

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

# **Untersuchung des Tränenfilms und der Augenoberfläche nach Hughes-Plastik**

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

vorgelegt von  
Julia Katharina Nosch  
aus Solingen

promoviert am 16. September 2024



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. phil. Dr. med. 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.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Alexander C. Rokohl

Frau Viola Tatjana Rack

Herr Senmao Li

Frau Sitong Ju

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. 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 dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Untersuchungen sind von mir mit Unterstützung von Frau Viola Tatjana Rack und Herrn Senmao Li durchgeführt worden.

Die verwendeten klinischen Untersuchungen wurden von mir selbst mithilfe von Sitong Ju ausgewertet.

### **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 15.12.2023

Unterschrift: .....

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation begleitet haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig M. Heindl bin ich für die Überlassung des Themas und für die mir zuteil gewordene Förderung und Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Alexander C. Rokohl für die engagierte und stets unterstützende Betreuung.

Vielen Dank an Frau Viola Rack, Herrn Senmao Li und Frau Sitong Ju für die schöne Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Ehemann Julian, auf deren Unterstützung ich mich stets blind verlassen kann.

Für meine Mama

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Der Tränenfilm	9
2.2. Das Trockene Auge	10
2.2.1. Definition	10
2.2.2. Klassifikation, Ätiologie und Pathogenese	10
2.2.3. Verbreitung	12
2.2.4. Symptomatik	12
2.3. Meibom-Drüsen und Meibom-Drüsen-Dysfunktion	13
2.3.1. Anatomie der Meibom-Drüsen	13
2.3.2. Meibom-Drüsen-Dysfunktion	14
2.4. Diagnostik des Trockenen Auges	15
2.4.1. OSDI	15
2.4.2. Osmolaritäts-Test	15
2.4.3. Matrixmetalloproteinase-9	16
2.5. Hughes-Plastik	17
2.5.1. Hughes-Plastik und Das Trockene Auge	18
2.6. Konfokal Mikroskopie	19
2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
3.1. Allgemeines	21
3.2. Proband*innen	21
3.3. Studienablauf	21
3.4. Konfokale In-Vivo Mikroskopie	24
3.4.1. Anfertigung Bildmaterial	24
3.4.2. Bildanalyse	24
3.5. Statistische Analyse	25
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
4.1. Demografie und Studienteilnehmer*innen	26

4.2.	Tränenfilm bezogene Daten	28
4.2.1	OSDI	28
4.2.2.	MMP-9	28
4.2.3.	Tränenfilmosmolarität	29
4.2.4.	Schirmer-Test	30
4.2.5.	Tränenfilmaufrisszeit	30
4.3.	Lid und Augenoberflächen bezogene Daten	32
4.3.1.	Lidabnormalitäten	32
4.3.2.	Fluorescein-Färbung	33
4.4.	Meibom-Drüsen bezogene Daten	35
4.4.1.	Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion	35
4.4.2.	Konfokal-Mikroskopie	36
4.5.	Signifikanzen	37
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>39</b>
5.1.	Studienteilnehmer*innen	39
5.2.	Auswirkungen der Hughes-Plastik auf den Tränenfilm	39
5.2.1.	MMP-9	39
5.2.2.	Tränenfilmosmolarität und Schirmertest	40
5.2.3.	Tränenfilmaufrisszeit	40
5.3.	Auswirkungen der Hughes-Plastik auf das Lid und die Augenoberfläche	41
5.3.1.	Lidabnormalitäten	41
5.3.2.	Fluorescein-Färbung	42
5.4.	Auswirkungen der Hughes-Plastik auf die Meibom-Drüsen	43
5.4.1.	Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion	43
5.4.2.	Konfokal Mikroskopie	43
5.5.	Unterschiede der Ergebnisse bei verschiedenen Defektgrößen	44
5.6.	Korrelation mit der Symptomatik eines Trockenen Auges	44
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>50</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	50
7.2.	Tabellenverzeichnis	50
7.3.	Diagrammverzeichnis	50

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
TFL	Tearfilm-Lipid-Layer
DED	Dry-Eyes-Disease = Das Trockene Auge
MGD	Meibomian-Gland-Dysfunction = Meibom-Drüsen-Dysfunktion
OSDI	Ocular Surface Disease Index
MMP-9	Metallo-Matrix-Proteinase-9
TBUT	Tear Film Break-up Time = Tränenfilmaufriszeit
HRT III	Heidelberg Retina Tomograph 3



# 1. Zusammenfassung

Das Trockene Auge ist eine weitverbreitete multifaktorielle Volkskrankheit, die bei erkrankten Patient\*innen einen hohen Leidensdruck erzeugt. Die Hughes-Plastik ist eine bewährte Lappen-Operationstechnik, die zur Rekonstruktion bei großflächigen, meist tumorbedingten Defekten des Augenunterlids durchgeführt wird. Hierzu wird ein Teil des intakten Oberlids der Patient\*innen verwendet.

Das Ziel dieser Studie war die Auswirkungen der Hughes-Plastik auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche des operierten Auges im Vergleich zum Kontrollauge zu objektivieren, mögliche Veränderungen der Meibom-Drüsen mittels der konfokalen in-vivo Mikroskopie zu analysieren sowie einen möglichen Zusammenhang zwischen den dabei festgestellten Veränderungen und dem Vorliegen der Symptomatik eines Trockenen Auges zu untersuchen.

Hierzu führten wir bei 17 Hughes-Plastik-Patient\*innen ein postoperatives Untersuchungsprotokoll durch und werteten die erhobenen Daten aus.

Die Studie ergab eine statistisch signifikante Veränderung bei der Messung des Vorliegens der Matrix-Metallo-Proteinase-9. Der Score der Lidabnormalitäten war am Hughes-Auge signifikant erhöht und es konnten signifikant mehr Augenoberflächenschädigungen mittels der Fluorescein-Färbung festgestellt werden.

Aufgrund einer mangelnden Bildqualität bei Durchführung der Konfokal-Mikroskopie und fehlenden weiteren validen Daten bezogen auf die Meibom-Drüsen-Dichte kann ein kausaler Zusammenhang zwischen dem möglichen Verlust der Meibom-Drüsen durch die Operation und dem Auftreten eines Trockenen Auges durch die Studie nicht bestätigt werden.

Ein ebenfalls signifikanter Unterschied wurde beim Vergleich der gemessenen Tränenfilmosmolarität festgestellt. Jedoch war diese am gesunden Auge erhöht. Diese widersprüchlichen Messungen erfordern weitere Validierungsverfahren dieser Messtechnik in weiteren Studien.

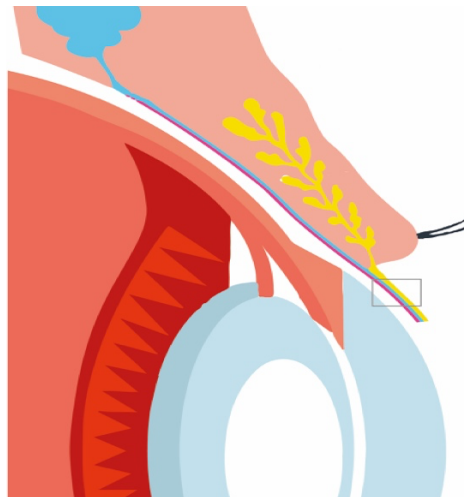
Dennoch bestätigen die signifikanten Veränderungen der oben genannten Parameter eine Schädigung des Operationsauges im Vergleich zum Kontrollauge. Gerade die Messung der MMP-9 kann mittels moderner instrumenteller Messverfahren schnell und effizient in den Klinikalltag integriert werden. Die Ergebnisse der Studie führen außerdem zu einer Empfehlung für die Entwicklung eines klinisch anwendbaren Lidabnormalitäten-Screening-Scores. Es scheint sinnvoll, diese Untersuchungsmethoden weiter zu validieren und gegebenenfalls in ein postoperatives Untersuchungsprotokoll nach Hughes-Plastik mit aufzunehmen. Eine präzise und regelmäßige postoperative Nachsorge mit einem speziellen Fokus auf die Erkennung der Symptomatik eines Trockenen Auges sollte im Rahmen dieses postoperativen Untersuchungsprotokolls durchgeführt werden. Ebenso bedeutsam ist die umfassende Aufklärung der Patient\*innen über das Risiko der Entstehung eines Trockenen Auges nach Hughes-Plastik.

## 2. Einleitung

### 2.1. Der Tränenfilm

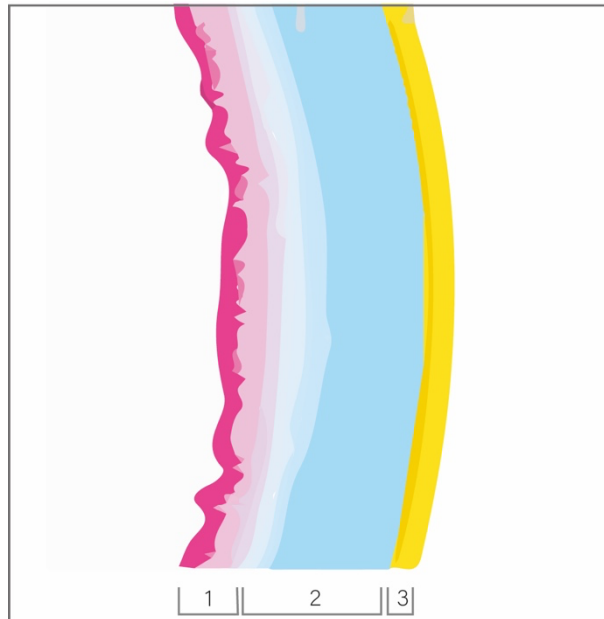
Die freiliegende epitheliale Oberfläche des menschlichen Auges muss durch den Tränenfilm stets befeuchtet und dadurch vor äußeren Einflüssen geschützt werden. Dieser Tränenfilm ist etwa 3 µm dick und besteht aus zwei verschiedenen Phasen. Die muko-wässrige Phase sowie die auf dieser aufliegende Lipidschicht („Tearfilm-Lipid-Layer“ TFLL).

Die erste Phase dient der Befeuchtung und Spülung der Augenoberfläche. Zudem enthält sie neben Salz noch viele Proteine, darunter Wachstumsproteine, die den Epithelien dienen. Abwehrproteine wie z.B. Lactoferrin und Lysozym, schützen die Augenoberfläche vor Infektionen. Der TFLL dient der Stabilisierung der wässrigen Phase, verhindert das Überlaufen dieser am Lidrand und ihre vorzeitige Verdunstung. Die Muzine der ersten Phase stammen aus den Becherzellen der ansässigen Epithelien. Der wässrige Anteil macht den Hauptteil des Tränenfilms aus und wird in der Glandula Lacrimalis gebildet. Sie ist eine rein seröse Drüse und weist tubulo-azinöse Endstücke auf. Über 6-12 Ausführungsgänge wird ihr Sekret in den oberen Fornix abgegeben. Zusätzlich zu der großen Tränendrüse gibt es noch weitere kleine akzessorische Tränendrüsen, wie die Krause'schen und die Wolfring'schen Tränendrüsen. Die aufliegende Lipidschicht ist etwa 42 nm dick, wird durch die Meibom-Drüsen gebildet und durch den periodischen Lidschluss auf dem Tränenfilm verteilt. Die Meibom-Drüsen sind holokrine Talgdrüsen am unteren Lidrand. Ihr Sekret wird auch Meibum genannt. <sup>1</sup>



**Abbildung 1:** Schemazeichnung Auge mit Tränenfilm

In der Zeichnung sichtbar ist das Schema eines Oberlids eines menschlichen Auges. In **Blau** dargestellt sieht man die Glandula Lacrimalis, in **Gelb** eine Meibom-Drüse.



**Abbildung 2:** Schemazeichnung Schichtung des menschlichen Tränenfilms

Ausschnitt aus Abbildung 1. Schicht 1: muköse Phase aufliegend auf dem ansässigen Epithel, Schicht 2: wässrige Phase gebildet durch die Glandula Lacrimalis, Schicht 3: Lipid-Schicht gebildet durch die Meibom-Drüsen.

## 2.2. Das Trockene Auge

### 2.2.1. Definition

Das Trockene Auge, auch „Keratokonjunktivitis sicca“ (engl.: „Dry-Eyes-Disease“, DED), ist eine weitverbreitete multifaktorielle Volkskrankheit.

Laut der aktuellen evidenzbasierten Definition, so festgelegt im Report des „Dry Eye Workshop II“ der „Tear Film & Ocular Surface Society“ im Jahr 2017, ist das Trockene Auge eine multifaktorielle Erkrankung. Als wichtiges Charakteristikum weist sie eine Störung der Homöostase des Tränenfilms auf, mit begleitenden okulären Symptomen. Sie betrifft die Augenoberfläche. Eine ätiologische Rolle spielen dabei eine Hyperosmolarität und Instabilität des Tränenfilms, eine Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche sowie neurosensorische Abnormitäten.<sup>2</sup>

### 2.2.2. Klassifikation, Ätiologie und Pathogenese

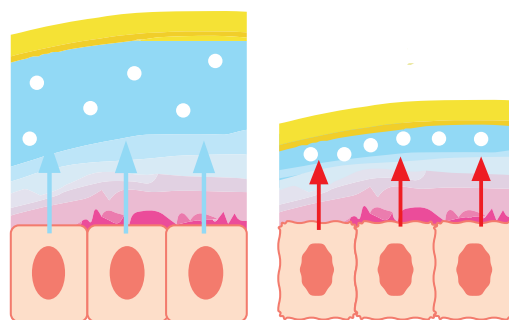
In dem Report der „Tear Film & Ocular Surface Society“ wurde außerdem eine Klassifikation der Erkrankung definiert. Es wird eine hyposekretorische und eine evaporative Form des Trockenen Auges, sowie Mischformen beider Typen unterschieden. Die evaporative Form ist hierbei laut des Reports die häufigere Form.<sup>2</sup> Beide Formen führen initial zu einer Hyperosmolarität des Tränenfilms, die wiederum zu einer direkten Schädigung der Augenoberfläche führt und eine Entzündung dieser verursachen kann. Durch die Entzündungsmediatoren entstehen weitere Schäden der Augenoberfläche. Diese führen darauf zu einer Instabilität des Tränenfilms. Aus dieser Instabilität ergibt sich aufgrund der verstärkten Verdunstung erneut eine Steigerung der Osmolarität des Tränenfilms. So entsteht ein Teufelskreis.

Bei der hyposekretorischen Form (Abbildung 3) entsteht die initiale Hyperosmolarität durch eine verringerte Tränensekretion. Die Verdunstung des Tränenfilms liegt hierbei im regulären Bereich. Der häufigste Grund für diese Form der Erkrankung in der westlichen Welt ist das Sjögren-Syndrom. Weitere Ursachen können beispielsweise dauerhafter Gebrauch anästhesierender Augentropfen, ein verlegter Tränenang - auch durch operative oder traumatische Ereignisse - sowie verschiedene systemische Medikamente wie Anti-Histaminika oder Beta-Blocker sein.

Bei der evaporativen Form des Trockenen Auges (Abbildung 4) hingegen liegen auf das Lid oder die Augenoberfläche bezogene Befunde vor, die primär zu einer verstärkten Verdunstung des Tränenfilms führen und so die Tränenfilmhyperosmolarität auslösen. Der häufigste Auslöser der evaporativen Form ist die Meibom-Drüsen-Dysfunktion („engl.: Meibomian Gland Dysfunktion“; MGD). Sie führt durch den entstehenden Lipidmangel im Tränenfilm zu einer verstärkten Verdunstung. Sie tritt vermehrt im Alter, bei der Therapie mit Retinoiden oder im Zusammenhang mit Rosazea oder Psoriasis auf.

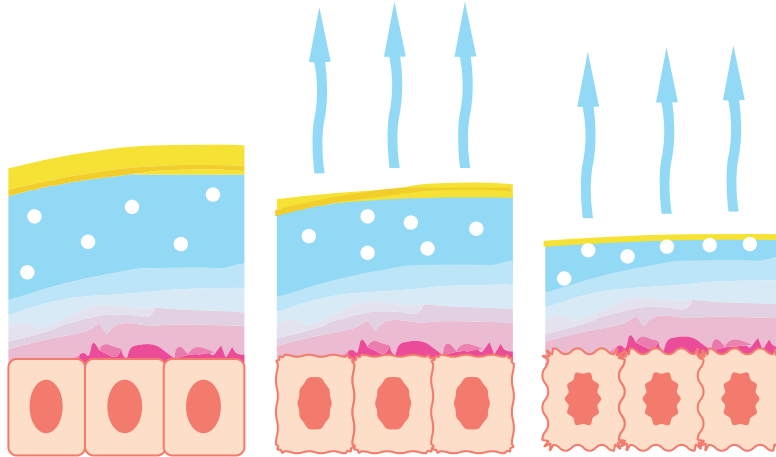
Weitere Auslöser der evaporativen Form können Augentropfen mit Konservierungsmitteln, chronische Nutzung von Kontaktlinsen sowie Allergien sein.<sup>1</sup> Die Erkrankung lässt sich zudem noch in symptomatische und nicht-symptomatische Verlaufsformen aufteilen.<sup>2</sup>

Eine neue Studie aus dem Jahr 2020 von Barabino et. al definierte die Erkrankung wiederum neu in drei verschiedene Untergruppen. Hierbei lag der Fokus nicht mehr darauf die Klassifikation nach der auslösenden Ursache zu orientieren, stattdessen dient der Krankheitsverlauf als Grundlage für die Klassifikation. Der erste Typ beschreibt eine beginnende Erkrankung, bei der noch keine Epithelschäden vorliegen. Der zweite Typ ist definiert als eine wiederkehrende oder fortschreitende Erkrankung mit Entzündungszeichen und Symptomen und der dritte Typ beschreibt die chronische Form des Trockenen Auges. Die Typen sind dabei genau beschrieben, sodass eine klinische Diagnose und daraus folgende Therapie für den Kliniker einfach herzuleiten ist.<sup>3</sup>



**Abbildung 3:** Grafik Hyposekretorische Form des Trockenen Auges

Die Lipidschicht ist in regulärem Maße vorhanden, es kommt aber zu einer verminderten Bildung der wässrigen Phase des Tränenfilms. Dies führt zu einer Hyperosmolarität.<sup>1,2</sup>



**Abbildung 4:** Grafik Evaporative Form des Trockenen Auges

Die Lipidschicht wird nicht regulär gebildet, dadurch kommt es zu einer verstärkten Verdunstung des Tränenfilms. Die Hyperosmolarität führt zur Schädigung der Epithelzellen der Augenoberfläche.

### 2.2.3. Verbreitung

Die Prävalenz des Trockenen Auges in Deutschland liegt bei bis zu 15%. Das Risiko für die Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter und weiblichem Geschlecht.<sup>4</sup> International liegt die Prävalenz in einem Bereich von 5-50%. Diese bezieht sich vor allem auf den europäischen und asiatischen Raum. Die Studienlage aus anderen Teilen der Welt ist dünn. Die Prävalenz liegt dabei allgemein höher, wenn nur die Befunde und nicht die klinischen Symptome betrachtet werden.<sup>5</sup>

Die Krankheit ist einer der häufigsten Gründe für einen Augenarztbesuch und geht oft mit weitreichenden Folgen einher, wie einer Behinderung im Alltag, reduzierter Vitalität, reduziertem Allgemeinzustand und sogar Depressionen.<sup>6</sup> Aus diesem Grund, und weil die wirtschaftliche Belastung in Deutschland pro Trockene Augen Patient jährlich bei ca. 600 Euro liegt<sup>7</sup>, sollte man diese Erkrankung sehr ernsthaft betrachten und weitere wissenschaftliche Erkenntnisse sammeln.

### 2.2.4. Symptomatik

Aufgrund der multifaktoriellen Eigenschaften der Erkrankungen äußert sie sich klinisch durch viele unterschiedliche Symptome wie Augentrockenheit, einem Fremdkörpergefühl, Visusminderung oder müden Augen<sup>8</sup>.

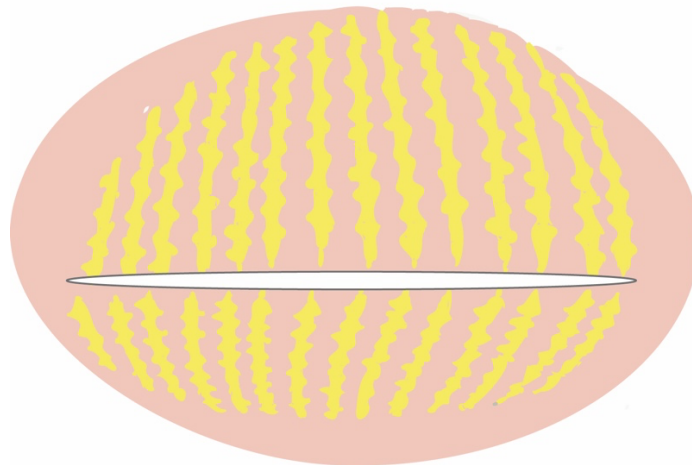
Bei der evaporativen Form überwiegt hierbei ein oft abends auftretendes Brennen, das sich beim Lesen verstärkt.

Bei der hyposekretorischen Form ist vor allem ein morgendlich auftretendes Fremdkörpergefühl vorhanden. Dieses lässt sich von Klimaschwankungen und Jahreszeitenwechsel beeinflussen.<sup>9</sup> Die Symptomatik stimmt hierbei nicht immer mit dem Schweregrad der Erkrankung überein, häufig verläuft die Erkrankung auch asymptomatisch. Das erschwert die Diagnose und Einordnung.<sup>10</sup>

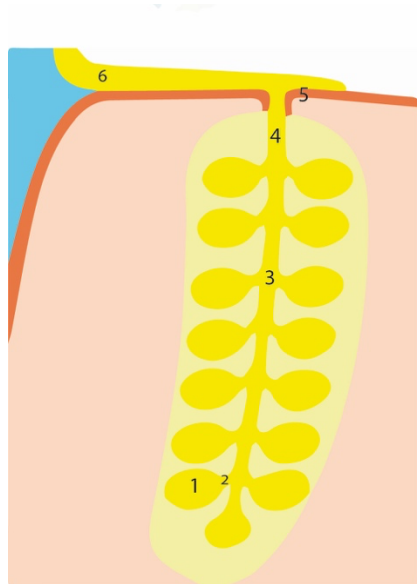
## 2.3. Meibom-Drüsen und Meibom-Drüsen-Dysfunktion

### 2.3.1. Anatomie der Meibom-Drüsen

Die Meibom-Drüsen erlangten ihren Namen durch ihre genaue Beschreibung durch den Anatomen und Arzt Heinrich Meibom (1638-1700) im 17. Jahrhundert. Es handelt sich bei ihnen um große Talgdrüsen, die sich parallel angeordnet in der Tarsalplatte des Ober- und Unterlids befinden. Dort sind sie umgeben vom ansässigen Bindegewebe. Aufgrund dessen werden sie auch Glandulae Tarsales genannt. Sie sind nicht, wie übliche Talgdrüsen, mit einem Haarfollikel assoziiert. Makroskopisch stellen sich die Meibom-Drüsen, bei Untersuchung der evertierten Lider, als gelblich-weiß gefärbte Stränge dar. In ihrer Ausdehnung folgen sie der Länge des Tarsus. In der Literatur werden Durchschnittswerte von etwa 31 Drüsen im Oberlid sowie etwa 26 Drüsen im Unterlid angegeben. Mikroskopisch besteht eine Meibom-Drüse aus einem Gangsystem und multiplen Azini. Zentral in der Drüse liegt ein einzelner großer Gang; davon abgehend gibt es kurze Verbindungsgänge, die jeweils die Verbindung zu einem sekretorischen Endstück, also Azinus, herstellen. Der Ausführungsgang einer Drüse befindet sich am Ende des Zentralgangs und mündet am Lidrand. Dort wird das Sekret, das zuvor durch einen holokrinen Sekretionsmodus in den Azini gebildet wurde, abgegeben. Das lipidreiche Sekret liegt als oberste Schicht auf dem Tränenfilm auf und verhindert dessen Verdunstung.<sup>11</sup> Weitere Funktionen sind die Schaffung einer glatten optischen Oberfläche, die Stabilisierung des Tränenfilms, ein Verhindern des Übertretens des Tränenfilms und der Kontamination des Tränenfilms durch Talg, das Versiegeln der Lider während des Schlafens sowie eine bessere Verteilbarkeit des Tränenfilms.<sup>12</sup>



**Abbildung 5:** Schemazeichnung Verteilung der Meibom-Drüsen am Ober- und Unterlid



**Abbildung 6:** Schemazeichnung einer Meibom-Drüse

Das im Azinus (1) gebildete Sekret wird über den Verbindungsgang (2) in den Zentralgang (3) abtransportiert. Über den Ausführungsgang (4) wird es, durch die Öffnung (5) an der Lidkante, abgegeben. Dort bildet das Meibum (6) die oberste Schicht des Tränenfilms.

### 2.3.2. Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Der Begriff Meibom-Drüsen-Dysfunktion (engl.: Meibomian-Gland-Dysfunktion, MGD) wurde erstmalig etwa 1980 durch Korb und Henriquez benutzt.<sup>13</sup> In der Literatur wird der Begriff der Meibom-Drüsen-Dysfunktion gerne synonym mit der posterioren Blepharitis benutzt. Laut dem Report des Internationalen MGD-Workshops ist es wichtig, diese beiden Erkrankungen zu unterscheiden. Bei der Blepharitis handelt es sich um eine Entzündung des Augenlides. Diese betrifft entweder die vordere Lidkante (anteriore Blepharitis), oder die hintere (posteriore Blepharitis). Die MGD kann zwar zu einer posterioren Blepharitis führen, es gibt für diese aber auch weitere denkbare Ursachen, wie z.B. infektiöse oder allergiebedingte Entzündungen sowie die Hauterkrankungen Akne und Rosazea.<sup>12</sup>

Bei der MGD kommt es zu einer Dysfunktion der Meibom-Drüsen durch verschiedene zugrundeliegende Ursachen. Diese Dysfunktion führt zu einer Veränderung des Tränenfilms, okulären Symptomen und kann weitere Erkrankungen der Augenoberfläche, wie Blepharitis oder ein Trockenes Auge verursachen. Eine Arbeit von Nelson et. al schlägt eine neue Klassifikation der Erkrankung vor. Hierbei werden zunächst die beiden Formen „low delivery“ und „high delivery“ unterschieden. Bei der ersten Form wiederum gibt es noch zwei Untergruppen, eine hyposekretorische und eine obstruktive Form. Der „high delivery“-Typ beschreibt eine hypersekretorische Form der MGD. Eine „low delivery“ hyposekretorische MGD tritt dabei vor allem im Zusammenhang mit der dauerhaften Nutzung von Kontaktlinsen oder bei der Einnahme bestimmter Medikamente auf. Die „low delivery“ obstruktive Form der MGD ist die am häufigsten vorkommende Art der Erkrankung. Sie tritt vor allem im Alter auf oder nach Retinoidtherapie. Weitere Ursachen sind das Sjögren-Syndrom, Psoriasis oder Rosazea.

Die „high delivery“ hypersekretorische MGD tritt meist im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auf, es gibt aber auch primäre Formen. Assoziierte Erkrankungen sind z.B. die seborrhoische Dermatitis oder die Akne.

## **2.4. Diagnostik des Trockenen Auges**

Es gibt verschiedene Methoden, um das Vorliegen eines Trockenen Auges zu untersuchen.

Die genaue Diagnostik ist dabei stark erschwert, da die Symptome oft nicht mit den klinischen Anzeichen korrelieren.

Die TFOS empfiehlt daher in ihrem „Diagnostic Methodology Report“<sup>14</sup>, verschiedene Tests miteinander zu kombinieren, um die Genauigkeit zu erhöhen. Die in diesem Report für das klinische Screening empfohlenen Tests sind der OSDI (engl.: „Ocular Surface Disease Index“) oder der DEQ (engl.: „Dry Eye Questionnaire“), die Tearfilm-Breakup-Time, ein Osmolaritäts-Test sowie die Untersuchung der Kornea auf Oberflächendefekte mittels Fluorescein-Färbung.

Auf einige dieser diagnostischen Tests möchte ich in diesem Kapitel genauer eingehen.

### **2.4.1. OSDI**

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) wurde 1995 durch eine Forschungsgruppe des Pharmaunternehmens Allergan Inc. in den USA (Irvine, Kalifornien) entwickelt.

Der OSDI ist ein 12 Fragen umfassender Test, mit dem die Symptome des Trockenen Auges und ihre Auswirkungen auf das Sehvermögen und die damit zusammenhängende Lebensqualität der Patient\*innen schnell erfasst werden können.

Der Test ist in drei Unterkategorien aufgeteilt: Augenbeschwerden, Augensymptome bei täglichen Aktivitäten und umweltbedingte Auslöser.

In allen Kategorien wird die Häufigkeit der Augensymptome in der letzten Woche erfragt. Es wird eine Punktzahl von 0 („kein einziges Mal“) bis 4 („ständig“) erfasst, ein Mittelwert berechnet und in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt, wobei höhere Punktzahlen für stärkere Beeinträchtigungen stehen.

Das Unternehmen Allergan sammelte die ursprünglichen Fragen des OSDI durch Zusammentragen jahrelanger Studiendaten. Dieser Fragebogen wurde dann über 400 Patient\*innen mit trockenem Auge vorgelegt. Die Angaben sollten, ob und wie oft sie eines der genannten Symptome oder Probleme des Fragebogens verspürten. Die Daten wurden ausgewertet und mit weiteren Daten kombiniert.

Der daraus entstandene Fragebogen bestand zunächst aus 40 Fragen und wurde dann im Verlauf aufgrund weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse, auf die auch heute noch vorhandenen 12 Fragen reduziert.<sup>15,16</sup>

Die Vorteile des OSDI gegenüber anderen Tests, liegen laut einer Studie aus dem Jahr 2000 darin, dass sowohl die Häufigkeit der Symptome der betroffenen Patient\*innen abgefragt werden, als auch die Auswirkungen auf das alltägliche Leben dieser Patient\*innen.<sup>15</sup> Weiterhin unterscheidet der OSDI zwischen milden, moderaten und schweren Formen des Trockenen Auges.<sup>14</sup> Er hat sich im Verlauf der Jahre vor allem im Bereich der klinischen Studien etabliert und wird daher auch in dieser Studie verwendet.<sup>16</sup>

### **2.4.2. Osmolaritäts-Test**

Wie im Kapitel 2.2.2 beschrieben, tritt eine Hyperosmolarität des Tränenfilms bei allen Formen des Trockenen Auges auf. Die klinische Messung dieser ist möglich, war aber vor allem in der Vergangenheit beschränkt, da für die labortechnische Messung stets große Mikrolitervolumina Tränenflüssigkeit benötigt wurden. Außerdem trug Verdunstung im Verlauf der Verarbeitung der Proben oft zu



fehlerhaften Messungen bei und die Messung war zeitaufwendig. Weiterhin ist das Tränenangebot bei Patient\*innen mit trockenen Augen begrenzt und es besteht die Gefahr durch Berühren des Auges einen Tränenreflex auszulösen, der die Werte folgend verfälscht.<sup>17</sup>

Durch den technologischen Fortschritt und die dadurch bedingte Entwicklung neuer Geräte, ist die Messung der Osmolarität nun besser in den klinischen Alltag einzubinden.

Ein Beispiel für so ein neuartiges Gerät ist das „TearLab System“ von Ocusense. Dieses Osmometer beruht auf der elektrischen Impedanzmessung. Es benötigt deutlich weniger Tränenflüssigkeit und ermöglicht eine schnelle und genaue Messung der Tränenfilmosmolarität.<sup>18</sup>

Verschiedene klinische Studien zeigten, dass die Messung der Tränenfilm-Osmolarität gegenüber weiteren klinischen Standardtests für sich allein stehend die höchste Genauigkeit in der Diagnostik des Trockenen Auges aufwies.<sup>17,19,20</sup> Der klinische Messwert, der dabei zwischen gesund und krankhaft unterscheidet liegt aktuell bei etwa 308 mOsm/l.<sup>20</sup>

### **2.4.3. Matrixmetalloproteinase-9**

Ein weiteres technisches Diagnostik-Tool ist der Nachweis von Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9) in den Tränen von Patient\*innen, die ein Trockenes Auge aufweisen (z.B. mit InflammADry).

Matrix-Metalloproteinasen sind proteolytische Enzyme, die sowohl durch die Epithelzellen des entzündeten Oberflächen- und Drüsenepithels des Trockenen Auges als auch durch die einwandernden Immunzellen gebildet werden.<sup>21</sup>

Die Matrix-Metalloproteinase-9 gehört zu den Gelatinasen. Sie spaltet Elastin und Kollagen und hat dadurch vor allem Auswirkungen auf die Integrität der epithelialen Basalmembran der Kornea mit ihren Tight Junctions. Dadurch nimmt die Permeabilität des Epithels zu und es entstehen weitere oberflächliche Schäden.<sup>21,22</sup> Die MMP-9 Konzentration bei Patient\*innen, die am Trockenen Auge leiden ist hierbei allgemein höher als bei nicht unter einem Trockenen Auge leidenden Patient\*innen. Erhöhte MMP-9 Konzentrationen ( $\geq 40$  ng/mL), sollen dabei vor allem eine akute Entzündung anzeigen. MMP-9 ist aber ein unspezifischer Entzündungs-Marker und nicht bei allen Patient\*innen mit Trockenem Auge nachweisbar.<sup>23,24</sup> Die Patient\*innen, bei denen erhöhte MMP-9 Konzentrationen nachzuweisen sind, haben oft stärkere Verlaufsformen des Trockenen Auges mit mehr klinisch sichtbaren Symptomen. Außerdem tritt eine erhöhte MMP-9 Konzentration auch bei der Meibom-Drüsen-Dysfunktion sowie beim Sjögren-Syndrom auf.<sup>24</sup> Der Nachweis einer akuten Entzündung durch Messung der MMP9-Konzentration bei Trockenen Augen Patient\*innen, kann hierbei die Therapieentscheidung erleichtern und den Einsatz antientzündlicher Medikamente untermauern.<sup>25</sup> Dabei ist vor allem die geringe Invasivität und die Simplizität dieses Tests von großem Vorteil in der allgemeinen klinischen Praxis.<sup>26</sup>

## 2.5. Hughes-Plastik

Dr. Wendell L. Hughes wurde 1900 in Ontario in Kanada geboren und studierte dort Medizin. Im Laufe seiner Karriere ging er nach New York und war dort Chirurg in der „New York Eye and Ear Infirmary“.

Dr. Hughes entwickelte und dokumentierte viele verschiedene ophthalmochirurgische Techniken, von denen viele auch heute noch, in teilweise modifizierter Form, genutzt werden.<sup>27</sup> Im Jahr 1937 stellte er zum ersten Mal die Rekonstruktion eines Unterliddefektes mittels eines Tarsokonjunktival-Lappens vor. Tritt ein größerer maligner Tumor, z.B. ein Basaliom oder ein Melanom, am Augenlid auf und muss entfernt werden, stellt sich für den Chirurgen die Aufgabe diesen Defekt zu beheben sowie die Funktionalität des Lids und den Schutz des Auges wiederherzustellen. Ist dieser Defekt am Unterlid vorhanden und das Oberlid der Patientin/des Patienten intakt, lässt sich die genannte Technik von Hughes verwenden. Der Tarsokonjunktival-Lappen den Hughes beschreibt, soll dabei vor allem bei horizontalen Defekten nützlich sein, die mehr als 50% und bis zu 100% des Unterlides umfassen.<sup>28,29</sup>

Die Operation wird zweizeitig durchgeführt. Bei dem ersten Eingriff wird der Tumor entfernt und die hintere Lamelle des neuen Unterlides, bestehend aus Tarsus und Bindehaut, mittels des Tarsokonjunktival-Lappens rekonstruiert. Die vordere Lamelle wird entweder durch ein freies Vollhauttransplantat oder durch einen myokutanen-Verschiebelappen wiederhergestellt.

Nach diesem Eingriff erfolgt die Einheilungsphase, während der der Lappen mehrere Wochen verschlossen bleibt, umso eine adäquate Blutversorgung und Revaskularisierung zu gewährleisten. Bedingt durch diesen vorübergehenden Lidschluss ist die Behandlung bei einäugigen Patient\*innen nicht zu favorisieren. Anschließend folgt der zweite chirurgische Eingriff. Hier erfolgt die Lidspaltenöffnung durch Trennung des Lappens auf Höhe des neu entstandenen Unterlidrandes.<sup>29,30</sup>

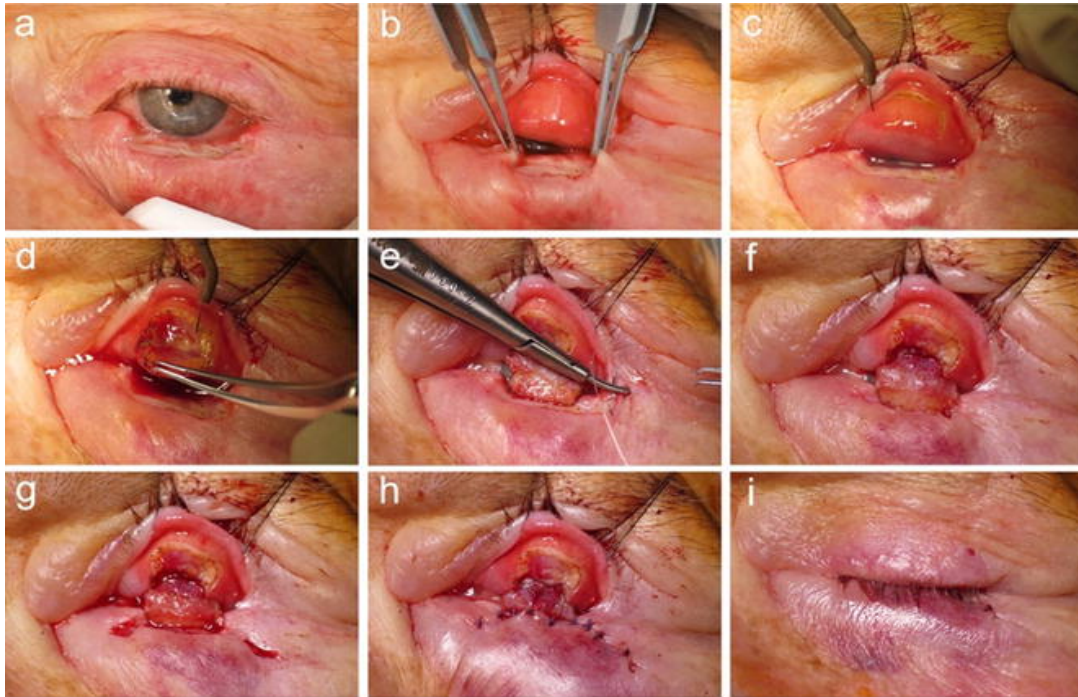
Etwa im Jahr 1976, also Jahrzehnte später, veröffentlichte Hughes selbst und auch weitere Kollegen wissenschaftliche Artikel, in denen auf die bis dahin bekannten Komplikationen der Therapie eingegangen sowie Modifikationen instruiert wurden. Die bedeutendste Modifikation umfasste hierbei, dass durch eine veränderte Schnittführung im Oberlid, der Musculus tarsalis superior nicht mehr in den Tarsokonjunktival-Lappen miteinbezogen wurde. So sollten vor allem häufig auftretende Komplikationen des Oberlids, wie eine Retraktion oder ein Entropium verhindert werden.<sup>29,31,32</sup>

Diese modifizierte Technik wird bis heute genutzt. Die Vorteile der Hughes-Plastik liegen darin, dass die Rekonstruktion mit dem gleichen Gewebe erfolgt, das auch entnommen wurde. Dieses chirurgische Prinzip wird auch „like for like“ genannt. Weiterhin kann die Funktionalität des Lids wiederhergestellt werden und es entstehen kaum Narben. Zusätzlich ist die Technik einfach und von jedem erfahrenen ophthalmologischen Chirurgen durchzuführen. Die Nachteile liegen wie erwähnt in dem wochenlangen Lidschluss sowie der dadurch ausbleibenden Möglichkeit das Auge zu untersuchen.<sup>29,31</sup>

Die Augenklinik der Universität zu Köln veröffentlichte bereits im Jahr 2016 unter Hishmi et al. eine retrospektive Studie, die den Erfolg der Hughes-Plastik im ophthalmologischen Institut untersuchte. In diesem Paper wird auch die in der ophthalmologischen Klinik der Universitätsklinik Köln verwendete modifizierte Hughes-Plastik erläutert (siehe Abbildung 7).

Hierbei wird der Müllers Muskel in den Lappen miteingeschlossen, die Aponeurose des Musculus levator allerdings ausgespart. Dadurch entsteht ein robusterer Lappen, bei dem das Risiko einer vorzeitigen Lappen Dehiszenz vermindert ist.

Die Studie stellte fest, dass die Hughes-Plastik eine bewährte Methode ist, die funktionelle und ästhetische Ergebnisse erzielt. Nach erfolgter Operation war in 39 von 45 Fällen (87%) keine erneute Operation nach erfolgter Hughes-Plastik notwendig. Dies wurde als chirurgischer Erfolg angesehen.<sup>29</sup> Weitere klinische Studien bestätigen diese Einschätzung.<sup>33,34</sup>



**Abbildung 7:** Intraoperative Fotos einer Hughes-Plastik am Zentrum der Augenheilkunde der Uniklinik Köln.<sup>29</sup>

### 2.5.1. Hughes-Plastik und Das Trockene Auge

Wie in den vorausgegangenen Kapiteln ausgiebig erläutert, beherbergen die Lidränder des Ober- und Unterlids viele für den Tränenfilm wichtige Strukturen.

Die meisten Studien, die über die Hughes-Plastik veröffentlicht wurden, beziehen sich vor allem auf den chirurgischen Erfolg. Es wird primär die anatomische Rekonstruktion des Lids betrachtet.

Außer den anatomischen sollten auch die funktionellen Auswirkungen genauer beobachtet werden, welche aus den anatomischen und histologischen Veränderungen der Operation resultieren. Einige wenige Studien haben die funktionellen Auswirkungen bereits untersucht. Sie konnten folgende Dinge beobachten. Im Rahmen einer Hughes-Plastik kommt es zum Verlust nahezu aller Meibom-Drüsen.<sup>35</sup>

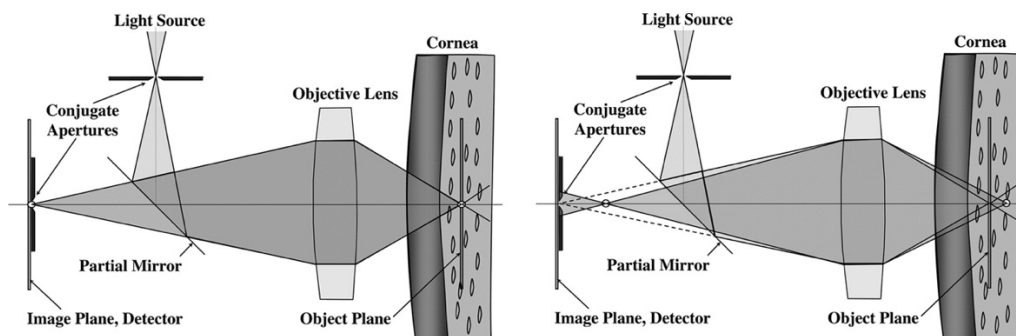
Weiterhin treten vermehrt Abnormitäten der Lidkante sowie Defekte der Kornea auf. Patient\*innen, die eine Hughes-Plastik hatten, zeigen höhere Werte im OSDI und ihr Risiko an einem Trockenen Auge zu erkranken, ist am OP-Auge erhöht.<sup>36</sup> Wang et al. konnten zeigen, dass die Hughes-Plastik zu einer signifikant schlechteren Tränenfilmstabilität, Qualität der Lipidschicht und verstärkter Verdunstung des Tränenfilms führt. Insgesamt, weisen die behandelten Augen eine erhöhte Trockene Augen Symptomatik auf.<sup>37</sup>

## 2.6. Konfokal Mikroskopie

Das Konfokal Mikroskop wurde nach früheren Beschreibungen durch Goldmann im Jahre 1957 durch Minsky patentiert.<sup>38</sup>

Bei der Konfokal Mikroskopie wird ein Mikroskop verwendet welches einen Laser nutzt, um ein sehr kleines, fokussiertes Licht auf das Auge zu richten, das durch die Gewebe des Auges reflektiert wird. Das optische System im Mikroskop fängt dieses Licht wieder auf und erzeugt das Bild. Durch die punktförmige Beleuchtung des Objektes und der konjugierten Anordnung der Beleuchtungs- und Detektionsebene (siehe Abbildung 8), spricht man von einem konfokalen Strahlengang.<sup>39</sup> Dadurch weisen die Bilder, die mit einem Konfokal Mikroskop aufgenommen werden, gegenüber konventionellen Lichtmikroskopen einen höheren Kontrast und Detailgenauigkeit auf. Sie sind in der Lage, noch kleinere Strukturen auf histologischer Ebene in vivo und gleichzeitig non-invasiv darzustellen. Durch zugehörige Computerprogramme lassen sich aus den bei der Mikroskopie aufgenommenen Arealen dreidimensionale Volumenbilder erstellen.<sup>40</sup>

Die Konfokal Mikroskopie ist eine etablierte und geeignete Methode um pathologische Vorgänge am Lid, der Kornea und zum Beispiel auch den Meibom-Drüsen zu untersuchen.<sup>41,42</sup>



**Abbildung 8:** Funktionsweise eines Konfokal-Mikroskops

**Links:** Mit Detektionsöffnung ko-fokussierter Brennpunkt. **Rechts:** Licht außerhalb des gewählten Fokus wird nicht detektiert.<sup>39</sup>

## **2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen einer durchgeführten Hughes-Plastik und dem Vorliegen eines Trockenen Auges prospektiv zu untersuchen.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Hughes-Plastik eine anerkannte und häufig verwendete Operationstechnik ist, um einen Unterlid-Defekt nach Entfernung eines Tumors zu versorgen. Es gibt allerdings nur sehr wenige Studien, die die Auswirkungen auf den Tränenfilm und das Lid nach erfolgter Operation untersuchen.

Da ein Trockenes Auge eine weit verbreitete Erkrankung mit großem Leidensdruck der Patient\*innen ist, ist es wichtig zu wissen, ob ein Zusammenhang zwischen der Operation und dem Vorliegen dieser Erkrankung besteht.

Diese Studie soll dazu beitragen die Auswirkungen auf den Tränenfilm und das Lid durch die Operation besser zu verstehen und daraus gegebenenfalls Schlüsse für die Operationstechnik sowie für die perioperativen Maßnahmen zu ziehen.

Ziele der hier vorgestellten Nachuntersuchungen sind:

- Evaluation der Auswirkungen auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche des operierten Auges im Vergleich zum gesunden Kontrollauge.
- Untersuchung der Meibom-Drüsen-Dichte und Prüfung auf das Vorliegen morphologischer Veränderungen im postoperativen Gewebe, im Vergleich zu dem Gewebe am gesunden Kontrollauge, mittels der konfokalen in-vivo Mikroskopie.
- Untersuchung der Korrelation zwischen den obigen Ergebnissen und des Auftretens der klinischen Symptomatik eines Trockenen Auges am postoperativen Auge, im Vergleich zum gesunden Kontrollauge.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Allgemeines**

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um eine klinische retrospektive Querschnittsstudie. Die Studie wurde von der Augenklinik der Universität zu Köln in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki<sup>43</sup> durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt.

### **3.2. Proband\*innen**

Wir identifizierten Patient\*innen, bei denen zwischen den Jahren 2013 und 2020 eine unilaterale Hughes-Plastik an der Augenklinik der Universität zu Köln durchgeführt wurde.

Ausgeschlossen wurden minderjährige Patient\*innen, Patient\*innen, bei denen eine Folgeoperation am OP-Auge erfolgte oder Patient\*innen, deren Operation vor weniger als 3 Monaten stattgefunden hatte. Weitere Ausschlusskriterien waren folgende systemische Erkrankungen, die den Zustand der Augenoberfläche in den letzten 12 Monaten verändert haben könnten: Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Morbus Parkinson, Vaskulitis, schlecht eingestellte Hyper/Hypothyreose. Auch schwangere Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt konnten so 17 Patient\*innen für die Studie rekrutiert werden.

### **3.3. Studienablauf**

Die 17 Patient\*innen wurden an verschiedenen Tagen in die Poliklinik der Augenklinik der Universität zu Köln bestellt. Dort wurde eine etwa 90-minütige Nachuntersuchung durchgeführt.

#### **3.3.1. Anamnesebogen + Auswertung vorliegender Dokumentationen**

Unter Verwendung eines Anamnesebogens wurden demografische Daten erfasst.

Diese beinhalteten das Alter der Patient\*innen, Geschlecht und Ethnie. Weiterhin wurden gesundheitsbezogene Anamnesedaten wie systemische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und die Krankheitsgeschichte am Auge bzw. Augenlid erhoben. Zudem wurde die Kliniksoftware auf vorliegende Dokumentationsunterlagen untersucht und so weitere therapiebezogene Daten zusammengetragen.

### **3.3.2. Klinische Untersuchung**

#### **OSDI**

Um eine Einschätzung über das individuelle Beschwerdebild der Patient\*innen zu erhalten, wurde der OSDI vorgelegt. (siehe Kapitel 2.4.1.)

#### **Tränenfilm-Osmolarität**

Zur Messung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit nutzen wir das TearLab Osmometer (siehe Kapitel 2.4.2.). Die hierfür notwendige Probe sammeln wir mit dem zugehörigen nicht-invasiven Aufsatz. Diesen bringt man in Kontakt mit der Tränenfilmsammlung zwischen dem unteren Augenlid und dem Auge. Die Flüssigkeit wird dann an der unteren Spitze der Testeinheit aufgesogen, und das Ergebnis wird nach einigen Sekunden angezeigt.

#### **MMP-9**

Die MMP-9 Konzentration im Tränenfilm der Patient\*innen wurde ebenfalls erfasst (siehe Kapitel 2.4.3). Wir nutzen in unserer Studie den MMP-9-Schnelltest InflammaDry® der Firma Queris.

Für die Testung wird das Entnahmevlies am Probensammler zunächst mehrmals auf die Augenlidbindehaut der Patientin/des Patienten getupft. Dies wird einige Male wiederholt, bis das Vlies mit Tränen gesättigt ist. Eine ausreichende Sättigung wird durch einen Glanz des Vlieses angezeigt. Danach wird die Probenentnahmevorrichtung mit der Testkassette zusammengesetzt. Die vollständige Testeinheit wird dann zur Aktivierung für 20 s in die mitgelieferte Testpufferlösung getaucht. Nach Ablauf von 10 min werden die Testwerte in heller Umgebung abgelesen. Das Vorhandensein einer blauen Kontrolllinie und einer roten Ergebnislinie im Testergebnisfenster zeigt ein positives Testergebnis an (MMP-9  $\geq 40$  ng/mL). Ist nur die blaue Kontrolllinie vorhanden ist das Ergebnis des Tests negativ (MMP-9  $< 40$  ng/mL). Im Falle eines negativen Ergebnisses, sollten nochmals 5 Minuten abgewartet werden. Insgesamt kann der Test 6 Stunden lang ausgewertet werden.

#### **3-D-Fotoaufnahmen**

Um metrische Daten des operierten Augenlids zu erfassen, wurden mit Hilfe des VECTRA M3 Imaging System nicht-invasive 3D-Aufnahmen des betroffenen Auges aufgenommen. Anhand derer kann mit 3D-Scans die Lidstellung und das Ausmaß des operierten Gebiets analysiert werden. Zur Anfertigung der Aufnahme saß jede Patientin/jeder Patient aufrecht auf einem Hocker vor dem Gerät und behielt eine neutrale Kopfhaltung und Gesichtsausdruck bei. Außerdem erfolgte eine spezielle vorgegebene Ausrichtung der Patientin/des Patienten. Die Größe des OP-Defektes im Verhältnis zum Rest des Lids wurde anhand dieser Fotos unter Zuhilfenahme einer speziellen Software ermittelt.<sup>44,45</sup>

#### **Spaltlampenmikroskopie**

Es erfolgte die Betrachtung und Einordnung der Veränderungen des Lids und der Augenoberfläche mittels der Spaltlampenmikroskopie.

### **Lid Abnormalitäten**

Vier verschiedene Lid Abnormalitäten (irregulärer Lidrand, Gefäßverstopfungen, verstopfte Öffnungen der Meibom-Drüsen und Verschiebungen der mukokutanen Verbindung) wurden, je nach Häufigkeit ihres Auftretens im jeweiligen Auge auf einer Skala von 0-4 eingestuft.

### **Meibom-Drüsen-Sekretion**

Die induzierte Sekretion der Meibom-Drüsen wurde untersucht und wie folgt eingeteilt:

Grad 0: klares Meibum kann leicht exprimiert werden;

Grad 1: durch sehr leichten Druck wird wässrig-milchiges Meibum exprimiert;

Grad 2: durch leichten Druck wird milchiges Meibum exprimiert;

Grad 3: trotz starkem Druck kann kein Meibum exprimiert werden.

### **Tränenfilmaufrisszeit – Tear Film Break-up Time (TBUT)**

Der Tränenfilm wurde durch Berührung der Konjunktiva mit einem 1mg Natrium Fluorescein Streifen gefärbt. Die Teilnehmer\*innen wurden angewiesen zu blinzeln, während der präkorneale Tränenfilm unter kobaltblauer Beleuchtung untersucht wurde. Die Zeit in Sekunden bis zum ersten visuell sichtbaren Aufreißen des Tränenfilms wurde notiert. Dieser Test wurde dreimal wiederholt und anschließend der Mittelwert ermittelt.

### **Färbung der Horn- und Bindehaut mit Fluorescein**

Mithilfe des zuvor verwendeten Farbstoffes Fluorescein lassen sich ebenso Epitheldefekte der Hornhaut und Bindehaut anfärben. Diese Färbungen können dann unter der Spaltlampe inspiziert werden.

Die angefärbten Defekte wurden nach dem Oxford Schema ausgewertet. Im Oxford Schema (Bron et al.) werden die Kornea, die nasobulbale Konjunktiva, die zentrale Konjunktiva und die temporale Konjunktiva je einem Panel zugeordnet. Eine vorliegende Vergleichsgrafik ist nach den Graden 0-V eingeteilt. In der Grafik wird die Anfärbung der Epitheldefekte durch Punkte dargestellt. So lässt sich der vorliegende Befund visuell einem Grad zuordnen. Grad V weist dabei die höchste Anzahl von Epitheldefekten auf.<sup>46</sup>

### **Schirmer Test**

Hier erfolgte die objektive Messung der Tränenproduktionsmenge des Auges mit dem Schirmer-Test 1. Hierzu wird ein 5 mm breiter und 35 mm langer Filterpapierstreifen (Lackmuspapier) bilateral in den äußeren Lidwinkel in den Bindehautsack eingehängt. Nach 5 Minuten wird die Strecke abgemessen, die von der Tränenflüssigkeit getränkt ist.



## **3.4. Konfokale In-Vivo Mikroskopie**

### **3.4.1. Anfertigung Bildmaterial**

Siehe hierzu auch Kapitel 2.6.

Die Konfokale In-Vivo Mikroskopie wurde bilateral mit dem Heidelberg-Retina-Tomograph 3 (HRT 3) bestückt mit einem Rostock Cornea Modul (RCM) durchgeführt. Der als Lichtquelle dienende verbaute Laser ist ein Dioden-Laser mit einer Wellenlänge von 670nm. Das Immersionsobjektiv RCM mit 63-facher Vergrößerung kann Bilder anfertigen, die eine Fläche von 400 µm<sup>2</sup> abdecken und eine Auflösung von 384x384 Pixeln aufweisen.

Die Untersuchung mit dem HRT 3 lief wie folgt ab:

Vor jeder Untersuchung wurde die Objektiv-Linse mit einem sterilen Aufsatz aus PMMA bestückt. Nach der Anwendung von anästhesierenden Augentropfen (0,4% Oxybuprocainhydrochlorid), wurde das Kinn der Patientin/des Patienten in einer Halterung des HRT 3 platziert. Der Untersucher stellte nun, indem er das Unterlid der Patientin/des Patienten mit einem Wattestäbchen leicht nach unten zog den Lidrand dar, und positionierte das Zentrum der aufgesetzten PMMA-Kappe auf der Mitte des Lidrandes. Nun konnte das Gewebe mit den Meibom-Drüsen Azini in vivo mikroskopiert, manuell fokussiert und durch Betätigen eines Fußpedals, kontrastreiche Bilder aufgenommen werden. Im Folgenden wurde das Mikroskop so eingestellt, dass eine etwa 10 µm tiefer liegende Schicht erfasst wurde, und erneut wurden kontrastreiche Bilder aufgenommen. Dieses Verfahren wurde weiter fortgeführt, bis zur tiefsten noch scharfstellbaren Schicht.

### **3.4.2. Bildanalyse**

Die Bilder wurden anschließend mittels des Programms ImageJ analysiert. Mittels dieser Software lassen sich sowohl quantitative als auch qualitative Informationen über die mikroskopischen Strukturen, insbesondere die Meibom-Drüsen Azini, sammeln.

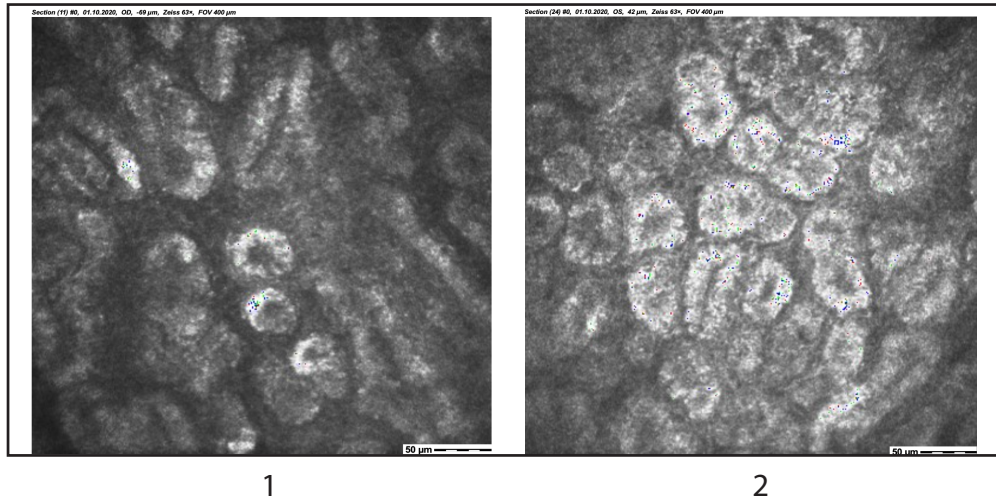
Um die Daten weiter zu analysieren, wurden die Bilder mittels einer Skala kategorisiert und visuell zugeordnet:

Typ 0: normale Meibom-Drüsen;

Typ 1: Obstruktion des Lumens mit minimaler Entzündung;

Typ 2: intraepitheliale und interglanduläre Entzündung;

Typ 3: Fibrose mit epithelialer Destruktion.



**Abbildung 9:** Aufnahmen der Meibom-Drüsen, angefertigt mit HRT III

1: gesunde Seite: dunklere, klarere Strukturen, weniger Unregelmäßigkeiten, interazinär wenig Reflexionen. 2: Hughes-Seite: unregelmäßige, unscharf begrenzte Strukturen, verlegte Lumina, interazinär stärkere Reflexionen

### 3.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit einer Statistiksoftware (SPSS 23.0; IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) durchgeführt. Die klinischen und demografischen Informationen mit quantitativen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ermittelt. Für kategoriale Daten wurden die Häufigkeiten und anteilige Proportionen berechnet. Um die Ergebnisse am gesunden und OP-Auge zu vergleichen, wurden die Werte zunächst mittels des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung getestet.

Eine Normalverteilung ergab sich bei den Variablen: Schirmer Test, Tränenfilmaufrisszeit, Tränenfilmosmolarität sowie die Meibom-Drüsen-Sekretion am Unterlid. Diese Variablen wurden daher anschließend, bei verbundenen Stichproben, mit dem gepaarten T-Test analysiert.

Beim OSDI ergab sich ebenfalls eine Normalverteilung.

Alle weiteren nicht normalverteilten verbundenen Stichproben wurden mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests verglichen.

Ein p Wert  $<.05$  wurde hierbei als statistisch signifikant angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demografie und Studienteilnehmer\*innen

Insgesamt nahmen 17 Patient\*innen, die zwischen den Jahren 2013 und 2020 eine unilaterale Hughes-Plastik am Zentrum der Augenheilkunde an der Universitätsklinik Köln erhielten, an der Studie teil. Fünf dieser im Durchschnitt  $73,12 \pm 9,137$  Jahre alten Patienten waren männlich, die restlichen 12 Patientinnen weiblich (Tabelle 1). In 9 Fällen (52,9%) lag ein Zustand nach Hughes-Plastik am rechten Auge vor, in 8 Fällen (47,1%) am linken. Der Grund für die Hughes-Plastik war in allen Fällen ein Hauttumor. Davon lag in 13 Fällen ein Basalzellkarzinom vor (76%), jeweils 2 Patient\*innen wiesen in der Krankheitsgeschichte ein Plattenepithelzellkarzinom oder ein Malignes Melanom auf (12%). Der Zeitraum seit der Durchführung der Hughes Plastik lag zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt bei 25,12 Monaten  $\pm 24,736$ .

**Tabelle 1:** Demografische Daten der 17 Hughes-Plastik Patient\*innen, bei postoperativer Nachuntersuchung nach mindestens 3 Monaten Post-OP

Geschlecht		
Männlich, n %		5 (29%)
Weiblich, n %		12 (71%)
Alter (in Jahren)		
Durchschnittsalter		73,12
Standardabweichung		9,137
Bereich		55-86
Operiertes Auge		
Rechts, n %		9 (53%)
Links, n %		8 (47%)
Vorhergehende Diagnose/Tumor		
Basalzellkarzinom, n %		13 (76%)
Plattenepithelkarzinom, n %		2 (12%)
Malignes Melanom, n %		2 (12%)
Zeitraum nach Hughes-Plastik (in Monaten)		
Durchschnitt		25,12
Standardabweichung		24,736
Bereich		3-84

**Tabelle 1:** Unterlid-Länge Hughes-Auge und Narbenlänge in mm gemessen mit der VECTRA M3 3-D Kamera

Patient	Unterlid Hughes-Auge Länge in mm	sichtbare Narbe Länge in mm	Narbe/Unterlid in %
1	31,178	6,262	20,08
2	20,996	7,624	36,31
3	27,659	17,431	63,02
4	24,267	17,138	70,62
5	32,380	19,567	60,43
6	30,953	3,448	11,14
7	24,923	4,912	19,71
8	30,611	8,746	28,57
9	29,543	20,438	69,18
10	32,441	23,875	73,60
11	31,464	19,664	62,50
12	29,466	13,993	47,49
13	29,288	13,999	47,80
14	31,602	22,437	71,00
15	29,953	19,211	64,14
16	33,498	11,343	33,86
17	29,407	13,854	47,11

Die durchschnittliche Länge des operativen Defekts, gemessen mit der Vectra M3 3-D Kamera bei der Studienuntersuchung betrug  $14,35\text{mm} \pm 6,37$ . Die Größe der Defekte reichte von 3,45mm bis zu 23,88mm Länge. Die Augenlider der betroffenen Augen waren im Mittel  $29,39\text{mm lang} \pm 3,27$ .

Die anteilige Defektgröße betrug im Mittel  $48,62\% \pm 20,38$ . Der minimalste Anteil der Narbe am Unterlid betrug 11,14%, der größte Anteil lag bei 73,60 % Narbengewebe.

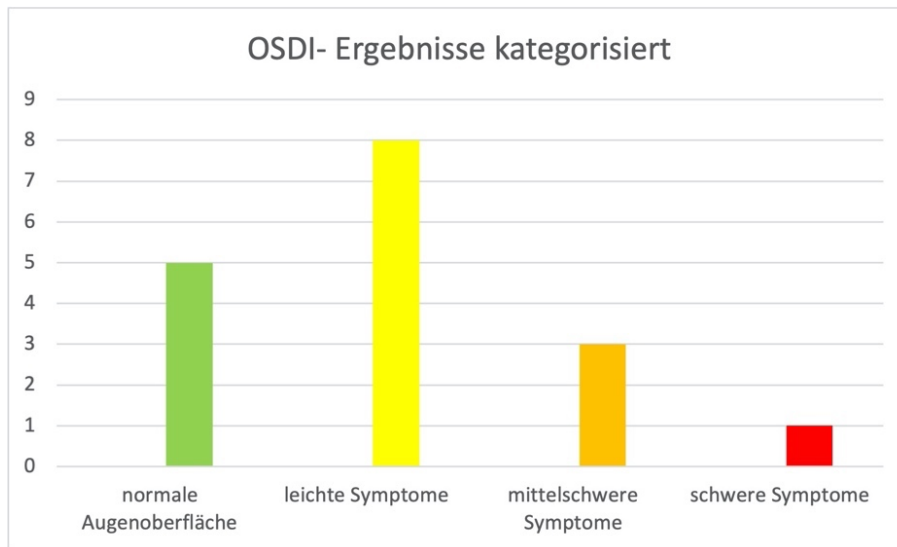
Bei insgesamt 9 Patient\*innen, betrug der Narbenanteil unter 50% des Unterlids, bei neun Patient\*innen lag der Anteil über 50%.

## 4.2. Tränenfilm bezogene Daten

### 4.2.1 OSDI

Die Befragung der Patient\*innen mit Hilfe des OSDI-Fragebogens wies nur in 5 (29,4%) Fällen auf eine ausbleibende Symptomatik und damit eine normale Augenoberfläche hin. In 8 (47,0%) Fällen lag ein Wert von 13-22 Punkten vor, dies deutet auf leichte Symptome eines Trockenen Auges hin.

In drei (17,6%) Fällen zeigten sich Anzeichen einer mittelschweren Symptomatik, in einem (5,8%) Fall einer schweren.



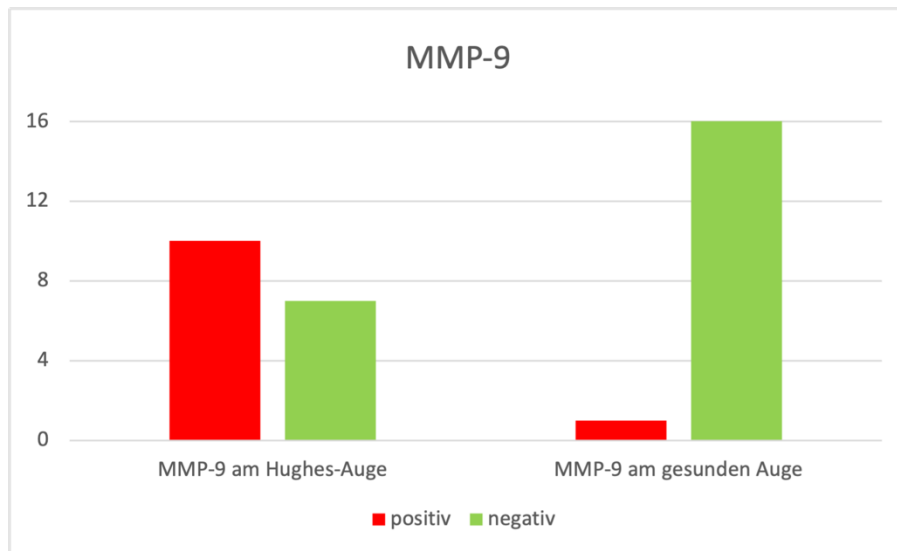
**Diagramm 1:** OSDI-Ergebnisse kategorisiert

Normale Augenoberfläche in grün (0-12 Punkte), leichte Symptome in gelb (13-22 Punkte), mittelschwere Symptome in Orange (23-32 Punkte), schwere Symptome in rot (>33 Punkte).

### 4.2.2. MMP-9

Die Messung der MMP-9 Konzentration ergab beim gesunden Auge in 16 (94,1%) Fällen ein negatives Ergebnis. Ein Fall viel positiv aus (5,9%).

Die Messung am Hughes-Auge fiel in 7 Fällen (41,2%) negativ aus. Zehn operierte Augen zeigten ein positives MMP-9 Schnelltest Ergebnis (58,8%).



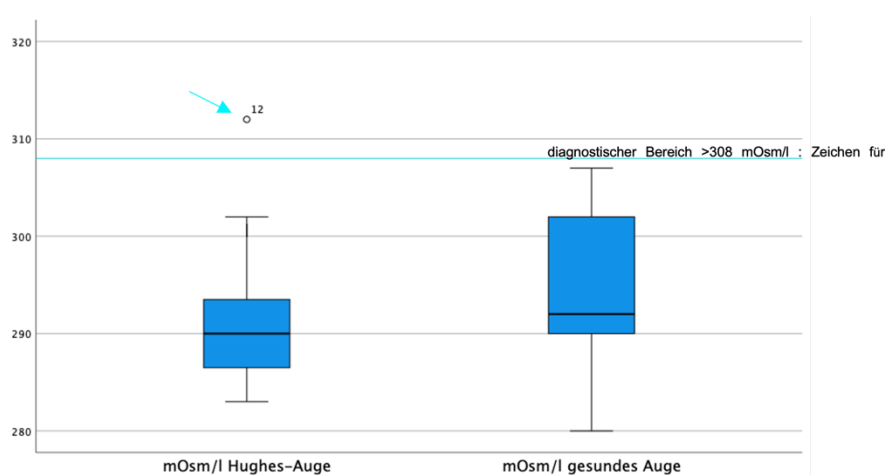
**Diagramm 2:** Ergebnisse auf Vorliegen der Metallo-Matrix-Proteinase-9  
Gemessen am Hughes-Auge (links) und gesunden Kontrollauge (rechts.)

### 4.2.3. Tränenfilmosmolarität

Die mit dem Tear-Lab System gemessene Tränenfilmosmolarität betrug am Hughes-Auge im Durchschnitt 291,69 mOsm/l  $\pm$  7,752.

Der kleinste gemessene Wert lag bei 283 mOsm/l. Der höchste Wert bei 312 mOsm/l. Dies war der einzige Wert, der über der diagnostischen Grenze von 308 mOsm/l lag (Diagramm 2; türkiser Pfeil). Ab diesem Wert kann man von der Diagnose Trockenes Auge ausgehen.

Am gesunden Auge betrug der durchschnittliche Wert 294,94 mOsm/l  $\pm$  7,693. Der kleinste gemessene Wert am gesunden Auge betrug 280 mOsm/l, der größte gemessene Wert 307 mOsm/l. Hier lagen demnach alle Werte unter der diagnostischen Grenze von 308 mOsm/l.



**Diagramm 3:** Tränenfilmosmolarität in mOsm/l

Gemessen am Hughes-Auge (links) und am gesunden Kontroll-Auge (rechts).

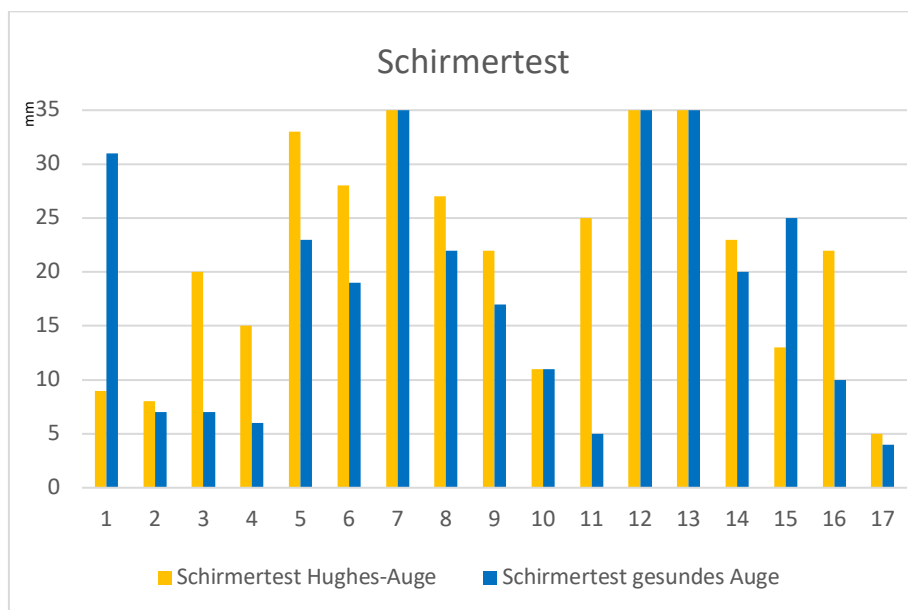
#### 4.2.4. Schirmer-Test

Die Ergebnisse des Schirmer-Tests betragen beim Hughes-Auge im Mittel  $21,53 \text{ mm} \pm 10,013$ . Der niedrigste Wert betrug hierbei 5mm Laufstrecke, der höchste Wert lag bei 35mm.

Am gesunden Auge betrug der Mittelwert  $18,35\text{mm} \pm$  Standardabweichung  $11,163$ . Der gemessene Bereich reichte von 4mm bis zu 35mm.

Ein Wert von  $>15\text{mm}$  wird als gesund interpretiert. Dieser Wert lag bei 10 der gesunden Augen und 11 der Hughes-Augen vor. Ein Wert unter  $15\text{mm}$  zeigt eine verringerte Tränenflüssigkeit an. Dieser Wert lag bei 7 der gesunden und 6 der Hughes-Augen vor.

Zusätzlich wich der Wert des Schirmer-Test bei 7 der Augenpaare um mehr als 30% voneinander ab. In 13 der 17 (76,5%) Fällen war die Laufstrecke des Schirmer-Tests am Hughes-Auge länger.



**Diagramm 4:** Schirmertest-Ergebnisse bei den Proband\*innen 1-17

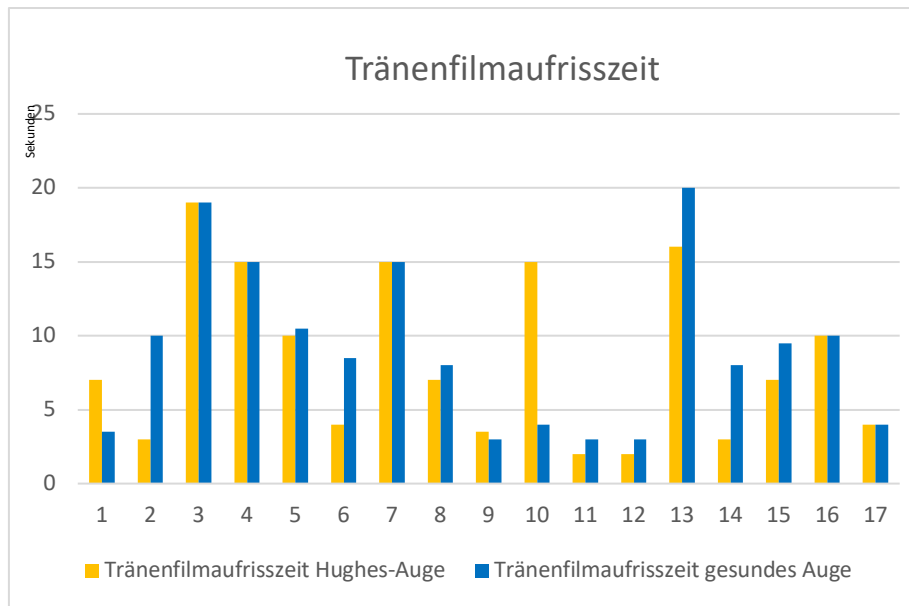
Gemessen am Hughes Auge (orange) und Kontrollauge (blau.). Die y-Achse stellt die 35mm Laufstrecke des Schirmer-Tests dar.

#### 4.2.5. Tränenfilmaufrisszeit

Die TBUT betrug am Hughes-Auge im Mittel  $8,4 \text{ Sekunden} \pm 5,7$  Standardabweichung. Die kleinste TBUT betrug drei Sekunden. Die größte 19.

Am gesunden Auge betrug der Mittelwert  $9,1 \text{ Sekunden} \pm 5,5$  Standardabweichung. Der Bereich reichte von drei bis 20 Sekunden.

Bei 11 der 17 (64,7%) Hughes-Augen betrug die Tränenfilmaufrisszeit 10 Sekunden oder weniger, was als diagnostischer Grenzwert für ein Trockenes Auge gilt. Der gleiche Wert lag bei den Kontroll-Augen vor. In 2 der 17 Fälle war der Tränenfilm am Hughes-Auge stabiler als am Kontrollauge.



**Diagramm 5:** Tränenfilmaufrisszeit (TBUT) in Sekunden

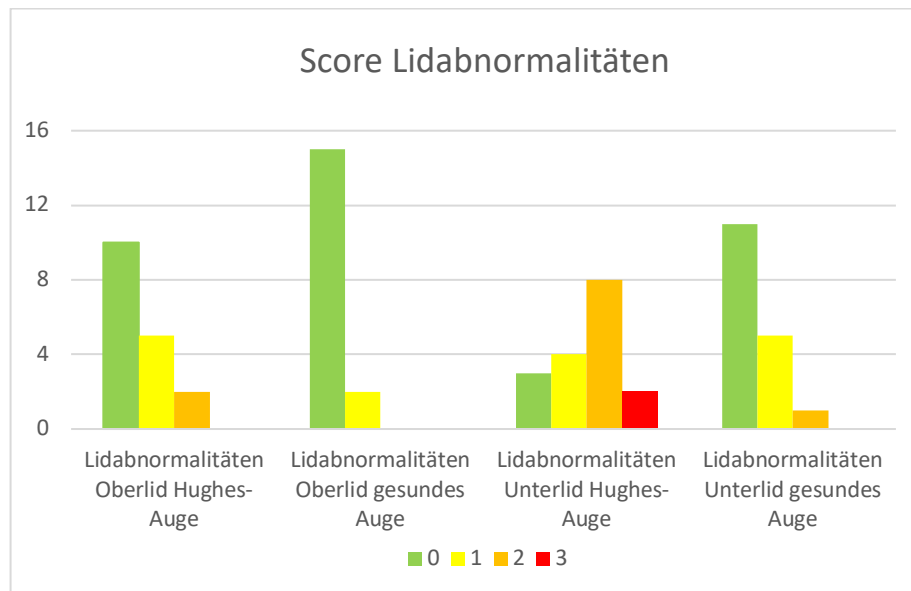
Gemessen am Hughes-Auge (orange) und am gesunden Kontrollauge (blau).



### 4.3. Lid und Augenoberflächen bezogene Daten

#### 4.3.1. Lidabnormalitäten

Am Oberlid des Hughes-Auge lagen im Mittel  $0,53 \pm 0,717$  Lidabnormalitäten vor. Am Oberlid des gesunden Auges betrug der Wert  $0,18 \pm 0,393$ . Am Unterlid des Hughes-Auges betrug der Mittelwert  $1,53 \pm 0,943$ . Am Unterlid des gesunden Auges  $0,41 \pm 0,618$ .



**Diagramm 6:** Score Lidabnormalitäten

Gemessen am Oberlid und Unterlid des Hughes-Auge und des gesunden Kontrollauges. (0=grün, 1=gelb, 2=orange, >3=rot)

### 4.3.2. Fluorescein-Färbung

Der Mittelwert des bestimmten Grades der Oxford Scala bei Betrachten der Fluorescein-Färbung der Kornea betrug am Hughes-Auge  $1,35 \pm 1,693$ . Am gesunden Auge  $0,88 \pm 0,993$ .

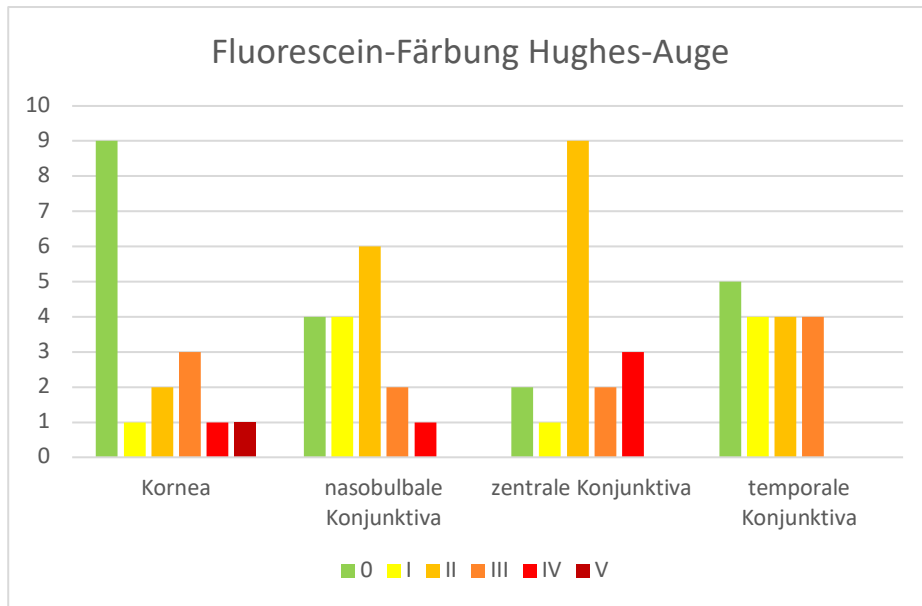
Bei Betrachtung der nasalen Konjunktiva betrug der Mittelwert am Hughes-Auge  $1,53 \pm 1,179$  und am gesunden Auge  $1,18 \pm 1,131$ . Die Mittelwerte der Grade der zentralen inferioren Konjunktiva lagen am Hughes-Auge bei  $2,18 \pm 1,185$  und am gesunden Auge bei  $1,35 \pm 1,075$ . Bei der temporalen Konjunktiva des Hughes-Auge betrug der Mittelwert  $1,41 \pm 1,176$ , am gesunden Auge  $1,06 \pm 0,899$ .

**Tabelle 2:** Verteilung der Werte für die Grade der Fluorescein-Färbung nach dem Oxford Schema am Hughes Auge.

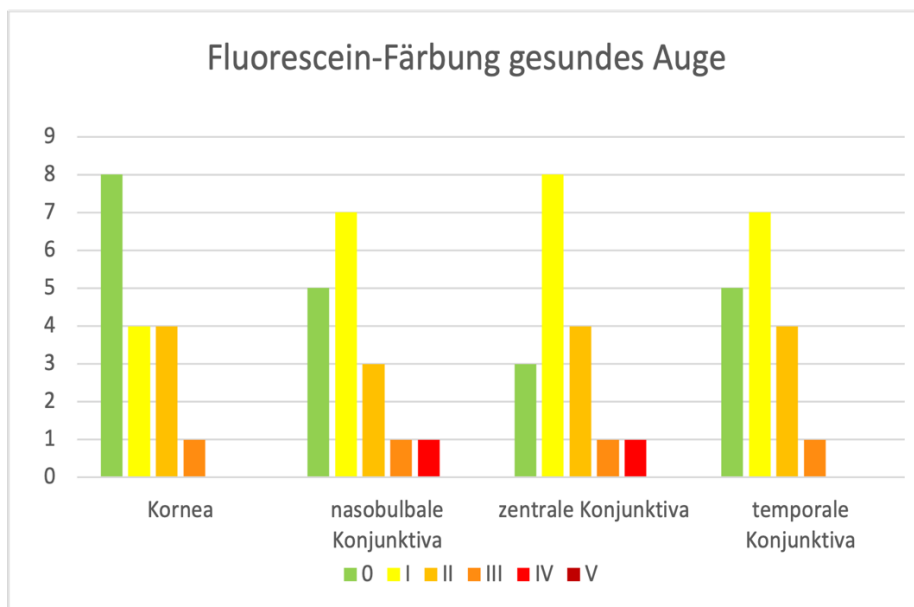
Spalte1	Kornea	Nasale Konjunktiva	Zentrale inferiore Konjunktiva	Temporale Konjunktiva
0	52,9%	23,5%	11,8%	29,4%
I	5,9%	23,5%	5,9%	23,5%
II	11,8%	35,3%	52,9%	23,5%
III	17,6%	11,8%	11,8%	23,5%
IV	5,9%	5,9%	17,6%	0%
V	5,9%	0%	0%	0%

**Tabelle 3:** Verteilung der Werte für die Grade der Fluorescein-Färbung nach Oxford Schema am gesunden Auge.

Spalte1	Kornea	Nasale Konjunktiva	Zentrale inferiore Konjunktiva	Temporale Konjunktiva
0	47,1%	29,4%	17,6%	29,4%
I	23,5%	41,2%	47,1%	41,2%
II	23,5%	17,6%	23,5%	23,5%
III	5,9%	5,9%	5,9%	5,9%
IV	0%	5,9%	5,9%	0%
V	0%	0%	0%	0%



**Diagramm 7:** Ergebnisse nach der Oxford-Skala am Hughes-Auge



**Diagramm 8:** Ergebnisse nach der Oxford-Skala am gesunden Kontrollauge

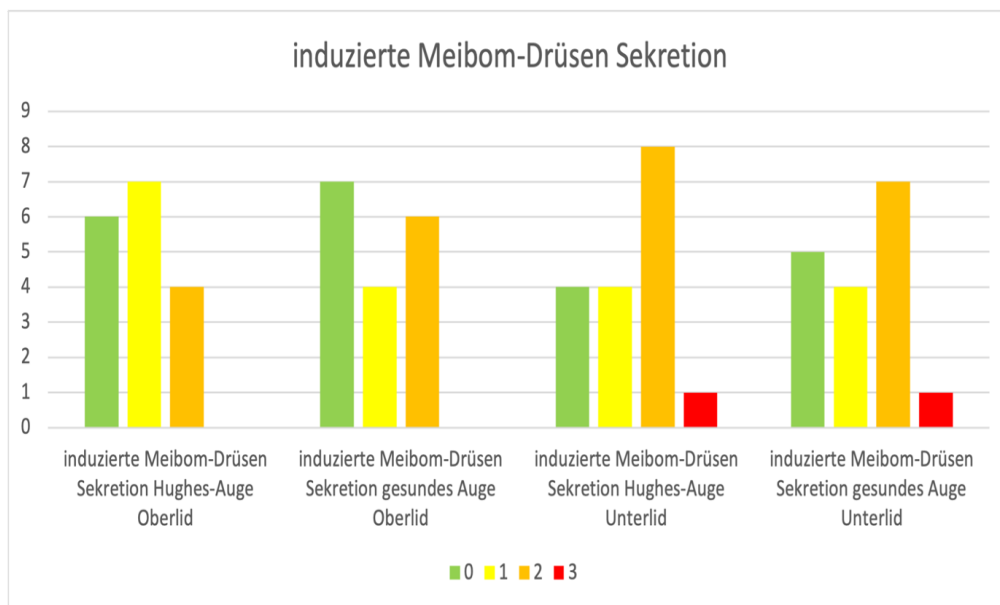
## 4.4. Meibom-Drüsen bezogene Daten

### 4.4.1. Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion

Die induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion wurde am Unter- und Oberlid gemessen. Am Oberlid des Hughes-Auges wiesen 35,3% (6) der Patient\*innen einen Score 0, also keine pathologische Veränderung auf. Bei 41,2% (7) Patient\*innen lag ein Grad 1 vor, bei 23,5% (4) ein Grad 2.

Am gesunden Oberlid lagen die Häufigkeiten für Grad 0,1 und 2. Bei 41,2% (7), 23,5% (4) und 35,3% (6) (siehe Diagramm 4).

Am Unterlid des Hughes-Auges liegen weniger nicht pathologische Werte vor. Bei 4 der 17 Patient\*innen (23,5%) konnte der Grad 0 gemessen werden. Grad 1 und 2 lagen zu 23,5% (4) bzw. 47,1% (8) vor. Auch Grad 3 konnte bei einem/einer Patient\*in nachgewiesen werden. Das Unterlid des Kontrollauges wies Grad 0-3 in 29,4% (5), 23,5% (4), 41,2% (7) und 5,9% (1) der Fälle auf.



**Diagramm 9:** Induzierte Meibom-Drüsen Sekretion

Gemessen am Ober- und Unterlid des Hughes-Auge und des gesunden Kontroll-Auges

Score von 0-3

0: klares Meibum kann leicht exprimiert werden;

1: durch sehr leichten Druck wird wässrig-milchiges Meibum exprimiert;

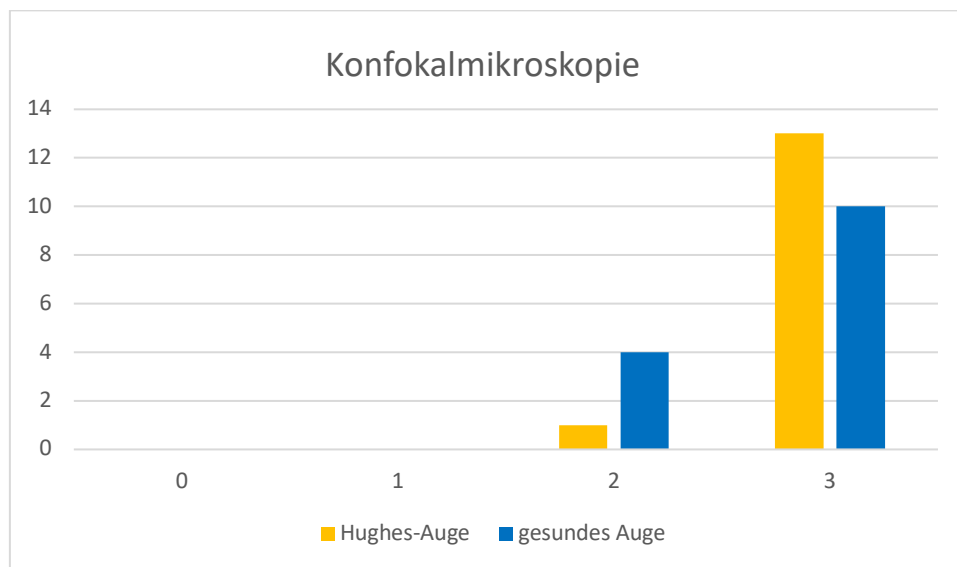
2: durch leichten Druck wird milchiges Meibum exprimiert;

3: trotz starkem Druck kann kein Meibum exprimiert werden.

#### 4.4.2. Konfokal-Mikroskopie

An der Untersuchung der Meibom-Drüsen mittels der Konfokal-Mikroskopie nahmen nur 14 von 17 Proband\*innen teil. Dies lag entweder an technischen Problemen oder an der mangelnden Toleranz der Teilnehmer\*innen gegenüber der Untersuchung durch Schmerzempfindungen.

Am Hughes-Auge lag in 76,5 % der Fälle ein Score 3 vor. Bei den Hughes-Augen wiesen 5,9 % einen Score 2 auf. Score 0 und 1 waren gar nicht vertreten. An den gesunden Kontrollaugen trat ebenfalls in keinem der Fälle ein Score 0 oder 1 auf. Score 2 lag in 23,5 % der Fälle vor, Score 3 bei 58,8% der Patient\*innen.



**Diagramm 10:** Ergebnisse der Konfokal-Mikroskopie

Am Hughes-Auge (orange) und gesunden Auge (blau). Es nahmen nur 14 der insgesamt 17 Proband\*innen an der Untersuchung teil.

## 4.5. Signifikanzen

Alle erhobenen Daten wurden hinsichtlich der Werte am Hughes-Auge und am Kontrollauge verglichen und die statistische Signifikanz ermittelt.

Es ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 4:** Signifikanzen beim Vergleich der Werte die am gesunden und am Hughes-Auge gemessen wurden.

	p-Wert (zweiseitig)
MMP-9	*0,006
Tränenfilmosmolarität	0,178
Schirmer-Test	0,194
Tränenfilmaufrisszeit	0,487
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Unterlid	0,543
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Oberlid	0,739
Konfokal-Mikroskopie	0,083
Lidabnormalitäten Unterlid	*0,005
Lidabnormalitäten Oberlid	0,058
andere Lidabnormalitäten	*<0,001
Fluorescein-Färbung Kornea	0,176
Fluorescein-Färbung nasale Konjunktiva	0,058
Fluorescein-Färbung zentrale Konjunktiva	*0,017
Fluorescein-Färbung temporale Konjunktiva	0,177

Danach wurden die Ergebnisse noch in 2 Gruppen aufgeteilt. Mit Hilfe von 3D Bildaufnahmen wurde der Defekt digital vermessen und das Verhältnis zu der Gesamtlänge des Lids bestimmt. In Gruppe 1 betrug die Größe des Defektes >50%, in Gruppe 2 <50% der gesamten Lid Länge. Erneut wurden die Signifikanzen ermittelt.

**Tabelle 5:** Signifikanzen bei einer Defektgröße <50%

	p-Wert (zweiseitig)
MMP-9	0,063
Tränenfilmosmolarität	0,492
Schirmer-Test	0,840
Tränenfilmaufrisszeit	0,173
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Unterlid	1,000
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Oberlid	0,655
Konfokal-Mikroskopie	0,317
Lidabnormalitäten Unterlid	*0,016
Lidabnormalitäten Oberlid	0,102
andere Lidabnormalitäten	*0,004
Fluorescein-Färbung Kornea	0,197
Fluorescein-Färbung nasale Konjunktiva	0,102
Fluorescein-Färbung zentrale Konjunktiva	*0,020
Fluorescein-Färbung temporale Konjunktiva	0,084

**Tabelle 6:** Signifikanzen bei einer Defektgröße >50%.

	p-Wert (zweiseitig)
MMP-9	*0,034
Tränenfilmosmolarität	**0,036
Schirmer-Test	0,119
Tränenfilmaufrisszeit	0,855
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Unterlid	0,351
Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion Oberlid	1,000
Konfokal-Mikroskopie	0,157
Lidabnormalitäten Unterlid	0,112
Lidabnormalitäten Oberlid	0,317
andere Lidabnormalitäten	0,059
Fluorescein-Färbung Kornea	0,577
Fluorescein-Färbung nasale Konjunktiva	0,317
Fluorescein-Färbung zentrale Konjunktiva	0,202
Fluorescein-Färbung temporale Konjunktiva	1,000

## **5. Diskussion**

### **5.1. Studienteilnehmer\*innen**

Insgesamt nahmen 17 Patient\*innen an unserer Hughes-Plastik Studie teil.

Wir konnten weniger Patient\*innen rekrutieren als erwartet. Dies lag zum einen an dem sehr alten Patient\*innenklientel. Hauttumore, meist durch Sonnenschäden verursacht, treten überwiegend im hohen Lebensalter auf, daher war das Versuchspersonenkollektiv überwiegend hochbetagt und die Patient\*innen teils nicht in der Lage, die Untersuchungen durchführen zu lassen. Zudem wohnen viele Patient\*innen, bei denen eine Hughes-Plastik am Zentrum der Augenheilkunde der Uniklinik Köln durchgeführt wurde, weit entfernt.

Ein weiterer Faktor in der mangelnden Rekrutierung war die während des Untersuchungszeitraumes auftretende Covid-19-Pandemie.

Die geringe Proband\*innenanzahl tritt auch in weiteren Hughes-Plastik-Studien auf.<sup>34,36</sup>

Weiterhin waren über 70% der Patientinnen weiblich. Der Nachuntersuchungszeitraum wies mit 3-84 Monaten eine sehr große Spannweite auf.

Um vergleichbarere Ergebnisse zu erlangen, sollte bei weiteren Studien bei einem größeren und heterogenem Patient\*innenkollektiv zu einem fest definierten einheitlichen Zeitpunkt die postoperative Untersuchung nach der Hughes Plastik, mit den von uns vorgestellten Methoden durchgeführt werden.

### **5.2. Auswirkungen der Hughes-Plastik auf den Tränenfilm**

#### **5.2.1. MMP-9**

Die gemessene MMP-9 Konzentration war am Hughes-Auge signifikant höher als am gesunden Kontrollauge. An den gesunden Kontrollaugen gab es nur einen Nachweis der Matrix-Metallo-Proteinase-9. An den operierten Hughes-Augen hingegen fiel der MMP-9 Test in 10 von 17 Fällen positiv aus.

Es findet sich keine weitere Studie, bei der die MMP-9 Konzentration nach Hughes-Plastik untersucht wurde.

Die Untersuchung der Metallo-Matrixproteinase-9 ist eine neuartige Diagnostik die Hinweise auf ein aktuelles Entzündungsgeschehen im Auge gibt. Durch den in unserer Studie festgestellten signifikanten Wert erscheint es sinnvoll, auch in weiteren Studien die MMP-9 Konzentration zu untersuchen, um festzustellen, ob diese Ergebnisse erneut auftreten. Falls diese Studien ebenfalls regelmäßig erhöhte MMP-9 Konzentrationen am Hughes-Auge zeigen, könnte diese Messung als reguläre Nachuntersuchungsmaßnahme etabliert werden, um, falls in Kombination klinische Symptome vorliegen, frühzeitig eine Diagnose zu erhalten. So können pünktlich Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden, um gegen ein Trockenes Auge und eine Entzündung am OP-Auge vorzugehen.



### **5.2.2. Tränenfilmosmolarität und Schirmertest**

Die Tränenfilmosmolarität ist ein Indikator für das vorliegende Ungleichgewicht bei allen Formen des Trockenen Auges. Ein Trockenes Auge soll hierbei ab einem Schwellenwert von 308 mOsm/l sicher nachweisbar sein.<sup>20</sup>

Am Hughes-Auge betrug sie im Mittel 291,69 mOsm/l. Der Schwellenwert von 308 mOsm/l wurde nur in einem Fall überschritten. Insgesamt war die Osmolarität am Hughes-Auge sogar geringer als am gesunden Kontrollauge. Der Mittelwert für die gesunden Augen betrug 294,94 mOsm/l. Bei der Betrachtung der Werte bei unterschiedlichen Defektgrößen von <50% und >50% des Gesamtunterlides war der Wert an den Kontrollaugen sogar signifikant höher als am Hughes-Auge ( $p=0,036$ ). Jedoch lagen alle Werte an den gesunden Kontrollaugen unter dem Schwellenwert. Trotzdem lagen bei vielen der untersuchten Patient\*innen Symptome eines Trockenen Auges vor. Dies zeigte zum Beispiel das Ergebnis des OSDI. Demnach litten 12 der 17 Patient\*innen unter mindestens leichten Trockene Augen Symptomen. Diese Ergebnisse widersprechen vielen Studien in denen gezeigt wurde, dass Osmolaritätstest verlässlich auf ein Trockenes Auge hindeuten.<sup>17,19,20</sup>

In einer Studie von Klein-Theyer et al. aus dem Jahr 2014, die ebenfalls die postoperativen Auswirkungen auf den Tränenfilm nach Hughes-Plastik untersuchte, zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse für die Messung der Tränenfilmosmolarität. In dieser Studie lag der Mittelwert für die Hughes-Augen bei 298 mOsm/l und an den gesunden Augen bei 302 mOsm/l.

Die Autoren schlossen darauf, dass die Messwerte durch das höhere Alter der Patient\*innen und dadurch bedingte trockene Augen sowie durch kompensatorisch erhöhten Tränenfluss auf der erkrankten Seite beeinflusst wurden. Dies wurde unterstützt durch die Ergebnisse des durchgeführten Schirmer-Tests.<sup>36</sup>

Unsere Ergebnisse bestätigen diese These. Auch in unserer Studie war die Tränenmenge auf der Hughes Seite mit im Mittel 22mm höher als auf der gesunden Seite mit durchschnittlich 18mm.

Eine weitere Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte die übermäßige Aufmerksamkeit und Pflege der Patient\*innen bezogen auf das operierte Hughes-Auge sein.

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2022 zur Testvalidität von Osmolaritätstest von Tavakoli et al. ergab, dass verschiedene Osmolaritätstest in vitro sehr gute Testergebnisse erzielten. Bei der Anwendung in vivo wichen die Testergebnisse bei Durchführung einer einzigen Messung hingegen stark ab. Die Forschungsgruppe zweifelt den Nutzen dieser Tests zur Diagnostik eines Trockenen Auges aufgrund ihrer erforschten Ergebnisse an.<sup>47</sup>

Um die Validität der Osmolaritätstest und den Nutzen in der Diagnostik eines Trockenen Auges weiter zu untersuchen, sollten in zukünftigen Studien mehrere Messungen durchgeführt werden.

### **5.2.3. Tränenfilmaufrisszeit**

Die Tränenfilmaufrisszeit ist eine diagnostische Methode um die Instabilität des Tränenfilms, die bei einem Trockenen Auge häufig auftritt, zu untersuchen. Diese Instabilität entsteht durch die Schädigungen der Augenoberfläche, die in der Folge den Tränenfilm nicht mehr stabil halten kann.<sup>14</sup>

Eine Messgröße von unter 10 Sekunden ist hierbei ein Hinweis auf das Vorliegen eines Trockenen Auges.<sup>48</sup>

Die TBUT betrug in unserer Studie an den Hughes Augen im Mittel 8,4 Sekunden und an den gesunden Kontrollaugen 9,1 Sekunden. Sie lag also im Mittel innerhalb der diagnostischen Grenze, die auf ein Trockenes Auge hinweist. Bei 11 der 17 (64,7%) Hughes-Augen betrug die TBUT 10 Sekunden oder weniger, was als diagnostischer Grenzwert für ein Trockenes Auge gilt. Der gleiche Wert lag bei den Kontrollaugen vor. In 88,2% der Fälle war der Tränenfilm am Hughes-Auge instabiler. Der Unterschied war insgesamt jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,487$ ).

Unsere Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse weiterer Studien. So stellten Klein-Theyer et al. in einer Studie 2013 ebenfalls eine verringerte TBUT auf der OP-Seite fest.<sup>36</sup> Zaky et al. untersuchten 2016 elf Patient\*innen nach durchgeführter Hughes-Plastik und stellten in 100 Prozent der Fälle eine verringerte TBUT am Hughes-Auge fest.<sup>49</sup> Dennoch war auch in diesen Studien der Unterschied nicht statistisch signifikant. In der Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2018, lag im Vergleich zu den anderen und auch unserer Studie, das erste Mal eine signifikante Veränderung bei diesem Messwert vor.<sup>37</sup>

Auch bezogen auf diesen Untersuchungsparameter führt vermutlich das hohe Alter der untersuchten Patient\*innen zu ebenfalls pathologischen Ergebnissen bei dem nicht therapierten Auge. Wang et al. schlossen aufgrund ihres signifikanten Ergebnisses auf eine Schwäche in der Untersuchungsmethode in den Studien, die keine Signifikanz feststellten. So auch in unserer Studie. Wang et al. nutzen die non-invasive Tränenfilmaufrisszeit. Bei dieser wird kein Fluorescein genutzt, sodass der Tränenfilm nicht von der Farbe beeinflusst wird. Pauk et al. stellten fest, dass diese Methode eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweist.<sup>37,50</sup> In zukünftigen Studien sollte also, um die Genauigkeit der Ergebnisse zu erhöhen, die Messmethode geändert sowie jüngere Proband\*innen einbezogen werden.

### **5.3. Auswirkungen der Hughes-Plastik auf das Lid und die Augenoberfläche**

#### **5.3.1. Lidabnormalitäten**

Es wurden die Lidabnormalitäten in einem Score, nach der Studie von Arita et al. aus dem Jahr 2009, bestimmt. Am Unterlid lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Score am gesunden und dem Score am Hughes-Auge vor ( $p=0,005$ ). Am Oberlid betrug der p-Wert: 0,058.

Der von Arita et al. in deren wissenschaftlicher Arbeit aufgestellte Lidmargin-Score wurde nicht im Zusammenhang mit einer Untersuchung nach Hughes-Plastik entwickelt, sondern dient der Diagnostik einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion. Er betrachtet verschiedene Veränderungen des Lidrandes (irregulärer Lidrand, Hyperämie, verschlossene Öffnungen der Meibom-Drüsen, Verschiebung der mukokutanen Verbindung), die auf eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion hinweisen können.

Eine weitere Studie, die diesen Zusammenhang genau untersucht hat, stammt von Bron et al. aus dem Jahr 1991<sup>51</sup>. Es wird also schon seit längerer Zeit ein Zusammenhang zwischen einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion mit spezifischen Veränderungen am Lidrand diskutiert.

Von Arita et al. wurde festgestellt, dass der Lidmargin-Score eine Sensitivität von 81,1% und eine Spezifität von 88,3% in der Unterscheidung einer MGD von einem gesunden Auge besitzt. Der Lidmargin-Score lieferte nach einem weiteren Score, der die Symptome mit einbezieht, das sicherste Ergebnis. Er hat also eine sehr hohe Aussagekraft.<sup>52</sup>

Bezogen auf unsere Studie lässt sich feststellen, dass der Eingriff und die Entfernung des Defektes am Unterlid zu massiven Veränderungen führten, die mit denen einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion

übereinstimmen. Auch am Oberlid zeigen sich Anzeichen einer pathologischen Veränderung. Dies liegt an der Schwenklappenbildung.

Wenn man also davon ausgeht, dass durch die Hughes-Plastik eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen entstehen kann, bestätigen unsere Ergebnisse die vorherigen Studien. Durch die in unserer Studie festgestellten Veränderungen des Lidrandes können wir, wenn man es von der anderen Seite betrachtet, eine dauerhafte Schädigung der Meibom-Drüsen durch die Hughes-Plastik bestätigen. Auch Klein-Theyer et al. stellten in ihrer postoperativen Hughes-Plastik Studie dementsprechende Ergebnisse fest.<sup>36</sup> In der postoperativen Nachsorge sollte die Lidkante als exakter Indikator für eventuelle pathologische Vorgänge genau betrachtet werden. Der Score nach Arita et al. könnte ins postoperative Nachuntersuchungsprotokoll aufgenommen werden. Zusätzlich wurden noch weitere Lidabnormalitäten quantitativ festgehalten. Hierbei ging es vor allem um Veränderungen der Wimpern oder abnormen Stellungen des Lids. Auch diese traten signifikant vermehrt auf. Die Rekonstruktion der Lidkante stellt eine große Herausforderung an die Operationstechnik der Hughes-Plastik dar.

### **5.3.2. Fluorescein-Färbung**

Strukturelle Veränderungen der Kornea und Konjunktiva entstehen bei verschiedensten Augenerkrankungen. Ein Trockenes Auge führt durch die Hyperosmolarität zu Schäden der Augenoberfläche. Durch nicht funktionierende Tight-Junctions und eine daher erhöhte Permeabilität können diese Defekte mit Fluorescein-Färbung sichtbar gemacht werden.<sup>53</sup> Wir untersuchten diese Schäden der Augenoberflächen mit Hilfe der Oxford Grading Skala. Diese stellt ein standardisiertes visuelles Zuteilungsschema dar, wobei die Paneele A-E den Graden 0-V entsprechen.

Es wurde der Grad für die Kornea, die nasale Konjunktiva, die untere Lid-Konjunktiva und die temporale Konjunktiva untersucht. Der Vergleich der Werte an den Hughes- und Kontrollaugen ergab, dass die Werte am Hughes Auge insgesamt deutlich höher waren. Bezogen auf die Unterlid-Konjunktiva war dieses Ergebnis sogar statistisch signifikant. ( $p=0,017$ ).

Es wird deutlich, dass die Hughes-Plastik zu Veränderungen der Augenoberfläche geführt hat. Diese Veränderungen deuten auf das Vorliegen eines Trockenen Auges hin. In der Studie von Klein-Theyer et al. wurde nur die Fluorescein-Färbung der Cornea untersucht. Sie stellten einen signifikanten Unterschied fest.<sup>36</sup> Auch Wang et al. kamen zu dem selben Ergebnis.<sup>37</sup> Unsere Studie bestätigt also die Ergebnisse.

Dass der Vergleich nur im Fall der zentralen unteren Konjunktiva signifikant ausfällt, ist wahrscheinlich erneut auf das hohe Lebensalter in unserem Versuchspersonenkollektiv, und dadurch bedingt vermehrt Trockene Kontrollaugen, zurückzuführen. Die zentrale untere Konjunktiva stellt zudem auch den Operationsbereich einer Hughes-Plastik dar. Schädigungen der Augenoberfläche in diesem Bereich sind also zu erwarten und gegebenenfalls liegt die Ursache nicht in allen Fällen im Vorliegen eines Trockenen Auges.

Eine weitere Studie mit jüngeren Proband\*innen und damit gesünderen Kontrollaugen sollte durchgeführt werden.

## **5.4. Auswirkungen der Hughes-Plastik auf die Meibom-Drüsen**

### **5.4.1. Induzierte Meibom-Drüsen-Sekretion**

Kommt es zu einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion kann sich das exprimierte Sekret der Meibom-Drüsen ändern. Wir führten eine Untersuchung durch, angelehnt an eine Vorgehensweise von Arita et al. aus dem Jahr 2009.<sup>52,54</sup>

Das durch digitale Kompression exprimierte Meibom-Drüsensekret wurde auf seine Beschaffenheit untersucht und darauffolgend einem Score zugeordnet.

Es ergab sich keine statistische Signifikanz bei Vergleich der Untersuchungen am Hughes- und dem kontralateralen Auge (p Unterlid= 0,543; p Oberlid= 0,739).

Allerdings waren die Scores am Hughes-Auge und dort vor allem am Unterlid insgesamt höher. Auch das Unterlid des kontralateralen Auges zeigte pathologische Werte auf. Dies lässt erneut auf eine bereits präoperativ und durch das Alter bedingte Trockene-Augen Problematik bei mindestens einem Teil der Proband\*innen schließen. Auch diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Klein-Theyer überein. Allerdings wurde in dieser Studie der gesamte Meibum-Score von Arita et al. zu Grunde gelegt. Außerdem wurde eine Meibographie durchgeführt.

Diese zusätzlichen Untersuchungen wären auch in unserer Studie aufschlussreich gewesen.

So stellen Klein-Theyer et al. tatsächlich einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollaugen fest.

### **5.4.2. Konfokal Mikroskopie**

Die postoperative Untersuchung mittels der Konfokal Mikroskopie ist eine neuartige Methode.

Die Konfokal Mikroskopie liefert in vivo Bilder auf Zellebene.

Die ursprünglich im Studiendesign geplante Auswertung der Bilder mit „Image-J“ war aufgrund der mangelnden Bildqualität nicht möglich. Stattdessen wurden die Bilder aufgrund des Erscheinungsbilds der Meibom-Drüsen und des Gewebes nur einem Score zugeordnet, und dieser später verglichen.

Die mangelnde Bildqualität könnte verschiedene Ursachen haben.

Zum einen erfordert die Konfokal Mikroskopie eine besondere Technik, die nicht einfach zu erlernen ist, weiterhin ist die Untersuchung für viele Patient\*innen unangenehm.

Die Patient\*innen haben aufgrund Ihrer überstandenen Operation oft eine erhöhte Sensibilität an dem betroffenen Lid, sodass viele Patient\*innen bei der Untersuchung weniger compliant waren.

Es ergab sich kein signifikantes Ergebnis bei Vergleich der Scores am Hughes- und am Kontrollauge. Dennoch fiel der Score an beiden Augen hoch aus. Auch hier wieder ein Hinweis für die bereits vorliegende Trockene Augen Problematik am Kontrollauge.

Matusmoto et al. untersuchten im Jahr 2008 mit Hilfe der Konfokal Mikroskopie den Behandlungserfolg bei der Behandlung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion. Sie stellten hierbei fest, dass vor allem die interazinäre Einwanderung von Entzündungszellen ein Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Dysfunktion ist.<sup>41</sup> In unserem Score wurde dies auch berücksichtigt.

In der Literatur findet sich keine weitere Untersuchung, die die Konfokal Mikroskopie nach Hughes durchführte.

Es wäre also für folgende Studien sehr interessant, diese Untersuchungen weiterhin durchzuführen und dabei die Qualität der Bildaufnahmen zu verbessern, um diese besser analysieren zu können.

Durch zusätzliche Durchführung der Meibographie könnten deutlich mehr Daten über den Zustand der Meibom-Drüsen nach Hughes Plastik gesammelt werden.

### **5.5. Unterschiede der Ergebnisse bei verschiedenen Defektgrößen**

Um die Auswirkungen der Hughes-Plastik auf die Gesundheit der Augen und das Vorliegen eines Trockenen Auges noch weiter zu untersuchen, teilten wir die Daten auf.

Wir erstellten 2 Gruppen. In der ersten Gruppe betrug die Größe des Defekts < 50% des Gesamtlids. In der zweiten Gruppe war der Defekt größer als 50% der Länge des Gesamtlids.

Die Betrachtung der kleineren Defektgruppe ergab, dass für kleinere Defekte kein signifikanter Unterschied der gemessenen MMP-9-Konzentration mehr vorlag. Signifikant schlechter als am Kontrollauge stellten sich die Lidabnormalitäten sowie die Fluorescein Färbung der zentralen inferioren Konjunktiva dar. Dies könnte durch eine Verfälschung der Daten bedingt durch das Operationsgebiet und dadurch bedingte Veränderungen, die missinterpretiert werden könnten, verursacht sein.

Weiterhin kann man davon ausgehen, dass kleinere Defekte durch eine notwendigerweise noch feinere Operationstechnik eine größere Herausforderung für den Operateur darstellen.

In der Gruppe der größeren Defekte lagen signifikante Unterschiede nur noch für die MMP-9 Konzentration und die Tränenfilmosmolarität vor. Dies lässt auf eine wirkliche Schädigung und vorhandene Entzündung der Augenoberfläche durch die Hughes-Plastik schließen. Die erhöhte Tränenfilmosmolarität lag hierbei aber, wie bereits zuvor erwähnt, am gesunden Kontrollauge vor.

### **5.6. Korrelation mit der Symptomatik eines Trockenen Auges**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass viele Parameter, die auf das Vorliegen eines Trockenen Auges hinweisen, am Hughes-Auge erhöht vorlagen. Hervorzuheben sind hier vor allem die MMP-9, der Lidabnormalitäten-Score und die Fluorescein Färbung. Auch der OSDI weist daraufhin, dass die Patient\*innen nach einer Hughes-Plastik postoperativ vermehrt an einem Trockenen Auge leiden.

Weitere Parameter, wie der Schirmer Test, die Tränenfilmaufrisszeit und die Tränenfilmosmolarität waren im Vergleich nicht verändert. Sie lagen aber im Falle des Schirmer Tests und der Tränenfilmaufrisszeit generalisiert im pathologischen Bereich.

Da die Hughes-Plastik vermehrt bei Defekten durchgeführt wird, die größer als 50% des Gesamtlids sind, sollten vor allem auch die dementsprechend aufgeteilten Daten betrachtet werden.

In diesem Bereich war die MMP-9 signifikant erhöht.

Diese Größe lässt sich durch klinische instrumentelle Tests sehr einfach und effizient messen, sodass diese Methode zusammen mit dem sehr effizienten Lidabnormalitäten-Score in Zukunft gut in die postoperative Nachkontrolle bei der Hughes-Plastik miteinbezogen werden könnten.

Aufgrund der fehlenden Daten im Bereich der Meibom Drüsen und strukturellen Veränderungen sowie der auch am Kontrollauge nachgewiesenen Pathologie im Bereich der Trockenen Augen, lässt sich abschließend kein vollständiger Zusammenhang bestätigen.

In weiteren Studien sollten die Patient\*innen jünger sein sowie die Qualität der Meibom-Drüsen Untersuchungen erhöht werden, damit der vermutete kausale Zusammenhang zwischen der Schädigung der Meibom Drüsen und dem Auftreten eines Trockenen Auges nach der Hughes-Plastik verifiziert werden kann.

In unserer Studie bieten sich dafür nur Hinweise; eine Schädigung des Auges durch den Eingriff der Operation scheint allerdings bestätigt.

Eine stringente und engmaschige postoperative Nachkontrolle mit einer besonderen Aufmerksamkeit auf Anzeichen eines Trockenen Auges sowie eine Aufklärung der Patient\*innen, sollte durchgeführt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 438-510.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; **15**(3): 276-83.
3. Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Rolando M. Updated definition and classification of dry eye disease: Renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *European Journal of Ophthalmology* 2020; **31**(1): 42-8.
4. Reitmeir P, Linkohr B, Heier M, et al. Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age Ageing* 2017; **46**(3): 481-6.
5. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface* 2017; **15**(3): 334-65.
6. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Introduction. *The Ocular Surface* 2017; **15**(3): 269-75.
7. 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 Epidemiology* 2006; **13**(4): 263-74.
8. 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. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2003; **44**(11): 4753-61.
9. Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. Das trockene Auge. *Der Ophthalmologe* 2006; **103**(1): 9-17.
10. 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.
11. Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen. *Der Ophthalmologe* 2009; **106**(10): 872-83.
12. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011; **52**(4): 1930-7.
13. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980; **51**(3): 243-51.
14. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface* 2017; **15**(3): 539-74.
15. 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.

16. Finis D, Pischel N, König C, et al. Vergleich des OSDI- und SPEED-Fragbogens zur Evaluation des Sicca-Syndroms in der klinischen Praxis. *Der Ophthalmologe* 2014; **111**(11): 1050-6.
17. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology* 2011; **151**(5): 792-8.e1.
18. Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of Human Tear Film Osmolarity Measured by Electrical Impedance and Freezing Point Depression Techniques. *Cornea* 2010; **29**(9): 1036-41.
19. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for Dry Eye Diagnosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**(10): 4309-15.
20. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clinical Ophthalmology* 2015; **9**: 2039-47.
21. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li DQ, et al. Production and Activity of Matrix Metalloproteinase-9 on the Ocular Surface Increase in Dysfunctional Tear Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009; **50**(7): 3203-9.
22. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Knockout Confers Resistance to Corneal Epithelial Barrier Disruption in Experimental Dry Eye. *The American Journal of Pathology* 2005; **166**(1): 61-71.
23. Lanza NL, McClellan AL, Batawi H, et al. Dry Eye Profiles in Patients with a Positive Elevated Surface Matrix Metalloproteinase 9 Point-of-Care Test Versus Negative Patients. *The Ocular Surface* 2016; **14**(2): 216-23.
24. Matossian C, Crowley M, Periman L, Sorkin S. Personalized Management of Dry Eye Disease: Beyond Artificial Tears. *Clin Ophthalmol* 2022; **16**: 3911-8.
25. Chan TCY, Ye C, Chan KP, Chu KO, Jhanji V. Evaluation of point-of-care test for elevated tear matrix metalloproteinase 9 in post-LASIK dry eyes. *British Journal of Ophthalmology* 2016; **100**(9): 1188-91.
26. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP. Extracellular MMP-9-Based Assessment of Ocular Surface Inflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Ophthalmology* 2019; **2019**: 1240537.
27. Sen M, Honavar SG. Dr. Wendell Hughes: Grafting Greatness. *Indian J Ophthalmol* 2020; **68**(11): 2346-7.
28. HUGHES WL. A NEW METHOD FOR REBUILDING A LOWER LID: REPORT OF A CASE. *Archives of Ophthalmology* 1937; **17**(6): 1008-17.
29. Hishmi AM, Koch KR, Matthaei M, Bolke E, Cursiefen C, Heindl LM. Modified Hughes procedure for reconstruction of large full-thickness lower eyelid defects following tumor resection. *Eur J Med Res* 2016; **21**(1): 27.
30. Mancini R, Garneau HC. Hughes Procedure/Modified Hughes Procedure, in Eyelid Repair. In: Schmidt-Erfurth U, Kohnen T, eds. *Encyclopedia of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016: 1-2.
31. Hughes WL. Total lower lid reconstruction: technical details. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976; **74**: 321-9.



32. Cies WA, Bartlett RE. Modification of the Mustardé and Hughes methods of reconstructing the lower lid. *Ann Ophthalmol* 1975; **7**(11): 1497-502.
33. Ekin MA, Ugurlu SK. Impact of the type of anterior lamellar reconstruction on the success of modified Hughes procedure. *Arq Bras Oftalmol* 2020; **83**(1): 11-8.
34. Jovanović N, Reisz-Majić P, Mehic-Fazlić S, Terzić S, Alajbegović Halimić J, Dizdarević A. Correlation between clinical outcomes and patients' satisfaction using tarsoconjunctival - Hughes flap for the reconstruction of eyelid defects. *Med Glas (Zenica)* 2023; **20**(1).
35. Neerukonda VK, Freitag SK, Wolkow N. Histopathologic alterations in the eyelid after Hughes tarsoconjunctival flap: loss of Meibomian glands with preservation of accessory lacrimal glands. *Orbit* 2022: 1-4.
36. Klein-Theyer A, Horwath-Winter J, Dieter FR, Haller-Schober EM, Riedl R, Boldin I. Evaluation of ocular surface and tear film function following modified Hughes tarsoconjunctival flap procedure. *Acta Ophthalmol* 2014; **92**(3): 286-90.
37. Wang MT, Kersey TL, Sloan BH, Craig JP. Evaporative dry eye following modified Hughes flap reconstruction. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2018; **46**(6): 700-2.
38. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 1988; **10**(4): 128-38.
39. Erie JC, McLaren JW, Patel SV. Confocal Microscopy in Ophthalmology. *American Journal of Ophthalmology* 2009; **148**(5): 639-46.
40. Masters BR, Bohnke M. Three-dimensional confocal microscopy of the living human eye. *Annu Rev Biomed Eng* 2002; **4**: 69-91.
41. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009; **247**(6): 821-9.
42. Kaufman SC, Musch DC, Belin MW, et al. Confocal microscopy: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; **111**(2): 396-406.
43. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 2013; **310**(20): 2191-4.
44. Guo Y, Rokohl AC, Schaub F, et al. Reliability of periocular anthropometry using three-dimensional digital stereophotogrammetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; **257**(11): 2517-31.
45. Liu J, Rokohl AC, Guo Y, et al. Reliability of Stereophotogrammetry for Area Measurement in the Periocular Region. *Aesthetic Plastic Surgery* 2021; **45**(4): 1601-10.
46. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* 2003; **22**(7): 640-50.
47. Tavakoli A, Markoulli M, Flanagan J, Papas E. The validity of point of care tear film osmometers in the diagnosis of dry eye. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2022; **42**(1): 140-8.

48. Doughty MJ. Fluorescein-Tear Breakup Time as an Assessment of Efficacy of Tear Replacement Therapy in Dry Eye Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Ocular Surface* 2014; **12**(2): 100-11.
49. Zaky AG, Elmazar HMF, Abd Elaziz MS. Longevity results of modified Hughes procedure in reconstructing large lower eyelid defects. *Clinical Ophthalmology* 2016; **10**: 1825-8.
50. Vidas Pauk S, Petriček I, Jukić T, et al. NONINVASIVE TEAR FILM BREAK-UP TIME ASSESSMENT USING HANDHELD LIPID LAYER EXAMINATION INSTRUMENT. *Acta Clin Croat* 2019; **58**(1): 63-71.
51. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991; **5**(4): 395-411.
52. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology* 2009; **116**(11): 2058-63.e1.
53. Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: Mechanisms and interpretations. *Progress in Retinal and Eye Research* 2015; **44**: 36-61.
54. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. *Ophthalmology* 2009; **116**(3): 379-84.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schemazeichnung Auge mit Tränenfilm .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Schemazeichnung Schichtung des menschlichen Tränenfilms .....	10
<b>Abbildung 3:</b> Grafik Hyposekretorische Form des Trockenen Auges .....	11
<b>Abbildung 4:</b> Grafik Evaporative Form des Trockenen Auges .....	12
<b>Abbildung 5:</b> Schemazeichnung Verteilung der Meibom-Drüsen am Ober- und Unterlid .....	13
<b>Abbildung 6:</b> Schemazeichnung einer Meibom-Drüse .....	14
<b>Abbildung 7:</b> Intraoperative Fotos einer Hughes-Plastik am Zentrum der Augenheilkunde der Uniklinik Köln. <sup>29</sup> .....	18
<b>Abbildung 8:</b> Funktionsweise eines Konfokal-Mikroskops .....	19
<b>Abbildung 9:</b> Aufnahmen der Meibom-Drüsen, angefertigt mit HRT III .....	25

### 7.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Unterlid-Länge Hughes-Auge und Narbenlänge in mm gemessen mit der VECTRA M3 3-D Kamera .....	27
<b>Tabelle 2:</b> Verteilung der Werte für die Grade der Fluorescein-Färbung nach dem Oxford Schema am Hughes Auge .....	33
<b>Tabelle 3:</b> Verteilung der Werte für die Grade der Fluorescein-Färbung nach Oxford Schema am gesunden Auge. ....	33
<b>Tabelle 4:</b> Signifikanzen beim Vergleich der Werte die am gesunden und am Hughes- Auge gemessen wurden .....	37
<b>Tabelle 5:</b> Signifikanzen bei einer Defektgröße <50% .....	38
<b>Tabelle 6:</b> Signifikanzen bei einer Defektgröße >50%. ....	38

### 7.3. Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1:</b> OSDI-Ergebnisse kategorisiert .....	28
<b>Diagramm 2:</b> Ergebnisse auf Vorliegen der Metallo-Matrix-Proteinase-9 .....	29
<b>Diagramm 3:</b> Tränenfilmosmolarität in mOsm/l .....	29
<b>Diagramm 4:</b> Schirmertest-Ergebnisse bei den Proband*innen 1-17 .....	30
<b>Diagramm 5:</b> Tränenfilmaufrisszeit (TBUT) in Sekunden .....	31
<b>Diagramm 6:</b> Score Lidabnormalitäten .....	32
<b>Diagramm 7:</b> Ergebnisse nach der Oxford-Skala am Hughes-Auge .....	34
<b>Diagramm 8:</b> Ergebnisse nach der Oxford-Skala am gesunden Kontrollauge .....	34
<b>Diagramm 9:</b> Induzierte Meibom-Drüsen Sekretion .....	35
<b>Diagramm 10:</b> Ergebnisse der Konfokal-Mikroskopie .....	36