
Abb. 32: Verteilung des Meiboscores im Studienkollektiv.....	42

Abb. 33: Reduktion des OSDI nach sechs Monaten im Vergleich.	43
Abb. 34: Vergleich der exprimierbaren Drüsen	44
Abb. 35: Erhöhung der Lipidschichtdicke sechs Monate nach der LipiFlow®-Behandlung in Bezug auf den Meibographiegrad.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	13
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	14
Tabelle 3: Bewertung der Meibographiebilder.....	26
Tabelle 4: Anzahl der exprimierbaren Drüsen	29
Tabelle 5: Gradeinteilung der Sekretionsqualität	29
Tabelle 7: Gradeinteilung LIPKOF modifiziert nach (54)	31

5 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007 Apr;5(2):75–92.
3. Knop N, Knop E. [Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2009 Oct;106(10):872–83.
4. 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.* 2011 Mar;52(4):1938–78.
5. Auw-Haedrich C, Reinhard T. [Chronic blepharitis. Pathogenesis, clinical features, and therapy]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2007 Sep;104(9):817–26; quiz 827–8.
6. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:319–26.
7. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar;52(4):1979–93.
8. Finis D, Schrader S, Geerling G. [Meibomian gland dysfunction]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 2012 May;229(5):506–13.
9. 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.* 2013 Dec;32(12):1549–53.
10. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar;52(4):1922–9.

11. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar;52(4):2050–64.
12. Knop E, Knop N. [Meibomian glands : part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD)]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2009 Nov;106(11):980–7.
13. Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. [The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2006 Jan;103(1):9–17.
14. Rege A, Kulkarni V, Puthran N, Khandgave T. A Clinical Study of Subtype-based Prevalence of Dry Eye. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Oct;7(10):2207–10.
15. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997 Dec;124(6):723–8.
16. Lin P-Y, Tsai S-Y, Cheng C-Y, Liu J-H, Chou P, Hsu W-M. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2003 Jun;110(6):1096–101.
17. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye Lond Engl*. 2009 Mar;23(3):688–93.
18. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):1114–9.
19. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun;127(6):763–8.
20. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003 Aug 1;136(2):318–26.
21. Yagci A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. *Int Ophthalmol*. 2014 Dec;34(6):1291–301.
22. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012 May;31(3):271–85.

23. MGD REPORT: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction | Tear Film and Ocular Surface Society: non-profit organization to advance the research, literacy, and educational aspects of the scientific field of the tear film and ocular surface [Internet]. [cited 2014 Feb 1]. Available from: <http://www.tearfilm.org/mgdreportgerman/index.html>
24. Pucker AD, Haworth KM. The Presence and Significance of Polar Meibum and Tear Lipids. *Ocul Surf*. 2015 Jan 1;13(1):26–42.
25. Grehn F. *Augenheilkunde*. 30th ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; S. 72f, S.105f.
26. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 1997 Jan;74(1):8–13.
27. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res*. 2003 Feb;26(2):89–94.
28. Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2007 Aug;52(4):369–74.
29. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:79–88; discussion 88–93.
30. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res*. 1973 May 10;15(5):515–25.
31. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar;52(4):1994–2005.
32. Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN. [Therapy of dry eye disorders]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. 1994 Mar;204(3):162–8.
33. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol*. 1995 Oct;113(10):1266–70.
34. Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003 Oct;121(10):1364–8.

35. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar;52(4):1930–7.
36. Butovich IA. Tear Film Lipids. *Exp Eye Res* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Mar 9];117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844095/>
37. Duke-Elder S, Wybar KC. *The Anatomy of the Visual System*. 1961;(London: Henry Kimpton):577.
38. Norn M. Expressibility of Meibomian secretion. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Apr 1;65(2):137–42.
39. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1142–7.
40. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar;52(4):2006–49.
41. 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*. 2008 Aug;85(8):675–83.
42. Korb DR, Blackie CA. Restoration of meibomian gland functionality with novel thermodynamic treatment device—a case report. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):930–3.
43. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2012 Apr;31(4):396–404.
44. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):615–21.
45. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jan;128(1):94–101.
46. Ngo W, Situ P, Keir N, Korb D, Blackie C, Simpson T. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1204–10.

47. Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner JV, Lemp MA, Korb DR. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea*. 2009 Aug;28(7):789–94.
48. Stephen M Grenon, Donald R Korb, Caroline A Blackie, William Weber, Randal Chinnoc. A Unique Ocular Surface Interferometer (OSI) to Measure and Evaluate Lipid Layer Thickness (LLT). TearScience®Inc. Morrisville, NC, Korb Associates, Boston, MA; Optimum Technologies; 2010.
49. TearScience. TearScience LipiViewBedienungsanleitung ©2010 TearScience, Inc. 2010;
50. Li M, Du C, Zhu D, Shen M, Cui L, Wang J. Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. *Eye Contact Lens*. 2012 Sep;38(5):282–7.
51. Marquardt, Rolf Lemp, Michael. Das trockene Auge in Klinik und Praxis. In: 1. Auflage. Springer Verlag; 1991. p. 141–8, 153–8, 190–4.
52. DermWire | New Oculus Keratograph 5M is Released for Topography and Dry Eye Screening [Internet]. DermWire. [cited 2015 Apr 7]. Available from: practicaldermatology.com/dermwire/2012/05/08/20120508-new_oculus_keratograph_5m_is_released_for_topography_and_dry_eye_screening
53. Jiang Y, Ye H, Xu J, Lu Y. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. *J Int Med Res*. 2014 Apr 1;42(2):494–502.
54. Brewitt H, Zierhut M. Trockenes Auge: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. 2001. 71-85 p.
55. 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*. 2008 May;115(5):911–5.
56. TearScience. Bedienungsanleitung TearScience 2010, Inc. Morrisville, NC, Meibomian Gland Elevator, Model MGE-1000. 2010;
57. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2010 Dec;29(12):1333–45.
58. Blackie CA, Korb DR. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea*. 2010 Jan;29(1):34–8.

59. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640–50.
60. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004 Nov;23(8):762–70.
61. Schrader S, Finis D, Spaniol K, Roth M, Ackermann P, Geerling G. [Clinical diagnostics for the tear film and the ocular surface]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. 2014 Sep;231(9):937, 939–47; quiz 948–50.
62. 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*. 1995 Nov;15(6):569–74.
63. 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*. 2014 Jun;231(6):603–10.
64. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol*. 2010;45:129–38.
65. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Oblak E, Button N. The tear (lacrimal) meniscus height in human eyes: a useful clinical measure or an unusable variable sign? *Contact Lens Anterior Eye*. 2002 Jun 1;25(2):57–65.
66. 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.
67. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1973 Feb;89(2):103–5.
68. Finis D, Ackermann P, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, et al. Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non-contact Infrared Meibography. *Curr Eye Res*. 2015;40(10):982–9.
69. Reviewing the tear film’s lipid layer | Chetty | African Vision and Eye Health[Internet]. [cited 2016 Mar 25]. Available from: <http://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/194>

70. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 1999 Jan;76(1):19–32.
71. Guillon J-P. Tear film structure and contact lenses In: Holly Fj (ed). *The Preocular Tear Film*. Dry Eye Inst Lubbock TX. 1986;914–39.
72. Guillon J-P. Tear film photography and contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc*. 1982 Apr 1;5(2):86–7.
73. Guillon JP. Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 1998;21 Suppl 1:S31–40.
74. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, Glonek T, Mody SS, Finnemore VM, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye Lond Engl*. 2003 Jan;17(1):79–83.
75. Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2014 Jan;12(1):2–9.
76. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011 May;151(5):792–8.e1.
77. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jul;28(3):173–81.
78. Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szûcs G, Módis L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea*. 2012 Aug;31(8):867–71.
79. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, et al. Variability of Tear Osmolarity in Patients With Dry Eye. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jun 1;133(6):662–7.
80. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6125–30.
81. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1289–92.

82. Utine CA, Bıçakçığıl M, Yavuz S, Çiftçi F. Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjögren's syndrome. *Curr Eye Res.* 2011 Aug;36(8):683–90.
83. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2015 Nov 2;9:2039–47.
84. Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab™ osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2012 Aug;250(8):1201–5.
85. Steven P, Scherer D, Krösser S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease—A Prospective, Multicenter Noninterventional Study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Oct 1;31(8):498–503.
86. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2008 Mar;2(1):31–55.
87. Amparo F, Wang H, Emami-Naeini P, Karimian P, Dana R. The Ocular Redness Index: a novel automated method for measuring ocular injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul;54(7):4821–6.
88. Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. Assessing ocular bulbar redness: a comparison of methods. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* 2016 Mar;36(2):132–9.
89. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982 May;22(5):660–7.
90. Ngo W, Srinivasan S, Jones L. Historical overview of imaging the meibomian glands. *J Optom.* 2013 Jan;6(1):1–8.
91. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1994 Apr;112(4):448–9.
92. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea.* 2005 May;24(4):382–8.
93. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc.* 2013 Feb;36(1):22–7.
94. Koh YW, Celik T, Lee HK, Petznick A, Tong L. Detection of meibomian glands and classification of meibography images. *J Biomed Opt.* 2012 Aug;17(8):086008.

95. Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, Shimazaki J. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. *Ocul Surf*. 2013 Jan;11(1):47–53.
96. Korb DR, Greiner JV. Increase in Tear Film Lipid Layer Thickness Following Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. In: Sullivan DA, editor. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes* [Internet]. Springer US; 1994 [cited 2015 Jul 17]. p. 293–8. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-2417-5_50
97. Hom MM, Silverman MW. Displacement technique and meibomian gland expression. *J Am Optom Assoc*. 1987 Mar;58(3):223–6.
98. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc*. 1980 Mar;51(3):243–51.
99. 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*. 2001 Nov;20(8):811–5.
100. Romanchuk KG. Fluorescein. Physiochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol*. 1982 Apr;26(5):269–83.
101. Hoeh, H. , Schirra, F., Kienecker, C., Ruprecht, K.W. Lidkantenparallele conjunctivale Falten (LIPCOF) und trockenes Auge - ein disgnostisches Hilfsmittel für den Kontaktologen. In *Contactologia* 17; 1995. p. 104–17.
102. Friedland BR, Fleming CP, Blackie CA, Korb DR. A novel thermodynamic treatment for meibomian gland dysfunction. *Curr Eye Res*. 2011 Feb;36(2):79–87.
103. Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*. 2012 Apr;37(4):272–8.
104. 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*. 2013 Aug;41(6):524–30.
105. 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*. 2013 Jun 1;155(6):1104–10.e2.

106. Di Tommaso C, Valamanesh F, Miller F, Furrer P, Rodriguez-Aller M, Behar-Cohen F, et al. A novel cyclosporin a aqueous formulation for dry eye treatment: in vitro and in vivo evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr;53(4):2292–9.
107. Korb DR, Blackie CA, McNally EN. Evidence suggesting that the keratinized portions of the upper and lower lid margins do not make complete contact during deliberate blinking. *Cornea.* 2013 Apr;32(4):491–5.
108. Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. THE MEIBOMIAN GLANDS: AN INVESTIGATION INTO THE SECRETION AND SOME ASPECTS OF THE PHYSIOLOGY. *Br J Ophthalmol.* 1961 Nov;45(11):718–23.
109. Korb DR, Blackie CA. Case report: a successful LipiFlow treatment of a single case of meibomian gland dysfunction and dropout. *Eye Contact Lens.* 2013 May;39(3):e1–3.
110. Hoeh, H. , Schirra, F., Kienecker, C., Ruprecht, K.W. Lidkantenparallele conjunctivale Falten sind ein sicheres diagnostisches Zeichen des trockenen Auges. *Ophthalmologie* 92; 1995. 802-808 p.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Geerling, Direktor der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Dissertation in seiner Abteilung und für die stets engagierte sowie freundliche Unterstützung.

Nicht minder großer Dank gilt Herrn PD Dr. Finis, Oberarzt der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dessen außergewöhnlich gute Betreuung und unermüdlichem Interesse ich das Fortschreiten der Studie verdanke. Er unterstützte mich mit seinem wertvollen Rat bei allen aufgetretenen praktischen und theoretischen Schwierigkeiten.

Mein herzlicher Dank gebührt ebenfalls Herrn PD Dr. Schrader, für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und seine sehr hilfreichen Vorschläge sowie für sein stets offenes Ohr.

Herrn PD Dr. Manuel Nienkemper möchte ich sehr herzlich für die zügige Erstellung des Zweitgutachtens danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt ferner Frau Benga und Frau Kleinert für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Besonders danken möchte ich außerdem meiner allerbesten Freundin Jasmin für ihre Unterstützung und ihre vielen lieben und aufbauenden Worte während der kompletten Erarbeitung meiner Dissertation.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Freund Christian nicht nur für die außerordentlich hilfreiche und gewissenhafte Durchsicht meiner Arbeit danken, sondern auch für das häufige Zurückstellen seiner eigenen Interessen, um mich bei meiner Dissertation in jeglicher Form zu unterstützen.

Schließlich möchte ich meinen lieben Eltern von ganzem Herzen für Ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung danken. Sie erfüllten mir einen großen Traum, indem sie mir die Möglichkeit gaben, mein Studium der Humanmedizin zu absolvieren und waren und sind mir in jeder Lebenslage ein großer Rückhalt.

Eidesstaatliche Versicherung

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

Ort, Datum

Claudia König