
**Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln Klinik und
Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen**

**“Dry Anophthalmic Socket Syndrome” –
Entzündungsmarker des anophthalmischen
Augensockets und Veränderungen der
Tränenfilmsmolarität als Diagnosekriterien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Katharina Wall
aus Waldbröl

promoviert am
20. November 2023

Dekan: **Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**
1. Gutachter: **Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. L. M. Heindl**
2. Gutachterin: **Privatdozentin Dr. med. T. Schick**

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

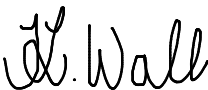
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente und Messergebnisse sind nach entsprechender Anleitung und Schulung durch Herrn PD Dr. Alexander Rokohl von mir selbst am Trester Institut für Augenprothetik ausgeführt worden. Dabei erfolgte keine Hilfestellung durch Dritte.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.04.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Ich möchte zunächst meinen Eltern, Lydia und Eduard Wall, und meiner Schwester Laura für die immerwährende Unterstützung in dieser herausfordernden Zeit danken!

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Heindl für die bereichernde Zusammenarbeit in der Forschungsgruppe und den mir dadurch ermöglichten Einstieg in die Wissenschaft. Prof. Heindl war immer für Fragen und Anmerkungen offen und unterstützte mich in der Durchführung der Promotionsarbeit in jeglicher Hinsicht.

Auch Dr. Alexander Rokohl möchte ich herzlichst danken, der mir neben der fachlichen Einarbeitung, bei Fragen immer zur Seite stand.

Vielen Dank an L für deine Unterstützung und deinen Rückhalt.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	10
2.1. Das Trockene Auge	10
2.1.1. Aufbau des Tränenfilms	11
2.1.2. Pathophysiologie des Trockenen Auges	12
2.1.3. Diagnose der Keratokonjunktivitis Sicca	13
2.1.4. Schweregrade und Einteilung des Trockenen Auges	16
2.1.5. Bedeutung der Tränenfilmsmolarität für das Trockene Auge	16
2.1.6. Stellenwert der Matrixmetalloproteinase-9 als Entzündungsparameter der Augenoberfläche	17
2.2. Augenprothesen aus Kryolithglas	18
2.2.1. Glasaugenprothesenträger in Deutschland	19
2.2.2. Sorgen und Belastungsfaktoren von Glasaugenprothesenträgern	19
2.2.3. Dry Anophthalmic Socket Syndrome und häufige Probleme des anophthalmischen Augensockets	20
2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	22
3. Material und Methoden	23
3.1. Patientenpopulation	23
3.1.1. Einschlusskriterien	23
3.1.2. Ausschlusskriterien	23
3.2. Methoden	24
3.2.1. Ablauf und Vorgehen der Untersuchung	24
3.2.2. Anamnese	25
3.2.3. Klinische Untersuchung	26
3.2.4. Ocular Surface Disease Index [®]	28
3.2.5. Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)	30
3.2.6. Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)	32
3.2.7. TearLab [®] Osmolarity System (TearLab Corp., Suite 100, 9980 Huennekens St., 92121 San Diego, California, USA)	33
3.2.8. InflammaDry [®] (RPS Rapid Pathogen Screening, Inc. 7227 Delainey Court, Sarasota, FL 34240 USA)	36
3.2.9. pH-Wert mittels Orion Star [™] A211 pH-Tischmessgerät (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)	38
3.2.10. Statistische Analyse	39
4. Ergebnisse	41
4.1. Demografische Daten der Studienpopulation	41
4.2. Aktuelle topische Medikation und Prothesenpflege	43
4.3. Lidveränderungen	43
4.4. Auswertung der klinischen Fragebögen	44
4.4.1. Overall Inflammation Score (OSDI)	44
4.4.2. Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)	45
4.4.3. Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)	47
4.5. TearLab, InflammaDry und pH-Wert Messung	49
4.5.1. TearLab Messung	49
4.5.2. InflammaDry point-of-care Messung	52

4.5.3. pH-Wert Messung	54
4.6. Zusammenhänge zwischen OSDI, Pine's Inflammation Score, InflammaDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay und Tränenfilm-Osmolarität bei anophthalmischen Augenhöhlen	55
4.7. Demografische Faktoren im Zusammenhang mit OSDI, Tränenfilm-Osmolarität und InflammaDry® MMP-9 Point-of-Care-Immunoassay bei anophthalmischen Augenhöhlen	56
4.7.1. Variablen im Zusammenhang mit der Tränenfilmosmolarität	56
4.7.2. Variablen im Zusammenhang mit InflammaDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay	57
4.7.3. Variablen im Zusammenhang mit dem Ocular Surface Index (OSDI)	57
5. Diskussion	59
5.1. Vergleich der Studienergebnisse zu der bereits vorliegenden Literatur	59
5.2. Erweiterung der Diagnosekriterien des DASS	60
5.3. Demografische Variablen im Zusammenhang mit den Ergebnissen den klinischen Fragebögen sowie der Tränenfilmosmolarität und dem MMP-9	61
5.4. Ausblick: Weitere diagnostische und therapeutische Überlegungen	62
6. Literaturverzeichnis	63
7. Anhang	68
7.1. Abbildungsverzeichnis	68
7.2. Tabellenverzeichnis	68
8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	70



Abkürzungsverzeichnis

DASS:	Dry Anophthalmic Socket Syndrome
DED:	Dry Eye Disease
DEQ-5:	Dry Eye Questionnaire 5
DEWS:	Dry Eye WorkShop
HLA:	human leukocyte antigene
IL:	Interleukin
KKS:	Keratokonjunktivitis Sicca
MAP:	mitogen-activated protein
MMP-9:	Matrix-Metalloproteinase 9
NIBUT:	nicht-invasive Tränenfilmausreißzeit
OSDI:	Ocular Surface Disease Index
PHQ-9:	Patient Health Questionnaire 9
SANDE:	Symptom Assesment iN Dry Eye
SGB:	Sozialgesetzbuch
TBUT:	Tear-film break-up time
TNF:	Tumornekrosefaktor
TFO:	Tränenfilmosmolarität
TFOS:	Tear Film and Ocular Surface Society

1. Zusammenfassung

Bei dem Dry Anophthalmic Socket Syndrome (DASS) handelt es sich um eine Erkrankung der Augenhöhle, die durch einen Verlust der Tränenfilm-Homöostase gekennzeichnet ist und mit Beschwerden wie Brennen, Juckreiz, Rötung, Fremdkörpergefühl und Schleimabsonderung einhergeht^{83,101}.

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch konnte durch diese prospektive Studie eine Assoziation zu Tränenfilminstabilität, Bindehautentzündung und -schädigung sowie Augenlid- und neurosensorischen Anomalien mittels der klinisch und experimentell erhobenen Parameter nachgewiesen werden.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie sollten die Diagnosekriterien des Dry Anophthalmic Socket Syndrome weiter präzisiert werden:

Vorhandensein von subjektiven Symptomen in der anophthalmischen Augenhöhle, die mit standardisierten Messungen (OSDI \geq 13, SANDE \geq 13 oder DEQ-5 \geq 6) bewertet werden, und mindestens eine der fünf folgenden klinischen Anomalien:

Blepharitis anterior und posterior (z.B. mittels Pine's Inflammation Score)

Hyperosmolarität des Tränenfilms mittels TearLab™ Osmolarity System ($>$ 300 mOsm/L oder ein Unterschied der beiden Augen über 8 mOsm/L)

Anomalien der Meibomschen Drüsen in der konfokalen In-vivo-Laserscanmikroskopie
klinische Entzündung des anophthalmischen Augensockets, woraus eine Anfärbung der Bindehaut resultiert

Erhöhung des MMP-9-Wertes welcher mittels point-of-care-Immunoassay bestimmt wird⁸³.

Außerdem konnte in dieser klinisch-experimentellen prospektiven Studie ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des etablierten Ocular Surface Index (OSDI) und den Ergebnissen der Tränenfilmosmolaritätsmessung festgestellt werden. Der Pine's Inflammation Score korrelierte ebenfalls positiv mit den Ergebnissen der MMP-9 Messung. Folglich kann auf einen Zusammenhang der etablierten klinischen Fragebögen mit den erhobenen Parametern geschlossen werden.

Augenärzte sollten bei der Beratung von Anophthalmie-Patienten die aktualisierten Diagnosekriterien einschließlich des erhöhten MMP-9 und der Tränenfilmosmolarität berücksichtigen.

Um die Diagnose eines Dry Anophthalmic Socket Syndrom (DASS) zu stellen sollten eine Untersuchung mittels InflammDry® MMP-9 Point-of-Care-Immunoassay und dem TearLab™ Osmolarity System regelhaft durchgeführt werden. Diese Werte können auch im Verlauf als

objektive, quantifizierbare Biomarker oder Prädiktor für das Ansprechen der klinischen Behandlung eingesetzt werden.

Außerdem können die untersuchten Messmethoden als Grundlage und Parameter für zukünftige Therapiestudien und evidenzbasierte Behandlungskonzepte dienen.

2. Einleitung

2.1. Das Trockene Auge

Das trockene Auge (auch: Keratokonjunktivitis sicca, Sicca-Syndrom) ist eine komplexe Erkrankung des Auges, welche durch multiple pathogenetische Faktoren definiert wird. Unter Symptomen des trockenen Auges leiden 6-34 % der gesamten Weltbevölkerung, wodurch es zu den häufigsten Augenerkrankungen weltweit zählt. Auch in Deutschland sind schätzungsweise 9 Millionen Menschen betroffen ¹.

PatientInnen leiden unter Einschränkungen ihrer Lebensqualität im Sinne von Schmerzen, Irritationen, verschwommener Sicht und Missempfindungen^{2,3}. Durch die weltweit hohe Anzahl an PatientInnen ist auch der Anspruch an die Definition und Diagnosestellung der Erkrankung gestiegen. Dies hat dazu geführt, dass in den vergangenen 20 Jahren mehrere Definitionen veröffentlicht wurden ^{4,5}.

Die erste internationale Definition wurde 1995 im Rahmen des *National Eye Institute/Industry Workshops on Clinical Trials in Dry Eyes* herausgegeben. Die Keratokonjunktivitis sicca wird an dieser Stelle als Störung des Tränenfilms auf Grund einer zu hohen Evaporationsrate bzw. eines Tränendefizits, definiert. Es werden keine genaueren ätiologischen oder pathogenetischen Faktoren einbezogen. Subjektive Symptome sind ebenfalls kein Bestandteil der Definition. Es wird nicht der Anspruch auf eine umfangreiche, alle ätiologischen Faktoren einschließende, Definition erhoben. Dieser Bericht diente der Festlegung erster einheitlicher und global anwendbarer Kriterien ⁶.

Im Rahmen des ersten internationalen *Dry Eye WorkShop* wurden neue Diagnosekriterien erarbeitet. Diese umfassten auch subjektive Symptome und schlossen pathogenetische Faktoren ein. Die Keratokonjunktivitis Sicca wird definiert als multifaktorielle Erkrankung des Tränenfilms und der Augenoberfläche. Dies kann zu Brennen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl und Verschwommensehen führen. Begleitet werden diese Symptome von einer erhöhten Tränenfilmosmolarität und Entzündungsaktivität auf der Augenoberfläche. In diesem Zusammenhang wird der Begriff der Tränenfunktionseinheit erwähnt. Er beinhaltet die Tränendrüsen, die Augenoberfläche, die Lider sowie die sensible und motorische Innervation. Diese funktionelle Einheit reagiert auf äußerliche, endokrine und kortikale Einflüsse ⁷.

Ein 2014 veröffentlichter Bericht der ODISSEY European Consensus Group diente der Integration herkömmlicher Diagnosekriterien sowie moderner apparativer Diagnostik zur

Evaluation insb. schwerer Krankheitsverläufe bei KKS. Folgende 14 Kriterien wurden festgelegt: Hornhautfluoreszenzeinfärbung, Tränenhyperosmolarität, Schirmer Test, Impressionszytologie, filamentöse Keratitis, Hornhautfärbung, Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung, Störung der Meibom-Drüsen, Entzündung der Augenlider, Blepharospasmus, Tränenaufrisszeit, Aberrometrie, konfokale Laserscanmikroskopie, Inflammationsbiomarker [HLA-DR, MMP-9], Refraktionsprobleme⁸.

2017 wurde dann von der *TFOS DEWS II [Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop]* ein evidenzbasiertes und zeitgemäßes Klassifikations- und Definitionssystem veröffentlicht. Diese moderne Definition kombiniert subjektive Symptome mit pathophysiologischen Faktoren und ergänzt vorangegangene Definitionen um den Begriff der Tränenfilminstabilität, als zentralen Mechanismus. Dieser beschreibt den Verlust der Homöostase der Augenoberfläche⁹.

2.1.1. Aufbau des Tränenfilms

Ein stabiler Tränenfilm ist die Grundlage einer gesunden und intakten Augenoberfläche. Er benetzt die Hornhaut mit Flüssigkeit und bietet eine erste Barriere gegen Austrocknung und Umwelteinflüsse. Er bildet die erste refraktive Oberfläche des visuellen Systems¹⁰.

Der Tränenfilm setzt sich aus 3 Schichten zusammen: Die innerste Schicht besteht aus Muzinen und ist 0,8 µm dick. Sie liegt dem Epithel der Hornhaut, welches in Zotten und Falten angeordnet ist, auf und setzt dessen Hydrophobizität herab. Zusätzlich dient sie der Stabilisation des Tränenfilms auf der Augenoberfläche. Darüber folgt eine 5,5 µm dicke wässrige Schicht, die zu 95% von der Tränendrüse und zusätzlich den akzessorischen Tränendrüsen sezerniert wird. Sie sorgt durch ihre niedrige Viskosität für ein besseres Gleiten der Augenlider über die Augenoberfläche und enthält antimikrobielles Protein wie Lysozym. Zudem versorgt sie die Kornea mit Glukose und Mikronährstoffen und durch das enthaltene Bikarbonat hat sie eine Pufferfunktion. Es wird angenommen, dass die wässrige und die Muzinschicht eine gemeinsames Gelkompartiment bilden. Dies ist vor allem im retropalpebralen Bereich wichtig, da es hier die Reibung und Scherkräfte der Oberflächen herabsetzt und zu einem protektiven Gleiten führt¹¹. Die äußerste Schicht des Tränenfilms setzt sich aus Triglyceriden, Cholesterinestern und Phospholipiden zusammen und ist 0,1 µm dick. Die Lipide, die von den Meibom'schen Drüsen gebildet werden, schützen die wässrige Phase vor Verdunstung und setzen die Oberflächenspannung herab. Dies ist notwendig um einen optimalen Abschluss der Tränen/Luft Grenzfläche zu schaffen und das Überlaufen an den Lidrändern zu verhindern. Die Langkettenfettsäuren bilden eine erste Abwehrbarriere

gegen mikrobielle Erreger. Außerdem sind im gesamten Tränenfilm Immunglobuline zum Schutz vor Infektionen enthalten ^{12,13}.

Die Zusammensetzung des Tränenfilms ist ebenso von der Art bzw. dem Grund der Tränensekretion abhängig. Die Tränenarten werden in 4 Kategorien eingeteilt: Basale und emotionale Tränen sowie Reflextränen und der Tränenfilm bei geschlossenen Augen. Basale Tränen sind bei geöffneten Augen immer vorhanden und bedecken die Augenoberfläche. Emotionale Tränen hingegen werden durch einen Gefühlsreiz ausgelöst und über den neuronalen Bogen vermittelt. Bei Reflextränen wird der Reflexbogen durch eine sensorische oder mechanische Reizung aktiviert. Die neuronale Verschaltung ist bei diesen drei Tränenarten gleich, jedoch unterscheiden sie sich in der Zusammensetzung der Proteine ¹⁴. Die Struktur des Tränenfilms bei geschlossenen Augen bzw. nach dem Schlafen ist eine grundsätzlich andere, da die Tränenproduktion nachts deutlich herabgesetzt ist. Die Konzentration von Serum-assoziierten Proteinen, die nachts durch eine Leckage der konjunktivalen Gefäße austreten, ist deutlich erhöht ¹⁵.

2.1.2. Pathophysiologie des Trockenen Auges

Die Entstehung des trockenen Auges ist multifaktoriell bedingt und selten auf eine einzelne pathophysiologische Ursache zu reduzieren. Im aktuellen *TFOS DEWS II pathophysiology report* wird von einem Circulus vitiosus ausgegangen, der Entzündungsprozesse und Schäden der Augenoberfläche induziert. Startpunkt dieses Kreislaufs ist eine hyperosmolare Tränenflüssigkeit. Die Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit führt zu einer Aktivierung von Inflammationskaskaden der Augenoberfläche. Zunächst werden die epitheliale MAP [mitogen-activated protein] Kinase und der NF-κB Signalweg aktiviert. Anschließend werden inflammatorische Zytokine [IL-1α, IL-1β], Tumornekrosefaktoren [TNFα] und Proteasen wie das MMP-9 ausgeschüttet. Dies führt wiederum zum Verlust von Becherzellen und Muzinen der Glykokalix und somit zur Schädigung und Apoptose des Augenoberflächenepithels. Dieser Prozess spiegelt sich in erniedrigten MUC5AC Werten wider und bedingt eine stärkere Tränenfilminstabilität. An dieser Stelle schließt sich der Circulus vitiosus, da ein frühes Aufreißen des Tränenfilms wiederum zu einer Hyperosmolarität führt ^{16,17}.

Es gibt zahlreiche Ursachen, die diesen Kreislauf induzieren können. Diesbezüglich lassen sich 2 Hauptgruppen festlegen: Starke Evaporation des Tränenfilms und ein allgemeines Tränendefizit.

Das Sjögren-Syndrom ist eine Ursache für eine defizitäre Tränenproduktion. Es handelt sich um eine chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung, die vorwiegend zur Entzündung der Tränen- und Speicheldrüsen führt. Dies bedingt einen funktionellen Umbau des Drüsengewebes und dessen Dysfunktion¹⁸. Weitere Ursachen für ein Tränendefizit sind eine Tränenröhrenobstruktion, eine allgemeine oder altersbedingte Dysfunktion der Tränenröhren sowie eine Fehlfunktion der Tränenfunktionseinheit. Die Hauptursache für das evaporative trockene Auge ist eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen. Viele Faktoren sind für die Regulation der Meibom-Drüsen bekannt. Darunter sind Androgene, Östrogene, Progesteron, Glucocorticoide, Insulin, Mineralcorticoide, Wachstumshormone, Bakterientoxine, Antibiotika, kationische amphiphile Medikamente, Omegafettsäuren, Retinolsäure, Glucose, Remamipide, Bimatoprost, Pilocarpin und Timolol¹⁹⁻²².

Häufig ist eine Koexistenz des Sjögren-Syndroms und der Meibom-Drüsen Dysfunktion. Oftmals haben auch beide Gruppen eine gemeinsame Endstrecke im Krankheitsverlauf, da sich durch erschöpfte Kompensationsmechanismen beide Formen sekundär entwickeln²³.

2.1.3. Diagnose der Keratokonjunktivitis Sicca

Für die Diagnose des trockenen Auges sind klinische Symptome wegweisend. Die häufigsten Anzeichen sind: Irritationen, Sehverschlechterung, Trockenheit, Rötung, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, eine erhöhte Blinzelrate, Lichtempfindlichkeit, Brennen, Augentränen, Schleimabsonderungen und Kontaktlinsenunverträglichkeit²⁴. Diese Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch, zeigen eine interindividuelle Variabilität und sind nicht linear zum Schweregrad der Erkrankung. Sie erlauben jedoch eine erste Einschätzung, ob weitere Diagnostik sinnvoll ist und eine mögliche Therapie erfolgversprechend ist²⁵. Fragebögen sind heutzutage fester Bestandteil der Diagnosestellung der Keratokonjunktivitis sicca²⁶. Im aktuellen *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report* wurde eine Einschätzung des Evidenzgrads, der Invasivität sowie der Verfügbarkeit etablierter Diagnosemittel getroffen. Die Diagnostik beginnt zunächst mit Fragebögen, die klinische Symptome der DED abfragen, da diese Methode einen guten Evidenzgrad zeigt, wenig invasiv und flächendeckend verfügbar ist. Der OSDI (*Ocular Surface-Disease-Index*)-Fragebogen ist am weitesten verbreitet und etabliertesten in klinischen Studien. Der DEQ-5 (*Dry Eye Questionnaire*) häufig auf Grund seiner effektiven und kurzen Fragen angewendet. Für den Gebrauch im klinischen Alltag wird zudem der SANDE (*Symptom Assessment in Dry Eye*) Test häufig angewendet, da der Patient/die Patientin seine Beschwerden anhand einer visuellen Analogskala einschätzt²⁶⁻²⁸.

Anschließend folgt eine klinische Untersuchung. Ein Parameter ist die Tränenfilminstabilität, ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus bei der Entstehung des trockenen Auges und sowohl wegweisend für die Diagnostik als auch die Therapie^{29,30}. Der etablierteste Parameter ist hier die *Tear break-up time (TBUT)*. Die Tränenflüssigkeit wird mit Fluoreszein angefärbt und, unter Vorschaltung eines blauen Kobaltfilters, die Zeit bis zum Aufreißen des Tränenfilms beurteilt. Eine standardisierte Vorgehensweise wird durch multiple Faktoren erschwert. Dazu gehören unter anderem die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers, die Blinzelrate, die Konzentration und Menge des Fluoreszeins sowie die Verdünnung durch die Benetzung der Augenoberfläche mit Tränenflüssigkeit^{31,32}. Weitere nicht-invasive Möglichkeiten zur Beurteilung der Tränenfilminstabilität (*NIBUT, nicht-invasive Tränenfilmaufreißzeit*) sind: Topografische und interferometrische Analysen der Augenoberfläche, Aberrometrie und konfokale Laserscanmikroskopie³³.

Eine erhöhte Evaporationsrate der Augenoberfläche ist ein weiterer Marker, welcher durch die Infrarot-Thermographie abgebildet werden kann. Bei Patienten mit DED kühlt die Augenoberfläche schneller und stärker ab, was in der Literatur als erhöhte Evaporationsrate gedeutet wird³⁴.

Weitere diagnostische Methoden sind die Bestimmung des Volumens der Tränenflüssigkeit mittels Meniskometrie sowie der Schirmer Test. Beide erlauben die Feststellung eines Tränendefizits^{35,36}.

In den vergangenen Jahren hat die Bestimmung der Tränenosmolarität zunehmend an Bedeutung gewonnen. Schargus und KollegInnen demonstrierten 2015 in einer umfassenden Literaturanalyse die Validität der Tränenfilmosmolarität zur Diagnostik und Therapiekontrolle der Keratokonjunctivitis sicca³⁷.

Ein weiterer Test ist der *Masmali tear ferning test*, bei dem Tränenflüssigkeit auf eine Glasplatte gegeben wird. Anschließend beurteilt der Untersucher, ob sich dichte, wurmförmige Strukturen bilden. Fragmentation oder Abwesenheit der Strukturen spricht für das Vorliegen eines Trockenen Auges³⁸. Dieser Test zeigt jedoch eine altersabhängige Variabilität sowie Unterschiede bei verschiedenen pathophysiologischen Ursachen als auch dem Tragen von Kontaktlinsen³⁹⁻⁴¹.

Das Anfärben der Augenoberfläche mit Fluoreszein und Lissamingrün ist die am häufigsten verwendete Methoden zur Identifizierung von Schäden an der Augenoberfläche^{42,28}.

Ein weiteres Diagnosekriterium der DED ist der Inflammationsgrad. Dieser wird anhand der konjunktivalen Rötung sowie dem Vorhandensein von Matrixmetalloproteinasen, Zytokinen und Chemokinen in der Tränenflüssigkeit eingeschätzt⁴³⁻⁴⁵. Bei der Entstehung der Keratokonjunctivitis sicca spielen vor allem MMP-9, MMP-3, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , und TNF- α eine entscheidende Rolle⁴⁶⁻⁴⁸.

Es besteht eine Vielfalt an klinischen Tests zur Diagnosestellung. Es wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1. Erfragen des Schweregrades und der Häufigkeit klinischer Symptome,
2. Inspektion von Palpebra und Bulbus in Bezug auf Rötung, Schwellung und eine Dysfunktion der Meibomschen Drüsen,
3. Einteilung in evaporativ und MGB-bedingtes trockenes Auge,
4. Auswahl eines/mehrerer geeigneter klinischer Tests bezüglich des Pathomechanismus^{28,49}.

2.1.4. Schweregrade und Einteilung des Trockenen Auges

Der Schweregrad des Trockenen Auges wird nach Häufigkeit und Intensität von Symptomen und klinischen Zeichen eingeteilt. Zusätzlich wird die TBUT als auch der Schirmer Test berücksichtigt. Diesbezüglich hat die DEWS folgende Tabelle veröffentlicht ⁷:

Schweregrad des Trockenen Auges	1	2	3	4
Beschwerden, Symptome & Häufigkeit	Mild und/oder episodisch; bei Stressfaktoren	Moderat episodisch oder ständig; ohne Stressfaktoren	Schwer intermittierend oder ständig; ohne Stressfaktoren	Schwer und/oder einschränkend und ständig
Visuelle Symptome	Keine oder gelegentliche leichte Ermüdungserscheinungen	Lästig, Episodisch Aktivitäteneinschränkend	Lästig, ständig und/oder chronisch Aktivitäteneinschränkend	Ständig und/oder einschränkend
Bindehautinjektion Bindehautfärbung	Keine bis mild Keine bis mild	Keine bis mild Variabel	+/- Moderat bis ausgeprägt	+/ Ausgeprägt
Hornhautfärbung (Schwere/Ort)	Keine bis mild	Variabel	Zentral ausgeprägt	Schwere punktuelle Erosionen
Hornhaut-/Tränenanzeichen	Keine bis mild	Milde Debris; ↓ Meniskus	Fädchenkeratitis, Schleimabsonderungen; ↑ Tränenpartikel	Fädchenkeratitis, Schleimabsonderungen; ↑ Tränenpartikel; Ulzerationen
Lid-/Meibomsche Drüsen	MGB variabel vorkommend	MGB variabel vorkommend	Frequent	Trichiasis, Keratinisierung, Symblepharon
TFBUT (sek)	Variabel	≤10	≤5	Sofort
Schirmer Score (mm/5min)	Variabel	≤10	≤5	≤2

Tab. 1: Schweregrade des Trockenen Auges in Anlehnung an: A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006;25:90-7

2.1.5. Bedeutung der Tränenfilmmolarität für das Trockene Auge

Die Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit ist als pathophysiologischer Faktor und diagnostisches Mittel in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund der Forschung gerückt. Eine erhöhte Osmolarität wird als entscheidender Punkt des Circulus vitiosus angesehen und in die Definition der DEWS wie folgt integriert:

„Das Trockene Auge ist eine multifaktoriell bedingte Krankheit der Augenoberfläche mit Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet von okularen Symptomen, bei welchen Instabilität und Tränenfilmhypersomolarität, Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche, als auch neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen“ ⁷.

Um einen diagnostischen Nutzen aus der Bedeutung der Osmolarität ziehen zu können, wurde ein Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen DED und gesundem Auge festgelegt werden. Dieser variiert in der Literatur zwischen 305 mOsm/L⁵⁰ und 316 mOsm/L⁵¹ und ist allen anderen Tests, einzeln betrachtet, überlegen⁵². Der positive prädiktive Wert schwankt in diesen Studien zwischen 0.85 und 0.95. 316 mOsm/L hat sich als guter Schwellenwert für die Differenzierung zwischen moderater und schwerer DED erwiesen. Hier betrug die Sensitivität 0.69 und Spezifität 0.92. Dagegen dient ein Wert von 308 mOsm/L als Indikator für eine leichte bis moderate Form der Erkrankung. Zudem wies Hyperosmolarität die stärkste Korrelation zu dem Schweregrad der Erkrankung auf. Schwächen bestehen bei der Festlegung der pathophysiologischen Ursache, die durch andere Tests bestimmt wird^{53,54}.

2.1.6. Stellenwert der Matrixmetalloproteinase-9 als Entzündungsparameter der Augenoberfläche

Matrixmetalloproteinasen gehören zur Familie der Kalzium-abhängigen, Zink-enthaltenden Endoproteinasen, die ubiquitär auftreten. Sie werden physiologisch exprimiert, sind aber auch Bestandteil der Entwicklung von Inflammation und chronischer Schädigung der Augenoberfläche. MMP-9 bewirkt unter anderem den Verlust der Barrierefunktion der Augenoberfläche durch die Zerstörung der tight junctions des Oberflächenepithels. Die höchsten MMP-9 Konzentrationen sind bei Patienten mit akuten Erosionen und Entzündungen gefunden worden⁵⁵.

Die Produktion von MMP-9 wird durch Zytokine, Chemokine, den pH-Wert, thermische Faktoren, Hyperosmolarität und Wachstumsfaktoren reguliert⁵⁶. Es liegt vor allem eine Überexpression von IL-1 β , IL-6 und TNF-alpha vor^{44,57}. MMP-9 induziert zudem die Migration proinflammatorischer Zellen und hat Einfluss auf deren Überleben am Ort der Gewebeschädigung⁵⁸. Dabei werden Epithelzellen, Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen stimuliert⁵⁹.

Die Messung erhöhter MMP-9 Werte mittels *InflammaDry* [RPS Rapid Pathogen Screening, Inc. 7227 Delainey Court, Sarasota, FL 34240 USA] ergab eine Sensitivität von 0.85, eine Spezifität von 0.94, einen positiv prädiktiven Wert 0.97 und einen negativ prädiktiven Wert von 0.73 für das Vorliegen einer Keratokonjunktivitis Sicca⁶⁰.

Die lokalen Effekte der Induktion von MMP-9 sind in der folgenden Abbildung dargestellt⁶¹:

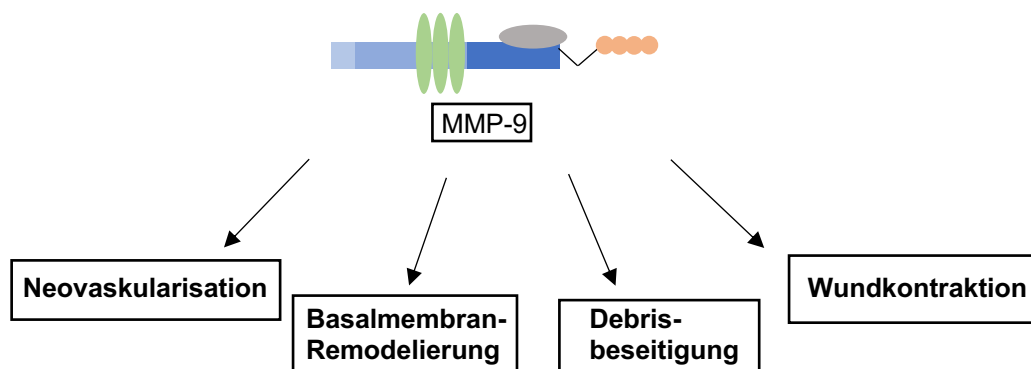


Abb.1: Lokale Effekte der Sekretion von MMP-9

Die Erhöhung von MMP-9 zeigt zudem eine signifikante Korrelation zu anderen diagnostischen Tests wie der TBUT, in-vivo konfokaler Laserscanmikroskopie, der Färbung der Augenoberfläche sowie klinischen Fragebögen ⁶².

Die Unterdrückung der Expression führt zu einem Rückgang der chronischen Schädigung der Augenoberfläche ⁶³.

Insgesamt ist MMP-9 ein geeigneter Parameter für die Diagnose, Klassifikation und Therapie des Trockenen Auges ⁶².

2.2. Augenprothesen aus Kryolithglas

Die Anfertigung von künstlichen Augen lässt sich bis auf 2000 v.Chr. zurückverfolgen. Von da an bis zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden Augenprothesen aus bemalten Metallplatten hergestellt, jedoch mit unzureichendem kosmetischem Ergebnis ⁶⁴.

Um 1818 wurden dann erstmalig Augenprothesen aus Emaille und Glas produziert. Zunächst waren die Prothesen schalenförmig, da die Enukleation noch keine gängige Operationsmethode war. Mit steigender Zahl an Enukleationen um 1870, wurden auch zunehmend Glasaugenprothesen angefertigt. Diese waren Emailleprothesen bezüglich des Preises und der Handhabbarkeit überlegen. 1880 gelang es Herman Snellen, einem deutschen Augenchirurg, in Zusammenarbeit mit der Firma Müller aus Wiesbaden, das erste hohle Glasauge herzustellen. Bis heute sind Augenprothesen aus Kryolithglas das Mittel der Wahl zur Versorgung enukleierter Patienten in Deutschland ^{64,65}.

2.2.1. Glasaugenprothesenträger in Deutschland

In Deutschland sind die häufigsten Indikationen für eine Enukleation Traumata, maligne Tumore sowie die angeborene Phtisis oder der Mikrophthalmus. Jährlich werden etwa 2.000 Exstirpationen durchgeführt. Die Prävalenz beträgt 20.000 bis 30.000 Patienten, wobei der größte Teil auf Grund von malignen Prozessen oder Unfällen enukleiert wird ⁶⁵⁻⁶⁷.

Im deutschsprachigen Raum werden über 90% der Prothesen aus Kryolithglas gefertigt. Dies bietet einige Vorteile: Glasprothesen haben ein leichteres Gewicht, eine glatte, feuerpolierte Oberfläche, bedingen keine allergischen Reaktionen, haben eine hohe mechanische Oberflächenbeständigkeit und Benetzbarkeit durch Tränenflüssigkeit, sind biokompatibel und weisen eine gute chemische Resistenz auf ^{68,69}. Kunststoffprothesen aus Hydroxyapatit haben im Gegensatz dazu eine poröse, koralline Oberfläche und weisen Hydrophobizität auf. Nach einer Studie von Rokohl et al scheint das Risiko eines möglichen Glasbruchs, bei Achtung der Anwendungshinweise, kein entscheidender Nachteil des Glases zu sein. Es sorgen sich lediglich sieben Prozent der Patienten, um einen möglichen Bruch der Prothese ^{70,71}.

Eine Anfertigung aus Kunststoff ist jedoch trotzdem möglich und besonderen Fällen indiziert. Bei Kunststoffprothesen gibt es auch die Möglichkeit diese mit einem Hohlraum zu versehen und diesen als Reservoir für Tränenersatzmittel zu nutzen ^{72,73}.

Die Verschreibung der Prothese wird durch den Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch V (SGB V § 33 Abs. 1) geregelt und die Kosten durch die Sozialversicherung getragen. Die Anfertigung einer neuen Prothese erfolgt einmal jährlich und je nach Versicherungsträger muss eine Verschreibung des Augenarztes eingeholt werden ^{65,74}.

Eine Ausnahme stellt die augenprothetische Versorgung von Kindern und Jugendlichen dar. Hier ist ein Kontrollintervall von sechs Monaten empfohlen, da ein Wachstum der Orbita vorliegt und die Prothese, unabhängig vom Material, öfter angepasst werden muss. Verhindert werden sollen eine Schrumpfung der Augenhöhle sowie die Ausbildung von Narbenkontrakturen, um eine Symmetrie mit dem verbliebenen Auge zu sichern ^{75,76}.

2.2.2. Sorgen und Belastungsfaktoren von Glasaugenprothesenträgern

Anhand klinischer Fragebögen wurden in einer Studie von Rokohl et al. die Belastungsfaktoren von GlasaugenprothesenträgerInnen untersucht ⁶⁹.

Eine vorrangige Sorge der PatientInnen war der Verlust des Partnerauges bzw. eine deutliche Visuseinschränkung, die zur schweren binokularen Sehbehinderung führen kann ^{69,71}.

Zudem wurde die Minderung der Fähigkeit zum Abschätzen von Distanzen sowie ein reduziertes dreidimensionales Sehen angegeben. Das kosmetische Aussehen der Prothese und die Gesichtssymmetrie spielten ebenfalls eine Rolle in der Befragung. Neben den oben genannten Aspekten wurde auch ein Diskomfort beim Tragen der Prothese als Belastungsfaktor angegeben. Dabei waren Epiphora, Schmerzen und Schleimabsonderungen vorrangig ^{69,71}.

In einer Studie von Heindl und Kollegen zeigten 6,4% der Patient*Innen eine prädiagnostizierte Depression, was in etwa der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung entspricht. Im Rahmen der klinischen Studie konnten jedoch mittels PHQ-9 Fragebogen bei 24,1% der Patient*Innen Anzeichen einer Depression festgestellt werden. Dies impliziert, dass es eine signifikante Anzahl an unterdiagnostizierten Patient*Innen gibt.

Für die erfolgreiche soziale und psychologische Rehabilitation dieser Patienten ist eine langfristige, multidisziplinäre Betreuung aus Augenchirurgen, Augenärzten, Okularisten, Allgemeinmediziner*innen und Psycholog*innen unerlässlich ⁷⁷.

2.2.3. Dry Anophthalmic Socket Syndrome und häufige Probleme des anophthalmischen Augensockets

Glasaugenprothesen können als alloplastischer Fremdkörper eine Vielzahl an endogenen und exogenen Entzündungsprozessen induzieren und somit zu Diskomfort und Beschwerden beim Tragen der Prothese führen.

Außerdem spielen Faktoren wie der Sitz des orbitalen Implantats, die Flexibilität der Motilität der Prothese, Lidsymmetrie und die Beschaffenheit des orbitalen Fettgewebeskörpers eine maßgebliche Rolle ⁷⁸.

Für PatientInnen sind vor allem der Tragekomfort und Schmerzfreiheit entscheidend ^{79,80}. Häufige Symptome unter Prothesenträger*Innen sind Juckreiz, Trockenheitsgefühl, Schleimabsonderungen, Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Rötung, Entzündung und Epiphora ^{74,78,80-83}.

Die Menge und Häufigkeit von Schleimabsonderungen ist mit der Durchführung des Reinigungsregimes assoziiert. Ein tägliches Herausnehmen und Reinigen der Prothese führt

vermehrt zu Schleimbildung, wobei die Ursache für diesen Effekt bisher unklar bleibt. Es existieren unterschiedliche Empfehlungen für die Handhabung und Reinigung der Prothese, wobei generell ein Intervall von 30 Tagen mit Herausnehmen und Abwaschen der Prothese lediglich mit klarem Wasser empfohlen wird^{81,82}.

PatientInnen die Augenprothesen aus Kryolithglas tragen sollten im Umgang und Handhabung genauestens geschult werden, um Komplikationen auf Grund eines fehlerhaften Gebrauchs zu vermeiden.

Bisher liegt nur eine einzige größere, systematische Studie vor, welche die klinische Symptomatik eines trockenen Augen-Sockets mit standardisierten und etablierten Instrumenten untersucht hat⁸³. Rokohl und KollegInnen definierten 2020 erstmalig das DASS als eine Erkrankung der Augensocketoberfläche, die durch einen Verlust der Tränenfilmhomöostase gekennzeichnet ist⁸³.

2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die bereits vorliegende Studie zum DASS impliziert, dass Tränenfilminstabilität, eine Bindehautentzündung und -schädigung sowie Augenlid- und neurosensorische Anomalien eine entscheidende ätiologische Rolle spielen. Durch diese Erkenntnisse wurden die ersten Diagnose-Kriterien definiert⁸³.

Jedoch ist ein großer Teil der Pathophysiologie dieses neu-definierten Krankheitsbildes noch völlig unerforscht. Bei nicht-anophthalmischen Patienten mit einer Keratokonjunktivitis Sicca sind eine erhöhte Tränenfilmosmolarität, ein veränderter pH-Wert des Tränenfilms, sowie Konzentrationserhöhungen der Matrix-Metallo-Proteinase-9 entscheidende Faktoren und Diagnostikparameter^{56,84,85}. Auf Basis der bisherigen Erkenntnisse ist daher die Untersuchung von Anophthalmie-Patienten hinsichtlich dieser Faktoren sowie die Evaluation dieser Parameter als potenzielle diagnostische Tests für das DASS essenziell.

Man findet in der wissenschaftlichen Literatur bisher keine Studien, welche die klinische Symptomatik eines trockenen Augen-Sockets bei GlasaugenprothesenträgerInnen näher untersuchen. Es gibt bis heute kein etabliertes Schema, um diese Thematik bei enukleierten PatientInnen zu erfassen.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, die Pathophysiologie des Dry Anophthalmic Socket Syndrome im Hinblick auf pH-Wert-Veränderungen, Konzentrationserhöhungen des MMP-9 im Tränenfilm und Veränderungen der Tränenfilmosmolarität näher zu untersuchen. Zudem soll die Korrelation zwischen den obigen Veränderungen und der klinischen Symptomatik eines DASS evaluiert werden. Weiterhin soll der Einfluss verschiedener demografischer Faktoren (z.B. Alter, vergangene Zeit seit Augenverlust, Prothesentragedauer) auf die klinische Symptomatik, die Tränenfilmosmolarität, den pH-Wert des Tränenfilms und die Entzündungsreaktion des Augensockets untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollen nicht nur zur Etablierung neuer Diagnostikmethoden führen, sondern auch als Basis für eine Therapiestudie dienen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenpopulation

An 21 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen wurden PatientInnen, die im Trester-Institut für Augenprothetik und künstliche Augen, Köln, Deutschland, augenprothetisch versorgt wurden, gebeten, an einer klinischen Studie zur Erforschung von Biomarkern des Dry Anophthalmic Socket Syndrome teilzunehmen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln (19-1277) genehmigt und von der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität zu Köln in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und deren späteren Änderungen durchgeführt. Von allen Teilnehmern wurde nach ausführlicher mündlicher Erläuterung der Studienmethodik eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

3.1.1. Einschlusskriterien

Zur Teilnahme an der Studie mussten die ProbandInnen volljährig und einwilligungsfähig oder in Begleitung eines gesetzlichen Vertreters zur Erteilung der schriftlichen Einwilligung sein. Außerdem musste die Prothese seit mindestens einem Jahr getragen werden. Erforderlich war auch eine ausreichende Kompetenz der deutschen Sprache, um die Fragebögen lesen, verstehen und ausfüllen zu können.

3.1.2. Ausschlusskriterien

PatientInnen mit einer bekannten Keratokonjunktivitis sicca sowie stattgehabten Laser-/ chirurgischen Eingriffen sowie dem Tragen von Kontaktlinsen am Partnerauge, wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden PatientInnen ausgeschlossen, die in den letzten sechs Monaten entzündungshemmende Medikamente wie Kortikosteroide am gesunden Partnerauge angewendet hatten oder die zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Vergangenheit Augentropfen verwendeten, die ein trockenes Auge verursachen könnten, wie z. B. lokale Glaukom-Medikamente⁸⁶. PatientInnen, die in den letzten drei Monaten eine Augenhöhlen- oder Augenlidoperation hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden PatientInnen mit bilateralen, defekten oder schlechtsitzenden Augenprothesen ausgeschlossen sowie PatientInnen mit einer Chemotherapie in der Vorgeschichte und systemischen Erkrankungen, die ein trockenes Auge begünstigen. PatientInnen mit Erkrankungen, die Einfluss auf die Tränenwege haben, wurde ebenfalls ausgeschlossen.

3.2. Methoden

3.2.1. Ablauf und Vorgehen der Untersuchung

In dieser klinisch-experimentellen, prospektiven Studie wurden anophthalmische PatientInnen mit unilateraler Augenprothese aus Kryolithglas tragen und ein gesundes Partnerauge haben, eingeschlossen. Diese wurden nach folgendem Schema untersucht:

(1) Ausführliche Anamnese mit Erfassung folgender Daten:

- Demografische Faktoren, Ursache und Zeitpunkt des Augenverlustes, Reinigungsregime
- Allgemeinerkrankungen und Medikation
- Augenerkrankungen inkl. Fazialisparese, Entropium, Ektropium, Lagophthalmus, Traumata, vorangegangene Operationen, Radiotherapie, Tumoren
- Augenmedikation
- Umwelteinflüsse (Rauchen, Staub, Klimaanlage, Dämpfe, Chemikalien), die das DASS beeinflussen oder verursachen können

(2) Erfassung subjektiver Symptome hinsichtlich eines DASS, jeweils getrennt für das gesunde Auge und den anophthalmischen Socket mit standardisierten und etablierten Fragebögen:

- Ocular Surface Index (OSDI)
- Dry Eye Assessment Questionnaire (DEQ-5)
- Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)

(3) Klinische, ophthalmologische Untersuchung, jeweils getrennt für das gesunde Auge und den Socket:

- Grading der Entzündungsreaktion (Bindehaut-Hyperämie und -Chemosis)
- Lidanomalien inklusive Blepharitis anterior, Blepharitis posterior, Lidschlussinsuffizienz, Ptosis
- Lidspaltenvermessung

(4) Bilaterale Messung der Tränenfilmosmolarität mittels TearLab® (TearLab Corp., Suite 100, 9980 Huennekens St., 92121 San Diego, California, USA)

(5) Bilaterale semiquantitative Bestimmung des MMP-9 Wertes mittels InflammDry® (RPS Rapid Pathogen Screening, Inc. 7227 Delainey Court, Sarasota, FL 34240 USA)

(6) Bilaterale pH-Wert Bestimmung der Tränenflüssigkeit mittels Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)

3.2.2. Anamnese

Bei jedem/jeder ProbandIn wurde zunächst mit der Anamneseerhebung begonnen, um Ein- und Ausschlusskriterien zu evaluieren. Hierbei wurde eine spezifische Augenanamnese bezüglich des Verlustes und der Tragedauer der Glasaugenprothese durchgeführt und im Anschluss Allgemeinerkrankungen und Umweltfaktoren abgefragt.

Die Anamneseerhebung umfasste folgende Punkte:

- Wann verloren Sie Ihr Auge?
- Wann sind Sie auf diesem Auge erblindet?
- Welches Auge ist betroffen?
- Was war der Grund für den Verlust des Auges? (Unfall/ medizinische Indikation/ kongenital)
- Welche Operation wurde durchgeführt? (Enukleation/ Eviszeration/ keine – Pthisis/ Mikrophthalmus)
- Wann wurde Ihre letzte Prothese gefertigt?
- Wie oft reinigen Sie Ihre Prothese?
- Wie reinigen Sie Ihre Prothese?
- Waschen Sie ihre Hände vor dem Herausnehmen der Prothese? Wenn ja, wie?
- Nehmen Sie Ihre Prothese nachts heraus?
- Lagerung der Prothese über Nacht
- Sind andere Augenerkrankungen bekannt?
- Liegt eine Lidfehlstellung vor? (Ektropium/ Entropium/ Lagophthalmus)
- Besteht eine Fazialisparese?
- Kam es in der Vergangenheit zu Traumata, Verbrennungen, Verätzungen oder Bestrahlungen?
- Frühere und aktuelle Augenmedikation
- Wurden Punctum Plugs implantiert?
- Bestehen Allgemeinerkrankungen? (vor allem des rheumatologischen oder autoimmunen Formenkreises)
- Werden Medikamente eingenommen?
- Bestehen Umwelteinflüsse, die ein trockenes Auge begünstigen können? (trockene Luft, Klimaanlage, PC-Arbeit, Luftzug, Rauch, Gase, Nikotinabusus, Staub, Lösungsmittel, Dämpfe)

3.2.3. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung bestand zunächst aus der Inspektion der palpebralen und bulbären Bindehaut sowie der Lidränder und im Anschluss wurden Vermessungen des Lides (Lidspalte, Hertel-Exophthalmometer) durchgeführt.

Overall Inflammation Score der Lider

Zur Bewertung des Inflammationsgrades der bulbären und palpebralen Bindehaut wurde der *Pines Overall Inflammation Score* verwendet. Dieser wurde anhand der Auswertung von Fotografien von 800 anophthalmischen Augensockets durch einen Ophthalmologen, drei Optometristen und drei Senior Studenten erstellt.

Dabei wird ein Score von 0 bis 4 für das Ausmaß an Hyperämie und Chemosis der jeweils bulbären und palpebralen Bindehaut vergeben. Im Anschluss wird aus dem Mittelwert jeweils für das rechte und das linke Auge der Overall Inflammation Score bestimmt ⁸⁷.

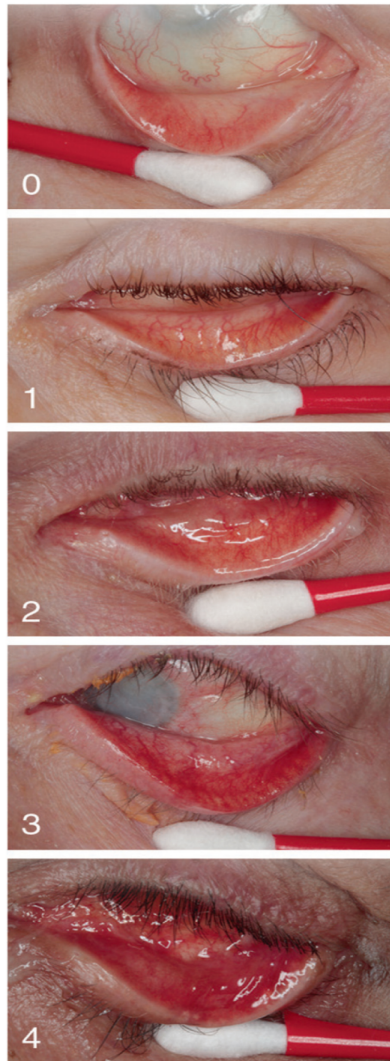


Abb. 2: Klinisches Beispiel für das Grading der konjunktivalen Hyperämie (Grade 0 bis 4)

Blepharitis

Das klinische Ausmaß der Blepharitis wurde anhand der makroskopischen Inspektion festgelegt. Dabei wurden Hyperämie, Schwellung und Meibomstase berücksichtigt. Es erfolgte eine Einteilung der Blepharitis anterior und posterior in einen Score zwischen null und vier.

Lider

Es erfolgte eine Inspektion der Lider mit der Fragestellung, ob Lidanomalien vorliegen, da diese einen entscheidenden Störfaktor darstellen können. Es wurde notiert, ob ein Entropium oder Ektropium vorliegt. Außerdem wurde überprüft, ob ein vollständiger Lidschluss möglich

ist und die Lidspalte in Millimetern vermessen. Bei Vorliegen einer Ptosis oder eines Lagophthalmus wurde dies vermerkt.

Hertel-Test

Das Exophthalmometer nach Hertel ist ein ophthalmologisches Untersuchungsgerät, mit dem die Protrusio bulbi gemessen und quantifiziert werden kann. Dabei kann anhand eines Spiegelsystems das Hervortreten der Augen beurteilt werden. Es ist eine etablierte Methode im klinischen Alltag und weist bei korrekter Anwendung eine geringe interindividuelle Variabilität auf ⁸⁸.

Das Hertel-Exophthalmometer wird an die laterale Orbitakante angepasst und im Spiegel der sagittale Abstand zur Cornea beurteilt. Dabei gelten Werte bis 20 Millimetern und ein Unterschied der beiden Augen unter zwei Millimetern als normentsprechend. Eine Protrusio bulbi kann unter anderem bei der endokrinen Orbitopathie auftreten und die Entstehung einer Keratokonjunktivitis sicca begünstigen ⁸⁸.

3.2.4. Ocular Surface Disease Index[©]

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung von Symptomen eines trockenen Auges. Dabei werden Fremdkörpergefühl, Juckreiz, Schmerzen, Lichtempfindlichkeit und Verschwommensehen abgefragt und anhand einer Ordinalskala interpretiert. Außerdem werden Umweltfaktoren wie Klimaanlage, Wind und trockene Luft berücksichtigt sowie auch alltägliche Umstände (Probleme beim Lesen, Autofahren bei Nacht, Fernsehen und Computerarbeit) ⁸⁹.

OCULAR SURFACE INDEX (OSDI)

HABEN SIE EINS DER FOLGENDEN SYMPTOME INNERHALB DER LETZTEN WOCHE VERSPÜRT?	IMMER	MEISTENS	DIE HÄLFTE DER ZEIT	MANCHMAL	NIE
1. LICHTEMPFINDLICHKEIT	4	3	2	1	0
2. FREMDKÖRPERGEFÜHL	4	3	2	1	0
3. SCHMERZEN	4	3	2	1	0
4. VERSCHWOMMENSEHEN	4	3	2	1	0
5. SCHLECHTERES SEHEN	4	3	2	1	0

Score der Antworten 1 bis 5

A

HABEN SIE SICH BEI FOLGENDEN AKTIVITÄTEN INNERHALB DER LETZTEN WOCHE EINGESCHRÄNKGT GEFÜHLT?	IMMER	MEISTENS	DIE HÄLFTE DER ZEIT	MANCHMAL	NIE
1. LESEN	4	3	2	1	0
2. NACHTS AUTOFAHREN	4	3	2	1	0
3. COMPUTERARBEIT	4	3	2	1	0
4. FERNSEHEN	4	3	2	1	0

Score der Antworten 6 bis 9

B

HABEN SIE BESCHWEDEN UNTER FOLGENDEN UMWELTEINFLÜSSEN INNERHALB DER LETZTEN WOCHE VERSPÜRT?	IMMER	MEISTENS	DIE HÄLFTE DER ZEIT	MANCHMAL	NIE
1. WIND	4	3	2	1	0
2. ORTE MIT GERINGER LUFTFEUCHTIGKEIT	4	3	2	1	0
3. KLIMAAANLAGE	4	3	2	1	0

Score der Antworten 10 bis 12

C

$$A + B + C = D$$

(Summe der Einzelscores)

D

Anzahl der beantworteten Fragen

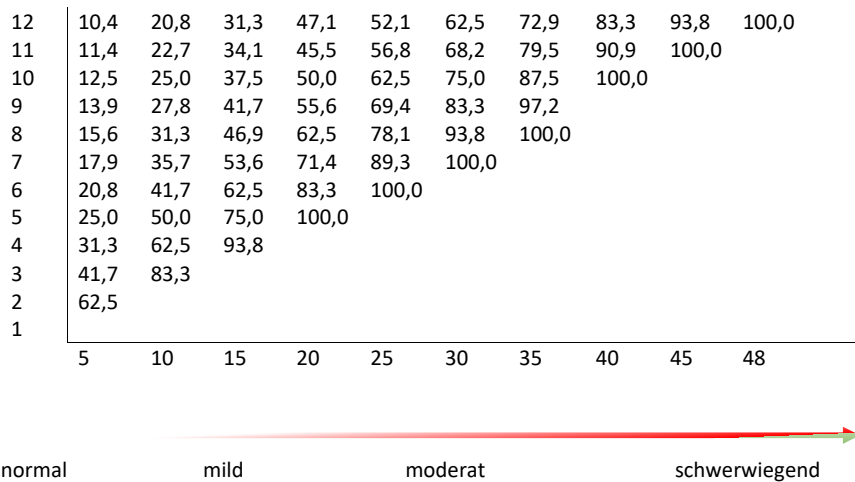
E

Abb. 3: Fragebogen eines Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Der Score wird wie folgt berechnet:

Summation der Einzelwerte (D) x 25

Anzahl der beantworteten Fragen (E)



x-Achse: Anzahl der beantworteten Fragen
y-Achse: Summe der Einzelscores

Abb. 4: Auswertung des OSDI Fragebogens

Die Interpretation des Scores erfolgt folgendermaßen:

- 0 bis 12: normal
- 13 bis 22: milde Symptome
- 23 bis 33: moderate Symptome
- Über 33: schwerwiegende Symptome

Der OSDI zeigte in einer Studie von Schiffman et al. eine Spezifität von 0.83 und eine Sensitivität von 0.6 bei der Unterscheidung zwischen PatientInnen mit trockenen Augen und Probanden ohne Symptome. Außerdem ist er geeignet um die Häufigkeit der Symptome zu detektieren⁹⁰.

3.2.5. Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)

Der Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) ist ein Fragebogen zur Detektion einer Keratokonjunktivitis sicca und der Quantifizierung des Schweregrads der Symptome.

Zunächst wird abgefragt, wie häufig eine Irritation der Augen an einem typischen Tag des letzten Monats auftrat und wie sich dies zwei Stunden, vor dem zu Bett gehen darstellt. Im Anschluss wird dasselbe Schema für ein Trockenheitsgefühl der Augen angewendet. Zuletzt wird nach störender oder übermäßiger Epiphora gefragt²⁷.

Dry Eye Questionnaire (DEQ) 5

1. Fragen über Augen Diskomfort

- a. Wie oft verspürten die ein unangenehmes Gefühl an den Augen innerhalb des letzten Monats?

0 Nie

1 Selten

2 Manchmal

3 Oft

4 Immer

- b. Wie stark waren diese Beschwerden zwei Stunden vor dem zu Bett gehen?

0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------

2. Fragen über Augentrockenheit

- a. Wie oft während eines typischen Tages des letzten Monats haben Sie Augentrockenheit verspürt?

0 Nie

1 Selten

2 Manchmal

3 Oft

4 Immer

- b. Wie stark waren diese Beschwerden zwei Stunden vor dem zu Bett gehen?

0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------------

3. Fragen über wässrige Augen

- a. Wie oft fühlen sich Ihre Augen stark wässrig an?

0 Nie

1 Selten

2 Manchmal

3 Oft

4 Immer

SCORE: 1a ___ + 1b ___ + 2a ___ + 2b ___ + 3 ___ = Total ___

Abb. 5: Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)

Die Auswertung des Fragebogens wird wie folgt interpretiert:

- 0 bis 6: normal
- ≥ 6 : Trockenes Auge
- ≥ 12 : weitere Tests zum Ausschluss eines Sjögren-Syndroms

Der DEQ-5 ist eine gute Ergänzung zu anderen Fragebögen des trockenen Auges, da er die Häufigkeit der Symptome berücksichtigt. In einer Studie von Simpson et al. wurde er mittels des Spearman Korrelationskoeffizienten mit dem OSDI verglichen und ergab eine Übereinstimmung von $r = 0.76$ ⁹¹.

3.2.6. Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)

Der Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE) Fragebogen erfasst anhand einer visuellen Analogskala wie oft und mit welcher Intensität die Symptome eines trockenen Auges auftreten. Dabei setzt der Patient auf einer normierten Linie mit 100 mm je nach Häufigkeit und Schweregrad der Symptome eine entsprechende Markierung. Dabei wird die Häufigkeit von „selten“ bis „immer“ beschrieben und der Schweregrad von „sehr schwach“ bis „sehr stark“.

In einer Studie von Amparo et al. wurden die Ergebnisse einer Befragung von PatientInnen mit trockenen Augen mittels OSDI und SANDE verglichen. Dabei zeigte die Spearman Rangkoeffizienz eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$)⁹².

Der SANDE Fragebogen ist somit eine einfache und schnelle Möglichkeit im klinischen Alltag die Symptome eines trockenen Auges zu erfassen⁹².

Es zeigte sich auch in weiteren Studien eine gute Reproduzierbarkeit, Validität und Spezifität der Ergebnisse ^{93,94}.

Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zur Häufigkeit und dem Schweregrad Ihrer Trockenen Augen Beschwerden:

1. Häufigkeit der Beschwerden:

Bitte setzen Sie ein „X“ auf die Linie, um anzugeben, wie oft sich Ihre Augen im Durchschnitt **trocken und/oder gereizt** anfühlen:

Selten _____ Immer

2. Schweregrad der Beschwerden:

Bitte setzen Sie ein „X“ auf die Linie, um anzugeben, wie stark Ihre Beschwerden **Trockenheit und/oder Reizung** im Durchschnitt sind:

Sehr schwach _____ Sehr stark

Abb. 6: Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)

3.2.7. TearLab® Osmolarity System (TearLab Corp., Suite 100, 9980 Huennekens St., 92121 San Diego, California, USA)

Das TearLab Osmolarity System ist eine point-of-care Methode zur Messung der Tränenfilmosmolarität. Das System basiert auf einer Temperatur-korrigierten Impedanzmessung⁹⁵. Bei der Messung werden 5 bis 10 µl Tränenflüssigkeit mittels Mikrokapillare angezogen⁵⁴.

Die Tränenfilmosmolarität gilt als objektiver Parameter zur Diagnosestellung einer Keratokonjunktivitis sicca. In einer von Potvin et al. durchgeführten Literaturzusammenfassung

wurden 159 Veröffentlichungen seit dem Jahr 2000 analysiert, die eine Relevanz der Tränenfilmosmolarität bei der Diagnosestellung einer *Dry Eye Disease* nachweisen^{28,37}. Eine Hyperosmolarität des Tränenfilms führt zu einer vermehrten Zytokinausschüttung an der Augenoberfläche, vor allem von Interferon-Gamma. Dies bewirkt über eine Aktivierung des JAK/STAT Signalwegs eine Apoptose der epithelialen Hornhautzellen^{28,96}.

Häufig korreliert der subjektive Schweregrad der Symptome nicht mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung an der Spaltlampe. Die Tränenfilmosmolarität hat hingegen die Möglichkeit den Schweregrad zu objektivieren und kann zudem als Verlaufsparmeter dienen⁹⁵.

Durch den Anbieter des TearLab Systems ist der Normbereich der Tränenfilmosmolarität unter 300 mOsm/L definiert. Eine milde Erhöhung liegt zwischen 300 und 320 mOsm/L, eine moderate zwischen 320 und 340 mOsm/L und eine schwerwiegende über 340 mOsm/L. Außerdem gilt eine Differenz zwischen beiden Augen über 8 mOsm/L als auffällig^{37,85,97}. Der *TFO DEWS II Methodology Report* legt anhand der klinischen Studien eine Normbereich-Grenze von 316 mOsm/L fest²⁸.

Eine Studie von Yoon et al. konnte außerdem zeigen, dass die Messung von Salzlösungen mit unterschiedlicher Osmolarität mittels des TearLab Osmolarity Systems akkurate Werte ergaben⁹⁸.

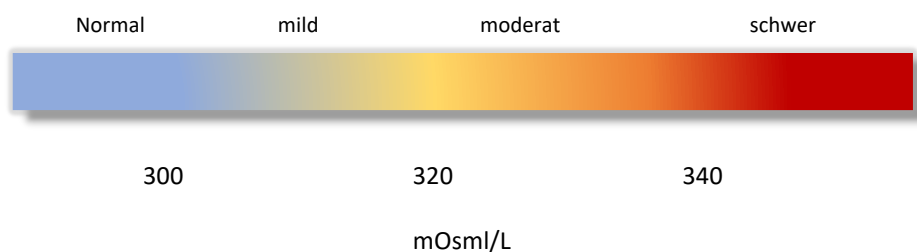


Abb. 7: Skala der Einteilung der Tränenfilmosmolarität



Abb. 8 und 9: TearLab® Osmolarity System

3.2.8. InflammDry® (RPS Rapid Pathogen Screening, Inc.7227 Delainey Court, Sarasota, FL 34240 USA)

Der InflammDry ist ein Schnelltest basierend auf der Detektion von erhöhten Matrix-Metalloproteinase Werten in der Tränenflüssigkeit mittels Direktentnahme-Mikrofiltration. Das System funktioniert nach dem Prinzip eines chromatografischen Immunoassays. Falls eine Konzentration von über 40 ng/ml in der Tränenflüssigkeit vorliegt umschließen polyklonale Maus- und Ziegenantikörper das MMP-9 und es wird von dem als Testlinie immobilisierten NeutrAvidin gebunden.

Der Normbereich des MMP-9 in der Tränenflüssigkeit liegt zwischen 3 und 40 ng/mL. In einer Studie von Acera et al. lag der durchschnittliche Wert von Kontrollprobanden bei 23 ng/mL⁴⁴. Dabei ist das MMP-9 kein spezifischer Marker für die Erkennung eines trockenen Augen Syndroms, sondern ein Zeichen für einen Epithelschaden der Hornhautoberfläche⁴⁴.

Das Testkit besteht aus einer Probeentnahme Vorrichtung mit sterilem Entnahme Vlies, einer Testkassette sowie einem Fläschen mit Pufferlösung.

Die Anwendung des Schnelltests sollte wie folgt durchgeführt werden:

1. Die tarsale Bindehaut des Unterlides durch leichten Zug unterhalb des Unterlides darstellen.
2. Das sterile Entnahme Vlies an sechs bis acht verschiedenen Stellen auf die Bindehaut tupfen und am Ende für fünf Sekunden auf der nasalen Bindehaut ruhen lassen.
3. Den Test zusammensetzen, indem das Entnahmevlies in das Probetransferfenster des Testkassettengehäuses eingeführt wird.
4. Die Absorptionsspitze der Testkassette für mindestens 20 Sekunden in das Pufferfläschen eintauchen.
5. Das Testkit waagrecht ablegen und nach 10 Minuten das Ergebnis ablesen.

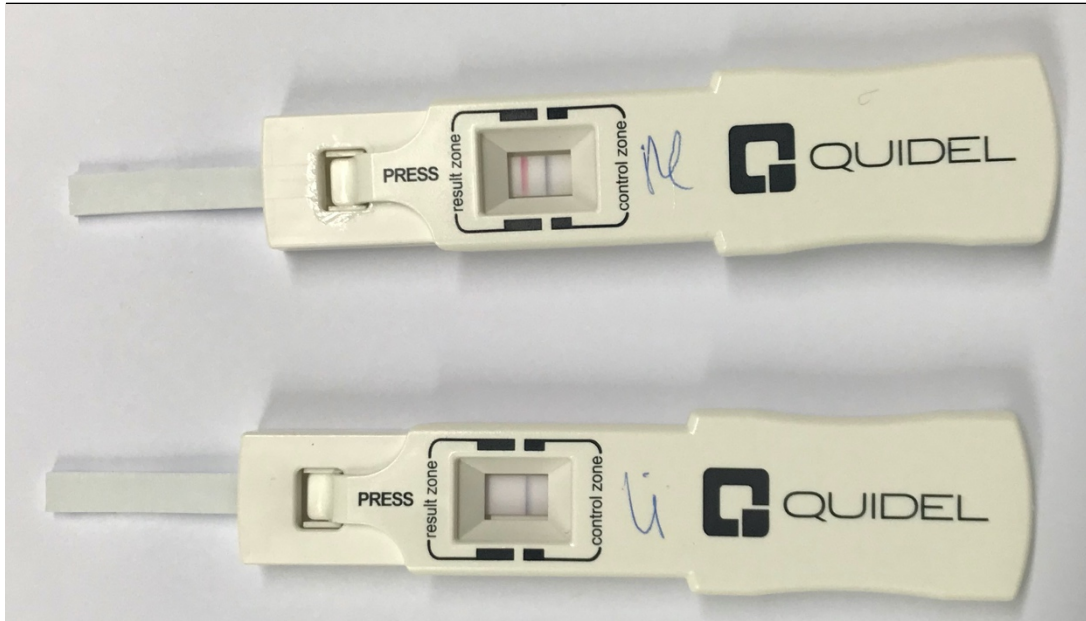


Abb. 10: positiver InflammDry Test rechts (re) und negativer links (li) nach 10 Minuten Entwicklungszeit

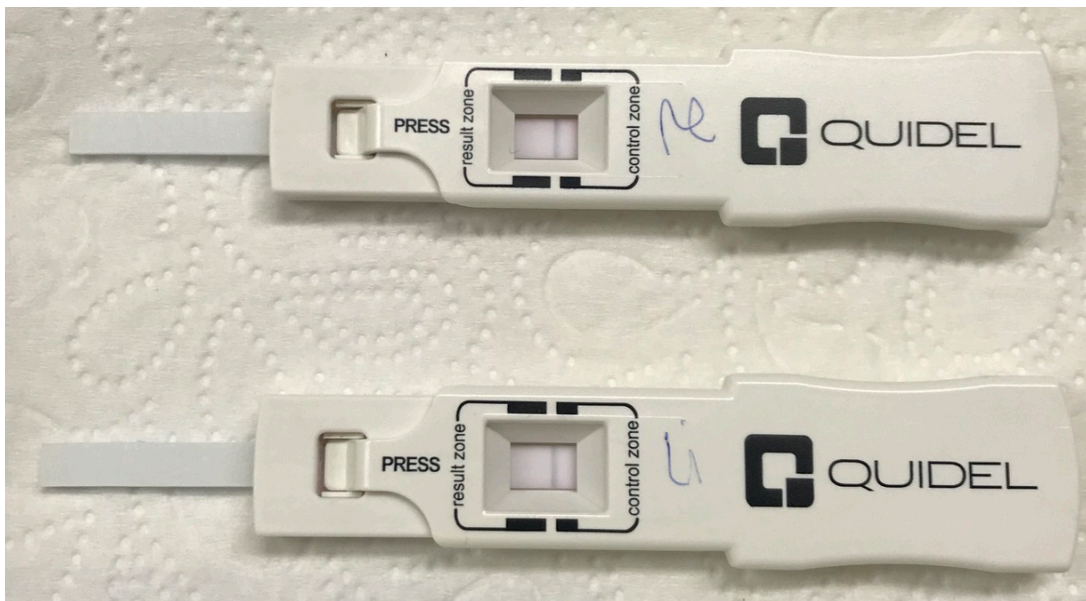


Abb. 11: beidseits negativer InflammDry Test nach 10 Minuten Entwicklungszeit

Bei regelrechter Funktionsfähigkeit des Tests erscheint immer ein positiver blauer Kontrollstreifen. Bei positivem Testergebnis zeigt sich zusätzlich ein roter Streifen, wobei eine Konzentration des MMP-9 von über 40 ng/ml vorliegt. Eine semiquantitative Auswertung des Tests ist anhand der Stärke des roten Streifens möglich. Dabei erfolgt eine Einteilung von null bis vier.






Standart Foto					
Interpretation	Negativ	Trace	Weak positive	Positive	Strong positive
Grad	0	1	2	3	4

Tabelle 2: Semiquantitative Auswertung eines InflammaDry Tests

3.2.9. pH-Wert mittels Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)

Der pH-Wert der Tränenflüssigkeit wurde mittels Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät bestimmt.

Es wurden mittels einer Glaskapillare 3µl Tränenflüssigkeit entnommen und auf einen Objektträger aufgetragen. Im Anschluss wurde eine Messsonde des Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät in die Tränenflüssigkeit gehalten und der Wert auf dem Display des Gerätes abgelesen.

Der normale pH-Wert der Tränenflüssigkeit beträgt 7,35 und ist somit leicht basisch.



Abb. 12: Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät nach durchgeführter Messung

3.2.10. Statistische Analyse

Für alle statistischen Analysen wurde die kommerzielle Software (SPSS Version 26.0 für Mac; SPSS, Inc., Chicago, IL) verwendet.

Shapiro-Wilk-Tests wurden durchgeführt, um die Normalverteilung des Schweregrads der Blepharitis, der OSDI-Scores, der Ergebnisse des MMP-9 Point-of-Care-Immunoassays, der TFO-Werte und des Pine's Inflammation Score zu analysieren. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden Wilcoxon-Tests verwendet, um den Schweregrad der Blepharitis, die OSDI-Scores, die MMP-9- und TFO-Werte sowie den Pine's Inflammation Score zwischen der anophthalmischen Augenhöhle und dem gesunden Gegenauge zu vergleichen.

Da die Ergebnisse des OSDI, des MMP-9-Immunoassays, der TFO-Werte und des Pine's Inflammation Score nicht normalverteilt waren, wurden Mann-Whitney-U-Tests verwendet, um die Ergebnisse zwischen enukleierten und eviszerierten Augenhöhlen zu vergleichen.

Mit dem Spearman-Korrelationstests der Rangfolge wurden die Korrelationen zwischen den OSDI-Scores, den Ergebnissen des MMP-9-Immunoassays, den Tränenfilmosmolaritäts-Werten bzw. dem Pine-Inflammation-Score untersucht.

Um weitere Faktoren zu untersuchen, die mit den MMP-9-Werten und der Tränenfilmosmolarität des anophthalmischen Augensockets zusammenhängen, wurden zwei lineare Regressionsmodelle mit den Variablen Alter, ethnische Zugehörigkeit (europäisch oder nicht), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Art der Operation (Enukleation vs. Eviszeration), Tragedauer (Jahre des Tragens einer Prothese, Alter der aktuellen Prothese), Reinigungshäufigkeit (mindestens täglich oder weniger als täglich), Pine's Inflammation Score(0-4), Anomalien der Augenlider, einschließlich Ektropium und Entropium, Schweregrad der Blepharitis anterior und posterior (nicht vorhanden, geringfügig, leicht, mäßig, schwer), Händewaschen vor dem Entfernen der Prothese (immer, meistens, manchmal, nie) und Reinigungsregime (mindestens einmal täglich oder weniger als täglich) erstellt.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse des MMP-9-Immunoassays (negativ, trace positive, week positive, positive, strong positive) als erklärende Variable für das TFO-Modell verwendet und umgekehrt. Darüber hinaus wurde ein drittes allgemeines lineares Modell durchgeführt, um Faktoren zu untersuchen, die auf die gleiche Weise mit den OSDI-Scores in Verbindung stehen, wobei jedoch sowohl der MMP-9-Immunoassay als auch der TFO (mOsm/L) als erklärende Variablen verwendet wurden. Die statistische Aussagekraft wurde als Funktion des Signifikanzniveaus ($\alpha = 0,05$), des Stichprobenumfangs ($n = 101$) und der Populationseffektgröße für jedes der drei Regressionsmodelle in Post-hoc-Analysen berechnet.

Die Schwelle für die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Teilergebnisse dieser klinisch-experimentellen Studie haben bereits zu einer Publikation geführt und wurden in *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology* veröffentlicht¹⁰².

4.1. Demografische Daten der Studienpopulation

Von den 165 PatientInnen, die gebeten wurden an der Studie teilzunehmen, erfüllten 102 die Ausschluss- und Einschlusskriterien. Von diesen 102 Patienten lehnte 1 Patient die Teilnahme aus Zeitgründen ab. 101 Patienten (61 Männer und 40 Frauen) wurden schließlich in die Studie aufgenommen (s. Tabelle 3.1).

Diese 101 eingeschlossenen PatientInnen hatten ein Durchschnittsalter von $62,47 \pm 16,86$ Jahren. In 59 Fällen (58,4 %) war das rechte Auge betroffen, in 42 Fällen (41,6 %) das linke Auge, während es keinen beidseitigen Augenverlust gab. Die meisten PatientInnen (93, 92,1%) waren europäischer Herkunft, 6 PatientInnen kamen aus dem mittleren Osten (5,9%) und 2 PatientInnen waren asiatischer Herkunft (2,0%).

Zu den Gründen für den Augenverlust gehörten Unfälle (53,5 %), medizinische Indikationen (36,6 %) und angeborene Ursachen (9,9 %). 86,1 % (n=87) der Patienten hatten sich einer Enukleation und 12,9 % (n=13) einer Eviszeration unterzogen. Die durchschnittliche Zeit seit der Anpassung der jetzigen Prothese betrug $1,36 \pm 1,33$ Jahre und die durchschnittliche Zeit seit dem Augenverlust $34,19 \pm 23,93$ Jahre.

Demografische Variablen von 101 Probanden	
Geschlecht	
Männlich, <i>n</i> (%)	61, (60.4%)
Weiblich, <i>n</i> (%)	40 (39.6%)
Ethnizität	
Europäisch, <i>n</i> (%)	93 (92.1%)
Mittlerer Osten, <i>n</i> (%)	6 (5.9%)
Asiatisch, <i>n</i> (%)	2 (2.0%)
Alter (Jahre)	
Männlich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	62.81; 16.94; 65; 24.5 (23-89)
Weiblich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	61.23; 19.03; 62.5; 18 (13-90)
Prothesentragedauer (Jahre)	
Männlich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	34.05; 23.84; 33; 46 (1-79)
Weiblich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	34.22; 25.57; 30.5; 45.75 (1-84)
Anophthalmischer Augensocket	
Rechts, <i>n</i> (%)	59 (58.4%)
Links, <i>n</i> (%)	42 (41.6%)
Ursache des Augenverlustes	
Unfall	54 (53.5%)
Medizinische Indikation	37 (36.6%)
Kongenital	10 (9.9%)
Operation	
Enukleation, <i>n</i> (%)	87 (86.1%)
Eviszeration, <i>n</i> (%)	13 (12.9%)
Mikrophthalmus, <i>n</i> (%)	1 (1.0%)
Tragedauer der aktuellen Prothese	
Männlich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	1.46; 1.22; 1.00; 0,5 (0-7)
Weiblich, <i>Mittelwert; Standardabweichung; Median; Quartile (Minimum-Maximum)</i>	1.2; 1.52; 1.00; 0 (0-10)

Tabelle 3: Demografische Variablen der 101 Studienpatienten

4.2. Aktuelle topische Medikation und Prothesenpflege

Vierzehn (14,3 %) PatientInnen benutzten Tränenersatzmittel und 15 (15,3 %) eine pflegende Augensalbe am anophthalmischen Augensocket, während 14 Patienten (14,3 %) Tränenersatzmittel und einer (1,0 %) Augensalben am gesunden Partnerauge zum aktuellen Zeitpunkt benutzten.

77 Patienten (78,6 %) reinigten ihre Prothese mindestens einmal täglich, 10 (10,2 %) seltener als täglich, aber bis zu einschließlich wöchentlich, 2 (2,0 %) zwischen wöchentlich und monatlich und 9 (9,2 %) seltener als monatlich. 76 Patienten (77,6 %) wuschen ihre Hände immer, 11 (11,2 %) meistens, 6 (6,1 %) manchmal und 3 (3,1 %) nie vor dem Entfernen und Reinigen der Augenprothese, während 2 Patienten (2 %) keine Angaben machten.

4.3. Lidveränderungen

Von den 98 anophthalmischen PatientInnen hatten 9 (9,2 %) ein Entropium und 7 (7,1 %) ein Ektropium auf der anophthalmischen Seite, während niemand ein Entropium und 2 (2,0 %) ein Ektropium auf der gesunden Seite hatten. Eine Ptosis lag bei 37 anophthalmischen Augensockets vor (36,6%) und bei 16 Patienten (15,8%) auf der gesunden Seite. Ein Lagophthalmus konnte bei 38 Patienten auf der Seite des Augensockets festgestellt werden (37,6%) und bei einem PatientInnen auf der Seite des gesunden Auges (1,0%).

59 anophthalmische Augenhöhlen (60,2%) wiesen eine Blepharitis anterior auf, wobei 32 (32,7%) eine leichte, 19 (19,4%) eine mäßig schwere, 7 (7,1%) eine mittelschwere und 1 (1,0%) eine schwere Ausprägung aufwiesen. Außerdem hatten 58 (59,2%) eine Blepharitis posterior, wobei 29 (29,6%) eine leichte, 20 (20,4%) eine mäßig schwere, 7 (7,1%) eine mittelschwere und 2 (2,0%) eine schwere Ausprägung aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten von den 98 anderen Augen nur 37 (37,8%) eine Blepharitis anterior, wobei 31 (31,6%) eine leichte und 6 (6,1%) eine mäßig schwere Erkrankung aufwiesen. Außerdem hatten 37 (37,8 %) eine Blepharitis posterior, wobei 30 (30,6 %) eine leichte und 7 (7,1 %) eine mäßig schwere Ausprägung aufwiesen. Keines der gesunden Augen hatte eine mittelschwere oder schwere Blepharitis. Die Augensockets hatten im Vergleich zum gesunden Auge signifikant häufiger Blepharitis anterior und posterior auf der anophthalmischen Seite (Wilcoxon-Tests, jeweils $p < 0,001$).

Der Median des Pine Inflammation Score lag auf der anophthalmischen Seite bei 1,00 und hatte eine Spannweite von 0,00 bis 4,00. Auf der gesunden Seite hingegen betrug der Median 0,00 und die Spannweite war 0,00 bis 2,00.

4.4. Auswertung der klinischen Fragebögen

4.4.1. Overall Inflammation Score (OSDI)

Die PatientInnen hatten insgesamt deutlich höhere OSDI-Scores auf der anophthalmischen Seite im Vergleich zur gesunden Seite. Der Mittelwert auf der anophthalmischen Seite betrug $17,67 \pm 17,16$ und auf der gesunden Seite $8,09 \pm 10,84$. Der Wilcoxon Test war dabei hochsignifikant (Wilcoxon test, $p < 0,001$).

Der Median des OSDI lag auf der anophthalmischen Seite 15,00 bei einer Interquartilweite von 75,00. Dabei hatten insgesamt 64 PatientInnen einen erhöhten OSDI-Score (53,5 %) und 47 einen normalen Score (46,5%). Unter den erhöhten Scores waren 24 mild erhöht (23,8 %), 13 moderat (12,9 %) und 17 schwerwiegend (16,8 %).

Auf der Seite des gesunden Auges war der OSDI-Score bei 78 PatientInnen im Normalbereich (77,2 %) und bei 23 PatientInnen erhöht (22,8 %). Dabei war er bei 16 PatientInnen mild erhöht (15,8 %), bei 4 PatientInnen moderat (4,0 %) und bei 3 PatientInnen schwerwiegend (3,0 %).

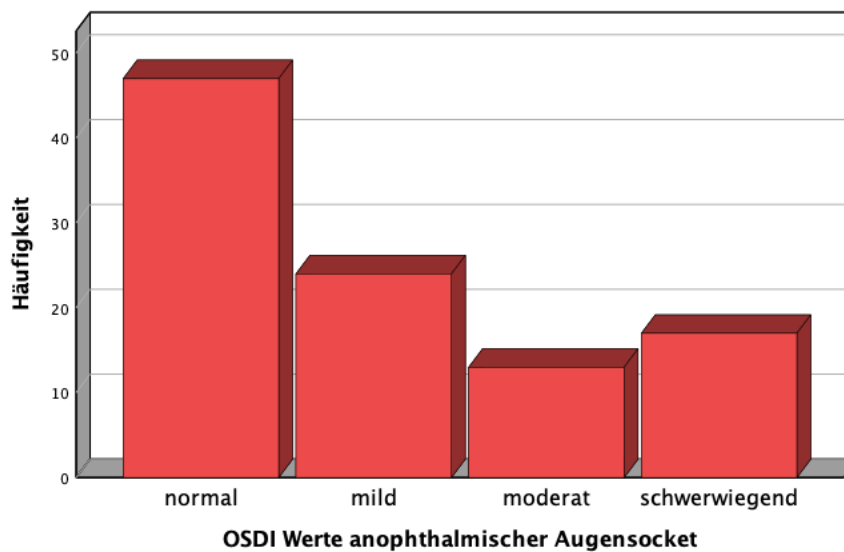
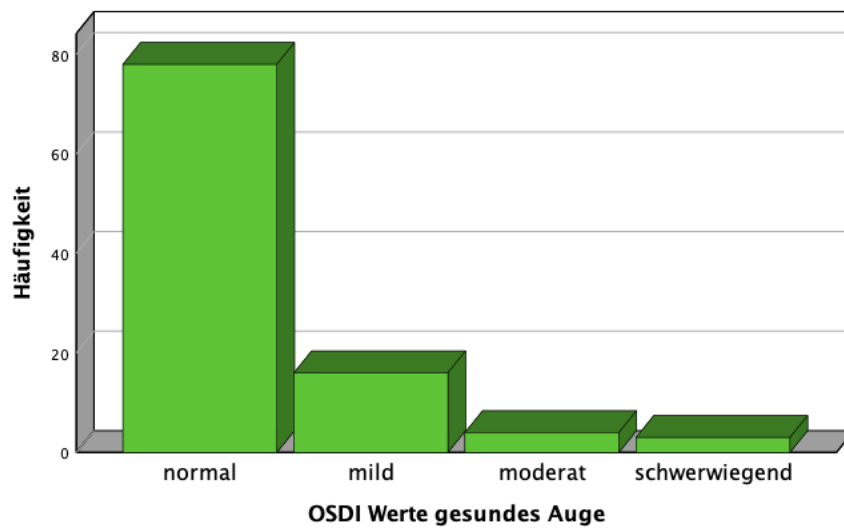


Abb. 13: Histogramm der OSDI-Klassifizierung des gesunden Auges im Vergleich zum anophthalmischen Augensocket

4.4.2. Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)

Bei der Auswertung des Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) zeigte sich auf der anophthalmischen Seite ein Median von 6,00 bei einer Interquartilweite von 0,00 bis 16,00. Dabei war der DEQ-5 bei 50 Patienten (49,5 %) normal, bei 37 Patienten (36,6 %) mild bis moderat erhöht und bei 14 Patienten (13,9 %) stark erhöht.

Auf der gesunden Seite hingegen lag der Median bei 1,00 bei einer Interquartilweite von 0,00 bis 16,00. Bei 76 PatientInnen (75,2 %) lag der DEQ-5 im Normalbereich, bei 19 PatientInnen (18,8 %) war er mild bis moderat erhöht und bei 6 PatientInnen (5,9 %) schwerwiegend.

Auch hier stellte sich im Wilcoxon Test ein signifikanter Unterschied dar ($p < 0,001$).

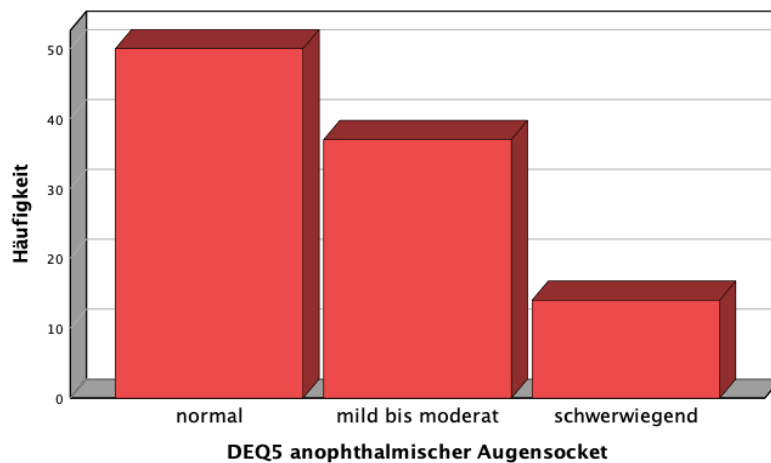
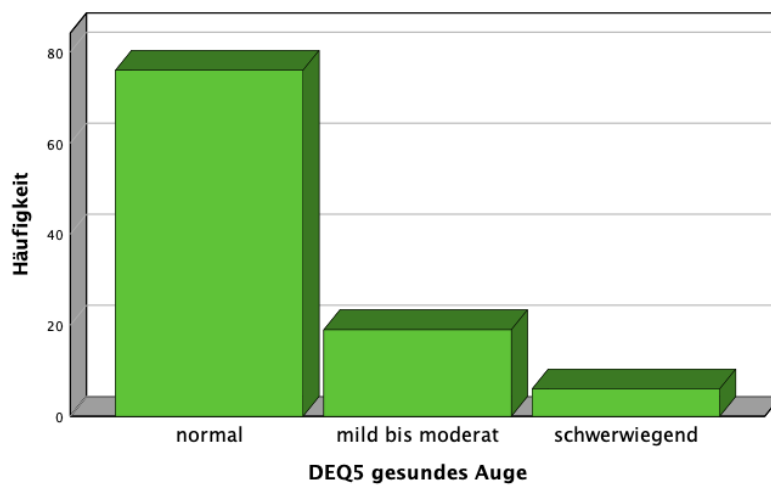


Abb. 14: Klassifizierung der DEQ-5 Scores im Vergleich des gesunden Auges zum anophthalmischen Augensocket

4.4.3. Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)

Der Wilcoxon Test zeigte in der Auswertung des SANDE Fragebogens bei dem Vergleich des anophthalmischen Augensockets zum gesunden Auge ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Auf der anophthalmischen Seite betrug der Median 21,00 bei einem Interquartilsbereich von 0,00 bis 100,00. 31 PatientInnen (30,7 %) lagen im Normbereich, 23 PatientInnen (22,8 %) bei milder Erhöhung, 14 PatientInnen (13,9 %) bei moderater und 33 PatientInnen (32,7 %) bei schwerwiegender Erhöhung.

Auf der gesunden Seite lag der Median bei 8,00 bei einem Interquartilbereich von 0,00 bis 82,00. Bei 60 PatientInnen zeigte sich ein normaler Wert (59,4 %), bei 13 PatientInnen (12,9 %) eine milde Erhöhung, bei 8 PatientInnen (7,9 %) eine moderate und bei 20 PatientInnen (19,8 %) eine schwerwiegende Erhöhung.

	Alle Anophthalmische Augensockets (n=101)	Sockets der enukleierten Augen (n=86)	Sockets der eviszerierten Sockets (n=13)	Gesundes Auge (n=101)
OSDI, Median;	15.00; 75.00	15.00; 75.00	20.00; 60.00	4.50; 58.33
<i>Interquartilabstand (Minimum – Maximum)</i>	(0.0-75.0)	(0.0-75.0)	(0.0-60.0)	(0.0-58.33%)
OSDI normal (0 < 13), n (%)	47 (46.5%)	41 (46.6%)	6 (46.2%)	78 (77.2%)
OSDI mild ($\geq 13 < 23$), n (%)	24 (23.8%)	21 (23.9%)	3 (23.1%)	16 (15.8%)
OSDI moderat ($\geq 23 < 33$), n (%)	13 (12.9%)	13 (14.8%)	0 (0.0%)	4 (4.0%)
OSDI schwer (≥ 33), n (%)	17 (16.8%)	13 (14.8%)	4 (30.8%)	3 (3.0%)
DEQ-5, Median;	6.00; 16.00 (0.0-16.0)	6.00; 16.00 (0.0-16.0)	4.00; 12.00 (0.0-12.0)	1.00; 16.00 (0.0-16.0)
<i>Interquartilabstand (Minimum – Maximum)</i>				
DEQ-5 normal (0 < 6), n (%)	50 (49.5%)	42 (47.7%)	8 (61.5%)	76 (75.2%)
DEQ-5 mild bis moderat ($\geq 6 < 12$), n (%)	37 (36.6%)	32 (36.4%)	5 (38.5%)	19 (18.8%)
DEQ-5 schwer (≥ 12), n (%)	14 (13.9%)	14 (15.9%)	0 (0.0%)	6 (5.9%)
SANDE, Median;	21.00; 100.00	21.50; 100.00	11.00; 97.00	8.00; 82.00
<i>Interquartilabstand (Minimum – Maximum)</i>	(0.0-100.0)	(0.0-100.0)	(0.0-97.0)	(0.0-82.00)
SANDE normal (0 < 13), n (%)	31 (30.7%)	23 (26.1%)	8 (61.5%)	60 (59.4%)
SANDE mild ($\geq 13 < 23$), n (%)	23 (22.8%)	23 (26.1%)	0 (0.0%)	13 (12.9%)
SANDE moderat ($\geq 23 < 33$), n (%)	14 (13.9%)	13 (14.8%)	1 (7.7%)	8 (7.9%)
SANDE schwer (≥ 33), n (%)	33 (32.7%)	29 (33.0%)	4 (30.8%)	20 (19.8%)
Pine et al.'s Inflammation Score (0–4), Median;	1.00; 4.00 (0.0-4.0)	1.00; 4.00 (0.0-4.0)	1.00; 2.00 (0.0-2.0)	0.00; 2.00 (0.0-2.0)
<i>Interquartilabstand (Minimum – Maximum)</i>				
Entropium, n (%)	9 (8.9%)	8 (9.1%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
Ektropium, n (%)	7 (6.9%)	4 (4.5%)	3 (23.1%)	2 (2.0%)
Ptosis, n (%)	37 (36.6%)	22 (25.3%)	5 (38.5%)	16. (15.8%)
Lagophthalmos, n (%)	38 (37.6%)	35 (39.8%)	3 (23.1%)	1 (1.0%)

Tabelle 4: Trockene Augen Symptome anhand der klinischen Fragebögen, konjunktivale Inflammation und Lidveränderungen der 101 anophthalmischen Augensockets im Vergleich zu den gesunden Augen.

4.5. TearLab, InflammADry und pH-Wert Messung

	Anophthalmischer Augensocket (n=101)	Gesundes Auge (n=101)
pH value, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilweite (Minimum – Maximum)	7.12; 0.48; 7.05; 0.650 (6.147 – 9.016)	7.29; 0.48; 7.235; 0.529 (6.12 – 9.362)
InflammADry, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilweite (Minimum – Maximum)	1.73; 1.73; 1.00; 4.00 (0.00 – 4.00)	0.04; 0.24; 0.00; 0.00 (0.00 – 2.00)
InflammADry negativ (0)	42 (41.6 %)	98 (97.0%)
InflammADry leicht positiv (1)	12 (11.9%)	2 (2.0%)
InflammADry schwach positiv (2)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
InflammADry positiv (3)	13 (12.9%)	0 (0.0%)
InflammADry stark positiv (4)	28 (27.7%)	0 (0.0%)
TearLab, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilweite (Minimum – Maximum)	308.46; 23.75; 304.00; 30.00 (275.00 – 380.00)	299.59; 16.21; 298.00; 15.00 (275.00 – 386.00)
TearLab normal (<300 mOsm/L)	42 (41.6%)	56 (55.4%)
TearLab mild (300 – 320 mOsm/L)	32 (31.7)	39 (38.6%)
TearLab moderat (320 – 340 mOsm/L)	17 (16.8%)	3 (3.0%)
TearLab schwerwiegend (>340 mOsm/L)	10 (9.9%)	3 (3.0%)

Tab. 5: Ergebnisse der TearLab Messung, des pH-Wertes sowie des InflammADry point-of-care Immunoassays

4.5.1. TearLab Messung

Der Mittelwert der TearLab Messung betrug auf der Seite des anophthalmischen Augensockets 308,46 mOsm/L bei einem Median von 304,00 mOsm/L und einer Interquartilweite von 275,00 – 380,00 mOsm/L. Die Standardabweichung betrug 23,75 mOsm/L.

Auf der Seite anophthalmischen Augensockets hatten 42 PatientInnen (41,6 %) normale TearLab Werte (unter 300 mOsm/L). Bei 32 PatientInnen (31,7 %) lag eine milde Erhöhung (300 – 320 mOsm/L) vor, bei 17 PatientInnen (16,8 %) eine moderate (320 – 340 mOsm/L) und bei 10 PatientInnen (9,9 %) eine schwerwiegende (über 340 mOsm/L) Erhöhung.

Der Mittelwert auf der Seite des gesunden Auges betrug 299,59 mOsm/L bei einem Median von 298,00 mOsm/L und einer Interquartilweite von 275,00 bis 386,00 mOsm/L. Die Standardabweichung betrug 16,21 mOsm/L.

Unter den gesunden Augen hatten 56 PatientInnen (55,4 %) normale TearLab Werte, 39 PatientInnen (38,6 %) eine milde Erhöhung, 3 PatientInnen (3,0 %) einen moderaten Anstieg und ebenfalls 3 PatientInnen (3,0 %) einen schwerwiegenden.

In der Wilcoxon Analyse zeigte sich, dass eine signifikante Erhöhung der TearLab Werte im Vergleich der anophthalmischen Seite mit der gesunden Seite vorlag (Wilcoxon test, $p < 0.001$).

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der TearLab Messung zwischen enukleierten, eviszerierten und kongenitalen Anomalien vorlag (Mann-Whitney-U tests, $p \geq 0.302$, retrospektiv).

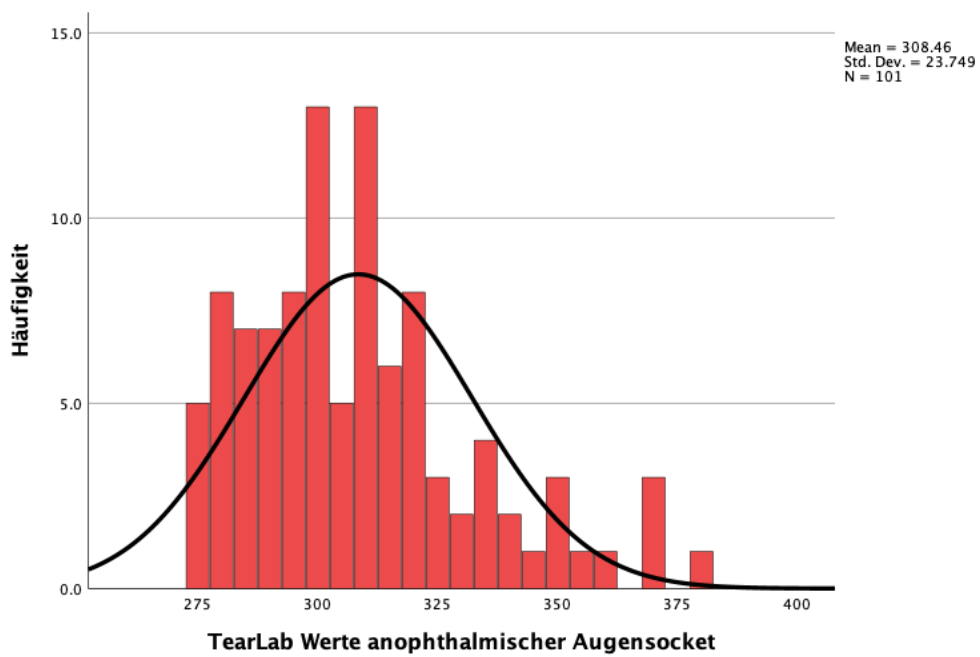
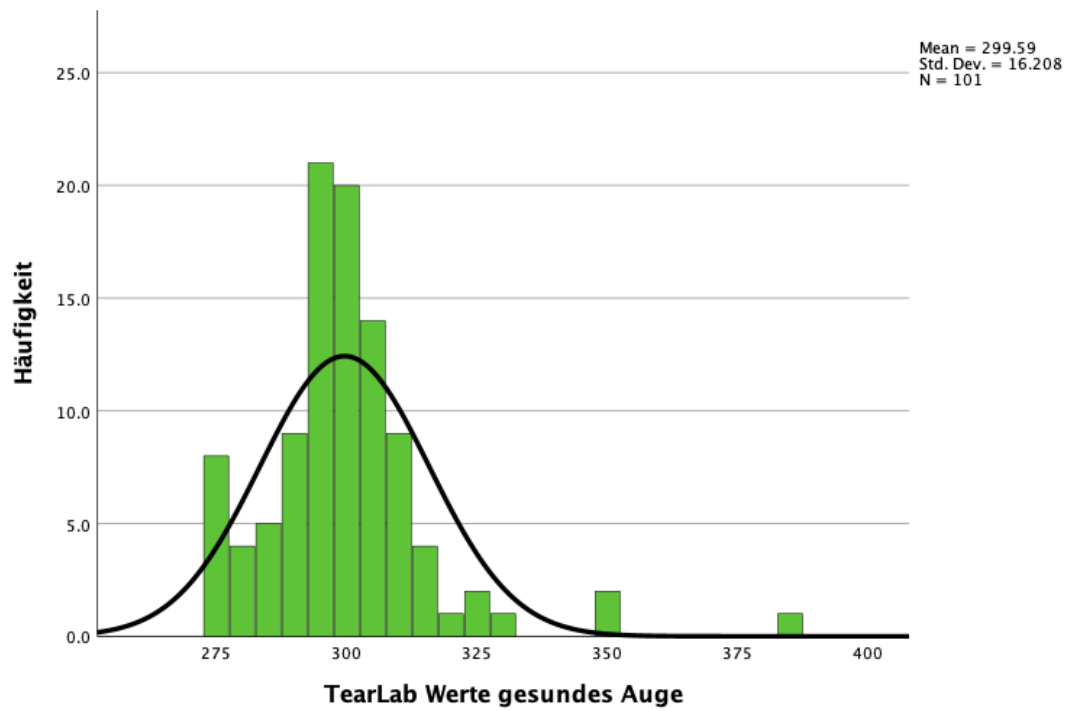


Abbildung 15: Histogramme der Verteilung der TearLab Scores von gesunden Augen und dem anophthalmischen Augensocket

	Enukleierte Augen (n=87)	Eviszerierte Augen (n=13)	Mikrophthalmus (n=1)
pH value, Mittelwert,	7.14; 0.49; 7.14; 0.660	6.99; 0.38; 7.11; 0.586	6.42
<i>Standartabweichung,</i>	(6.147 – 9.016)	(6.220 – 7.480)	
<i>Median, Interquartilweite</i> <i>(Minimum – Maximum)</i>			
InflammaDry, Mittelwert,	1.77; 1.73; 1.00; 4.00	1.46; 1.808; 0.00; 3.50	2.00
<i>Standartabweichung,</i>	(0.00 – 4.00)	(0.00 – 4.00)	
<i>Median, Interquartilweite</i> <i>(Minimum – Maximum)</i>			
InflammaDry negativ (0)	35 (40.2%)	7 (53.8%)	0 (0.0%)
InflammaDry leicht	11 (12.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)
positiv (1)			
InflammaDry schwach	5 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
positiv (2)			
InflammaDry positiv (3)	11 (12.6%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)
InflammaDry stark	25 (28.7%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)
positiv (4)			
TearLab, Mittelwert,	308.07; 21.85; 308.00;	307.46; 33.102; 295.00;	355.00
<i>Standartabweichung,</i>	29.00 (275.00 – 380.00)	42.50 (275.00 – 370.00)	
<i>Median, Interquartilweite</i> <i>(Minimum – Maximum)</i>			
TearLab normal (<300	34 (39.1%)	8 (61.5%)	0 (0.0%)
mOsm/L)			

Tabelle 6: Vergleich von pH-Wert Messung, InflammaDry und TearLab bei enukleierten, eviszerierten und kongenital veränderten Augen

4.5.2. InflammaDry point-of-care Messung

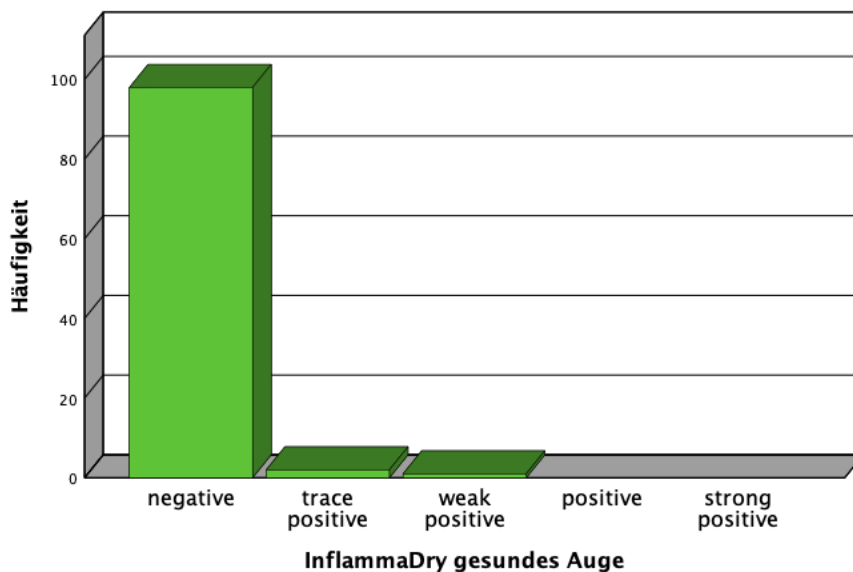
Die Analyse der anophthalmischen Augen zeigte bei der InflammaDry Messung des MMP-9 ein Mittelwert von 1,73 bei einem Median von 1,00 mit einem Interquartilabstand von 0,00 bis 4,00.

Bei 42 PatientInnen (41,6 %) zeigte sich ein negatives Ergebnis. Bei 12 PatientInnen (11,9 %) stellte sich ein leicht positives, bei 6 PatientInnen (5,9 %) ein schwach positives, bei 13 PatientInnen (12,9 %) ein positives und bei 28 PatientInnen (27,7 %) ein stark positives Ergebnis in der semiquantitativen Analyse dar.

Auf dem gesunden Auge betrug der Mittelwert 0,04 bei einem Median von 0,00 und einer Interquartilweite von 0,00 bis 2,00. Dabei war das Testergebnis bei 98 Augen (97,0 %) negativ. Bei zwei PatientInnen zeigte sich ein leicht positives Ergebnis (2,0 %) und bei einem Auge (1,0 %) ein schwach positives Ergebnis.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich des anophthalmischen Sockets mit dem gesunden Auge festgestellt werden (Wilcoxon, $p < 0,001$).

Außerdem konnte auch in diesem Fall kein Unterschied zwischen den enukleierten, eviszerierten und kongrinal veränderten Augen festgestellt werden (Mann-Whitney-U tests, $p \geq 0,302$, retrospektiv).



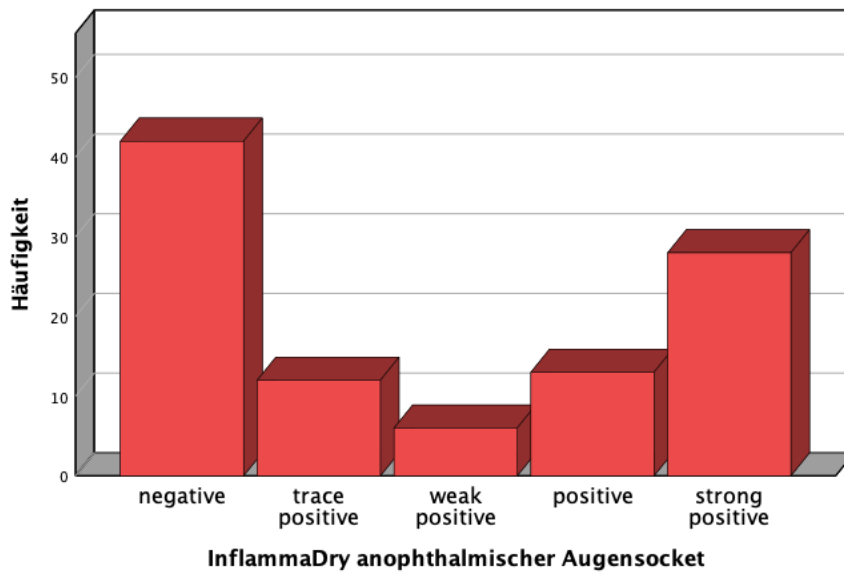


Abbildung 16: Klassifikation InflammDry gesundes Auge im Vergleich zum anophthalmischen Augensocket

4.5.3. pH-Wert Messung

Die pH-Wert Messung am anophthalmischen Augensocket ergab einen Mittelwert von 7,12 und einen Median von 7,05 bei einer Interquartilweite von 6,147 bis 9,016. Die Standardabweichung betrug 0,48.

Auf der Seite des gesunden Auges betrug der pH-Wert im Mittel 7,29 bei einem Median von 7,235 und einer Interquartilweite von 6,12 bis 9,362. Die Standardabweichung betrug ebenfalls 0,48.

Es zeigte sich eine signifikante Differenz der pH-Wert Messungen zwischen Augensocket und Kontrollen (Wilcoxon-Test, $p = 0,002$).

4.6. Zusammenhänge zwischen OSDI, Pine's Inflammation Score, InflammDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay und Tränenfilm-Osmolarität bei anophthalmischen Augenhöhlen

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den OSDI-Scores und den Tränenfilmosmolaritäts-Werten auf der Seite des anophthalmischen Augensockets (Spearman's rank-order correlation test, $p = 0,006$).

Es bestand auch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Pine's Inflammation Score und den MMP-9-Immunoassay-Werten (Spearman's rank-order correlation test, $p < 0,001$).

Eine signifikante Korrelation zwischen den anderen Parametern bestand nicht.

	OSDI	Tränenfilm osmolarität	InflammDry MMP-9 Immunoassay	Pine's inflammatio n score
OSDI	-	0,278 ($p = 0,006$)	-0,013 ($p = 0,902$)	0,117 ($p = 0,251$)
Tränenfilmosmolarität	0,278 ($p = 0,006$)	-	-0,141 ($p = 0,165$)	0,015 ($p = 0,884$)
InflammDry MMP-9 Immunoassay	-0,013 ($p = 0,902$)	-0,141 ($p = 0,165$)	-	0,454 ($p < 0,001$)
Pine's inflammation score	0,117 ($p = 0,251$)	0,015 ($p = 0,884$)	0,454 ($p < 0,001$)	-

Tab. 7: Spearman Rangkoeffizienten und p-Werte zwischen den OSDI-Scores, den Osmolaritätswerten des Tränenfilms, den Ergebnissen des InflammDry® MMP-9-Immunoassays und dem Pine's conjunctival inflammation score des anophthalmischen Sockets

4.7. Demografische Faktoren im Zusammenhang mit OSDI, Tränenfilm-Osmolarität und InflammDry® MMP-9 Point-of-Care-Immunoassay bei anophthalmischen Augenhöhlen

4.7.1. Variablen im Zusammenhang mit der Tränenfilmosmolarität

Assoziierte Variablen für die Tränenfilmosmolarität	Beta Koeffizient	95% Konfidenzintervall	p-Wert	
Geschlecht (männlich [0] vs. weiblich [1])	0,227	1,323 – 17,548	0,026	Weibliches Geschlecht ist mit einer höheren Tränenfilmosmolarität assoziiert
Grund des Augenverlustes (Unfall [1] vs. Kein Unfall [2])	0,265	3,293 – 21,541	0,008	Augenverlust auf Grund eines Unfalls ist mit einer höheren Tränenfilmosmolarität assoziiert
Schwere der Blepharitis posterior (0-4)	0,744	2,000 – 31,323	0,026	Eine schwerwiegendere Blepharitis posterior mit einer höheren Tränenfilmosmolarität assoziiert
Schwere der Blepharitis anterior (0-4)	-0,597	-29,544 – 1,287	0,072	

Tabelle 8: Geschlecht, Grund des Augenverlustes, Schwere der Blepharitis posterior und Schwere der Blepharitis anterior in Assoziation mit der Tränenfilmosmolarität

Anhand eines linearen Regressionsmodells wurde eine Assoziation der demografischen Variablen mit der Tränenfilmosmolarität geprüft. Hierbei zeigte sich eine statistische Signifikanz bei der Variable „Geschlecht“ ($p = 0,026$). Es konnte gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht mit höheren Tränenfilmosmolaritätswerten assoziiert ist.

Außerdem ergab die Regressionsanalyse, dass ein Augenverlust durch einen Unfall ebenfalls mit höheren Tränenfilmosmolaritäts-Werten assoziiert ist ($p = 0,008$).

Es konnte zudem eine signifikante Assoziation zum Schweregrad einer Blepharitis posterior festgestellt werden ($p = 0,026$).

Andere Faktoren wie z.B. Blepharitis anterior waren nicht signifikant.

Das Gütemaß der linearen Regression, der R^2 Wert, liegt bei 0,169, was folglich auf einen schwachen Zusammenhang der unabhängigen Variablen und der abhängigen Variablen hindeutet.

4.7.2. Variablen im Zusammenhang mit InflammDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay

Assoziierte Variablen für den InflammDry® MMP-9 immunoassay	Beta Koeffizient	95% Konfidenzintervall	p-Wert	
Dauer des Tragens einer Prothese (Jahren)	0,282	0,007 – 0,034	0,004	Eine längere Dauer des Tragens einer Prothese ist mit höheren MMP-9 Werten assoziiert
Pine´s conjunctival inflammation score (0-4)	0,461	0,482 – 1,073	< 0,001	Ein höherer Inflammations Score ist mit höheren MMP-9 Werten assoziiert

Tabelle 9: Dauer des Tragens einer Prothese und Pine´s conjunctival inflammation score im Zusammenhang zu den Werten des InflammDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay

Das lineare Regressionsmodell zeigt eine positive Korrelation zwischen der Höhe des MMP-9 Wertes und der Höhe des Pine´s conjunctival inflammation scores ($p < 0,001$).

Eine längere Tragedauer der Prothese ist mit einem höheren MMP-9 Wert assoziiert ($p = 0,004$).

Der R^2 Wert liegt bei 0,276 und es besteht folglich ebenfalls eine geringe Assoziation zwischen den unabhängigen Variablen und dem MMP-9 Wert.

4.7.3. Variablen im Zusammenhang mit dem Ocular Surface Index (OSDI)

Assoziierte Variablen für den OSDI Score	Beta Koeffizient	95% Konfidenzintervall	p-Wert	
Geschlecht (männlich [0] vs. weiblich [1])	0,194	0,0049 – 13,614	0,048	Weibliches Geschlecht ist mit höheren OSDI-Werten assoziiert
Grund des Augenverlustes (Unfall [1] vs. Kein Unfall [2])	0,351	5,010 – 19,110	0,001	Augenverlust auf Grund eines Unfalls ist mit höheren OSDI-Werten assoziiert
Tränenfilmosmolarität (mOsm/L)	0,259	0,052 – 0,328	0,007	Eine höhere Tränenfilmosmolarität ist mit höheren OSDI-Werten assoziiert
Dauer des Tragens einer Augenprothese (Jahren)	-0,351	-0,389 bis -0,114	< 0,001	Eine längere Dauer des Tragens einer Prothese ist mit niedrigeren OSDI-Scores assoziiert

Tabelle 10: Geschlecht, Grund des Augenverlustes, Tränenfilmosmolarität, Dauer des Tragens einer Prothese im Zusammenhang mit dem OSDI

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich eine positive Korrelation des OSDI mit dem Geschlecht. Weibliches Geschlecht ist mit höheren OSDI-Werten assoziiert ($p = 0,048$). Außerdem stellte sich eine positive Korrelation zu der Tränenfilmosmolarität ($p = 0,007$) und dem Verlust des Auges auf Grund eines Unfalls dar ($p = 0,001$). Die Dauer des Tragens einer Augenprothese ist negativ mit dem OSDI assoziiert. Eine längere Dauer korreliert mit niedrigeren OSDI Werten ($p < 0,001$).

Der R^2 -Wert dieser linearen Regressionsanalyse beträgt 0,257.

5. Diskussion

5.1. Vergleich der Studienergebnisse zu der bereits vorliegenden

Literatur

Die vorliegende Studie wurde in einem prospektiven monozentrischen klinisch-experimentellem Design erstellt, ähnlich wie die bereits vorliegenden Veröffentlichungen^{99,100}. Dies bewährte sich in den bisher vorliegenden Studien bezüglich der Repräsentativität der Population unter den Glasaugenprothesenträgern^{68-70,82,83,101,102}. In der Veröffentlichung „Dry Anophthalmic Socket Syndrome – morphological alterations in meibomian glands“ von Rokohl et al war das mittlere Alter der Studienteilnehmer unter den männlichen Probanden 49,58 Jahre bei einer Weite von 22 bis 71 Jahren und bei den weiblichen ProbandInnen 36,85 Jahre bei einer Weite von 24 bis 52 Jahren. Die mittlere Tragedauer der Prothese lag bei 26,64 Jahren unter den männlichen Probanden und 28,79 unter den weiblichen ProbandInnen. Der Augenverlust war in 80 Prozent Unfall-bedingt, in 13,3 Prozent aus medizinischen Gründen und in 6,7 Prozent kongenital⁸³. Die demografischen Variablen zeigten sich jeweils vergleichbar und auch mit den Ergebnissen dieser Studie kongruent.

In der ersten klinischen Studie von Rokohl et al wurde zunächst eine einheitliche klinische Evaluation der Symptome eines trockenen Augen Syndroms am anophthalmischen Augensocket untersucht. Hierbei wurden der Ocular Surface Index (OSDI), der 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) und eine modifizierte Version des Symptom Assessment iN Dry Eye (SANDE) am anophthalmischen Augensocket und dem Partnerauge angewandt. Außerdem wurden der Pine´s Inflammation Score sowie der Schirmer Test I durchgeführt. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass die Patienten auf der Seite des anophthalmischen Augensockets signifikant höhere OSDI, DEQ-5 und SANDE Werte hatten als auf der Seite des Partnerauges ($p < 0,019$). Außerdem hatten die Patienten auf der anophthalmischen Seite deutlich mehr Tränenflüssigkeit ($p < 0,024$) sowie höhere klinische Inflammation-Scores ($p < 0,001$)⁸³. Anhand dieser Studie konnte bereits nachgewiesen werden, dass Patienten auf der Seite des anophthalmischen Augensockets deutlich mehr subjektive Beschwerden im Sinne von Trockenheit, Irritation und Diskomfort haben. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen⁸³.

Die Folgestudie „Dry Anophthalmic Socket Syndrome – morphological alterations in meibomian glands“ untersuchte neben den bereits in der ersten klinischen Studie untersuchten Parametern, zusätzlich morphologische Veränderungen der Meibomschen Drüsen mittels

konfokaler Laserscanmikroskopie. Dabei zeigten sich am Unterlid der anophthalmischen Augenhöhlen eine Verringerung der Dichte der Azinusdrüsen ($p = 0,003$) sowie ein inhomogeneres Erscheinungsbild der periglandulären Zwischenräume ($p = 0,018$) und der Wände der Azinusdrüsen ($p = 0,015$) im Vergleich zur gesunden Seite¹⁰¹. Diese Veränderungen zeigten sich bereits bei PatientInnen ohne klinische Zeichen einer Inflammation der Lider. Rokohl und KollegInnen schlussfolgerten daraus, dass bereits eine frühzeitige Therapie dieser Patienten vor dem Auftreten einer symptomatischen Blepharitis und chronischen Veränderungen des Lides erfolgen sollte¹⁰¹.

In beiden Studien wurde von den Autoren die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien zur Evaluation der Kausalität und ätiologischer Faktoren dieser chronischen entzündlichen Veränderungen der anophthalmischen Augenhöhle diskutiert. Außerdem wurde die hohe Notwendigkeit der Etablierung eines einheitlichen Diagnosestandarts für das Dry Anophthalmic Socket Syndrome (DASS) in den Vordergrund gestellt^{83,101}.

5.2. Erweiterung der Diagnosekriterien des DASS

Die durchgeführte Studie nahm sich der oben genannten Fragestellung, mit der Zielsetzung der Etablierung eines einheitlichen Diagnoseleitfadens, an. Hierfür wurden neben der Anwendung bereits wissenschaftlich anerkannter Messinstrumente, die neuesten diagnostischen Methoden für die Feststellung einer Inflammation der Tränenflüssigkeit und des anophthalmischen Augensockets angewandt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine signifikante Erhöhung der Tränenfilmosmolarität des anophthalmischen Augensockets im Vergleich zum Partnerauge vorlag ($p < 0,001$). Außerdem zeigten sich signifikant höhere MMP-9 Werte auf der anophthalmischen Seite ($p < 0,001$). Dies konnte zuvor in keiner Studie durch objektive Parameter quantifiziert werden.

Anhand der signifikanten Studienergebnisse sollten die bereits etablierten Diagnosekriterien des DASS um eine Untersuchung mittels TearLab Osmolarity System sowie dem InflammADry point-of-care Immunoassay ergänzt werden. Es konnte zudem neben der Validierung der bereits etablierten Fragebögen der Keratokonjunktivitis sicca für das Dry Anophthalmic Socket Syndrome, auch eine positive Korrelation zwischen OSDI und Tränenfilmosmolarität ($p = 0,006$) sowie Pine's Inflammation Score und MMP-9 ($p < 0,001$) festgestellt werden.

Die aktualisierten Diagnosekriterien des DASS wurden wie folgt modifiziert¹⁰²:

I. Objektivierung subjektiver Symptome mittels

- OSDI ≥ 13 oder
- SANDE ≥ 13 oder
- DEQ-5 ≥ 6

II. Mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen ist positiv

- Blepharitis anterior und posterior (erfasst z.B. mittels Pine's Inflammation Score)
- Hyperosmolarität des Tränenfilms mittels TearLab™ Osmolarity System (> 300 mOsm/L oder ein Unterschied der beiden Augen über 8 mOsm/L)
- Anomalien der Meibomschen Drüsen in der konfokalen In-vivo-Laserscanmikroskopie
- Erhöhung des MMP-9-Wertes gemessen mittels point-of-care-Immunoassay
- Anfärbarkeit der Bindehaut bei lidkantenparallelen Falten

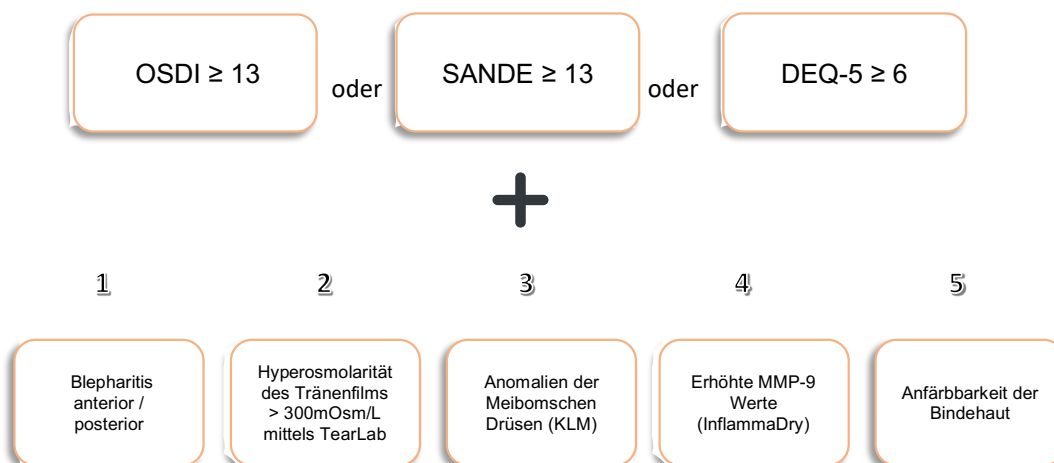


Abb. 17: Diagnoseschema des DASS

5.3. Demografische Variablen im Zusammenhang mit den Ergebnissen den klinischen Fragebögen sowie der Tränenfilmosmolarität und dem MMP-9

Die Regressionsanalyse der Tränenfilmosmolarität zeigte eine positive Korrelation zum weiblichen Geschlecht ($p = 0,026$). Dies konnte ebenfalls in der Regressionsanalyse des OSDI festgestellt werden ($p = 0,048$).

Außerdem war ein Augenverlust durch einen Unfall ebenfalls mit höheren Tränenfilmosmolaritäts-Werten assoziiert ($p = 0,008$) und einem höheren OSDI-Score assoziiert ($p = 0,001$).

Es bestand außerdem eine positive Korrelation zum Schweregrad einer Blepharitis posterior ($p = 0,026$).

Im Zusammenhang mit der Höhe des MMP-9 Wertes bestand eine positive Korrelation zu der Tragedauer der Prothese ($p = 0,004$). Hier zeigte sich in der Analyse des OSDI eine negative Korrelation ($p < 0,001$). Andere Faktoren konnten nicht assoziiert werden.

5.4. Ausblick: Weitere diagnostische und therapeutische Überlegungen

Durch diese klinische Studie konnte die Anwendbarkeit der bereits etablierten Fragebögen des trockenen Auges für den anophthalmischen Augensocket bestätigt werden. Der OSDI, DEQ-5 oder SANDE können folglich hilfreiche Messinstrumente zur Objektivierung von subjektiven Symptomen bei enukleierten PatientInnen sein und regelhaft zur Beurteilung der Symptome eingesetzt werden.

Eine Therapie der Keratokonjunktivitis sicca erfolgt regelhaft mittels unkonservierter Tränenersatzmittel, Lidrandhygiene mit vorheriger Wärmeapplikation sowie bei Beschwerdenpersistenz mittels topischen Kortikosteroiden¹⁰³ oder Ciclosporin¹⁰⁴.

In nachfolgenden Studien sollte eine Wirksamkeit der etablierten Therapien in Bezug auf das Dry Anophthalmic Socket Syndrome untersucht und anhand der modifizierten Diagnosekriterien überprüft werden. Diese sollten als primäre und sekundäre Endpunkte in klinischen Studien Anwendung finden, da sie eine Quantifizierung etablierter Parameter der Keratokonjunktivitis sicca erlauben.

6. Literaturverzeichnis

1. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; **112**(5): 71-81; quiz 2.
2. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; **13**(4): 263-74.
3. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; **5**(2): 93-107.
4. Shimazaki J. Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; **59**(14): Des7-des12.
5. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017; **15**(1): 65-76.
6. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO Journal* 1995; **21**(4): 221-32.
7. 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; **5**(2): 75-92.
8. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014; **98**(9): 1168-76.
9. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 276-83.
10. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977; **22**(2): 69-87.
11. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf* 2008; **6**(2): 79-86.
12. Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochim Biophys Acta* 2016; **1858**(10): 2421-30.
13. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. *Exp Eye Res* 2017; **163**: 17-28.
14. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 404-37.
15. Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 366-403.
16. Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; **43**(4): 1004-11.
17. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016; **100**(3): 300-6.
18. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjogren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; **53**(3): 357-70.
19. Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; **56**(13): 7814-20.
20. Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**(12): 8543-8.
21. 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; **52**(4): 1938-78.
22. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; **46**(10): 3666-75.

-
23. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 438-510.
 24. Nebbioso M, Del Regno P, Gharbiya M, Sacchetti M, Plateroti R, Lambiase A. Analysis of the Pathogenic Factors and Management of Dry Eye in Ocular Surface Disorders. *Int J Mol Sci* 2017; **18**(8).
 25. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**(11): 4753-61.
 26. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000; **19**(4): 483-6.
 27. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; **33**(2): 55-60.
 28. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 539-74.
 29. Kaercher T, Bron AJ. Classification and diagnosis of dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008; **41**: 36-53.
 30. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. *Cornea* 2000; **19**(4): 477-82.
 31. Cho P, Brown B, Chan I, Conway R, Yap M. Reliability of the tear break-up time technique of assessing tear stability and the locations of the tear break-up in Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1992; **69**(11): 879-85.
 32. McMonnies CW. Tear instability importance, mechanisms, validity and reliability of assessment. *J Optom* 2018; **11**(4): 203-10.
 33. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp Eye Res* 2013; **117**: 28-38.
 34. Purslow C, Wolffsohn J. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *Optom Vis Sci* 2007; **84**(3): 197-201.
 35. Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997; **16**(6): 649-61.
 36. Tsubota K, Kaido M, Yagi Y, Fujihara T, Shimmura S. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br J Ophthalmol* 1999; **83**(1): 89-91.
 37. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015; **9**: 2039-47.
 38. Masmali AM, Al-Qhtani S, Al-Gasham TM, El-Hiti GA, Purslow C, Murphy PJ. Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; **38**(1): 39-43.
 39. Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. *Int Ophthalmol* 1991; **15**(6): 391-5.
 40. Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; **72**(3): 369-72.
 41. Evans KS, North RV, Purslow C. Tear ferning in contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009; **29**(2): 199-204.
 42. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2007; **21**(2): 229-37.
 43. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014; **40**(4): 248-56.
 44. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008; **40**(6): 315-21.
 45. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; **42**(10): 2283-92.

-
46. Wei Y, Gadaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; **54**(13): 8327-36.
 47. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; **147**(2): 198-205. e1.
 48. Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010; **16**: 862-73.
 49. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**(4): 2006-49.
 50. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010; **35**(7): 553-64.
 51. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011; **30**(12): 1289-92.
 52. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**(10): 4309-15.
 53. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; **51**(12): 6125-30.
 54. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; **151**(5): 792-8.e1.
 55. Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**(8): 3293-302.
 56. Li DQ, Pflugfelder SC. Matrix metalloproteinases in corneal inflammation. *Ocul Surf* 2005; **3**(4 Suppl): S198-202.
 57. Meller D, Li DQ, Tseng SC. Regulation of collagenase, stromelysin, and gelatinase B in human conjunctival and conjunctivochalasis fibroblasts by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**(10): 2922-9.
 58. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1840**(8): 2571-80.
 59. Parks WC. Matrix metalloproteinases in repair. *Wound Repair Regen* 1999; **7**(6): 423-32.
 60. Sambursky R, Davitt WF, 3rd, Latkany R, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013; **131**(1): 24-8.
 61. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res* 2002; **21**(1): 1-14.
 62. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **50**(7): 3203-9.
 63. Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Ocular Surface Disorders. *Eye Contact Lens* 2020.
 64. den Tonkelaar I, Henkes HE, van Leersum GK. Herman Snellen (1834-1908) and Muller's 'reform-auge'. A short history of the artificial eye. *Doc Ophthalmol* 1991; **77**(4): 349-54.
 65. Koch KR, Trester W, Muller-Uri N, Trester M, Cursiefen C, Heindl LM. [Ocular prosthetics. Fitting, daily use and complications]. *Ophthalmologe* 2016; **113**(2): 133-42.
 66. Schittkowski MP, Gundlach KK, Guthoff RF. [Congenital clinical anophthalmia and blind microphthalmia]. *Ophthalmologe* 2003; **100**(7): 507-17.
 67. de Gottrau P, Holbach LM, Naumann GO. Clinicopathological review of 1146 enucleations (1980-90). *Br J Ophthalmol* 1994; **78**(4): 260-5.
 68. Rokohl AC, Trester M, Mor JM, Loreck N, Koch KR, Heindl LM. Customizing a Cryolite Glass Prosthetic Eye. *J Vis Exp* 2019; (152).

-
69. Rokohl AC, Koch KR, Adler W, et al. Concerns of anophthalmic patients-a comparison between cryolite glass and polymethyl methacrylate prosthetic eye wearers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; **256**(6): 1203-8.
70. Rokohl AC, Trester M, Pine KR, Heindl LM. Risk of breakage of cryolite glass prosthetic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; **257**(2): 437-8.
71. Rokohl AC, Koch KR, Trester M, Trester W, Pine KR, Heindl LM. Concerns of Anophthalmic Patients Wearing Cryolite Glass Prosthetic Eyes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; **34**(4): 369-74.
72. Maskey B, Mathema SRB, Shrestha K, Bhochhibhoya A. A Simplified Approach to Fabricate a Hollow Ocular Prosthesis. *J Prosthodont* 2019; **28**(7): 849-52.
73. Kavlekar AA, Aras MA, Chitre V. An innovative and simple approach to fabricate a hollow ocular prosthesis with functional lubricant reservoir: A solution to artificial eye comfort. *J Indian Prosthodont Soc* 2017; **17**(2): 196-202.
74. Rokohl AC, Mor JM, Trester M, Koch KR, Heindl LM. [Rehabilitation of Anophthalmic Patients with Prosthetic Eyes in Germany Today - Supply Possibilities, Daily Use, Complications and Psychological Aspects]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2019; **236**(1): 54-62.
75. Shaikh SR, Gangurde AP, Shambharkar VI. Changing ocular prostheses in growing children: a 5-year follow-up clinical report. *J Prosthet Dent* 2014; **111**(4): 346-8.
76. Dos Santos DM, Andreotti AM, Lyda BG, Dekon SFC, Goiato MC. Expander Eye Prosthesis Assisting Ocular Rehabilitation in Child with Eye Loss. *J Clin Diagn Res* 2017; **11**(8): Zd06-zd8.
77. Heindl LM, Trester M, Guo Y, et al. Anxiety and depression in patients wearing prosthetic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; **259**(2): 495-503.
78. Quaranta-Leoni FM, Fiorino MG, Quaranta-Leoni F, Di Marino M. Anophthalmic Socket Syndrome: Prevalence, Impact and Management Strategies. *Clin Ophthalmol* 2021; **15**: 3267-81.
79. Bohman E, Roed Rassmusen ML, Kopp ED. Pain and discomfort in the anophthalmic socket. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; **25**(5): 455-60.
80. Pine NS, de Terte I, Pine KR. An investigation into discharge, visual perception, and appearance concerns of prosthetic eye wearers. *Orbit* 2017; **36**(6): 401-6.
81. Pine K, Sloan B, Stewart J, Jacobs RJ. A survey of prosthetic eye wearers to investigate mucoid discharge. *Clin Ophthalmol* 2012; **6**: 707-13.
82. Rokohl AC, Adler W, Koch KR, et al. Cryolite glass prosthetic eyes-the response of the anophthalmic socket. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; **257**(9): 2015-23.
83. Rokohl AC, Trester M, Guo Y, et al. Dry anophthalmic socket syndrome - Standardized clinical evaluation of symptoms and signs. *Ocul Surf* 2020; **18**(3): 453-9.
84. Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Ocular Surface Disorders. *Eye Contact Lens* 2020; **46 Suppl 2**: S57-s63.
85. König S, Priglinger S, Schaumberger M, Messmer EM. [Tear Film Osmolarity in Normal Individuals: Comparison of Two Osmometers]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; **237**(5): 649-54.
86. Elichev VP, Petrov SY, Volzhanin AV, Ghazaryan SA. [Continuous anti-glaucoma drug therapy as a risk factor of dry eye]. *Vestn Oftalmol* 2019; **135**(6): 117-23.
87. Pine KR, Sloan B, Jacobs RJ. The development of measurement tools for prosthetic eye research. *Clin Exp Optom* 2013; **96**(1): 32-8.
88. Kashkoui MB, Beigi B, Noorani MM, Nojoomi M. Hertel exophthalmometry: reliability and interobserver variation. *Orbit* 2003; **22**(4): 239-45.
89. Chatterjee S, Agrawal D, Chaturvedi P. Ocular Surface Disease Index(©) and the five-item dry eye questionnaire: A comparison in Indian patients with dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2021; **69**(9): 2396-400.
90. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; **118**(5): 615-21.
91. Simpson TL, Situ P, Jones LW, Fonn D. Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optom Vis Sci* 2008; **85**(8): 692-9.

-
92. Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology* 2015; **122**(7): 1498-503.
 93. Gulati A, Sullivan R, Buring JE, Sullivan DA, Dana R, Schaumberg DA. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006; **142**(1): 125-31.
 94. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007; **5**(1): 50-7.
 95. Versura P, Campos EC. TearLab® Osmolarity System for diagnosing dry eye. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; **13**(2): 119-29.
 96. Jackson DC, Zeng W, Wong CY, et al. Tear Interferon-Gamma as a Biomarker for Evaporative Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**(11): 4824-30.
 97. Masmali A, Alrabiah S, Alharbi A, El-Hiti GA, Almubrad T. Investigation of tear osmolarity using the TearLab Osmolarity System in normal adults in Saudi Arabia. *Eye Contact Lens* 2014; **40**(2): 74-8.
 98. Yoon D, Gadaria-Rathod N, Oh C, Asbell PA. Precision and accuracy of TearLab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. *Curr Eye Res* 2014; **39**(12): 1247-50.
 99. Pine KR, Sloan B, Stewart J, Jacobs RJ. The response of the anophthalmic socket to prosthetic eye wear. *Clin Exp Optom* 2013; **96**(4): 388-93.
 100. Jang SY, Lee SY, Yoon JS. Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. *Br J Ophthalmol* 2013; **97**(4): 398-402.
 101. Rokohl AC, Trester M, Naderi P, et al. Dry anophthalmic socket syndrome - morphological alterations in meibomian glands. *Eye (Lond)* 2021; **35**(12): 3358-66.
 102. Rokohl AC, Wall K, Trester M, et al. Novel point-of-care biomarkers of the dry anophthalmic socket syndrome: tear film osmolarity and matrix metalloproteinase 9 immunoassay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022. 2023 Mar;261(3):821-831.
 103. Ko JS, Seo Y, Chae MK, Jang SY, Yoon JS. Effect of topical loteprednol etabonate with lid hygiene on tear cytokines and meibomian gland dysfunction in prosthetic eye wearers. *Eye (Lond)*. 2018; **32**(2):439-445.
 104. McLaughlin S, Welch J, MacDonald E, Mantry S, Ramaesh K. Xerophthalmia--a potential epidemic on our doorstep? *Eye (Lond)*. 2014 May; **28**(5):621-3.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lokale Effekte der Sekretion von MMP-9
Abbildung 2:	Klinisches Beispiel für das Grading der konjunktivalen Hyperämie (Grade 0 bis 4)
Abbildung 3:	Fragebogen eines Ocular Surface Disease Index (OSDI)
Abbildung 4:	Auswertung eines OSDI
Abbildung 5:	Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)
Abbildung 6:	Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)
Abbildung 7:	Skala der Einteilung der Tränenfilmosmolarität
Abbildung 8,9:	TearLab® Osmolarity System
Abbildung 10:	positiver InflammDry Test rechts und negativer links nach 10 Minuten Entwicklungszeit
Abbildung 11:	beidseits negativer InflammDry Test nach 10 Minuten Entwicklungszeit
Abbildung 12:	Orion Star™ A211 pH-Tischmessgerät nach durchgeführter Messung
Abbildung 13:	Histogramm der OSDI Klassifizierung des gesunden Auges im Vergleich zum anophthalmischen Augensocket
Abbildung 14:	Klassifizierung der DEQ-5 Scores im Vergleich des gesunden Auges zum anophthalmischen Augensocket
Abbildung 15:	Boxplot Diagramme der Verteilung der TearLab Scores von gesunden Augen und dem anophthalmischen Augensocket
Abbildung 16:	Klassifikation InflammDry gesundes Auge im Vergleich zum anophthalmischen Augensocket
Abbildung 17:	Diagnoseschema des DASS

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Schweregrade des trockenen Auges
Tabelle 2:	Semiquantitative Auswertung eines InflammDry Tests
Tabelle 3:	Demografische Daten der 101 Studienpatienten
Tabelle 4:	Trockene Augen Symptome anhand der klinischen Fragebögen, konjunktivale Inflammation und Lidveränderungen der 101 anophthalmischen Augensockets im Vergleich zu den gesunden Augen.

Tabelle 5:	Vergleich von pH-Wert Messung, InflammDry und TearLab bei enukleierten, eviszerierten und kongenital veränderten Augen
Tabelle 6:	Spearman Rangkoeffizienten und p-Werte zwischen den OSDI-Scores, den Osmolaritätswerten des Tränenfilms, den Ergebnissen des InflammDry® MMP-9-Immunoassays und dem Pine's conjunctival inflammation score des anophthalmischen Sockets
Tabelle 7:	Geschlecht, Grund des Augenverlustes, Schwere der Blepharitis posterior und Schwere der Blepharitis anterior in Assoziation mit der Tränenfilmosmolarität
Tabelle 8:	Geschlecht, Grund des Augenverlustes, Tränenfilmosmolarität, Dauer des Tragens einer Prothese im Zusammenhang mit dem OSDI
Tabelle 9:	Dauer des Tragens einer Prothese und Pine's conjunctival inflammation score im Zusammenhang zu den Werten des InflammDry® MMP-9 Point-of-Care Immunoassay
Tabelle 10:	Geschlecht, Grund des Augenverlustes, Tränenfilmosmolarität, Dauer des Tragens einer Prothese im Zusammenhang mit dem OSDI

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

102. Rokohl AC, Wall K, Trester M, et al. Novel point-of-care biomarkers of the dry anophthalmic socket syndrome: tear film osmolarity and matrix metalloproteinase 9 immunoassay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022. 2023 Mar;261(3):821-831.