

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerd Geerling

**Einfluss der Lipidphase des präkornealen Tränenfilms auf  
Aberrationen höherer Ordnung**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kirsten Julia Habbe

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr.med. Nikolaj Klöcker

Erstgutacher/in: Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Zweitgutacher/in: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

Für meine Eltern

## Zusammenfassung (deutsch)

Aberrationen höherer Ordnung (*HOA*) sind optische Abbildungsfehler des menschlichen Auges, die nicht nur bei Hornhautdeformationen, sondern auch bei Störungen des Tränenfilms vorkommen, wie sie für eine Keratoconjunctivitis sicca (KCS) typisch sind. Einige Studien modifizierten den Tränenfilm von Patienten mit KCS mit Hilfe von wässrigen Augentropfen, um eine Veränderung von *HOA* zu untersuchen. Bis jetzt wurde kaum der Einfluss der oberflächlichen Lipidschicht des Tränenfilms auf *HOA* untersucht. Dabei ist diese Schicht maßgeblich für die Stabilisierung des Tränenfilms verantwortlich. Das Ziel dieser Arbeit war, die erniedrigte Lipidschicht von Patienten mit KCS mithilfe lipidhaltiger Augentropfen zu modifizieren, diese Modifikation nachzuweisen und so den Einfluss der Lipidschicht auf klinisch relevante Aberrationen höherer Ordnung zu untersuchen. Um den Effekt einer einmaligen Applikation lipidhaltiger Augentropfen zu untersuchen, wurden bei 20 Patienten mit KCS die Lipidschichtdicke mittels Interferometrie (Lipiview® Interferometer) und die *HOA* durch eine Scheimpflugkamera (Pentacam®) direkt und bis zu zwei Stunden später nach Applikation von Augentropfen, bestehend aus Perfluorohexyloctan (F6H8) oder einer kationischen Nanoemulsion (KN), quantifiziert. Zu den verwendeten relevanten *HOA* zählten die Koma, der Dreiblattfehler, die sphärische Aberration und der *RMS*-Wert (*root mean square*), der die Gesamtveränderung der *HOA* zusammenfasst. Für die Untersuchung eines langfristigen Effekts applizierten 37 Patienten mit KCS entweder KN oder F6H8 5-mal tgl. für 12 Wochen. Zusätzlich wurden die Studiengruppen mit einer Kontrollgruppe aus 15 gesunden Personen verglichen. Neben der Lipidschichtdicke und den *HOA* wurde die nicht-invasive Tränenfilmaufriszeit (*NIBUT*) bestimmt, gefolgt vom Schirmer-I-Test, der Meibographie, der Gradbestimmung der kornealen Epithelstippung und der Erfassung der Symptomschwere mit dem *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*. Alle Untersuchungen fanden zur Baseline, 4 und 12 Wochen später statt. KN führte direkt nach Applikation zu einer Zunahme der Lipidschicht von im Median (Mdn) 39,50 *interferometric color units (ICU)* zu Mdn= 77 *ICU* ( $p= 0,021$ ). Direkt nach Applikation stiegen auch die *RMS*-Werte der *HOA* an ( $p= 0,027$ ). Es bestand keine Korrelation zwischen dem Anstieg des Lipids und dem Anstieg der *RMS*-Werte ( $r= -0,044$ ;  $p= 0,904$ ). Bei der dauerhaften Applikation stieg unter F6H8 die Lipidschicht von Mdn= 45,50 *ICU* auf 63,00 *ICU* ( $p= 0,002$ ). Die *HOA* veränderten sich in keiner der Interventionsgruppen im 12-wöchigen Studienzeitraum. *NIBUT* verlängerte sich nach 12 Wochen ebenfalls von Mdn= 11,95 Sekunden auf Mdn= 17,05 ( $p= 0,018$ ). KN führte weder nach 4 ( $p=1,000$ ) noch nach 12 ( $p=0,842$ ) Wochen zu einer Veränderung der Lipidschichtdicke. Die *NIBUT* verlängerte sich unter KN nach 12 Wochen von Mdn= 8,70 Sekunden auf Mdn= 15,99 Sekunden ( $p= 0,036$ ). Der Schirmer-I-Test zeigte unter KN im Vergleich zur Baseline (Mdn= 13mm) sowohl nach 4 (Mdn= 15mm;  $p= 0,022$ ) als auch nach 12 Wochen (Mdn= 15mm,  $p= 0,016$ ) eine Verlängerung. Der *OSDI* reduzierte sich unter F6H8 nach 4 Wochen ( $p= 0,006$ ). Unter KN nahm er nach 4 ( $p= 0,002$ ) und 12 Wochen ( $p= 0,006$ ) ab. Es konnte kein Einfluss der Lipidschicht auf *HOA* nachgewiesen werden. Ein Vergleich mit anderen Studien ist problematisch, da die *HOA* schon während der Messung einigen Schwankungen unterliegen und sich Studien hinsichtlich des Messzeitpunktes nach dem Blinzeln, dem Patientenkollektiv und der verwendeten Aberrometer stark unterscheiden. Der Anstieg der *RMS*-Werte direkt nach Applikation lässt sich durch die veränderte Dynamik des Tränenfilms kurz nach Applikation eines Tropfens erklären. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die reine Applikation eines Augentropfens kurzfristig zu einer Erhöhung der *HOA* führt. Jedoch ist die regelmäßige Anwendung für die Sehqualität nicht von Nachteil, sondern sorgt für eine Stabilisierung des Tränenfilms.

**Zusammenfassung (Englisch)**

Higher order aberrations (HOA) are optical aberrations of the human eye that occur not only with corneal deformations but also with disorders of the tear film, as are typical for dry eye disease (DED). Some studies modified the tear film of patients with DED using aqueous eye drops to investigate a change in the aberrations. The influence of the superficial lipid layer of the tear film on HOA has hardly been researched. This layer is largely responsible for stabilizing the tear film. The aim of this work was to modify the lowered lipid layer of patients with DED with the help of lipid-containing eye drops, to prove this modification and to investigate the influence of the lipid layer on clinically relevant HOA. In order to investigate the effect of a single application of lipid-containing eye drops, the lipid layer thickness and HOA of 20 patients with DED was determined using interferometry (Lipiview® interferometer) and a Scheimpflug camera (Pentacam®) immediately after and up to two hours later after the application of eye drops consisting of perfluorohexyloctane (F6H8) or a cationic nanoemulsion (CN). The relevant HOA used included the coma, the trefoil, the spherical aberration and the RMS value (root mean square), which summarizes the total change of the HOA. To investigate the long-term effect, 37 patients with DED applied either CN or F6H8 eye drops 5 times a day for 12 weeks. Furthermore, a control group of 15 healthy individuals was formed. In addition to the lipid layer thickness and the HOA, the non-invasive tear film break-up time (NIBUT) was determined, followed by the Schirmer-I test, meibography and fluorescein staining. The severity of symptoms was recorded using the Ocular Surface Disease Index (OSDI). Examinations took place at baseline, 4 and 12 weeks. Directly after application, CN led to an increase of the lipid layer from a median (Mdn) of 39.50 ICU to Mdn= 77 ICU ( $p=0.021$ ). At the same time the RMS value of the HOA also increased ( $p=0.027$ ). There was no correlation between the increase of lipid and the increase of RMS value ( $r= -0.044$ ;  $p=0.904$ ). After 12 weeks of permanent application, F6H8 led to an increase of lipid layer thickness from Mdn=45.50 ICU (interferometric colour units) to 63.00 ICU ( $p=0.002$ ). The HOA did not change in any of the intervention groups during the study period. After 12 weeks, NIBUT also increased from Mdn= 11.95 seconds to Mdn= 17.05 seconds ( $p=0.018$ ). CN did not change the lipid layer thickness after 4 ( $p=1,000$ ) or 12 ( $p=0.842$ ) weeks. After 12 weeks, NIBUT prolonged from Mdn= 8.70 seconds to Mdn= 15.99 seconds ( $p=0.036$ ). After applying CN the Schirmer-I-test showed an elongation after 4 (Mdn= 15mm:  $p=0.022$ ) and after 12 weeks (Mdn= 15mm,  $p=0.016$ ) compared to the baseline (Mdn= 13mm). The OSDI only decreased after 4 weeks of applying F6H8 ( $p=0.006$ ). CN led to a decrease after 4 ( $p=0.002$ ) as well as after 12 weeks ( $p=0.006$ ). An influence of the lipid layer on HOA could not be detected. A comparison with similar studies may be problematic, since the HOA are already subject to fluctuations during the measurement and studies differ greatly regarding the time of measurement after blinking, the patients and the used aberrometer. The increase of HOA directly after application can be explained by the change of tear film dynamics shortly after an application of an eye drop. The results of this work suggest that simply the application of an eye drop leads to a short-term deterioration. However, regular use is not a disadvantage for the quality of vision, but rather stabilizes the tear film.

**Abkürzungsverzeichnis**

<i>ADDE</i>	<i>Aqueous Deficient Dry Eye</i>
<i>CCD</i>	<i>charged-coupled device</i>
<i>CN</i>	<i>cationic nanoemulsion</i>
<i>DED</i>	<i>Dry Eye Disease</i>
<i>DEWS</i>	<i>Dry Eye Workshop</i>
<i>EDE</i>	<i>Evaporative Dry Eye</i>
<i>HOA</i>	<i>Higher Order Aberrations</i>
<i>ICU</i>	<i>interferometric colour units</i>
KN	Kationische Nanoemulsion
KCS	Keratoconjunctivitis sicca
MDD	Meibomdrüsendifunktion
Mdn	Median
µm	Mikrometer
min	Minuten
mm	Millimeter
N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
<i>NIBUT</i>	<i>Non-Invasive-Tear-Break-up-Time</i>
nm	Nanometer
<i>OSDI</i>	<i>Ocular Surface Index</i>
Q25	unteres Quartil
Q75	oberes Quartil
F6H8	Perfluorohexyloctan
<i>RMS</i>	<i>root mean square</i>
<i>TBUT</i>	<i>tear-break -up-time</i>
Z	Z-Score

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Der Tränenfilm.....	1
1.2	Das trockene Auge - Formen und Ursachen .....	4
1.3	Diagnostik der Keratoconjunctivitis sicca .....	7
1.4	Therapie der Keratoconjunctivitis sicca.....	9
1.5	Aberrationen höherer Ordnung und das Prinzip der Wellenfrontanalyse.....	11
1.6	Zernike-Polynome und Aberrationen.....	14
1.7	Sehstörungen bei trockenen Augen - Aberrationen höherer Ordnung.....	18
1.8	Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1	Studiendesign .....	21
2.1.1	Untersuchung bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	23
2.1.2	Untersuchung bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	25
2.2	Untersuchungen.....	27
2.2.1	Interferometrie .....	27
2.2.2	Tränenfilmaufrisszeit .....	28
2.2.3	Schirmer-I-Test ohne Anästhesie.....	29
2.2.4	Meibographie .....	29
2.2.5	Vitalfärbung des Hornhautepithels .....	31
2.2.6	Ocular Surface Disease Index.....	32

2.2.7	Messung der Aberrationen höherer Ordnung .....	32
2.3	Statistische Verfahren .....	34
2.3.1	Shapiro-Wilk-Test .....	35
2.3.2	Chi-Quadrat-Test .....	35
2.3.3	Friedmann-Test.....	36
2.3.4	Wilcoxon-Test für Wertpaare .....	37
2.3.5	Effektstärke .....	37
2.3.6	Kruskal-Wallis-Test.....	38
2.3.7	Mann-Whitney-U-Test.....	39
2.3.8	Spearman Korrelation .....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1	Ergebnisse der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	40
3.1.1	Studienpopulation .....	40
3.1.2	Interferometrie -Lipidschichtdicke .....	42
3.1.3	Aberrationen höherer Ordnung.....	43
3.1.3.1	<i>RMS</i> -Werte .....	43
3.1.3.2	Horizontale Koma .....	45
3.1.3.3	Vertikale Koma .....	46
3.1.3.4	Dreiblattfehler bei 0° .....	47
3.1.3.5	Dreiblattfehler bei 30° .....	48
3.1.3.6	Sphärische Aberration .....	49
3.2	Ergebnisse der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	50

## VI

3.2.1	Studienpopulation .....	50
3.2.2	Interferometrie - Lipidschichtdicke .....	52
3.2.3	Tränenfilmaufriszeit .....	54
3.2.4	Schirmer-I-Test .....	56
3.2.5	Meibographie .....	58
3.2.6	Vitalfärbung der Kornea mit Fluoreszein .....	59
3.2.7	Ocular Surface Disease Index (OSDI) .....	60
3.2.8	Aberrationen höherer Ordnung .....	62
3.2.8.1	<i>RMS</i> -Werte .....	62
3.2.8.2	Horizontale Koma .....	63
3.2.8.3	Vertikale Koma .....	64
3.2.8.4	Dreiblattfehler bei 0° .....	65
3.2.8.5	Dreiblattfehler bei 30° .....	66
3.2.8.6	Sphärische Aberration .....	67
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>68</b>
4.1	Effekt der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Lipidschicht .....	68
4.2	Effekt der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Aberrationen .....	69
4.3	Effekt der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Lipidschicht und andere Tränenfilmparameter .....	70
4.4	Effekt der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Aberrationen .....	74
4.5	Schlussfolgerungen .....	77

## VII

<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
6.1	Exakte Zusammensetzung der verwendeten Augentropfen.....	91
6.2	Tabellen.....	92
6.2.1	Interferometrie-Lipidschichtdicke bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	92
6.2.2	Aberrationen bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	94
6.2.3	Interferometrie-Lipidschichtdicke bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	100
6.2.4	Tränenfilmaufrisszeit .....	101
6.2.5	Schirmer-I-Test.....	102
6.2.6	Ocular Surface Index (OSDI) .....	103
6.2.7	Aberrationen bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen.....	104
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>110</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Tränenfilm

Der Tränenfilm des menschlichen Auges (Abb.1) wird von unten nach oben in drei „klassische“ Schichten unterteilt [1]:

- eine innere Muzinschicht
- eine mittlere wässrige Schicht
- einen oberflächlichen Lipidanteil

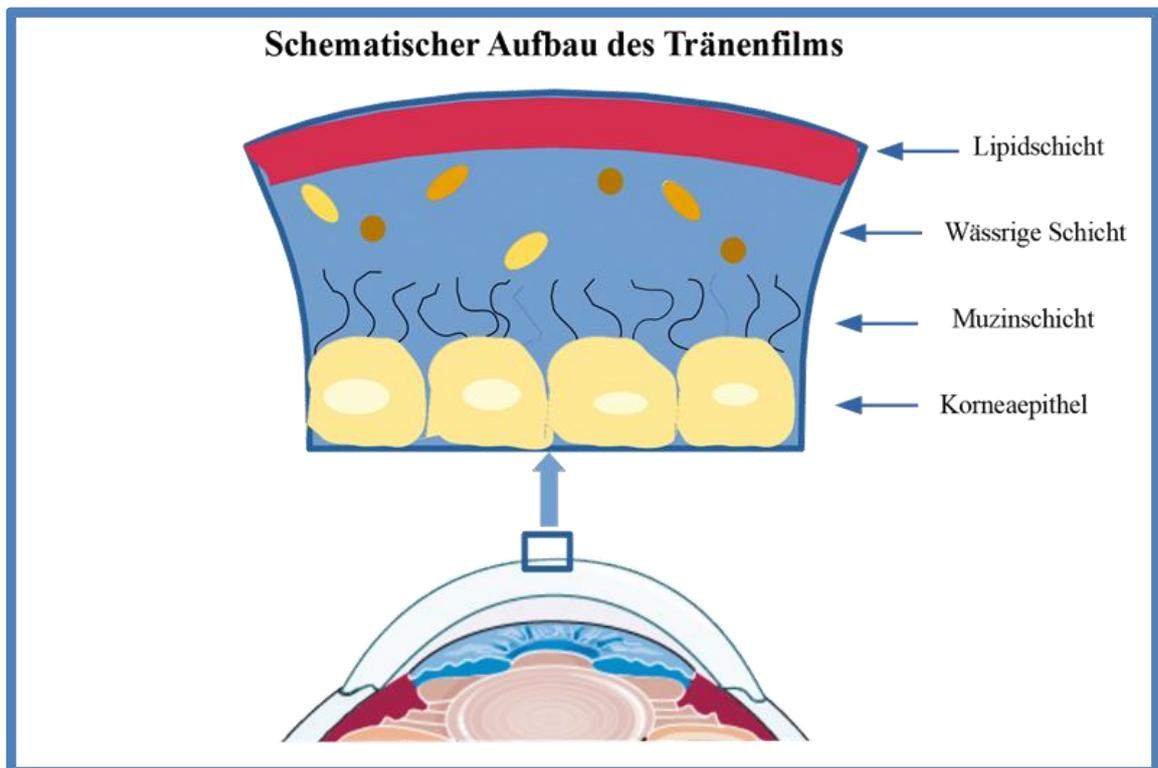


Abb. 1: **Schematischer Aufbau des Tränenfilms**

Dargestellt sind seine Schichten: Muzin, Wasser und oberflächliches Lipid

Teile der Abbildung wurden entnommen von Servier Medical Art [2] und modifiziert. Die Lizenz läuft als Creative Commons Attribution 3.0 Unported License;

<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode> (Zugriffsdatum 20.04.2020)

Allerdings geht man mittlerweile davon aus, dass es sich dabei um ein vereinfachtes Modell handelt [3]. So scheinen die muzinöse und die wässrige Schicht nicht zwei getrennte Schichten zu sein, sondern eine Schicht von gelartiger Konsistenz darzustellen [3].

Im Folgenden wird ein Überblick über die einzelnen Bestandteile des Tränenfilms gegeben: Muzin liegt als innerste Schicht direkt der Kornea auf [4]. Muzine bestehen aus sehr großen Glykoproteinen [4-6], die u.a. vom Epithel der Kornea und den Becherzellen der Bindehaut gebildet werden und in diesen Zellen verankert sind [4]. Es gibt mitunter membranständige Muzine und sekretorische Muzine. Letztere lassen sich nochmals unterteilen in gelartige und nicht gelartige Muzine [7]. Die Funktion der Muzine ist vielfältig. Sie sorgen u.a. für eine verbesserte Haftung und Stabilisierung des Tränenfilms, eine vereinfachte Ausbreitung des restlichen Tränenfilms auf der Kornea nach jedem Blinzeln, Hydrierung der Kornea und Abwehr mikrobieller Erreger [7, 8].

Abgesehen vom Tränenfilm sind Muzine auch Bestandteil sämtlicher Schleimhäute, z.B. im Respirations- oder Gastrointestinaltrakt [6]. Ein Mangel an Muzin kann beispielsweise auftreten bei Vitamin A-Mangel, neurotropher Keratopathie, Herpes-Keratitis, Strahlenexposition und bei Keratoconjunctivitis sicca (KCS) [7]. Allerdings kann bei frühen Formen der KCS auch eine Überproduktion von Muzin vorliegen [7, 8].

Die Bestandteile der wässrigen Phase stammen größtenteils aus den Haupt- und akzessorischen Tränendrüsen [8]. Aber auch die Konjunktiva und die Meibomdrüsen tragen einen Teil zur Zusammensetzung der muzinös-wässrigen Phase bei [9]. Zu den Bestandteilen zählen u.a. Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat, aber auch Proteine wie verschiedene Enzyme, Wachstumsfaktoren und Zytokine [8, 9]. Die wässrige Phase des Tränenfilms sorgt zum einem für eine glatte Oberfläche, die für die Refraktion von Bedeutung ist. Zum anderen ermöglicht sie zusammen mit dem Muzin ein reibungsloses Blinzeln, schützt vor Dehydration und Pathogenen und versorgt die Kornea mit wichtigen Nährstoffen [8].

Die äußerste Schicht des Tränenfilm besteht aus Lipid [1, 4]. Diese Lipide stammen hauptsächlich aus den Meibomdrüsen [10]. Bei diesen Drüsen handelt es sich um Talgdrüsen, deren einzelne Drüsengänge sich in paralleler Anordnung im Bindegewebe der Tarsusplatten des Ober- und Unterlids befinden [10]. Das produzierte Lipid (= Meibum) wird über die Ausführungsgänge der Drüsen auf den Lidrand abgegeben [6, 9, 10]. Von da aus gelangt das Lipid in den Tränenmeniskus [10]. Dieser ist das Tränenreservoir, das sich am oberen und unteren Lidrand befindet [11]. Er enthält annähernd 75-90% des Tränenvolumens [12, 13]. Bei jedem Blinzeln werden die Lipide aus dem Meniskus auf der Augenoberfläche verteilt [9, 10]. Allerdings wird

angenommen, dass auch die Tränendrüsen, Zellen der Konjunktiva und Kornea einen Teil zur Lipidschicht beitragen [8]. Der genaue Aufbau der Lipidschicht ist noch unklar [6, 14]. Beispielsweise wird angenommen, dass nicht alle Lipide, die in der Lipidschicht gefunden wurden, aus den Meibomdrüsen stammen [6]. Es gibt eine modellhafte Vorstellung der Lipidschicht, wonach sie in zwei weitere Schichten aufgeteilt werden kann [15]. In diesem Modell folgen auf die wässrige Phase eine polar geladene Schicht aus Sphingolipiden und Phospholipiden [15]. Der Ursprung der polaren Lipide ist allerdings weitgehend unbekannt [4, 8]. Es gibt aber noch eine wesentlich dickere unpolare Schicht, die den Tränenfilm zur umgebenden Luft abgrenzt [15]. Sie besteht hauptsächlich aus Cholesterinester, Triglyzeriden und Hydrocarbonen [15]. Ohne die Anwesenheit der polaren Schicht wären die unpolaren Lipide nicht in der Lage, sich gleichmäßig auf der Augenoberfläche zu verteilen und eine glatte Oberfläche zu bilden [14, 15]. Sie würden sich stattdessen zu Lipidaggregaten zusammenlagern [14]. Schon minimale Veränderungen der Zusammensetzung der Lipidschicht können zu einer Destabilisierung dieser Schicht führen [14]. Wie die anderen Schichten des Tränenfilms schützt auch die Lipidschicht vor dem Eindringen von Pathogenen [8]. Zudem soll sie laut Literatur maßgeblich vorzeitiges Verdunsten der wässrigen Anteile verhindern [8]. Craig et al. stellten dar, dass die Evaporationsrate bei nicht intakter Lipidschicht zunimmt [16]. Auch wenn diese Theorie von manchen Autoren in Zweifel gezogen wird [17, 18], gilt die Lipidschicht als eine entscheidende Komponente für die Stabilisierung des Tränenfilms [18, 19].

## **1.2 Das trockene Auge - Formen und Ursachen**

Das trockene Auge ist eine der häufigsten Erkrankungen des Auges und führt bei betroffenen Patienten zu einer Minderung der Lebensqualität [20]. Ein Großteil der Patienten sind weiblich und postmenopausal [20]. Dennoch wird in den letzten Jahren weltweit ein zunehmender Trend auch bei jüngeren Patienten verzeichnet, die privat oder arbeitsbedingt zunehmend Zeit vor einem Bildschirm verbringen [21, 22].

Die Dunkelziffer an betroffenen Patienten kann nicht eindeutig abgeschätzt werden [5]. Patienten mit mildem oder episodenhaftem Verlauf werden häufig nicht korrekt diagnostiziert bzw. suchen keinen Augenarzt auf [23]. Dies liegt zum Beispiel auch daran, dass objektive Befunde und subjektive Symptome nicht zwangsläufig miteinander übereinstimmen [20].

Die *Tear Film & Ocular Surface Society* veröffentlichte in ihrem aktuellen *Dry Eye Workshop (DEWS) II*-Bericht von 2017 folgende Definition der KCS:

„Die Keratoconjunctivitis sicca ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, die durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms charakterisiert ist und von Augensymptomen begleitet wird, bei denen Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, eine Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen“ [24, 25].

Der Begriff „multifaktoriell“ deutet auf die Vielzahl der bestehenden Risikofaktoren hin. Zu diesen Risiken gehören nicht zu beeinflussende Faktoren wie das Geschlecht (weiblich) und ein zunehmendes oder höheres Alter [26]. Allerdings geht man in der Literatur davon aus, dass auch eine hohe Prävalenz der Erkrankung unter Studenten und Schülern vorliegt [27, 28]. Beispielsweise lag die Prävalenz bei 650 Studenten aus Ghana im Alter von 18-34 Jahren bei 44,30% [27]. Eine andere Studie aus China wies unter 1902 High-School Schülern eine Prävalenz von 23,70% nach [28]. Zunehmende Bildschirmarbeit, die besonders in der jüngeren Bevölkerung ausgeprägt ist, erhöht auch das Risiko für eine KCS [21, 29]. Bildschirmarbeit führt zu einer herabgesetzten Blinzelfrequenz und einer erhöhten Anzahl inkompletter Lidschlüsse beim Blinzeln, was wiederum eine Destabilisierung des Tränenfilm und Epithelschädigung zur Folge haben kann [26, 30, 31]. Hinzu kommt der ansteigende Gebrauch von Smartphones und Tablets [26]. Weitere Risikofaktoren sind das Tragen von Kontaktlinsen [32] und korneal-

refraktive Chirurgie [26]. Außerdem werden bestimmte Umweltfaktoren wie Klimaanlage und Umgebungen mit niedriger Luftfeuchtigkeit mit trockenen Augen assoziiert [27]. Die Prävalenz einer KCS steigt ebenfalls bei systemischen Erkrankungen, v.a. aus dem rheumatischen Formenkreis, wie Sarkoidose oder Sjögren-Syndrom [1].

Laut dem *DEWS II*-Report sind die Hyperosmolarität des Tränenfilms und eine Störung der Homöostase Schlüsselemente der Pathogenese [24]. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Schichten des Tränenfilms und deren Quellen kann man die KCS in zwei Hauptkategorien unterteilen [9, 24]. Zum einen kann eine Hyperosmolarität aus einem Mangel der wässrig-muzinösen Phase erwachsen, was dann als *Aqueous Deficient Dry Eye (ADDE)* bezeichnet wird [24]. Gründe für *ADDE* können u.a. eine immunbedingte Schädigung der Tränendrüsen im Zuge eines Sjögren-Syndroms sein, aber auch eine operative Entfernung der Tränendrüse, eine kongenitale Agenesie der Tränendrüse oder altersbedingte Veränderungen der Tränendrüse, die zu einer Minderproduktion führen [9]. Zum anderen kann die Hyperosmolarität des Tränenfilms auch von einer vermehrten Evaporation des Tränenfilms herrühren [9]. Dies wird in der Literatur als *Evaporative Dry Eye (EDE)* bezeichnet [9, 24]. Als hauptsächlicher Grund für eine vermehrte Evaporation gilt ein Mangel oder eine gestörte Integrität der Lipidschicht [16]. Da die Lipidschicht zum Großteil den Meibomdrüsen entstammt [10], wird die sogenannte Meibomdrüsendysfunktion (MDD) als Hauptursache für ein *EDE* angesehen [9]. Der Anteil der Patienten mit *EDE* an der Gesamtheit der Patienten mit KCS ist größer als der Anteil der *ADDE*-Patienten [33]. So zeigte sich in einer Studie von Lemp et al., dass von 159 Patienten mit KCS 79 Patienten an einem *EDE*, 57 an einer Mischform und lediglich 23 Patienten an einem reinen *ADDE* litten [33].

Die Meibomdrüsen sind, wie schon oben erwähnt, große Talgdrüsen, deren parallel angeordneten Ausführungsgänge sich im Tarsus des Ober- und Unterlids befinden [10]. Diese Ausführungsgänge lassen sich bei ektropioniertem Lid durch das Infrarotlicht der sog. Meibographie als weiße Stränge auf der Innenseite der Lider darstellen [34].

Die Synthese des Meibums findet in den proximal gelegenen holokrinen Azini der Meibomdrüsen statt [10, 35]. Dabei wird in die Drüsenzellen nach und nach Fett eingelagert, sodass sich die Drüsenzellen selbst zu Sekret umwandeln [35]. Das Sekret muss dann von den Azini der Drüsen durch die Ausführungsgänge bis zur Öffnung am Lidrand gelangen [10]. Der Transport wird zum einen durch die kontinuierliche

Neuproduktion von Meibum gewährleistet, da das neu produzierte Sekret Druck auf das übrige Meibum ausübt und es so den Ausführungsgang entlang treibt [36], zum anderen sorgen muskuläre Kräfte beim Lidschlag auch für einen Transport des Meibums [37]. Eine MDD entsteht zumeist durch eine pathologische Obstruktion der Drüsenausführungsgänge [38]. Grund für diese Obstruktion kann eine überschießende Keratinisierung des Epithels sein [38, 39], das vom Lidrand ein kleines Stück in den Ausführungsgang hineinragt [10, 39]. Laut Knop et al. sorgt die Obstruktion für eine Stase des Sekrets, das in der Folge immer mehr eindickt, sich zurückstaut und allmählich zu einer Dilatation der Drüsengänge führt [38]. Auf diesem Wege kommt es zu einer Druckatrophie der Drüsen, die zu einem in der Meibographie sichtbaren Fehlen von Drüsenanteilen führt [38]. Der Ausfall der Meibomdrüsen nimmt mit dem Alter zu [34], ist aber auch mit dem Tragen von Kontaktlinsen assoziiert [40].

Auch wenn die Einteilung in *ADDE* und *EDE* klinisch üblich ist [24], ist eine strikte Trennung der Entitäten nicht möglich [9]. Laut dem *DEWS*-Report von 2017 kann z.B. ein initial evaporativ trockenes Auge durch eine Herabsetzung der kornealen Sensibilität die reflektorische Produktion von Tränen aus der Tränendrüse hemmen und so sekundär zu einem *ADDE* führen [9]. Andererseits kann aber auch ein quantitativer Tränenmangel wie bei einem *ADDE* zu einer Ausdünnung der Lipidschicht führen und so ein *EDE* herbeiführen [9]. Somit können beide Formen durchaus gleichzeitig vorliegen, da sie sich gegenseitig bedingen und verstärken können [9]. Es wird davon ausgegangen, dass es, unabhängig von der auslösenden Ursache der Erkrankung, durch die Hyperosmolarität des Tränenfilms zu einer Kette entzündlicher Prozesse kommt, die einen Teufelskreis aus okulärem Schaden und Entzündung unterhalten und so zur Chronifizierung der Erkrankung beitragen [9, 41].

### **1.3 Diagnostik der Keratoconjunctivitis sicca**

Für die Diagnostik können als erstes die Symptome der Patienten abgefragt werden. Laut dem *DEWS*-Report von 2017 ist das Vorhandensein von Symptomen ein wichtiges Diagnosekriterium für eine KCS. Patienten mit KCS leiden häufig unter Trockenheitsgefühl, schmerzenden Augen, Fremdkörpergefühl, Lichtempfindlichkeit und/oder verminderter Sehqualität [24, 42]. Symptome werden oft verstärkt durch Temperaturschwankungen und/oder Exposition gegenüber Licht und Wind [42]. Es stehen mittlerweile verschiedenste Fragebögen zur Verfügung, die abgesehen von den Symptomen auch Auslöser und Einfluss auf die Lebensqualität versuchen zu quantifizieren [43]. Die Autoren des *DEWS*-Reports schlagen beispielsweise die Verwendung des *Ocular Surface Disease Index* oder *OSDI*-Fragebogens vor, der ab einem Wert  $\geq 13$  pathologisch ausfällt [44, 45].

Neben der Erfassung der Symptomschwere ist die objektive Diagnostik wichtig, um das trockene Auge von klinisch ähnlichen Infektionen und Allergien zu unterscheiden [46]. Auch müssen Lidfehlstellungen wie ein En- oder Ektropium ausgeschlossen werden [46]. Eine orientierende Spaltlampenuntersuchung der Lider und der Augenoberfläche kann erste Hinweise auf eine Entzündung oder eine Störung der Meibomdrüsen geben [46, 47].

Zu den wichtigsten Bausteinen der objektiven Diagnostik gehören allerdings die sogenannten Homöostaseparameter [44]. Dies sind laut *DEWS*-Report die Tränenfilmaufrisszeit, die Osmolarität des Tränenfilms und das Vorhandensein einer Epithelstippung, die durch eine Vitalfärbung der Horn- und Bindehaut mit Fluoreszein nachgewiesen werden kann [44]. Leidet ein Patient unter subjektiven Symptomen des trockenen Auges und zeigt zusätzlich einen pathologischen Befund bei mindestens einem der oben genannten Homöostase-Parameter, kann man die klinische Diagnose einer KCS stellen [44].

Die Tränenfilmaufrisszeit oder *tear break up time (TBUT)* ist der am häufigsten gemessene Parameter, der Auskunft gibt über die Stabilität des Tränenfilms [44, 46]. Die *TBUT* lässt sich invasiv mit Fluoreszein, aber auch nicht-invasiv mit diagnostischen Apparaten bestimmen [44]. Bei der *TBUT*-Messung mit Fluoreszeineingabe wird an einer Spaltlampe mit Kobaltblaufilter die Zeit bis zum ersten Aufreißen bzw. der ersten Instabilität des Tränenfilms nach dem letzten kompletten Lidschluss gemessen [46, 48]. Das Aufreißen wird deutlich durch schwarze Flecken im Fluoreszeinfilmm [48].

Fluoreszein kann aber die Stabilität des Tränenfilms negativ beeinflussen, sodass vermehrt nicht invasive Methoden eingesetzt werden [44]. Eine verminderte Tränenfilmaufrisszeit gilt als klassischer Parameter für ein evaporativ trockenes Auge [48].

Eine Hyperosmolarität des Tränenfilms ergibt sich aus einer erhöhten Konzentration gelöster Teilchen im Tränenfilm, die entweder durch einen Tränenmangel bei einer Minderproduktion oder einer erhöhten Verdunstung zustande kommt [48]. Mittlerweile kann die Osmolarität des Tränenfilms mithilfe eines sogenannten Osmometers im klinischen Alltag aus einer geringen Menge Tränenflüssigkeit bestimmt werden [48].

Eine Epithelstippung der Horn- und Bindehaut ist ein Epithelschaden, der durch mangelnden Schutz durch den Tränenfilm entsteht [49]. Mithilfe eines Vital-Farbstoffs können diese Läsionen sichtbar gemacht und quantifiziert werden [49]. Zu den verwendeten Farbstoffen gehören Bengal-Rosa, Lissamin-Grün und Fluoreszein [48, 50]. Letzterer wird am häufigsten verwendet [51].

Zusätzlich zu diesen Basisparametern gibt es noch andere Kriterien, die hilfreich sind, um die KCS in das Kontinuum zwischen *EDE* und *ADE* einzuordnen [44].

Das Vorliegen einer MDD spricht, wie schon erwähnt, durch die einhergehende Minderproduktion von Lipid für ein evaporativ trockenes Auge [9]. Neben der Meibographie, die das Ausmaß der Drüsenatrophie darstellt [48], kann man zur Quantifizierung der Lipidschicht das Prinzip der Interferometrie nutzen:

Eine in der Interferometrie gemessene reduzierte Lipidschicht spricht mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität für das Vorhandensein einer MDD [52]. Das Messprinzip beruht auf einer besonderen Lichtquelle, die die Lipidschicht als ein Farbmuster darstellen kann [53]. Schrader et al. haben das Messprinzip sehr anschaulich dargestellt: „Was Interferometrie ist, versteht man am besten, wenn man eine Pfütze auf der Straße betrachtet, in die ein Tropfen Motoröl gefallen ist. Bei Sonneneinstrahlung sieht man typische Lichtmuster auf der Pfütze. Diese Lichtmuster sind abhängig von der Dicke der Fettschicht und können daher auch verwendet werden, um diese Dicke zu quantifizieren.“[48]

Zusätzlich kann man auch das Sekret der Meibomdrüsen auf seine Konsistenz hin untersuchen. Normalerweise ist das Meibum klar und dünnflüssig [54]. Bei einer MDD

kann das Sekret aber trüber werden und soweit eindicken, dass es eine zahnpaste-artige Konsistenz aufweist [54].

Die einfachste Methode die Tränenproduktion zu messen, ist der Schirmer-I-Test ohne Anästhesie [55]. Dabei werden spezielle Papierstreifen in den Bindehautsack des Unterlides eingehängt, sodass die durch Reizung reflexbedingt gebildeten Tränen gemessen werden können [44, 56]. Das vorhandene Tränenvolumen kann außerdem mithilfe der Messung der Höhe des unteren Tränenmeniskus quantifiziert werden [54]. Eine Erniedrigung der Meniskushöhe spricht für das Vorhandensein eines *ADDE* [46, 57].

#### **1.4 Therapie der Keratoconjunctivitis sicca**

Die KCS ist eine chronische Erkrankung, deren Therapie langwierig ist und nur langsam Wirkung zeigt [46]. Diese Tatsache muss in der Patientenedukation angesprochen werden, damit eine kontinuierliche Therapieadhärenz gewährleistet ist [58].

Neben medikamentöser Behandlung sollten die Patienten darauf achten, verschlimmernde Faktoren wie Zigarettenrauch, Klimaanlage und Heizungsluft zu vermeiden [46].

Eine Hauptsäule der Therapie bildet die Anwendung von Augentropfen [54]. Es gibt sehr viele freiverkäufliche Augentropfen [46, 54], die eine oder auch mehrere Schichten des Tränenfilms verstärken [54]. Die meisten Augentropfen verfügen über eine wässrige Basis, unterscheiden sich aber jeweils in Osmolarität, pH-Wert und Viskosität [54]. Viele Produkte enthalten viskositätssteigernde Substanzen, um die Verweildauer des Tropfens auf der Augenoberfläche zu verlängern [54]. Eine der häufigsten Substanzen, die dafür eingesetzt wird, ist Hyaluronsäure [54]. Je höher jedoch die Viskosität, desto höher ist die Chance, dass nach Applikation verschwommenes Sehen auftritt, was wiederum zu einer verminderten *Compliance* des Patienten führt [54]. Deshalb sollten Produkte mit hoher Viskosität eher zur Nacht verwendet werden, während Produkte mit niedriger Viskosität tagsüber angewendet werden sollten [54].

Um speziell Schwankungen der Lipidschicht und eine übermäßige Verdunstung des Tränenfilms positiv zu beeinflussen, wurden lipidhaltige Augentropfen entwickelt [59, 60]. In der Vergangenheit wurden lipidhaltige Augentropfen von Patienten kaum toleriert, weil sie vermehrt nach Applikation zu verschwommener Sicht geführt haben [61].

Aufgrund der stetig wachsenden Erkenntnis, dass Tränenfilminstabilität und MDD eine Hauptursache für KCS sind, ist das Interesse an lipidhaltigen Produkten in den letzten Jahren gestiegen [54, 62]. Heutzutage gibt es eine große Anzahl verbesserter lipidbasierter Produkte, wie z.B. liposomale Sprays, die auf das geschlossene Augenlid gesprüht werden und versuchen, das natürliche Lipidreservoir auf dem Lidrand zu ersetzen [63] oder Öl-in-Wasser-Emulsionen mit unterschiedlicher Tropfengröße [54]. Nanoemulsionen haben beispielsweise das kleinste Tropfenvolumen [54]. Manche lipidhaltigen Produkte verzichten gänzlich auf einen Wasseranteil, z.B. Salben [63] oder semifluorierte Alkane [64, 65]. Viele dieser Produkte wurden zunächst als Arzneimittelträger für lipophile Substanzen benutzt, bevor sie in der Therapie des trockenen Auges Anwendung fanden [63, 66, 67].

Eine weitere Therapiemöglichkeit des Lipidmangels im Zuge einer MDD ist die Lidrandhygiene [61]. Sie besteht aus zwei Teilen: Der Erwärmung der Augenlider - meist mit warmen Kompressen - und der anschließenden Massage der Augenlider [61]. Das Meibum verfügt bei einer MDD über eine höhere Schmelztemperatur [68]. Die Erwärmung des Augenlids bewirkt eine Verflüssigung des pathologischen Meibums, die verstopften Drüsenausführungsgänge werden mechanisch eröffnet und das Meibum kann bestenfalls ungehindert abfließen [69]. Nach der Wärmeapplikation sollte das Augenlid besonders in der Wimpernregion mit lauwarmen Wasser von lateral nach medial gewaschen werden [69]. Die anschließende Lidmassage kann mit den Fingern erfolgen [61]. Dabei sollte das Lid zur Immobilisation mit einer Hand gefasst werden, während die Finger der anderen Hand das Lid von nasal nach lateral durch Auf- und Abwärtsbewegungen massieren [61]. Lidrandhygiene ist jedoch kein ausreichend standardisiertes Verfahren und auch die *Compliance* der Patienten ist oft nicht ausreichend [61].

Es können auch technische Geräte und Hilfsmittel zur Therapie eingesetzt werden, wie z.B. feuchtigkeitsspendende Brillen, Geräte zur intranasalen Tränenstimulation oder sogenannte Punctum Plugs [54, 58]. Letztere dienen einem temporären Verschluss der ableitenden Tränenpunkte [54]. Auf diesem Weg wird die Tränendrainage blockiert [54]. Es wird allerdings diskutiert, ob durch die Blockade die Anwesenheit von proinflammatorischen Zytokinen auf der Augenoberfläche verlängert wird [54]. Bei moderaten oder schweren Fällen von KCS werden auch anti-inflammatorische Medikamente angewendet, um den Teufelskreis aus okulärem Schaden und Entzündung

zu durchbrechen [46]. Kortikosteroide werden häufig und erfolgreich verwendet, allerdings ist der langfristige Gebrauch problematisch, da schon eine zweiwöchige Anwendung zu einem erhöhten Augeninnendruck und bei längeren Applikation zur Kataraktbildung führen kann [54, 70]. Andere häufig verwendete Mittel sind laut *DEWS-Report* lokal appliziertes Tacrolimus und Cyclosporin A oder auch niedrig dosiertes orales Tetrazyklin [54]. Trotz all dieser Therapiemöglichkeiten ist die Behandlung der KCS durch ihren chronischen Charakter immer noch einigen Limitationen unterlegen [58]. Daher ist es wichtig, dem Patienten die Ätiologie seiner Erkrankung anschaulich zu erklären und realistische Therapieziele auszumachen, um die Zufriedenheit und Therapieadhärenz zu gewährleisten [58].

### **1.5 Aberrationen höherer Ordnung und das Prinzip der Wellenfrontanalyse**

Aberrationen sind optische Abbildungsfehler des menschlichen Auges [71]. Ein Großteil der eingeschränkten optischen Qualität des menschlichen Auges geht auf das Vorhandensein von Aberrationen zurück [72]. Allgemein lassen sich Aberrationen in Aberrationen niedriger und höherer Ordnung einteilen [71]. Aberrationen niedriger Ordnung können im Unterschied zu denen der höheren Ordnung durch Brille oder Kontaktlinse ausgeglichen werden [71]. Aberrationen höherer Ordnung entstehen u.a. durch eine unregelmäßige Hornhautoberfläche, wie sie bei einem Keratokonus oder einem Pterygium vorliegen [73, 74]. Beide Formen der Aberrationen werden zusammengefasst als Wellenfrontfehler, die sich mit der Wellenfrontanalyse bzw. Aberrometrie genauer charakterisieren lassen [71]. Die Wellenfrontanalyse arbeitet unter der Prämisse, dass Licht eine elektromagnetische Welle ist [71]. Somit bildet jeder Lichtstrahl eine sinusförmige Schwingung [75]. Verbindet man die Punkte miteinander, an denen alle Sinusschwingungen in derselben Phasenlage sind, entsteht eine ebene Fläche (Abb.2) [71, 75]. Diese Fläche wird als Wellenfront bezeichnet [71, 75]. Die Wellenfront steht immer senkrecht zu den sich ausbreitenden Lichtstrahlen [71, 75]. Sobald sie auf eine brechende Fläche trifft, verformt sich die Wellenfront [75]. Bei Eintritt in das Auge nimmt die Wellenfront eine sphärische Form an [71]. Ein perfektes optisches System wäre in der Lage, eine ideale, also ebene, Wellenfront zu erschaffen [71]. Ein punktförmiges Objekt würde von dem idealen optischen System auch als Punkt abgebildet werden [71]. Da das Auge kein perfektes optisches System ist, weicht die wirkliche bzw. reale Wellenfront von der idealen Wellenfront ab [71]. Die Abweichung

der realen Wellenfront von der idealen Wellenfront wird als Wellenfrontfehler bezeichnet (Abb.2) [71, 76].

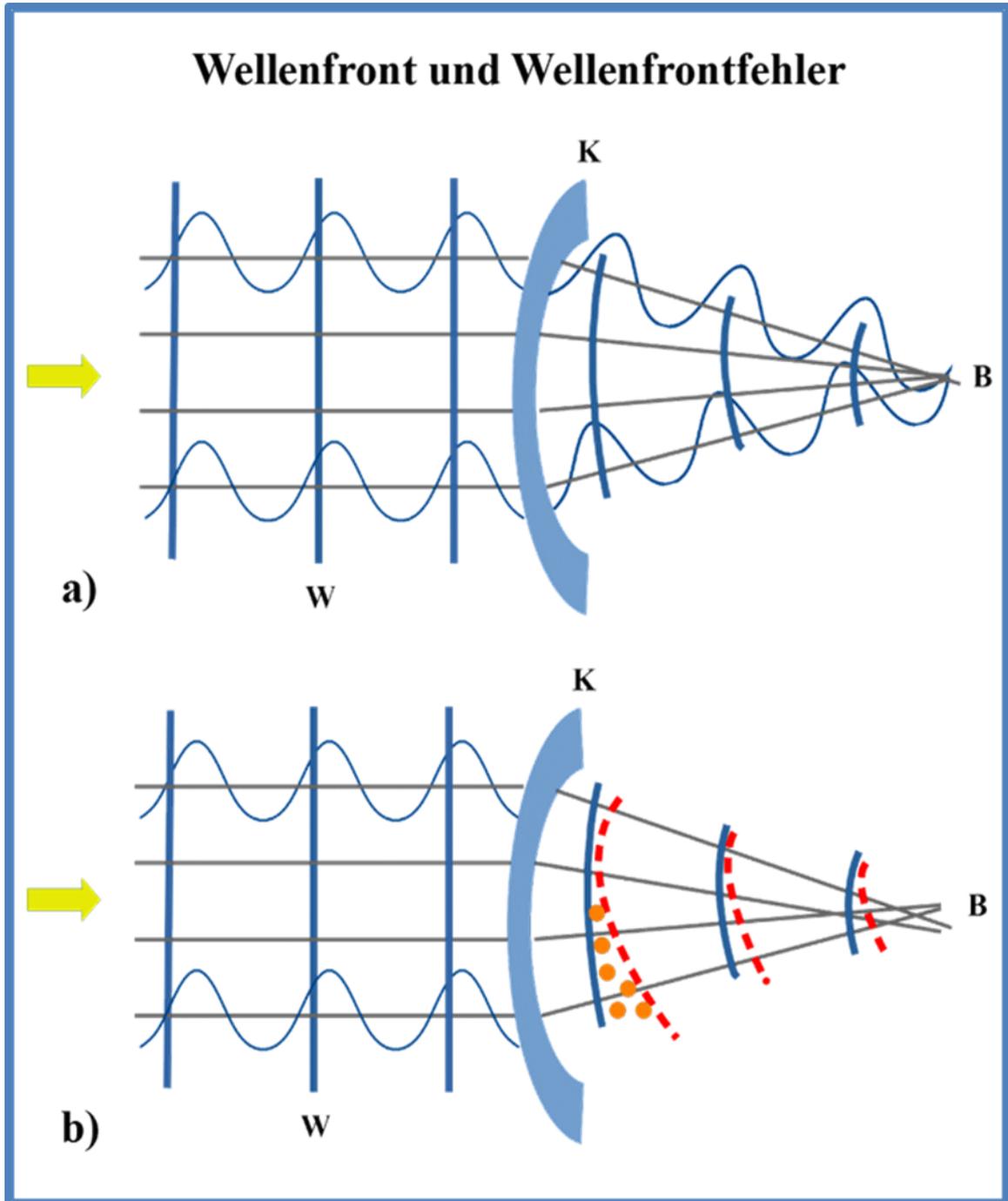


Abb. 2: **Wellenfront und Wellenfrontfehler**

a) Dargestellt ist die Entstehung der idealen Wellenfront. Das Licht von links kommend (gelber Pfeil) breitet sich als sinusförmige Welle aus [71, 75]. Verbindet man alle Punkte, an denen Phasengleichheit der Sinusschwingungen herrscht, entsteht eine ebene Wellenfront (W; blaue senkrechte Linien) [71, 75]. Treten die Lichtstrahlen durch die Kornea (K), nimmt die Wellenfront sphärische Form an [71]. Alle Lichtstrahlen treffen sich im Brennpunkt (B).

b) Dargestellt ist ein Wellenfrontfehler (orange Kreise) als Abweichung der realen (rot gestrichelt) von der idealen Wellenfront (blau).

Es gibt verschiedene Apparate, die in der Lage sind, Wellenfrontfehler zu messen [71]. Prinzipiell gibt es vor allem zwei verschiedene Messprinzipien, die in der klinischen Routine eingesetzt werden: Man kann ein Punktmuster auf die Netzhaut projizieren und durch Analyse der Deformation des Musters auf Abweichungen von der idealen Wellenfront schließen [71]. Nach diesem Verfahren arbeiten das Tscherning-Aberrometer, *Ray-Tracing* und die dynamische Skiaskopie [71]. Das Hartmann-Shack-Prinzip arbeitet hingegen mit einem Laser, der einen Punkt auf der Netzhaut generiert [71]. Die von diesem Punkt auf der Netzhaut ausgehenden Lichtstrahlen werden mittels einer Mikrolinsenmatrix in ein Punktmuster übersetzt [71]. Bei beiden Messmethoden wird die Punktmatrix durch eine *CCD-Kamera (charged-coupled device)* aufgefangen [71]. Bei einer perfekten Optik hätten alle Punkte denselben Abstand. Jede Abweichung der Wellenfront eines Auges kann so durch Vergleich der Punktmatrices erfasst werden [71].

## 1.6 Zernike-Polynome und Aberrationen

Zur Beschreibung der Abweichung von der idealen Wellenfront wurden die vom Mathematiker und Physiker Frits Zernike formulierten Kreispolynome benutzt [71]. Mithilfe dieser Polynome ist man in der Lage, Wellenfrontfehler aus Punktmatrizen zu rekonstruieren [71]. Die Summe der Polynome gibt die Gesamtabweichung von der idealen Wellenfront bzw. den Gesamtwellenfrontfehler wieder [71, 75, 77]. Dabei entsprechen die einzelnen Zernike-Polynome bestimmten Abbildungsfehlern, die zu dem Gesamtwellenfrontfehler beitragen [71, 75, 78]. Mathematisch betrachtet sind Polynome zwei-dimensionale Funktionen, die als  $Z_n^m(\rho, \theta)$  dargestellt werden [76, 79, 80]. Da sich die Polynome auf einen Einheitskreis (in diesem Fall die Pupille) beziehen, setzen sie sich aus sog. Polarkoordinaten zusammen [75, 77, 80]. Dabei handelt es sich zum einen um den Pupillenradius  $\rho$  und zum anderen um den Winkel  $\theta$ , gemessen von einer durch die Pupille laufenden horizontalen Achse [77]. Charakterisiert werden die Polynome zusätzlich jeweils durch ihre radiale Ordnung ( $n$ ) als auch durch die Winkelfrequenz ( $m$ ), die in dem Indexschema  $Z_n^m$  dargestellt werden [80]. Die radiale Ordnung  $n$  gibt mit ihrer Zahl die Potenz an, mit der der Abbildungsfehler vom Pupillenradius abhängt [78]. Beispielsweise wird die sphärische Aberration dargestellt durch das Zernike Polynom  $Z_4^0$  und ist somit eine Aberration 4. Ordnung, deren Funktion abhängig ist vom Pupillenradius  $r^4$  [78]. Daraus folgt, dass Aberrationen niedriger Ordnung eher nahe des Pupillenzentrums liegen, während die Aberration höherer Ordnung in Richtung Peripherie zunehmen [76]. Die Winkelfrequenz  $m$  gibt an, wie oft sich ein bestimmtes Wellenfrontmuster in einem Abbildungsfehler wiederholt [76]. Zu beachten ist, dass es Polynome gibt, die dieselbe Ordnung und Winkelfrequenz haben, aber über ein anderes Vorzeichen bei der Winkelfrequenz verfügen, wie z.B.  $Z_2^2$  und  $Z_2^{-2}$  [71]. Diese Polynome stellen zwar den gleichen Abbildungsfehler dar, unterscheiden sich aber in ihrer räumlichen Ausrichtung [71]. Sortiert man die Polynome anhand ihrer Ordnung und Winkelfrequenz, erhält man eine „Zernike-Pyramide“ (Abb.3) [76]. Üblich ist dabei auch die hier gezeigte farbkodierte Darstellung der Wellenfront als Wellenfrontkarte [71]. Grün bedeutet, dass in diesem Bereich reale und ideale Wellenfront übereinstimmen, während die reale Wellenfront in den roten Bereichen vor und in den blauen Bereichen hinter der idealen Wellenfront liegt [71, 79].

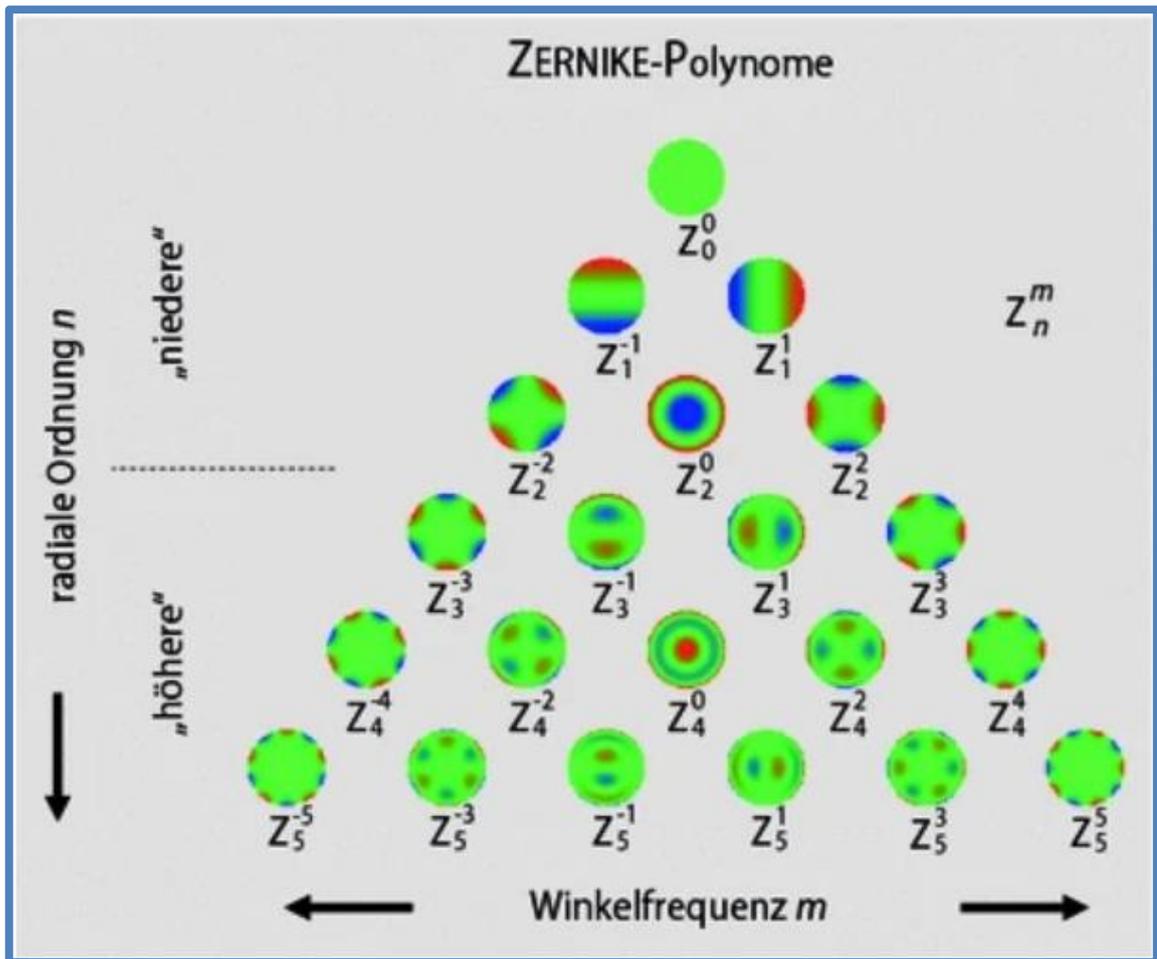
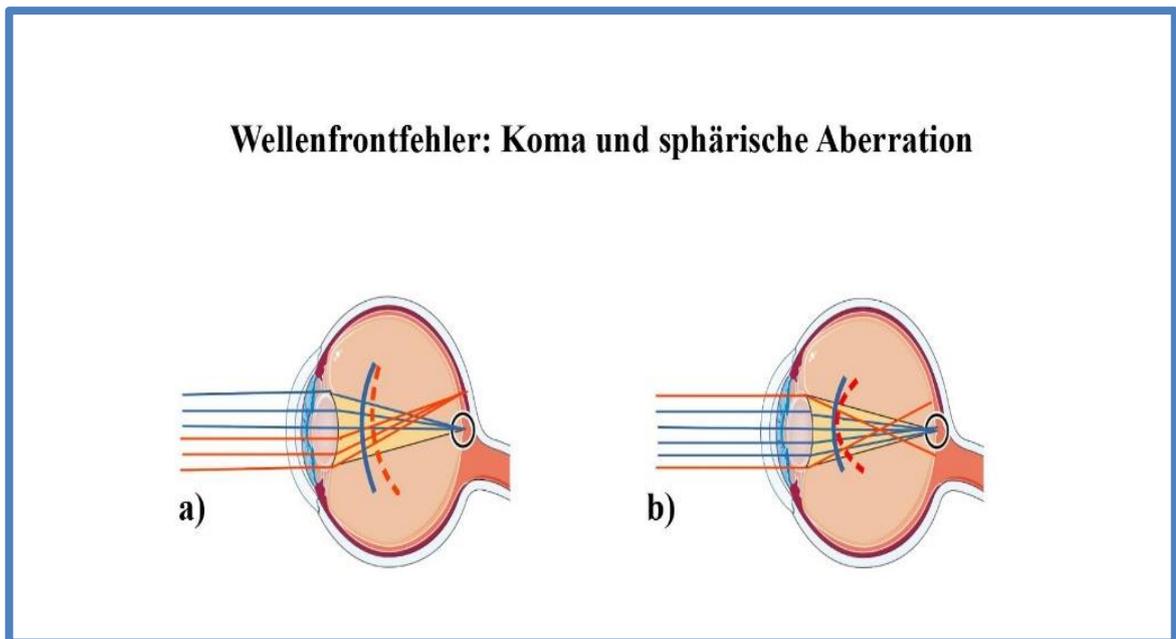


Abbildung 3: Pyramide der Zernike-Polynome

Die einzelnen Zernike-Polynome sind anhand ihrer radialen Ordnung  $n$  (von oben nach unten) und ihrer Winkelfrequenz (von der Mitte ausgehend zu den Seiten) in Form einer Pyramide sortiert. Zernike Polynome bis inklusive der 2. Ordnung werden als Aberrationen niedriger Ordnung bezeichnet, alle anderen werden als Aberrationen höherer Ordnung bezeichnet [71]. Die Winkelfrequenz  $m$  gibt Auskunft darüber, wie oft sich ein bestimmtes Wellenfrontmuster innerhalb eines Abbildungsfehlers wiederholt [76]. Beispielsweise wiederholt sich beim Dreiblattfehler  $Z_3^3$  dreimal dasselbe Wellenfrontmuster jeweils in rot und in blau. Rot bedeutet, dass die reale Wellenfront räumlich vor und blau, dass die reale Wellenfront räumlich hinter der idealen Wellenfront liegt [71, 79]. Grün bedeutet, dass reale und ideale Wellenfront übereinstimmen [71, 79].  $Z_3^{-3}$  gibt den gleichen Abbildungsfehler wieder wie  $Z_3^3$ , das negative Vorzeichen ändert aber die räumliche Ausrichtung [71].

Abgedruckt mit der Erlaubnis von Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Der Ophthalmologe; Anwendung der Wellenfrontanalyse in Klinik und Wissenschaft, J Bühren et al.; 2007 [71]

Zur klinischen Anwendung kommen meist die Polynome der ersten bis sechsten Ordnung [71]. Bei den Zernike–Polynomen erster und zweiter Ordnung handelt es sich um Aberrationen niedriger Ordnung [71]. Die übrigen Polynome, die sich nicht durch sphäro-zylindrische Gläser ausgleichen lassen, werden Aberrationen höherer Ordnung genannt [71]. Die wichtigsten klinischen Aberrationen höherer Ordnung sind die Koma ( $Z_3^1$  und  $Z_3^{-1}$ ) und die sphärische Aberration ( $Z_4^0$ ) (Abb.4) [71].



**Abb. 4: Wellenfrontfehler: Koma und sphärische Aberration**

a) Einfall der Lichtstrahlen bei Koma: es zeigt sich eine asymmetrische Abweichung (rot gestrichelte Linie) von der idealen Wellenfront (blau). Grund dafür kann eine asymmetrische Verteilung von Brechwerten sein [71]. Legt man eine vertikale Linie durch das Pupillenzentrum, weichen die Brechwerte bei **a)** im unteren Teil der Pupille stark von denen im oberen Bereich ab [71]. Aberrierte Lichtstrahlen sind rot dargestellt.

b) Einfall der Lichtstrahlen bei sphärischer Aberration: es zeigt sich eine symmetrische Abweichung (rot gestrichelte Linie) von der idealen Wellenfront. Sie entsteht durch unterschiedliche Brechwertverteilung an Peripherie und Zentrum der Pupille; z.B. ist die Peripherie kurz- oder weitsichtiger als das Zentrum [71]. Aberrierte Lichtstrahlen sind rot dargestellt.

Teile der Abbildung wurden entnommen von Servier Medical Art [2] und modifiziert. Die Lizenz läuft als Creative Commons Attribution 3.0 Unported License;

<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode> (Zugriffsdatum 20.04.2020)

Koma ist griechisch und lässt sich übersetzen als Schweif [71]. Optisch kommt es zu einer Ungleichverteilung der Brechwerte entlang einer Achse, die durch das Pupillenzentrum läuft [71]. Ein punktförmiges Objekt würde durch diese Asymmetrie als ein Komet mit Schweif abgebildet [71]. Die sphärische Aberration beruht auf einer rotationssymmetrischen Abweichung der Brechwerte von Zentrum und Peripherie der Kornea [71]. Die Peripherie ist myoper als das Zentrum [71]. Abgebildete Objekte bekommen dadurch eine Art Heiligenschein („Halo“) [71]. Ein weiterer wichtiger

Abbildungsfehler ist der sog. Dreiblattfehler ( $Z_3^3$  und  $Z_3^{-3}$ ) oder auch „*Trefoil*“ (deutsch: Kleeblatt) [71, 79]. Bei diesem Abbildungsfehler wird ein Punkt so verzerrt, dass er aussieht wie ein Fleck mit einer in der Peripherie dreistrahligem Symmetrie [79].

Klinisch relevant und durch die Wellenfrontanalyse messbar sind die sog. Zernike-Koeffizienten [71]. Jedes Polynom verfügt über einen Koeffizienten, der den Anteil eines jeden Polynoms bzw. Abbildungsfehlers am Gesamtwellenfrontfehler wiedergibt [71]. Die Koeffizienten können sowohl positive als auch negative Werte annehmen [71].

Die Masse der Zernike-Polynome zu interpretieren, um so auf den Gesamtwellenfrontfehler zu schließen, ist unübersichtlich und klinisch eher unüblich [71]. Einfacher und übersichtlicher ist es, die Standardabweichung aller Polynome zu berechnen, da sie die mittlere Abweichung aller Zernike-Koeffizienten von der idealen Wellenfront darstellt [71]. Dieser Wert wird als *Root Mean Square (RMS)* bezeichnet [71]. Rechnerisch handelt es sich um die Quadratwurzel der Summe der quadrierten Einzelkoeffizienten [71]. Je höher der *RMS*-Wert, desto größer ist die Abweichung von der idealen Wellenfront [71]. Für einen Pupillendurchmesser von 6,00 mm gilt ein *RMS*-Wert bis 0,33  $\mu\text{m}$  als unauffällig [81]. Alle Werte haben die Einheit  $\mu\text{m}$  [71].

## **1.7 Sehstörungen bei trockenen Augen - Aberrationen höherer Ordnung**

Der Tränenfilm gewährleistet eine optisch glatte Oberfläche, die entscheidend ist für eine optimale Refraktion [8]. Daher werden Sehstörungen neben anderen Symptomen als eine häufige Beschwerde von Patienten mit KCS gezählt [24]. Meist äußern sich diese Seheinschränkungen als verschwommene Sicht oder eine erhöhte Blendempfindlichkeit [82]. Die Beschwerden können zu Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags wie Lesen oder Autofahren führen [82, 83]. Allerdings erreichen viele Patienten mit trockenen Augen in der augenärztlichen Untersuchung trotzdem eine ausreichende Sehschärfe, so dass es problematisch ist, beginnende visuelle Einschränkungen mit der üblichen Diagnostik zu erfassen [84]. Koh et al. zeigten, dass die Sehstörungen bei KCS auf Aberrationen höherer Ordnung, die durch Störungen des Tränenfilms entstehen, zurück zu führen sind [84].

Jede Veränderung der Tränenfilmdicke kann lokal zu optischen Verzerrungen, und somit zu Aberrationen höherer Ordnung führen [85]. Dabei sind es vor allem die irregulären fokalen Schwankungen der Tränenfilmdicke, die in einem höheren Maß zum vermehrten Auftreten dieser Aberrationen beitragen [85]. Diese Schwankungen werden u.a. auch hervorgerufen durch eine unregelmäßige Verteilung des Tränenfilms auf der Kornea, wie sie bei einer verkürzten Tränenfilmaufrisszeit bei der evaporativen Form des trockenen Auges vorkommen kann [85].

## **1.8 Ziele und Fragestellungen der Arbeit**

Sehstörungen sind ein wichtiges Symptom von Patienten mit KCS [24]. Negative Auswirkungen auf den Alltag der Patienten wurden bereits publiziert [82, 83]. Ein Großteil der eingeschränkten optischen Qualität des menschlichen Auges basiert auf Aberrationen höherer Ordnung [72]. Koh et al. und Montés-Micó et al. zeigten, dass Aberrationen nicht nur bei Unregelmäßigkeiten der Kornea, sondern auch bei Störungen des Tränenfilms auftreten können [84, 85].

Aus diesem Grund existieren bereits Studien über den Einfluss verschiedener Augentropfen auf die Aberrationen höherer Ordnung bei Patienten mit KCS. Einige Arbeiten beschreiben einen positiven Effekt der Modifikation des Tränenfilms auf Aberrationen [86-89], während andere eher eine Verschlechterung der Aberrationen beobachten [90, 91]. Der Großteil der Studien verwendete hyaluronsäurehaltige bzw. wässrige Augentropfen, um den Tränenfilm der Patienten zu modifizieren.

Betrachtet man aber die Gesamtmasse aller Patienten mit KCS im Allgemeinen, dann ist der Anteil der Patienten mit *EDE* insgesamt größer als der Anteil mit *ADDE* [33]. Wie eingangs bereits erläutert, geht eine MDD mit einer verminderten Lipidschicht auf der Augenoberfläche einher [52].

Trotz der Wichtigkeit der Lipidschicht, ist ihr Einfluss auf Aberrationen höherer Ordnung noch nicht umfassend erforscht. Es zeichnet sich aber ein wachsendes Interesse an der Therapie des trockenen Auges mit Hilfe lipidhaltiger Augentropfen ab [17, 54, 62]. Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Studie existierten noch keine publizierten Studien, die den Zusammenhang von Lipid und Aberrationen höherer Ordnung untersuchten.

Es war das Ziel der Arbeit, die erniedrigte Lipidschicht von Patienten mit KCS mit Hilfe lipidhaltiger Augentropfen zu modifizieren, diese Modifikation nachzuweisen und den Einfluss der Lipidschicht auf Aberrationen höherer Ordnung zu analysieren.

Im Folgenden sollen die Forschungsfragen zusammengefasst werden:

**Hauptfragestellung:**

1. Hat die Lipidschicht bzw. ihre Modifikation einen Einfluss auf die Aberrationen höherer Ordnung?

**Nebenfragestellung:**

1. Hat die einmalige Applikation der lipidhaltigen Augentropfen einen unmittelbaren Effekt auf die Lipidschicht und die Aberrationen?
2. Hat eine langfristige Therapie über 12 Wochen mit lipidhaltigen Augentropfen einen Effekt auf die Lipidschicht und die Aberrationen?
3. Wie verändern sich die übrigen Tränenfilmparameter über einen Zeitraum von 12 Wochen unter Therapie mit lipidhaltigen Augentropfen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer prospektiven randomisierten interventionellen Fall-Kontroll-Studie. Die Studienteilnehmer setzten sich zusammen aus Patienten mit der Verdachtsdiagnose KCS, die in der Univ.-Augenklinik Düsseldorf vorstellig wurden und einer Kontrollgruppe von freiwilligen Personen ohne bekannte Vorerkrankung. Die Patienten mit der Verdachtsdiagnose KCS wurden nach einer Randomisierung in zwei Interventionsgruppen eingeschlossen.

Hauptziel der Arbeit war es, durch die Applikation lipidhaltiger Augentropfen die Lipidschicht des präkornealen Tränenfilms zu modifizieren, die Veränderungen der Lipidschicht darzustellen und im Zuge dieser Veränderungen den Einfluss der Lipidschicht auf die Aberrationen höherer Ordnung zu ermitteln.

Zu diesem Zweck wurde bei zwei Interventionsgruppen der kurzfristige Effekt zweier lipidhaltiger Augentropfen auf Lipidschicht und Aberrationen unmittelbar nach Applikation und bis zu 2 Stunden später untersucht. Zusätzlich wurden zwei andere Interventionsgruppen, die dieselben Tropfen über 12 Wochen applizierten, untersucht, um den langfristigen bzw. therapeutischen Effekt einer regelmäßigen Modifikation der Lipidschicht auf die Aberrationen höherer Ordnung und auf andere Tränenfilmparametern darzustellen. Bei den als Intervention verwendeten Augentropfen handelte es sich entweder um eine kationische Nano-Emulsion (Cationorm<sup>®</sup>; Santen Pharmaceutical, München, Deutschland) oder eine komplett wasserfreie Flüssigkeit bestehend aus semifluorierten Alkanen (Evotears<sup>®</sup>, Ursapharm Arzneimittel GmbH, Saarbrücken, Deutschland). Beide Augentropfen sind freiverkäuflich erhältlich. Die kationische Nanoemulsion wird im weiteren Verlauf als KN bezeichnet, während die semifluorierten Alkane gemäß ihres einzigen Inhaltsstoffs Perfluorohexyloctan als F6H8 abgekürzt werden.

Abbildung 5 verschafft einen Überblick über die verschiedenen Studienzeiträume und Interventionsgruppen.

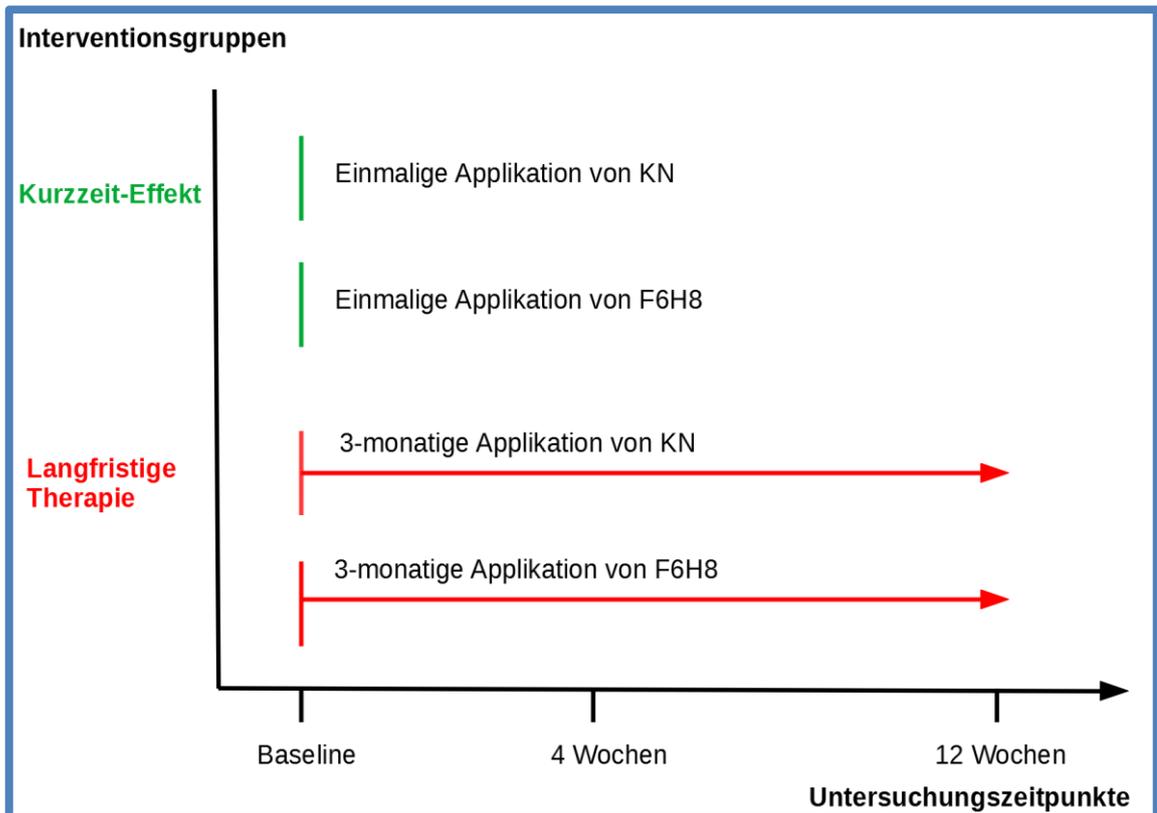


Abb. 5: Aufbau und zeitlicher Verlauf der Studie

In Grün ist die einmalige Applikation zum Nachweis eines kurzzeitigen Effekts über 2 Stunden dargestellt. In Rot sieht man den Studienverlauf zum Nachweis eines Effektes der langfristigen Therapie über 12 Wochen. Die x-Achse zeigt die Zeitpunkte, zu denen die Studienteilnehmer untersucht wurden.

Alle Studienteilnehmer wurden über die Verwendung ihrer persönlichen Daten informiert und gaben zuvor ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie folgte dabei den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der gültigen Datenschutzgrundverordnung. Die Erhebung und Analyse der Daten wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf (no. 6057R) genehmigt.

### **2.1.1 Untersuchung bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen**

Alle Patienten mit Verdachtsdiagnose KCS wurden gemäß einer einfachen, nicht beschränkten Randomisierung mittels der Zufallsgeneratorfunktion von Excel (Microsoft Excel 2017, Microsoft®, Redmond, Washington, USA) in zwei Interventionsgruppen aufgeteilt. Zusätzlich wurden über die Zufallsgeneratorfunktion Patienten ausgewählt, deren zweites Auge ohne Intervention belassen wurde, um als Kontrolle zu dienen.

Zum Einschluss in eine der Interventionsgruppen mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Erfolgte Aufklärung und Einwilligung des Patienten
- *Ocular Surface Disease Index (OSDI)  $\geq 13$*
- Pathologisch erniedrigte Lipidschicht  $< 75$  *ICU (interferometric colour units)*

Patienten wurden ausgeschlossen bei

- Vorliegen einer anderen chronischen Augenerkrankung (außer KCS)
- *Ocular Surface Disease Index (OSDI)  $< 13$*
- Physiologischer Lipidschichtdicke  $> 75$  *ICU (interferometric colour units)*
- Augen-Operationen in der Vergangenheit
- Tragen von Kontaktlinsen

Zum Nachweis eines sofortigen Effektes der Augentropfen auf die Lipidschichtdicke und die Aberrationen wurden alle Untersuchungen nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt:

Als erstes erfolgte eine Baseline-Messung der Aberrationen höherer Ordnung mittels einer Scheimpflug-Kamera (Pentacam®, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Nach einer 10-minütigen Pause erfolgte die Baseline-Messung der Lipidschichtdicke mittels Interferometrie (LipiView®, TearScience Inc, North Carolina,

USA). Wurden die o.g. Einschlusskriterien erfüllt, wurde ein Tropfen der verwendeten Tränenersatzmittel zunächst in ein Auge des Patienten appliziert. Die erste Messung erfolgte direkt nach Applikation. In der Pause bis zur nächsten Messung wurde ein Augentropfen in das jeweils andere Auge gegeben und direkt gemessen. Bei den ausgewählten Kontrollen verblieb ein Auge ohne Intervention.

Nach erfolgter Applikation wurden die Lipidschichtdicke und Aberrationen in folgenden Zeitintervallen gemessen:

- Direkt nach Applikation
- 15 min später
- 120 min später

Auf eine weitere Untersuchung anderer Tränenfilmparameter wurde verzichtet, um mögliche Störungen des Tränenfilms zu minimieren. Um natürliche zirkadiane Schwankungen zu minimieren, fanden alle Untersuchungen zwischen 10.00 Uhr und 14.00 Uhr statt.

### **2.1.2 Untersuchung bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen**

Alle Patienten mit Verdachtsdiagnose KCS wurden gemäß einer einfachen nicht beschränkten Randomisierung mittels der Zufallsgeneratorfunktion von Excel (Microsoft Excel 2017, Microsoft®, Redmond, Washington, USA) in zwei Interventionsgruppen aufgeteilt. Zusätzlich wurde eine alters- und geschlechtsangepasste Kontrollgruppe aus Personen ohne bekannte Vorerkrankung aus der Normalbevölkerung rekrutiert. Die Kontrollgruppe wurde nicht aus Patienten mit KCS zusammengestellt, da diese für 3 Monate auf jegliche lokale Therapie ihrer KCS hätten verzichten müssen. Ein solches Vorgehen wäre angesichts des hohen Leidensdruck der Patienten ethisch nicht vertretbar gewesen. Außerdem wäre die Wahrscheinlichkeit für eine Non-Adhärenz zu diesen Vorgaben wahrscheinlich gewesen. Hätten die Patienten ihre vor dem Einschluss verwendete Therapie fortgeführt, wäre die Anzahl an *Confoundern* angesichts der Menge von erhältlichen Produkten sehr hoch gewesen. Alle Patienten wurden vorab aufgefordert, sämtliche Tränenersatzprodukte mindestens 2 Tage vor der ersten Untersuchung abzusetzen.

Zum Einschluss in eine der Interventionsgruppen mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Erfolgte Aufklärung und Einwilligung des Patienten
- *Ocular Surface Disease Index (OSDI) ≥ 13*
- Pathologisch erniedrigte Lipidschicht  $< 75$  *ICU (interferometric colour units)*

Patienten wurden ausgeschlossen bei

- Vorliegen einer anderen chronischen Augenerkrankung (außer KCS)
- Lipidschichtdicke  $> 75$  *ICU (interferometric colour units)*
- *Ocular Surface Disease Index (OSDI) < 13*
- Augen-Operationen in der Vergangenheit
- Tragen von Kontaktlinsen

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe waren

- Mindestalter von 18 Jahren
- Erfolgte Aufklärung und Einwilligung des Patienten
- Physiologischer *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* von  $< 13$
- Physiologische Lipidschichtdicke  $\geq 75$  *ICU (interferometric colour units)*

Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe waren

- Pathologische Lipidschicht  $< 75$  *ICU (interferometric colour units)*
- Vorliegen weiterer chronischer Augenerkrankung (inklusive KCS)
- Augen-Operationen in der Vergangenheit
- Augentropfenapplikation
- Tragen von Kontaktlinsen

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppen wurden angewiesen, gemäß ihrer Zuteilung entweder eine kationische Nano-Emulsion (KN) oder eine komplett wasserfreie Flüssigkeit bestehend aus semifluorierten Alkanen (F6H8) 5-mal täglich jeweils einen Tropfen für 12 Wochen in beide Augen zu applizieren. Die Handhabung der Tropfen und deren Applikation wurde den Patienten beim Erstkontakt ausführlich demonstriert.

Die Untersuchungen wurden nach einem feststehenden Protokoll durchgeführt. Als erstes erfolgte die Messung der Aberrationen mit einer Scheimpflugkamera, gefolgt von der Messung der Lipidschichtdicke mittels Interferometrie, der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit, dem Schirmer-I Test, der Meibographie und zuletzt der Anfärbung der Hornhaut mit Fluoreszein. Subjektive Beschwerden der Patienten wurden mit den *OSDI*-Fragebögen erfasst. Um natürliche zirkadiane Schwankungen zu minimieren, fanden alle Untersuchungen zwischen 10.00 Uhr und 14.00 Uhr statt. Es erfolgte keine Applikation von Augentropfen am Tag der Untersuchung.

Alle Untersuchungen fanden statt:

- bei Einschluss (Baseline)
- nach 4 Wochen und
- nach 12 Wochen.

## 2.2 Untersuchungen

### 2.2.1 Interferometrie

Die Interferometrie stellt eine nicht-invasive Methode dar, die Lipidschichtdicke des Tränenfilms direkt zu messen [92]. Für die Interferometrie wurde das Lipiview® Interferometer (TearScience Inc., Morrisville, North Carolina, USA) verwendet. Die Studienteilnehmer wurden vor der Kamera des Interferometers positioniert. Dabei ist die Leuchtquelle des Interferometers auf die Hornhaut und den darüber liegenden Tränenfilm gerichtet. Das Licht trifft auf den Tränenfilm und wird während der Untersuchung in die Kamera zurückreflektiert [93]. Beim Beleuchten der wässrigen Phase mit darüber befindlicher Lipidschicht entsteht durch unterschiedliche Brechungsindices von Lipid und Wasser ein Interferenz- bzw. Farbmuster [53, 94]. In Abbildung 6 ist exemplarisch jeweils ein Farbmuster bei niedriger Lipidschichtdicke und eins bei hoher Lipidschichtdicke zu sehen. Dieses Muster wird analysiert und als interferometrische Farbeinheiten (*interferometric colour units, ICU*) wiedergegeben. Eine *ICU* entspricht dabei näherungsweise einem Nanometer Lipidschichtdicke [52]. Das Lipiview® Interferometer ist in der Lage, eine Lipidschichtdicke von 10 bis 240 nm zu erfassen [93]. Eine Lipidschichtdicke von mehr als 75 *ICU* wird als physiologisch angesehen, während ein Wert unter 75 *ICU* als pathologisch gilt [52]. Bei den Studienteilnehmern wurden nacheinander beide Augen untersucht. Eine Untersuchung dauerte ca. 20 Sekunden. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass sich im Raum während der Untersuchung keine zusätzlichen Leuchtquellen befanden, um eine Verfälschung des Ergebnisses zu vermeiden.

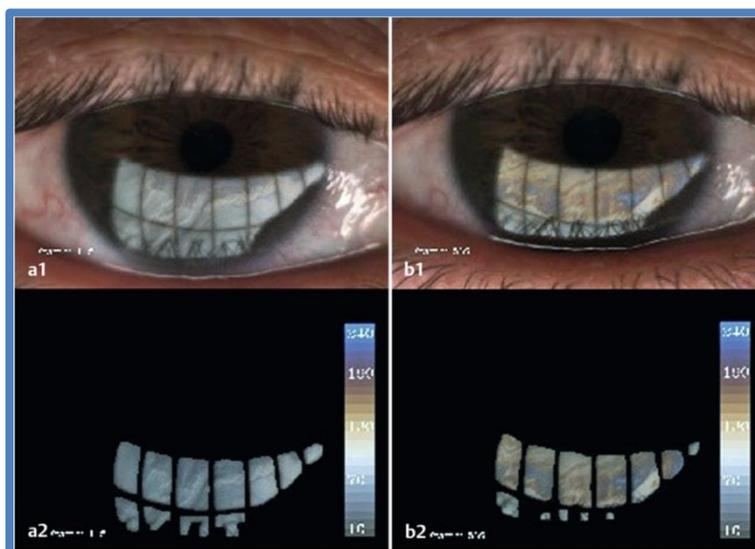


Abb. 6: **Messung der Lipidschichtdicke**

Dargestellt ist das Interferenzmuster eines Probanden mit niedriger (a1/2) und hoher Lipidschichtdicke (b1/2). Der Unterschied wird deutlich durch die Veränderung des Farbmusters [53]. Entnommen aus Finis, D. et al., Einflussfaktoren auf die Messung der Lipidschichtdicke des Tränenfilms mittels Interferometrie. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2014. 231(6): p. 603-10. ©Georg Thieme Verlag KG

### **2.2.2 Tränenfilmaufriszeit**

Zur Messung der nicht invasiven Tränenfilmaufriszeit wurde der Oculus Keratograph 5M (Oculus<sup>®</sup> Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) verwendet. Die Messung beruht auf einem, vom Tränenfilm der Studienteilnehmer reflektiertem, Ringsystem, erzeugt durch eine sog. Placido-Scheibe [95]. Placido-Scheiben bestehen aus konzentrischen, abwechselnd schwarzen und weißen, Ringen [96]. Ein solches konzentrisches Ringsystem befindet sich auf der Kalotte des Keratographen. Die 22 Placido-Ringe werden vom Tränenfilm des Studienteilnehmers reflektiert [95]. Die Reflektion wird von der Kamera des Keratographen aufgenommen [95]. Sobald die Kamera des Keratographen ideal vor dem Auge des Studienteilnehmer positioniert wurde, wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, zweimal zu blinzeln. Die Messung und Aufzeichnung wurde automatisch nach dem zweiten Lidschluss ausgelöst. Während der Messung wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, das Auge so lange wie möglich aufzuhalten. Die Messung endete automatisch, sobald es zu einer signifikanten Verzerrung der Reflexion der Placidoscheibe kam.

### **2.2.3 Schirmer-I-Test ohne Anästhesie**

Der Schirmer-Test ohne Anästhesie (Schirmer-I-Test) ist ein etabliertes Verfahren, um den reflexbedingten Tränenfluss zu quantifizieren [44]. Zu diesem Zweck wurden standardisierte Filterpapiertreifen (5mm x 35mm) an einer dafür vorgesehenen Einkerbung geknickt und dann in den unteren temporalen Lidrand beider Augen eingehängt. Der Studienteilnehmer wurde gebeten, für 5 Minuten die Augen locker zu schließen. Nach Ablauf der Zeit konnte die Länge des durchnässten Teils des Papierstreifens gemessen werden. Das Ergebnis setzte sich zusammen aus der basalen Produktionsrate der Tränendrüsen und der Rate nach Stimulation, da das Filterpapier ohne Anästhesie zu einer Reizung des Auges führt [56]. Durch das Schließen der Augen sollte die Irritation möglichst klein gehalten und ein zuverlässigeres Ergebnis erzielt werden, da so äußere Einflüsse wie Temperatur, Licht und zusätzlich irritierende Augenbewegungen minimiert werden sollten [97]. Verwendet wurden Mark blu Schirmer Tear Test Ophthalmic Strips® der Firma Optitech Eyecare (Prayagra, Indien).



Abb. 7: **Schirmer-Test**

Gezeigt wird ein Studienteilnehmer, dem zur Quantifizierung seiner Tränenproduktion Schirmer-Teststreifen in den Bindehautsack der Unterlider eingehängt wurden.

### **2.2.4 Meibographie**

Die Meibographie dient der morphologischen Darstellung der Meibomdrüsen und macht es möglich, eine Atrophie der Drüsen zu quantifizieren [48, 98]. Arita et al. verwendeten erstmals eine kontaktlose, patientenfreundliche Technik mit Infrarotlicht zur direkten Aufnahme der Meibomdrüsen [34]. Bereiche des Augenlids mit Meibomdrüsen besitzen ein höheres Reflexionsvermögen als Bereiche ohne Drüsen [99].

Auch der Oculus Keratograph 5M (Oculus® Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ist in der Lage, solche Aufnahmen mit infraroten Leuchtdioden zu messen:

Für jede Messung wurde im Menü die Funktion „Meibo-Scan“ aktiviert und der Button „Meibographie Oberlid/Unterlid“ gedrückt. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, Kinn und Stirn in die dafür vorgesehenen Stützen zu legen. Die Ober- und Unterlider der Studienteilnehmer wurden nacheinander mithilfe eines Watteträgers ektropioniert. Danach wurde die Kamera des Keratographen mit dem Joystick so positioniert, dass die Meibomdrüsen möglichst scharfgestellt waren. Die Aufnahme wurde manuell ausgelöst.

Der Funktionsausfall der Drüsen wurde jeweils für Ober- und Unterlid nach einer von Arita et al. entwickelten Skala von Schweregraden eingeteilt [34]:

- Grad 0: kein Verlust von Meibomdrüsen
- Grad 1: Verlust an Meibomdrüsen weniger als ein Drittel der Gesamtdichte auf dem Augenlid
- Grad 2: Verlust zwischen einem und zwei Drittel an der Gesamtdichte der Drüsen auf dem Augenlid
- Grad 3: Verlust an Drüsen ist größer als zwei Drittel an der Gesamtdichte der Drüsen auf dem Augenlid

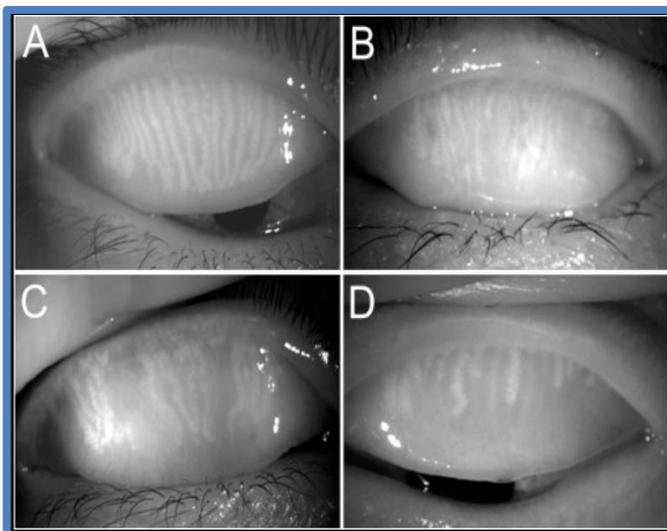


Abb. 8: **Meibographie: Verlust von Meibomdrüsen:** Zu sehen ist die Grad-Einteilung des Verlusts von Meibomdrüsen an der Gesamtdichte des Oberlides anhand der Beispielbilder A-D. A entspricht Grad 0, B entspricht Grad 1, C entspricht Grad 2 und D entspricht Grad 3 gemäß Arita et al.

© Arita R, New insights into the morphology and function of meibomian glands; Experimental Eye Research; 2017 [99]; Das Bild wurde nicht bearbeitet, die Bildunterschrift wurde übersetzt und angepasst. Lizenz: Creative Common

CC-BY-NC-ND-Lizenz

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.de>;

(Zugriffsdatum 29.08.2020)

### 2.2.5 Vitalfärbung des Hornhautepithels

Auch wenn die genaue Interaktion von Fluoreszein mit dem kornealen Epithel nicht geklärt ist, geht man davon aus, dass Fluoreszein beschädigte Epithelzellen infiltrieren und so anfärben kann [49]. Unbeschädigtes Gewebe bleibt dabei ungefärbt [49]. Die zu sehenden Läsionen stellen sich als kleine fluoreszierende Punkte dar und entsprechen einer sog. *Keratitis superficialis punctata* [100]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Grad der Anfärbung als das Ausmaß einer *Keratitis superficialis punctata* nach einer Eingabe eines einzelnen Fluoreszein-Tropfens bestimmt (Fluoreszein SE Thilo, Alcon® Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland, Konzentration 0,6mg Fluoreszein pro 0,4ml). Zu beachten war, dass Fluoreszein schnell von Gewebe aufgenommen wird, was die Bildqualität negativ beeinflussen kann [48]. Deshalb wurde der Farbstoff erst immer nur in ein Auge appliziert. Das jeweilige Auge wurde dann, wie in der Literatur empfohlen [48, 50], unmittelbar nach Applikation mittels einer Spaltlampe mit Kobaltblaufilter betrachtet und bewertet, bevor das andere Auge untersucht wurde. Als Beurteilungsgrundlage diente die Oxford-Skala (Abbildung 9). Diese Skala wurde entwickelt, um epitheliale Oberflächenschäden der Hornhaut bei KCS zu quantifizieren [48]. Die Oxford-Skala staffelt die vorliegende *Keratitis superficialis punctata* abhängig von der Anzahl der Läsionen in die Schweregrade 0 bis V [48]. Dabei liegen bei 0 überhaupt keine Läsionen vor, während V den schwersten Grad der Anfärbung darstellt [48].

Abbildung	Grad	Kriterien
A 	0	Anfärbung gleich oder geringer als in Abbildung A
B 	I	Anfärbung gleich oder geringer als in Abbildung B, größer als in Abbildung A
C 	II	Anfärbung gleich oder geringer als in Abbildung C, größer als in Abbildung B
D 	III	Anfärbung gleich oder geringer als in Abbildung D, größer als in Abbildung C
E 	IV	Anfärbung gleich oder geringer als in Abbildung E, größer als in Abbildung D
>E	V	Anfärbung größer als in Abbildung E

Abb. 9: **Oxford-Skala**

Die Oxford-Skala dient der Erfassung des Schweregrads einer *Keratitis superficialis punctata* [48]

Entnommen aus Schrader, S et al.; Teil 1: Diagnostik des Tränenfilms und der Augenoberfläche; klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2014 [48] ©Georg Thieme Verlag KG

### **2.2.6 Ocular Surface Disease Index**

Der *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* ist ein in der Praxis etablierter Fragebogen. Drei Domänen werden abgefragt: Sehqualität (6 Fragen), Symptome und Beschwerden (3 Fragen), Umwelteinflüsse (3 Fragen) [45, 101].

Der *OSDI* beinhaltet 12 Fragen. Für jede Frage können maximal 4 Punkte vergeben werden. Ein Punktwert von 0 bedeutet, dass zu keiner Zeit Symptome vorlagen und 4, dass zu jeder Zeit Beschwerden wahrgenommen wurden [45, 101]. Der Score berechnet sich wie folgt [43]:

$$\frac{\text{Gesamtpunktzahl der beantworteten Fragen} \times 25}{\text{Anzahl der beantworteten Fragen}}$$

Man kann die Studienteilnehmer anhand des Scores in 4 Gruppen unterteilen: Normal 0-12, mild 13-22, mäßig 23-32 und schwer 33-100 Punkte [45].

### **2.2.7 Messung der Aberrationen höherer Ordnung**

Die Messungen der Aberrationen höherer Ordnung wurden mit der Pentacam<sup>®</sup> (Oculus<sup>®</sup> Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) vorgenommen. Die Pentacam<sup>®</sup> ist eine Scheimpflugkamera, die bei einer Aufnahme um 180° um das Auge rotiert und während der Messung bis zu 100 Bilder mit ca. 500 Messpunkten auf der Vorder- und Rückfläche der Kornea macht [102].

Die hier verwendete Pentacam<sup>®</sup> war in der Lage, die Aberrationen höherer Ordnung mit einer Wellenfrontanalyse nach Ray-Tracing-Methode zu messen [75]:

Dabei wird sukzessive mit einem Laser ein Punktmuster auf die Netzhaut projiziert. Die zurückfallenden Strahlen bzw. das Netzhautbild werden von einer *CCD*-Kamera aufgefangen. Das Punktmuster des Netzhautbildes wird mit der idealen Wellenfront verglichen. Abweichungen in der Punktmatrix geben Aufschluss auf die vorliegenden Aberrationen [71].

Jede Messung wurde durch denselben Untersucher (Kirsten Habbe) nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Alle Messungen fanden unter mesopischen Bedingungen statt. Mesopisches Sehen entspricht dem Sehen in der Dämmerung, bei dem anders als beim Sehen im Tageslicht (photopisches Sehen) mehr Stäbchen statt Zapfen

aktiviert werden [103]. Bei völliger Dunkelheit, wie beispielsweise in der Nacht, sind ausschließlich Stäbchen aktiv [103]. Dies wird als skotopisches Sehen bezeichnet [103]. Um mesopische Bedingungen zu gewährleisten, wurde der Raum bei jeder Messung abgedunkelt. Lediglich das Licht des Monitors der Scheimpflugkamera diente als Lichtquelle. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, Kinn und Stirn in die dafür vorgesehenen Stützen vor der Kamera zu legen. Sobald die Kamera bereit zur Aufnahme war, leuchtete ein blaues Spaltlicht, das auf die Hornhaut gerichtet wurde. Die Feinjustierung wurde mit einem Joystick vorgenommen. Sobald eine optimale Einstellung der Hornhaut erreicht wurde, löste die Scheimpflugkamera die Messung automatisch aus. Alle Messungen wurden innerhalb der ersten 3 Sekunden nach dem letzten Blinzeln durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde vorgeschlagen von Hagyo et al., um die Schwankungsbreite der Aberrationen möglichst gering zu halten [104]. Die Wellenfrontfehler wurden ausschließlich aus den Wellenfrontdaten der kornealen Vorderfläche bei standardisierten Parametern (z.B. Pupillengröße) berechnet.

Es existiert eine Vielzahl an Aberrationen höherer Ordnung und dazugehörigen Zernike-Polynomen [71].

In dieser Arbeit wurden folgende klinisch relevante Aberrationen bzw. Zernike-Polynome ausgewählt und ausgewertet [71,75]:

- $Z_3^1$ : horizontale Koma
- $Z_3^{-1}$ : vertikale Koma
- $Z_3^3$ : Dreiblattfehler bei  $0^\circ$
- $Z_3^{-3}$ : Dreiblattfehler bei  $90^\circ$
- $Z_4^0$ : Sphärische Aberration

Zusätzlich zu den einzelnen Polynomen wurden die sog. *RMS*-Werte (*root mean square*) der kornealen Vorderfläche berechnet.

### **2.3 Statistische Verfahren**

Für die statistische Auswertung wurden die durch Nummernzuordnung pseudonymisierten Daten in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2017, Microsoft®, Redmond, Washington, USA) gesammelt. Nach Überprüfung der Vollständigkeit und Plausibilität der Daten wurden die Informationen zur statistischen Analyse in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® 25 (Armonk, New York, USA) übertragen.

Aufgrund mehrerer Verletzungen der Voraussetzungen für eine „mixed ANOVA“, wie eine fehlende Normalverteilung bei statistisch signifikantem Shapiro-Wilk-Test und fehlender Varianzhomogenität bei statistisch signifikantem Levene-Test, wurden alle Daten nicht-parametrisch ausgewertet. Für jeden Datensatz wurden daher folgende Werte ermittelt:

- Median
- Unteres und oberes Quartil
- z-Score
- p-Wert (statistische Signifikanz)

Für die Auswertung wurde gemäß McAlinden et al. [105] von beiden Augen des Patienten jeweils nur ein Auge verwendet. In dieser Arbeit wurde zu diesem Zweck das Auge mit der niedrigeren Lipidschichtdicke ausgewählt. Da während der 3-monatigen Untersuchung manche Studienteilnehmer beidseits eine identische Lipidschichtdicke aufwiesen, wurde in diesem Fall das Auge mit der niedrigeren Tränenfilmaufriszeit ausgewählt.

Um die einzelnen Messzeitpunkte im Vergleich zur Baseline darzustellen, wurden der Friedmann- und der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Ein Gruppenvergleich wurde mit dem Kruskal-Wallis- und dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Die p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche adjustiert, um eine Alpha-Fehler-Akkumulation zu vermeiden. Bei signifikantem Ergebnis des Wilcoxon-Tests wurde zusätzlich die Effektstärke bestimmt. Um eine mögliche Korrelation zwischen den Parametern darzustellen, wurde aufgrund der nicht-parametrischen Verteilung die Spearman-Korrelation gewählt.

Im Folgenden soll ein Überblick über die statistischen Tests gegeben werden, die zur Auswertung benutzt wurden:

### **2.3.1 Shapiro-Wilk-Test**

Der Shapiro-Wilk-Test dient zur Überprüfung der Normalverteilung von Daten [106]. Dabei wird als Nullhypothese angenommen, dass eine Normalverteilung vorliegt [106]. Wird allerdings ein Signifikanzniveau von 5% bzw. ein p-Wert  $\leq 0.05$  erreicht, muss die Nullhypothese abgelehnt werden [107]. In diesem Fall dürfen keine Testverfahren eingesetzt werden, die eine Normalverteilung als Bedingung haben. Bei kleinen Stichproben kann auch bei einem nicht signifikanten Ergebnis nicht zweifelsfrei von einer Normalverteilung ausgegangen werden [106].

### **2.3.2 Chi-Quadrat-Test**

Der Chi Quadrat-Test untersucht, ob ein Merkmal wie z.B. das Geschlecht in verschiedenen Gruppen gleich verteilt ist [108]. Dabei wird als Nullhypothese angenommen, dass das zu vergleichende Merkmal gleich verteilt ist (also beispielsweise kein Zusammenhang zwischen Gruppenzuteilung und Geschlecht besteht) [108]. Die Nullhypothese wird zugunsten der Annahme eines Zusammenhangs verworfen, sobald ein bestimmtes Signifikanzniveau erreicht wird [107]. Das Signifikanzniveau oder auch die Irrtumswahrscheinlichkeit, bei dem von keinem Zufall mehr ausgegangen wird, liegt definitionsgemäß bei 5% [107]. Diese 5% werden in der Statistik auch als p-Wert formuliert. Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt [107].

In dieser Arbeit wurde der Chi-Quadrat-Test zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Gruppenzuteilung benutzt.

### **2.3.3 Friedmann-Test**

Der Friedmann-Test ist das nicht-parametrische Verfahren zum Vergleich der Mediane von drei oder mehr verbundenen Stichproben [109]. Eine verbundene Stichprobe liegt vor, wenn beide zu vergleichende Messwerte von einer Person stammen, wobei die Werte vor und nach einer Intervention verglichen werden sollen [110]. Anders als beim t-Test muss keine Normalverteilung der Daten erfüllt sein [109]. Allerdings wird nicht mit den Differenzen der Messwerte an sich gerechnet [109]. Stattdessen wird jedem Wert nach aufsteigender Größe ein Rang zugeteilt, mit dem nun gerechnet wird [109]. Dieses Verfahren besitzt eine große Stabilität gegenüber Ausreißern [109]. Mithilfe des Tests konnten alle Messzeitpunkte innerhalb einer der Gruppen mit der Baseline verglichen werden. Als Nullhypothese gilt, dass kein Unterschied zwischen den Messzeitpunkten besteht [109]. Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt [107]. Allerdings gibt der Test lediglich Auskunft darüber, ob zwischen der Baseline Untersuchung und allen anderen Messzeitpunkten im Gesamten ein Unterschied vorliegt [109]. Um zu ermitteln, welcher Messzeitpunkt sich im Speziellen von der Baseline unterscheidet, muss ein paarweiser Vergleich mittels Wilcoxon-Tests zum Einsatz kommen [109].

### **2.3.4 Wilcoxon-Test für Wertpaare**

Der Wilcoxon-Test ist das nicht-parametrische Äquivalent zum t-Test für zwei verbundene Stichproben [109]. Eine verbundene Stichprobe liegt vor, wenn beide zu vergleichenden Messwerte von einer Person stammen, wobei die Werte vor und nach einer Intervention verglichen werden sollen [110]. Dabei muss, anders als beim t-Test, keine Normalverteilung der Daten erfüllt sein. Allerdings wird nicht mit den Differenzen der Messwerte gerechnet. Stattdessen wird jedem Wert nach aufsteigender Größe ein Rang zugeteilt, mit dem nun gerechnet wird. Dieses Verfahren besitzt eine große Stabilität gegenüber Ausreißern [109]. Der Wilcoxon-Test diente im Anschluss an den Friedmann-Test zum Vergleich der beiden Follow-up zur Baseline. Da man nun mehrere Tests an derselben Population durchführt, besteht die Gefahr eines Alpha-Fehlers durch multiples Testen [109]. Aus diesem Grund wurden die berechneten p-Werte gemäß der Bonferroni-Methode für die jeweilige Anzahl an Tests adjustiert. Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt [107].

### **2.3.5 Effektstärke**

Die Signifikanz eines Ergebnisses in Form des p-Werts gibt keine Information über die Stärke des beobachteten Effekts [111]. Die Effektstärke kann berechnet werden. Bei einem Vergleich von Medianen bietet sich der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  an [112].

Die Größe eines Effekts spiegelt sich im Wert von  $r$  wieder [111]:

- $r = 0,10$  entspricht einem schwachen Effekt
- $r = 0,30$  entspricht einem mittleren Effekt
- $r = 0,50$  entspricht einem starken Effekt

### **2.3.6 Kruskal-Wallis-Test**

Der Kruskal-Wallis –Test oder auch H-Test untersucht, ob sich die zentralen Tendenzen bzw. Mediane von drei oder mehr unverbundenen Stichproben unterscheiden [109]. Unverbundene Stichproben liegen beispielsweise vor, wenn man unterschiedliche Gruppen, bestehend aus unterschiedlichen Personen, miteinander vergleicht [110]. Dieser Test ist wie der Wilcoxon-Test und Friedmann-Test nicht-parametrisch und stellt somit nur geringe Anforderungen an die Verteilung der Messwerte [109]. Als Nullhypothese wird angenommen, dass es keinen Unterschied zwischen den zentralen Tendenzen der unterschiedlichen Stichproben gibt [109]. Auch hier wird nicht mit den tatsächlich vorliegenden Zahlenwerten gerechnet, sondern mit Rängen, die den Messwerten der Größe aufsteigend zugeteilt wurden [109].

Dieser Test wurde für einen Gruppenvergleich verwendet. Ergibt der H-Test ein signifikantes Ergebnis ( $p \leq 0.05$ ), wird die Nullhypothese verworfen [107]. In diesem Fall besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Test gibt allerdings lediglich Auskunft darüber, ob ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht ohne darzustellen, von welcher der Gruppen dieser Unterschied ausgeht [109]. Um nun zu unterscheiden zwischen welchen Gruppen von den dreien dieser Unterschied besteht, muss der Mann-Whitney-U-Test für einen paarweisen Vergleich der Gruppen angewendet werden [109].

### **2.3.7 Mann-Whitney-U-Test**

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein Verfahren, um zwei unverbundene Stichproben miteinander zu vergleichen [109]. Auch dieser Test stellt keine besonderen Bedingungen an die Verteilung der Daten [109]. Als Nullhypothese wird angenommen, dass kein Unterschied zwischen zwei unverbundenen Gruppen besteht [109]. Ergibt der Test ein signifikantes Ergebnis ( $p \leq 0.05$ ), wird die Nullhypothese zugunsten der Annahme eines Unterschieds abgelehnt [107]. Auch wird nicht mit den Differenzen der Messwerte an sich gerechnet, sondern mit Rängen, die den Werten nach aufsteigender Größe zugeteilt werden [109]. Der Mann-Whitney-U-Test wurde im Anschluss an den Kruskal-Wallis-Test verwendet. Da man nun mehrere Tests an derselben Population durchführt, besteht die Gefahr eines Alpha-Fehlers durch multiples Testen [109]. Aus diesem Grund wurden die berechneten p-Werte gemäß der Bonferroni-Methode für die jeweilige Anzahl an Tests adjustiert.

### **2.3.8 Spearman Korrelation**

Die Spearman-Korrelation ist ein sog. statistisches Zusammenhangsmaß, das den Zusammenhang zwischen zwei Variablen darstellen kann [112]. Die Spearman-Rangkorrelation lässt sich im Gegensatz zur Pearson-Korrelation bei nicht-normalverteilten Daten anwenden [112]. Dabei gibt der Korrelationskoeffizient  $r$  Auskunft über die Stärke bzw. die Richtung des Zusammenhangs [112].

So bildet  $r = +1$  einen perfekten positiven Zusammenhang ab, während  $r = -1$  einen perfekten negativen und  $r = 0$  keinen Zusammenhang darstellen [112]. Ergibt der Test ein signifikantes Ergebnis ( $p \leq 0.05$ ), kann der jeweils dargestellte Zusammenhang als wahrscheinlich angenommen werden [107].

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

##### 3.1.1 Studienpopulation

Abbildung 10 zeigt, wie viele Patienten ursprünglich untersucht worden sind und wie viele von ihnen für die finale Auswertung zur Verfügung standen.

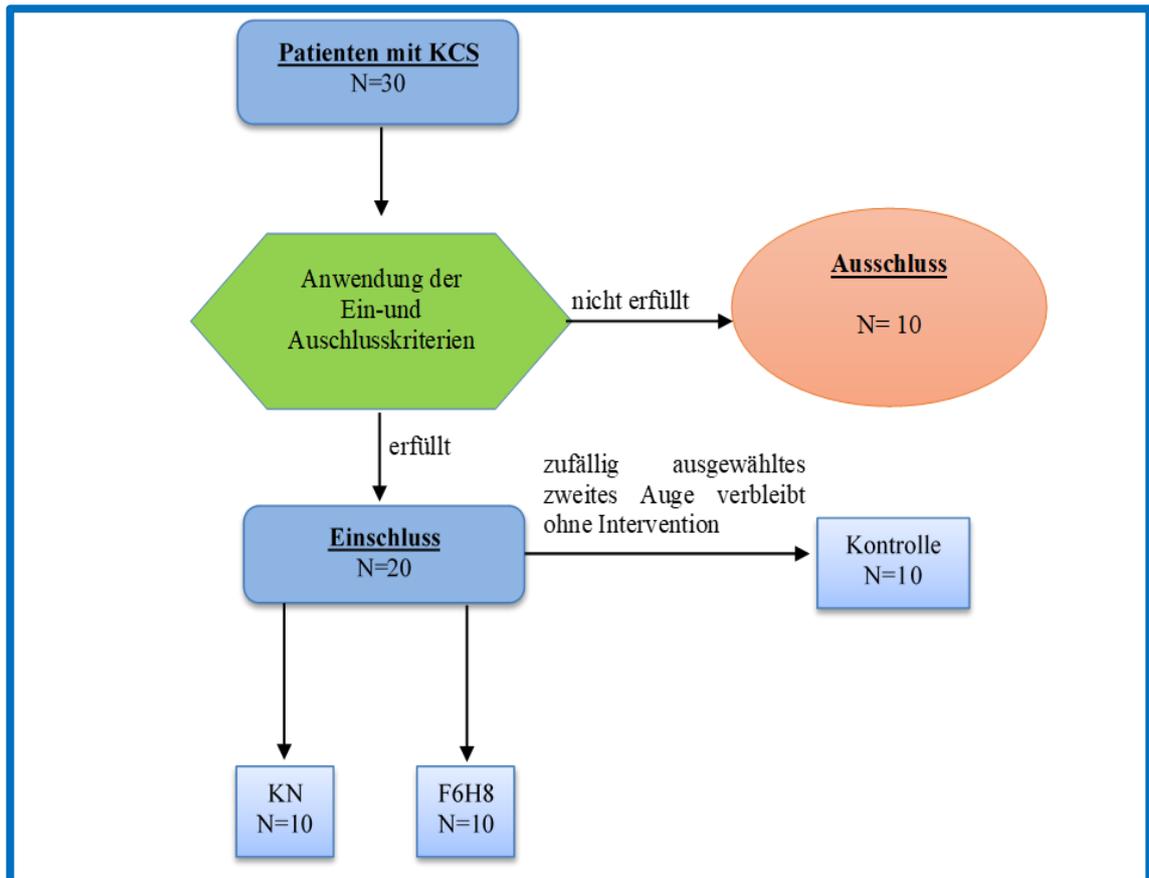


Abb.10: **Zuordnung der Patienten in die Studiengruppen**

Gezeigt wird, wie viele Patienten, die ursprünglich untersucht worden sind, nach Anwendung der Einschluss-/Ausschlusskriterien in die einzelnen Gruppen eingeschlossen werden konnten. N= Anzahl, KN= kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

Bei 10 zufällig ausgewählten der insgesamt 20 Patienten wurde in das zweite Auge kein Augentropfen appliziert, um aus diesen Augen eine Kontrollgruppe ohne Intervention zu generieren.

Tabelle 1 zeigt die Geschlechterverteilung der Studien- und Kontrollgruppen. Anhand des Chi-Quadrat-Tests wird deutlich, dass sich Gruppen im Hinblick auf die Geschlechterverteilung nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden ( $\chi^2(2) = 1,875$ ;  $p = 0,392$ ).

Tabelle 1: Geschlechterverteilung			
Gruppe	männlich	weiblich	Gesamt
KN	5	5	10
F6H8	3	7	10
Kontrolle	6	4	10
Gesamt	14	16	30
p-Wert	0,392		
Die Geschlechterverteilung wurde berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan			

Tabelle 2 stellt die Altersverteilung pro Gruppe dar. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters ( $H(2) = 0,142$ ;  $p = 0,932$ ).

Tabelle 2: Altersverteilung					
Gruppen	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
KN	10	40,80	16,93	24,0	68,00
F6H8	10	39,20	18,53	23,00	68,00
Kontrolle	10	41,20	19,01	23,0	68,00
Gesamt	30	40,40	17,57	23,00	68,00
p	0,932				
Die Altersverteilung wurde mit dem Mann-Whitney-Test berechnet KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; SD= Standard Deviation					

### 3.1.2 Interferometrie -Lipidschichtdicke

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen oder zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ( $H(2) = 1,159$ ;  $p = 0,560$ ).

Die Dicke der Lipidschicht nahm nach Applikation von KN während der Beobachtungszeit statistisch signifikant zu ( $X^2(3) = 14,814$   $p = 0,002$ ). Ein Vergleich der Messzeitpunkte mit der Baseline zeigte eine signifikante Dickenzunahme direkt nach Applikation von im Median = 39,50 *ICU* ( $Q25 = 34,75$  *ICU*;  $Q75 = 67,75$  *ICU*) auf im Median = 77,00 *ICU* ( $Q25 = 51,75$  *ICU*;  $Q75 = 100,00$  *ICU*;  $z = -2,701$ ;  $p = 0,021$ ). Die Effektstärke lag bei  $r = 0,603$ . Dies entspricht einem starken Effekt. Die weiteren Messungen zeigten keine signifikante Änderung mehr (Abbildung 11). Die einmalige Gabe von F6H8 brachte im Gegensatz zu KN keine Veränderung der Lipidschichtdicke direkt nach Applikation mit sich ( $z = -2,193$ ;  $p = 0,084$ ). Auch nach 15 ( $z = -1,633$ ;  $p = 0,306$ ) und 120min ( $z = -1,274$ ;  $p = 0,609$ ) unterschied sich die Lipidschichtdicke unter F6H8 nicht von der Baseline-Messung. Die Lipidschicht der Kontrollgruppe veränderte sich ebenfalls nicht ( $X^2(3) = 7,469$ ;  $p = 0,058$ ).

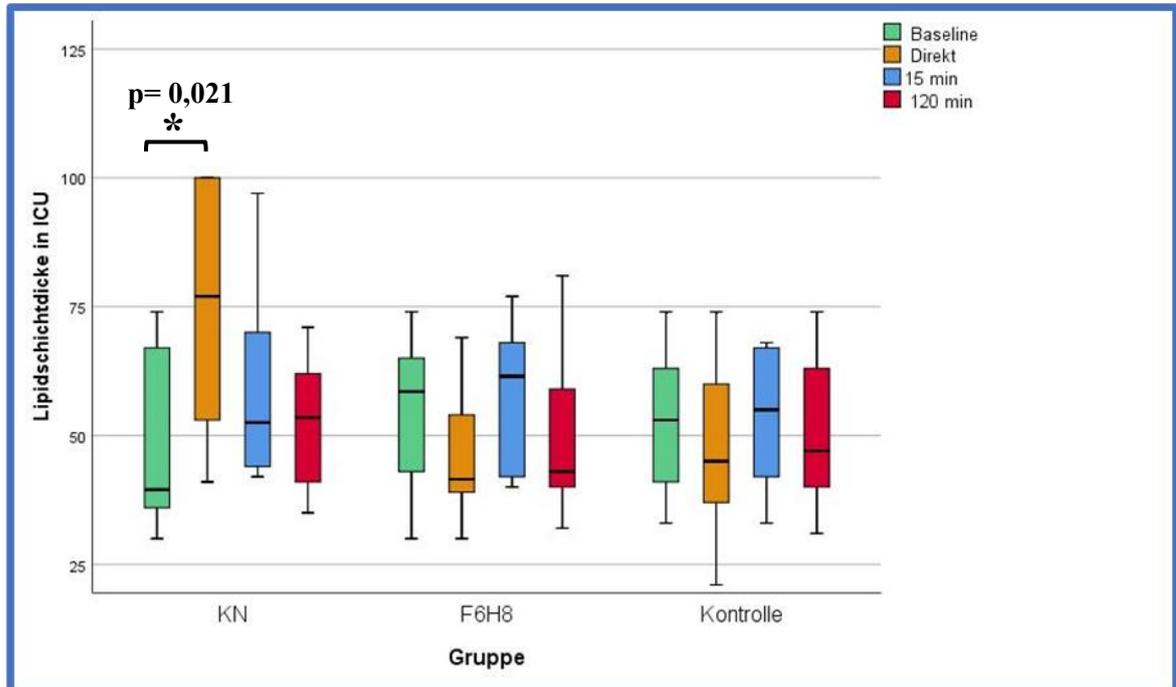


Abb. 11: Lipidschichtdicke (in *ICU*) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. *ICU*= Interferometric Colour Units; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan.

Die Lipidschicht der KN-Gruppe war direkt nach der Applikation mit einem Median von 77,00 *ICU* (Q25= 51,75 *ICU*; Q75= 100,00 *ICU*) statistisch signifikant höher als die der F6H8-Gruppe (Median= 41,50 *ICU*; Q25= 37,00 *ICU*; Q75= 56,50 *ICU*; U= 13,50 ; z= -2,771; p= 0,018) und der Kontrollgruppe (Median= 45,00; Q25= 35,25; Q75= 60,50; U= 16,50; z= -2,543; p= 0,033). Bei dem nächsten Messzeitpunkt 15 min nach Applikation unterschieden sich die Gruppen nicht mehr voneinander (H(2)= 0,429; p= 0,807).

### **3.1.3 Aberrationen höherer Ordnung**

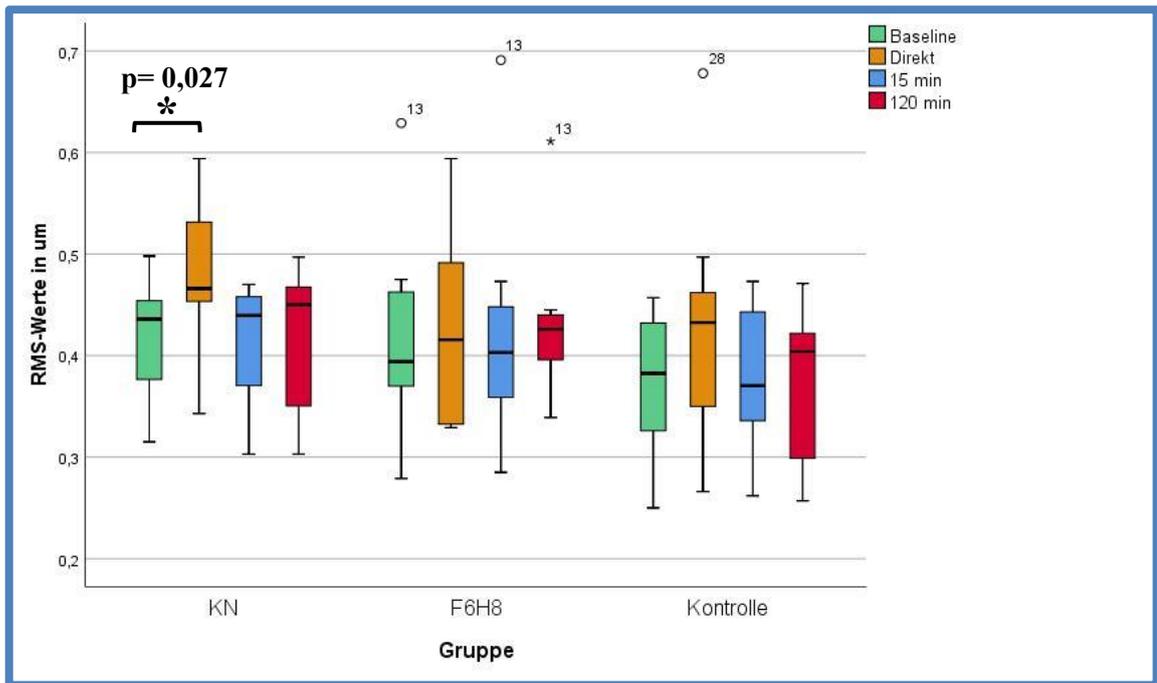
#### **3.1.3.1 RMS-Werte**

Es bestand weder ein statistisch signifikanter Unterschied (H(2)= 1,246; p= 0,536) zwischen den beiden Interventionsgruppen noch bestand ein Unterschied beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der RMS-Werte bei der Baseline-Messung.

Die *RMS*-Werte der KN-Gruppe veränderten sich im Beobachtungszeitraum signifikant ( $X^2(3) = 8,70$ ; p= 0,034). Unmittelbar nach Applikation von KN kam es zu einem statistisch signifikanten (z= -2,599; p= 0,027) Anstieg der *RMS*-Werte von im Median 0,436 $\mu\text{m}$  (Q25= 0,323 $\mu\text{m}$ ; Q75= 0,469 $\mu\text{m}$ ) auf 0,466 $\mu\text{m}$  (Q25= 0,427 $\mu\text{m}$ ; Q75= 0,513 $\mu\text{m}$ ). Die Effektstärke lag bei 0,581. Dies entspricht einem starken Effekt. Eine durchgeführte Spearman-Korrelation konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anstieg der *RMS*-Werte und der ebenfalls direkt nach Applikation von KN statistisch signifikant gestiegenen Lipidschichtdicke darstellen (r= -0,044; p= 0,904).

Trotz des Anstiegs der *RMS*-Werte unter KN direkt nach Applikation war der Unterschied zur F6H8 nicht statistisch signifikant (U= 26,00; z= -1,816; p= 0,069). Der Anstieg unter KN war allerdings statistisch signifikant höher als der der Kontrollgruppe (U= 20,50; z= -2,430; p= 0,045).

Im weiteren Verlauf nahmen die *RMS*-Werte der KN-Gruppe wieder Baseline-Niveau an (Abbildung 12). In der F6H8 Gruppe veränderten sich die *RMS*-Werte zu keinem der Messzeitpunkte ( $X^2(3) = 1,650$ ; p= 0,648). Die *RMS*-Werte der Kontrolle blieben ebenfalls unverändert ( $X^2(3) = 2,640$ ; p= 0,451).



**Abb. 12: RMS-Werte (in µm) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. RMS= Root Mean Square; µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan.

### 3.1.3.2 Horizontale Koma

Die Werte der horizontalen Koma der drei Gruppen unterschieden sich bei der Erst-Untersuchung nicht statistisch signifikant voneinander ( $H(2) = 0,220$ ;  $p = 0,896$ ). Im zeitlichen Verlauf nach der Applikation von KN kam es zu keiner Veränderung der horizontalen Koma ( $X^2(3) = 4,050$ ;  $p = 0,256$ ). Die Applikation von F6H8 führte auch zu keiner Veränderung der horizontalen Koma ( $X^2(3) = 2,850$ ;  $p = 0,415$ ). Die Werte der Kontrollgruppe unterlagen im zeitlichen Verlauf keiner statistisch signifikanten Änderung ( $X^2(3) = 3,398$ ;  $p = 0,334$ ). Abbildung 13 gibt einen Überblick über den Verlauf der einzelnen Messungen.

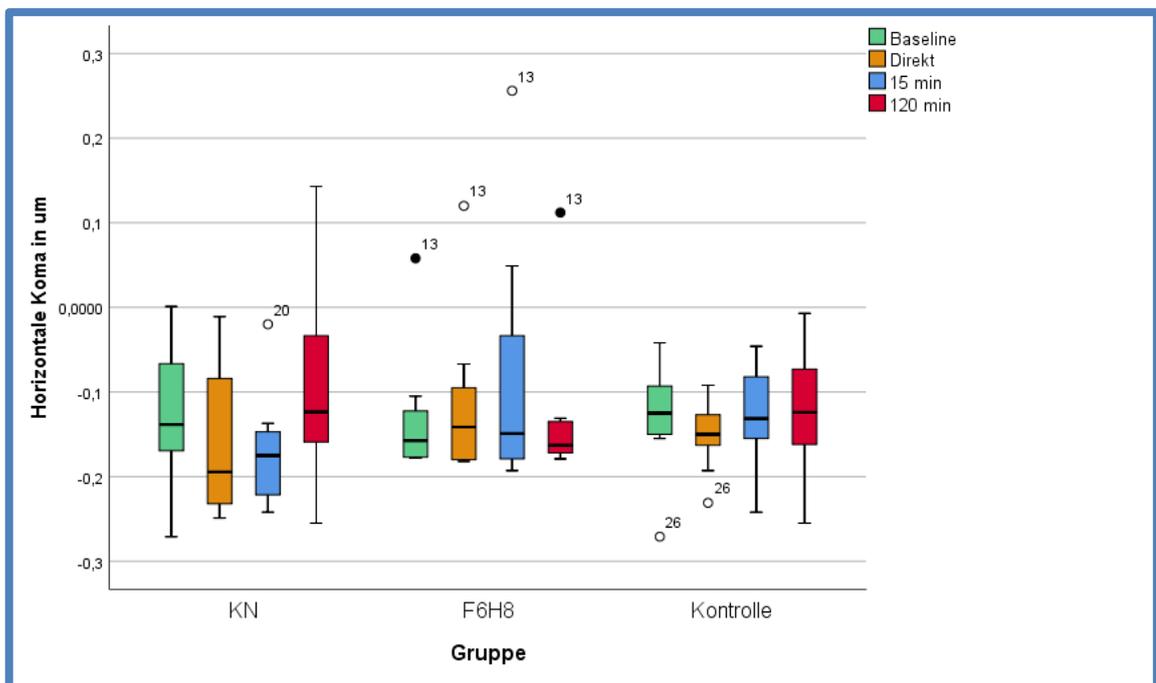


Abb.13: **Horizontale Koma (in µm) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.1.3.3 Vertikale Koma

Es bestand weder ein statistisch signifikanter Unterschied ( $H(2) = 1,427$ ;  $p = 0,490$ ) zwischen den beiden Interventionsgruppen noch bestand ein Unterschied beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der vertikalen Koma bei der Baseline-Messung.

Die vertikale Koma blieb sowohl nach Applikation von KN ( $X^2(3) = 2,013$ ;  $p = 0,570$ ) als auch nach der Applikation von F6H8 unverändert ( $X^2(3) = 3,835$ ;  $p = 0,280$ ). Die Kontrollgruppe wies auch keine signifikante Änderung im Verlauf der Messung auf ( $X^2(3) = 1,825$ ;  $p = 0,610$ ).

In Abbildung 14 sind die Werte der einzelnen Messzeitpunkte als Boxplots dargestellt.

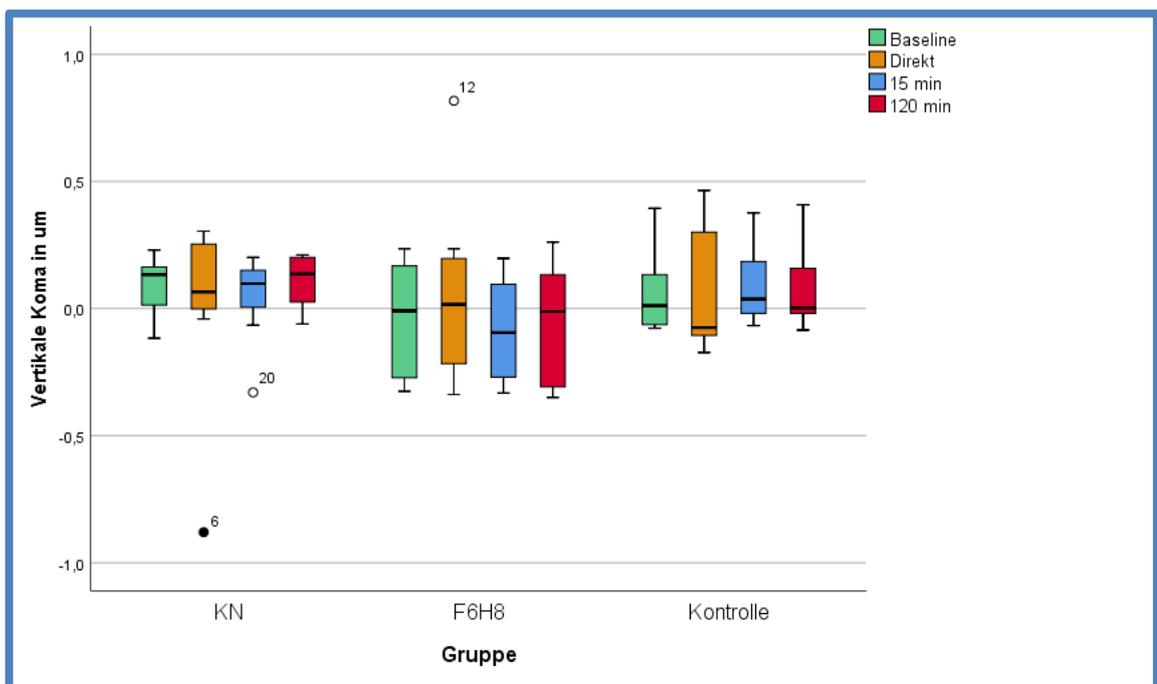


Abb. 14: **Vertikale Koma (in µm) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.1.3.4 Dreiblattfehler bei 0°

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen oder im Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe in Bezug auf den Dreiblattfehler bei 0° vor ( $H(2) = 1,369$ ;  $p = 0,504$ ).

Der Dreiblattfehler bei 0° veränderte sich weder bei Gabe von KN ( $X^2(3) = 3,900$ ;  $p = 0,272$ ) noch von F6H8 ( $X^2(3) = 1,800$ ;  $p = 0,615$ ) im zeitlichen Verlauf. Dies galt auch für die Kontrollgruppe ( $X^2(3) = 0,733$ ;  $p = 0,865$ ).

Auch hier gibt Abbildung 15 einen Überblick über die verschiedenen Messzeitpunkte.

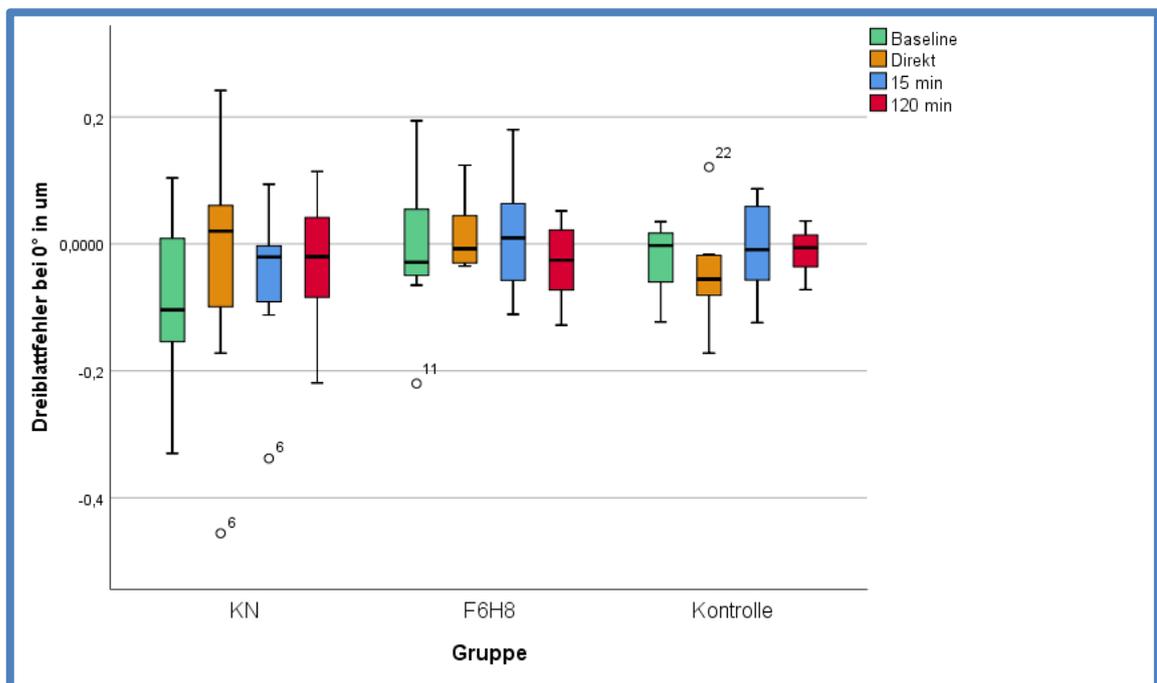


Abb.15: **Dreiblattfehler bei 0° (in µm) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.1.3.5 Dreiblattfehler bei 30°

Auch der Dreiblattfehler bei 30° unterschied sich in den drei Gruppen nicht signifikant bei der Baseline-Untersuchung ( $H(2)= 2,794$ ;  $p= 0,247$ ).

Im zeitlichem Verlauf führte KN zu keiner Veränderung des Dreiblattfehlers bei 30° ( $X^2(3)= 4,823$ ;  $p= 0,185$ ). Auch F6H8 führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung ( $X^2(3)= 4,050$ ;  $p= 0,256$ ). In der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des Dreiblattfehlers im Untersuchungszeitraum ( $X^2(3)= 2,913$ ;  $p= 0,405$ ).

In Abbildung 16 ist der Verlauf der Messung des Dreiblattfehlers zu sehen.

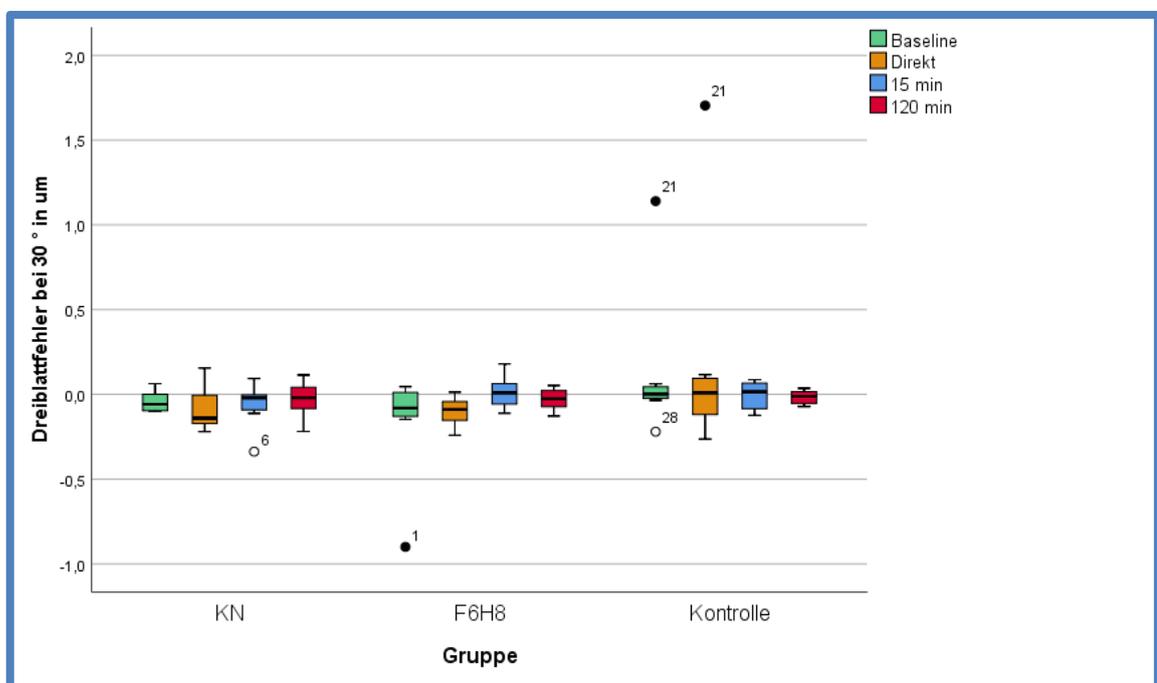


Abb.16: **Dreiblattfehler bei 30° (in µm) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120 min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für drei Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.1.3.6 Sphärische Aberration

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen oder zwischen einer der Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe vor ( $H(2)=0,576$ ;  $p=0,750$ ).

Die sphärische Aberration blieb in der KN-Gruppe unverändert ( $X^2(3)=2,250$ ;  $p=0,522$ ). Dasselbe galt sowohl für die F6H8-Gruppe ( $X^2(3)=2,241$ ;  $p=0,524$ ) als auch die Kontrollgruppe ( $X^2(3)=1,667$ ;  $p=0,664$ ).

Abbildung 17 gibt einen Überblick über die Werte der sphärischen Aberration zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

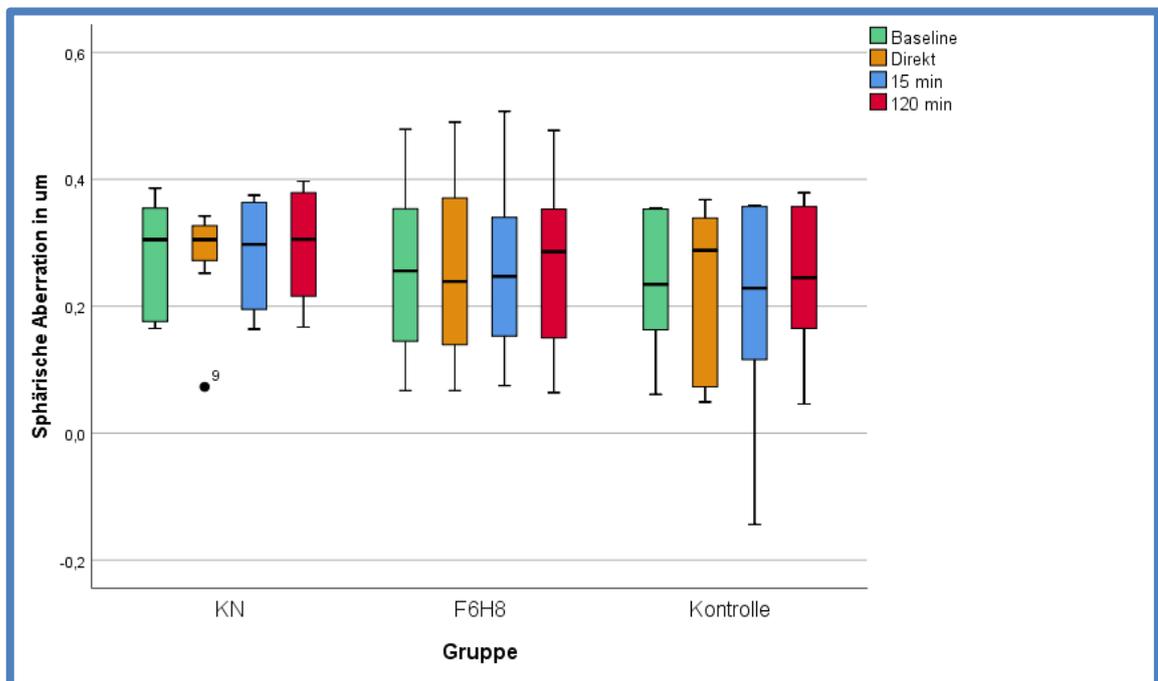


Abb.17: **Sphärische Aberration (in  $\mu\text{m}$ ) der Interventionsgruppen und der Kontrolle bei Baseline und bis zu 120min später**

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an.  $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

## 3.2 Ergebnisse der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

### 3.2.1 Studienpopulation

Abbildung 18 zeigt, wie viele Patienten und Kontrollen ursprünglich untersucht worden sind und wie viele Studienteilnehmer für die finale Auswertung zur Verfügung standen.

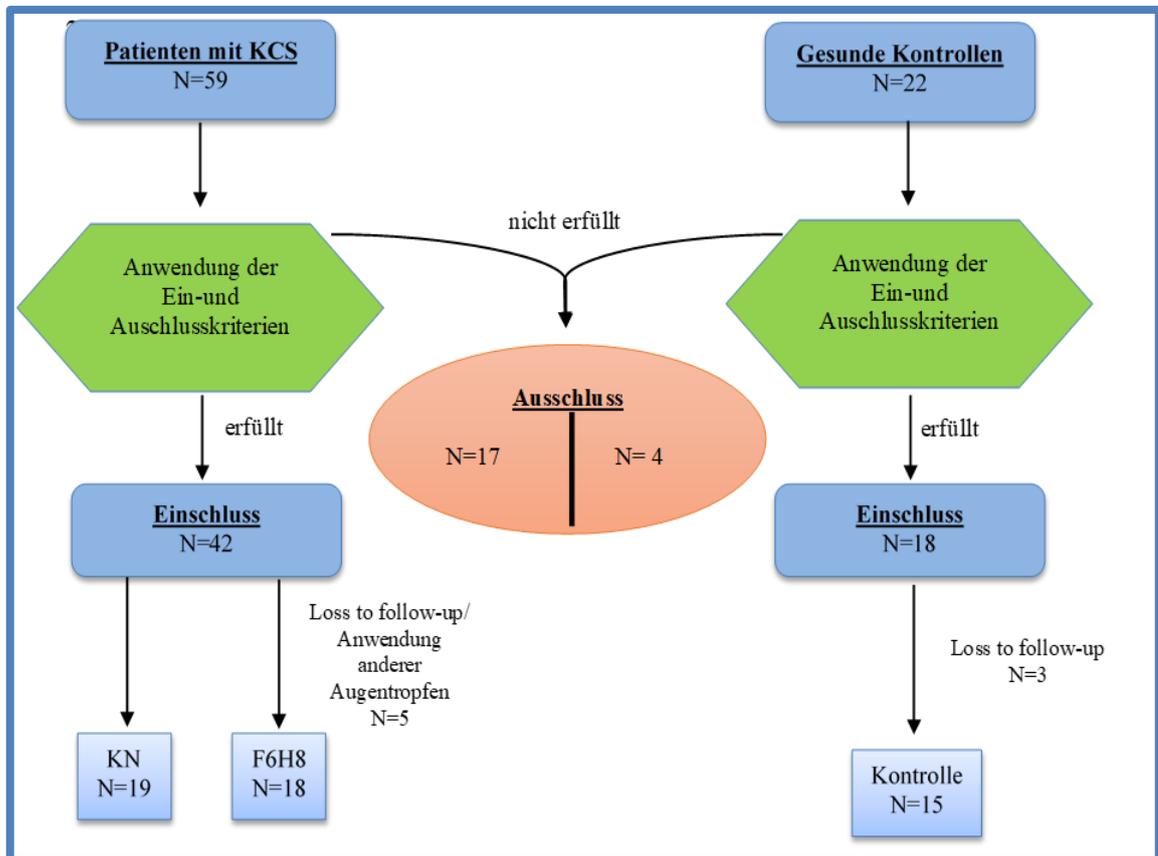


Abb.18: **Zuordnung der Patienten und Kontrollen in die Gruppen**

Gezeigt wird, wie viele Patienten und Kontrollen, die ursprünglich untersucht worden sind, nach Anwendung der Einschluss-/Ausschlusskriterien und *Loss to follow-up* in die einzelnen Gruppen eingeschlossen werden konnten. *Loss to follow-up*= Studienteilnehmer erschien nicht mehr zu Folgeuntersuchungen; N= Anzahl, KN= kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

In Tabelle 3 wird die Geschlechterverteilung in den jeweiligen Gruppen dargestellt. Anhand der Daten lässt sich erkennen, dass sich die Gruppen im Hinblick auf die Geschlechterverteilung nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden ( $\chi^2(2) = 1,401$ ;  $p = 0,496$ ).

Tabelle 3: Geschlechterverteilung			
Gruppe	männlich	weiblich	gesamt
KN	8	11	19
F6H8	5	13	18
Kontrolle	7	8	15
Gesamt	20	32	52
p-Wert	0,496		
Geschlechterverteilung wurde berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan			

Tabelle 4 stellt die Altersverteilung pro Gruppe dar. Es bestand weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen noch bestand ein Unterschied beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters ( $H(2) = 1,516$ ;  $p = 0,469$ ).

Tabelle 2: Altersverteilung					
Gruppen	N	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
KN	19	26,47	9,33	21,00	63,00
F6H8	18	24,22	4,12	21,00	37,00
Kontrolle	15	34,53	20,01	18,00	72,00
Gesamt	52	28,02	12,84	18,00	72,00
p-Wert	0,469				
Die Altersverteilung wurde mit dem Kruskal-Wallis Test berechnet KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N=Anzahl; SD=Standard Deviation					

### **3.2.2 Interferometrie - Lipidschichtdicke**

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung fand sich zwischen den Studiengruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ( $H(2) = 32,082$ ;  $p < 0,01$ ).

Ein anschließender paarweiser Vergleich der Interventionsgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung macht deutlich, dass die mittels Interferometrie bestimmte Lipidschichtdicke zwischen der KN- und der F6H8-keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies ( $U = 135,0$ ;  $z = -1,905$ ;  $p = 0,819$ ). Die Lipidschicht der Kontrollgruppe war eingangs statistisch signifikant höher als die der KN-Gruppe ( $U = 0,00$ ;  $z = -4,952$ ;  $p < 0,01$ ) und der F6H8-Gruppe ( $U = 0,00$ ;  $z = -4,892$ ;  $p < 0,01$ ).

Die Applikation der kationischen Nanoemulsion führte zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der Lipidschichtdicke ( $X^2(2) = 0,325$ ;  $p = 0,850$ ) im Beobachtungszeitraum.

F6H8 führte zu einer Zunahme der Lipidschicht ( $X^2(2) = 13,618$ ;  $p = 0,001$ ). Die Dicke der Lipidschicht stieg im Vergleich zur Baseline von  $45,50\text{ ICU}$  ( $Q25 = 38,00\text{ ICU}$ ;  $Q75 = 50,75\text{ ICU}$ ) nach 12 Wochen auf  $63,00\text{ ICU}$  ( $Q25 = 56,70\text{ ICU}$ ;  $Q75 = 82,50\text{ ICU}$ ;  $z = -3,386$ ;  $p = 0,002$ ) statistisch signifikant an (Abbildung 19). Die Effektstärke lag bei  $r = 0,564$  und ist somit  $> r = 0,5$ . Dies entspricht einem starken Effekt.

Die Kontrollgruppe zeigte keine statistisch signifikante Veränderung der Lipidschichtdicke im Studienzeitraum ( $X^2(2) = 3,847$ ;  $p = 0,145$ ).

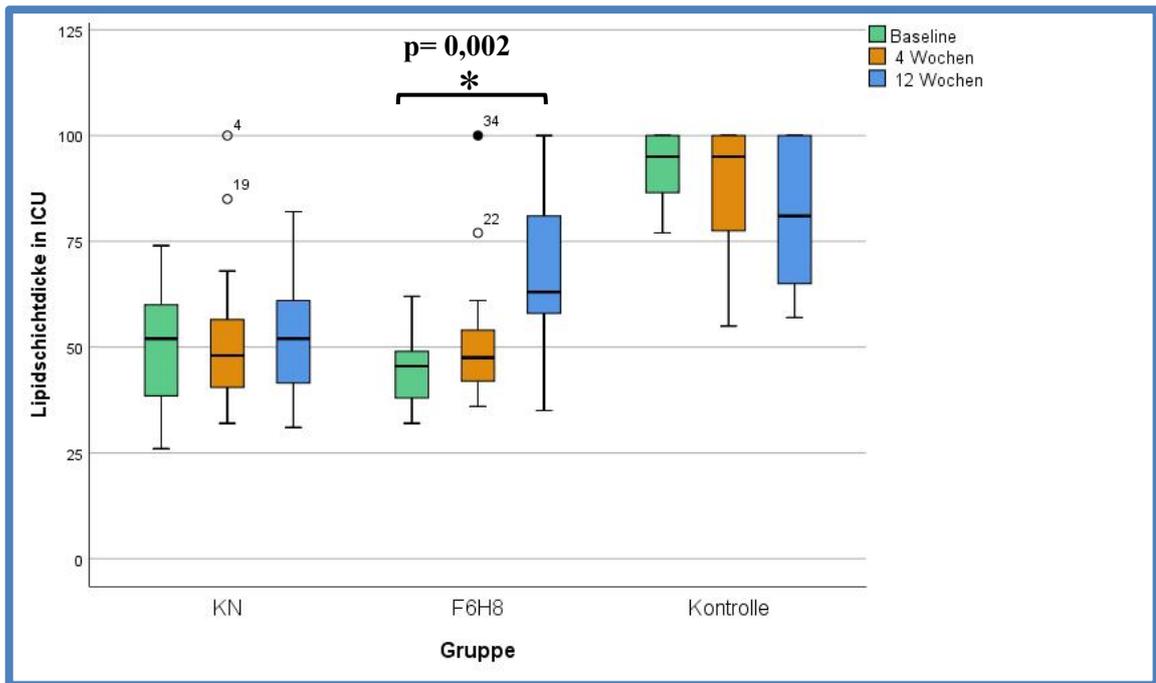


Abb.19: Lipidschichtdicke (in ICU) bei Baseline, nach 4 und nach 12 Wochen

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. ICU= Interferometric Colour Units; KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorhexyloctan

Vergleicht man die Lipidschichtdicke der beiden Interventionsgruppen nach 4 Wochen miteinander, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $U= 166,0$ ;  $z= -0,152$ ;  $p= 1,00$ ). Die Lipidwerte der Kontrollgruppe waren nach wie vor signifikant höher als die der KN- ( $U= 26,50$ ;  $z= -4,05$ ;  $p < 0,001$ ) und der F6H8-Gruppe ( $U= 19,50$ ;  $z= -4,206$ ;  $p < 0,001$ ). Trotz des statistisch signifikanten Anstiegs nach 12-wöchiger Applikation von F6H8 unterschied sich die F6H8-Gruppe nach Bonferroni-Adjustierung nicht statistisch signifikant von der KN-Gruppe ( $U= 93,0$ ;  $z= -2,371$ ;  $p= 0,054$ ). Andererseits stieg die Lipidschicht unter F6H8 ausreichend an, um den vorherigen Unterschied zur Kontrollgruppe auszugleichen ( $U= 76,50$ ;  $z= -2,132$ ;  $p= 0,099$ ). Die KN- und Kontrollgruppe unterschieden sich nach 12 Wochen immer noch statistisch signifikant voneinander ( $U= 29,50$ ;  $z= -3,933$ ;  $p < 0,001$ ).

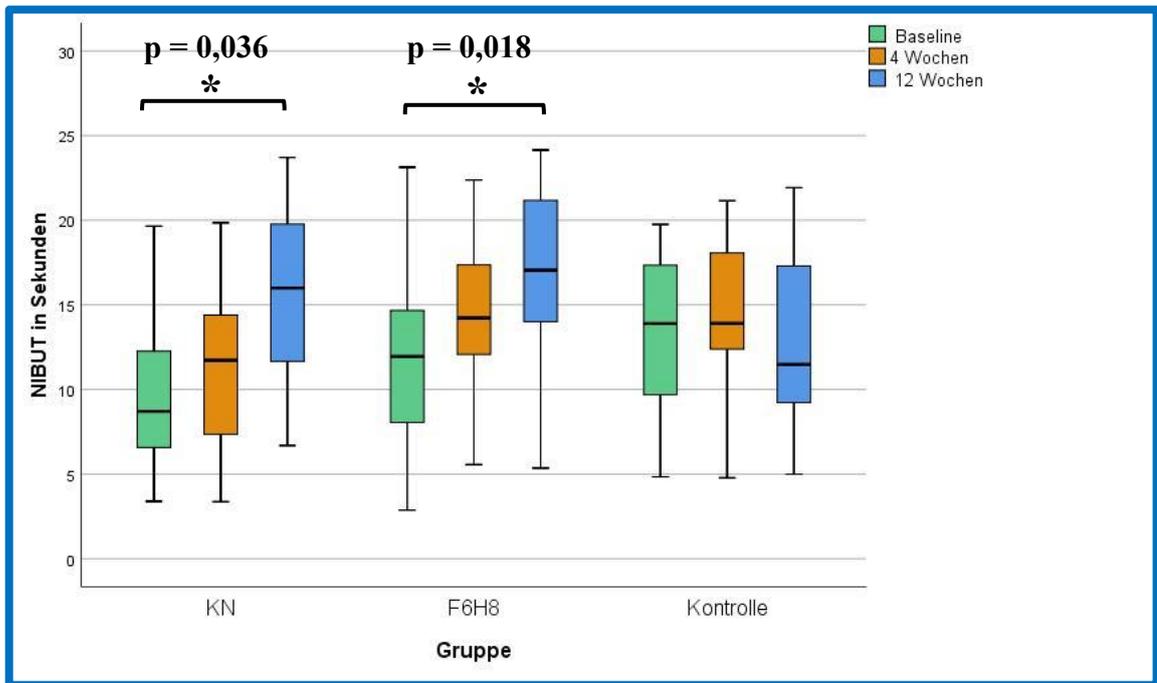
### **3.2.3 Tränenfilmaufrisszeit**

Bei der Baseline-Untersuchung existierte weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Tränenfilmaufrisszeit der beiden Interventionsgruppen, noch bestand ein Unterschied beim Vergleich der Kontrollgruppe mit den Interventionsgruppen ( $H(2)=4,689$ ;  $p=0,096$ ). Nach 4 Wochen unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander ( $H(2)=4,779$ ;  $p=0,092$ ).

Nach 12 Wochen zeichnete sich eine Veränderung der Tränenfilmaufrisszeit innerhalb der Interventionsgruppen ab. Nach Anwendung des Friedman-Test wurde deutlich, dass die Tränenfilmaufrisszeit unter KN statistisch signifikant zunahm ( $X^2(2)=8,395$ ;  $p=0,0143$ ). Wie Abbildung 20 entnommen werden kann, kam es nach 12 Wochen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Tränenfilmaufrisszeit von bei Baseline 8,70 Sekunden ( $Q25=6,40$  Sekunden;  $Q75=13,46$  Sekunden) auf 15,99 Sekunden ( $Q25=10,90$  Sekunden;  $Q75=20,29$  Sekunden;  $z=-2,374$ ;  $p=0,036$ ). Die Effektstärke lag bei  $r=0,385$ . Dies entspricht einem mittleren Effekt.

Die Tränenfilmaufrisszeit veränderte sich unter F6H8 ebenfalls statistisch signifikant ( $X^2(2)=8,111$ ;  $p\text{-Wert}=0,017$ ). Der anschließende Wilcoxon-Test offenbarte, dass die statistisch signifikante Änderung in Form einer Zunahme der Tränenfilmaufrisszeit nach 12 Wochen erfolgte (Abbildung 20). Sie verlängerte sich von 11,95 Sekunden ( $Q25=8,02$  Sekunden;  $Q75=15,97$  Sekunden) bei Baseline auf 17,05 Sekunden ( $Q25=13,54$ ;  $Q75=21,17$ ;  $z=-2,613$ ;  $p=0,018$ ) nach 12 Wochen. Die Effektstärke lag bei  $r=0,436$ . Dies entspricht einem mittleren Effekt.

Die Kontrollgruppe hingegen blieb unverändert ( $X^2(2)=3,660$ ;  $p=0,165$ ). Bei einem Gruppenvergleich nach 12 Wochen zeigte sich, dass die Tränenfilmaufrisszeit der F6H8-Gruppe statistisch signifikant höher war als die der Kontrollgruppe ( $U=68,00$ ;  $z=-2,422$ ;  $p=0,045$ ). Trotz der Zunahme der Tränenfilmaufrisszeit unter KN unterschied sie sich nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe nach 12 Wochen ( $U=102,00$ ;  $z=-1,405$ ;  $p=0,480$ ).



**Abb.20: Tränenfilmaufrisszeit in Sekunden nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für zwei Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an mm=Millimeter; KN=kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### **3.2.4 Schirmer-I-Test**

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen ( $H(2) = 28,286$ ;  $p < 0,01$ ).

Der Schirmer-I-Test der beiden Interventionsgruppen unterschied sich nicht statistisch signifikant ( $U = 103,5$ ;  $z = -2,101$ ;  $p = 0,108$ ). Der Unterschied zwischen der Kontroll- und der KN-Gruppe war allerdings statistisch signifikant ( $U = 6,50$ ;  $z = -4,620$ ;  $p < 0,01$ ). Ebenso statistisch signifikant war der Unterschied zwischen Kontroll- und F6H8-Gruppe ( $U = 14,50$ ;  $z = -4,287$ ;  $p < 0,01$ ).

Die Gruppe mit der kationischen Nano-Emulsion wies eine statistisch signifikante Veränderung auf ( $X^2(2) = 7,211$ ;  $p = 0,027$ ). Der Schirmer-I-Test der KN-Gruppe zeigte im Vergleich zur Baseline (Median = 13,00mm; Q25 = 10,00mm; Q75 = 15,00mm) sowohl nach 4 Wochen (Median = 15,00mm; Q25 = 10,00mm; Q75 = 23,00mm;  $z = -2,534$ ;  $p = 0,022$ ;  $r = 0,411$ ) als auch nach 12 Wochen (Median = 15,00mm; Q25 = 10,00mm; Q75 = 25,00mm;  $z = -2,665$ ;  $p = 0,016$ ;  $r = 0,432$ ) statistisch signifikant höhere Testergebnisse (Abbildung 21).

Die Anwendung von F6H8 führte zu keiner Veränderung des Testergebnisses nach 4 oder 12 Wochen ( $X^2(2) = 0,875$ ;  $p = 0,646$ ).

Trotzdem unterschieden sich die Schirmer-Ergebnisse beim Vergleich der Interventionsgruppen nicht statistisch signifikant voneinander nach 4 Wochen ( $U = 164,50$ ;  $z = -0,198$ ;  $p = 1,00$ ). Auch nach 12 Wochen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen vor ( $U = 167,0$ ;  $z = -0,123$ ;  $p = 1,00$ ).

Die Kontrollgruppe wies keine signifikante Änderung über den Verlauf der Beobachtungszeit auf ( $X^2(2) = 1,136$ ;  $p = 0,567$ ).

Zudem blieben die Werte der Kontrollgruppe sowohl nach 4 ( $U = 45,00$ ;  $z = -3,212$ ;  $p = 0,003$ ) als auch nach 12 Wochen ( $U = 36,00$ ;  $z = -3,554$ ;  $p < 0,001$ ) über denen der KN-Gruppe. Dasselbe galt auch für den Vergleich mit der F6H8-Gruppe nach 4 ( $U = 34,00$ ;  $z = -3,506$ ;  $p < 0,001$ ) und nach 12 Wochen ( $U = 18,00$ ;  $z = -4,154$ ;  $p < 0,001$ ).

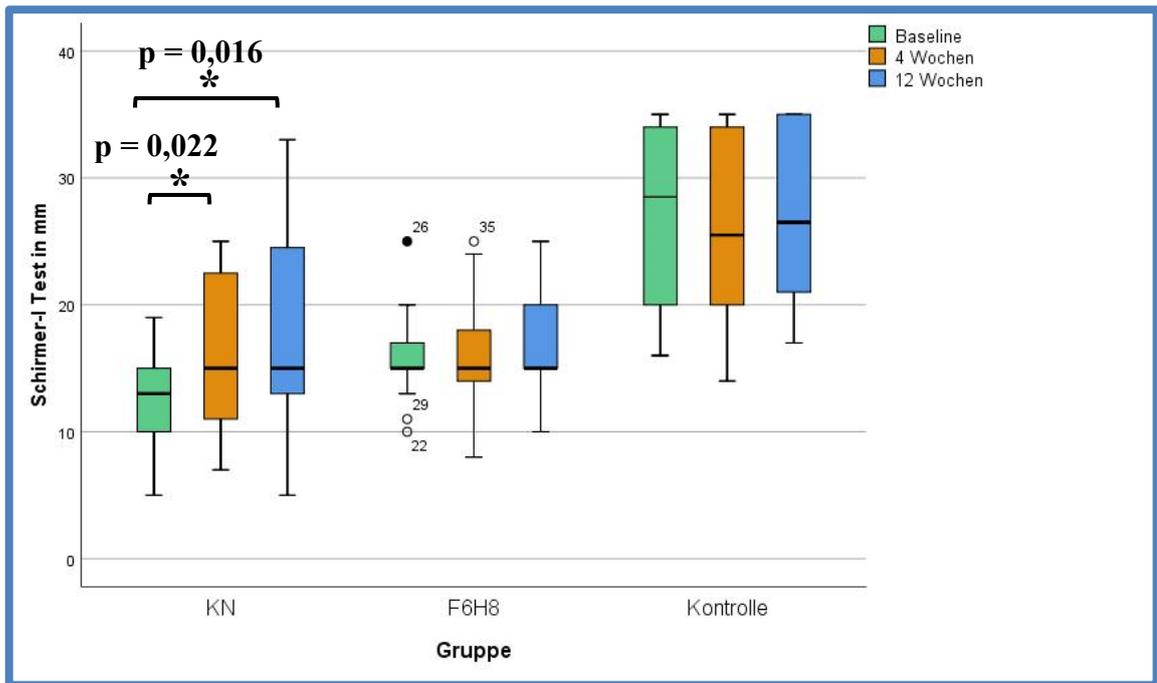


Abb.21: Schirmer-I Test (in mm), nach 4 und 12 Wochen

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für zwei Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an mm= Millimeter; KN= kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorhexyloctan

### 3.2.5 Meibographie

Abbildung 22 stellt den Grad des Verlustes von Meibomdrüsen des Ober- und Unterlides bei Studieneinschluss dar. Aus der Darstellung wird deutlich, dass die Studienteilnehmer der beiden Interventionsgruppen einen ähnlich hohen MDD-Score hatten, da kein signifikanter Unterschied der Oberlider ( $U = 160,0$ ;  $z = -0,395$ ;  $p = 1,000$ ) oder Unterlider ( $U = 164,50$ ;  $z = -0,220$ ;  $p = 1,000$ ) nachgewiesen werden konnte. Die Oberlider der Kontrollen wiesen einen signifikant niedrigeren MDD-Score auf als die Oberlider der KN-Gruppe ( $U = 26,00$ ;  $z = -4,266$ ;  $p < 0,01$ ). Gleiches galt auch für die Unterlider ( $U = 26,0$ ;  $z = -4,266$ ;  $p < 0,01$ ). Ferner lag der MDD-Score des Oberlids bei den Kontrollen unterhalb des Scores der F6H8-Gruppe ( $U = 22,0$ ;  $z = -4,249$ ;  $p < 0,01$ ). Der Score der Unterlider war ebenfalls statistisch signifikant niedriger ( $U = 54,00$ ;  $z = -2,973$ ;  $p = 0,003$ ). Ein Studienteilnehmer lehnte das Ektropionieren der Augenlider ab.

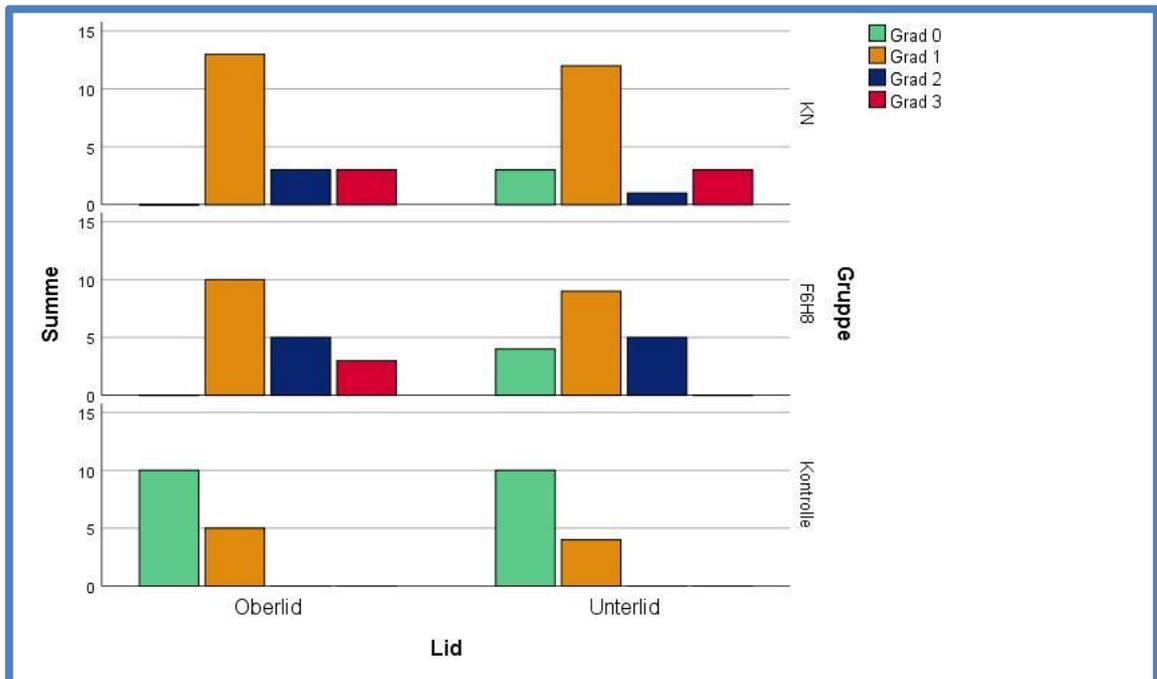


Abb. 22: **MDD-Score des Ober- und Unterlids**

Dargestellt ist die Verteilung des Verlust von Meibomdrüsen an der Gesamtdrüsendichte des Oberlids gemäß der Gradeinteilung von Arita et al. [34] zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in den einzelnen Gruppen. Grad 0: kein Verlust von Meibomdrüsen; Grad 1: Verlust an Meibomdrüsen weniger als ein Drittel der Gesamtdichte auf dem Augenlid; Grad 2: Verlust zwischen einem und zwei Drittel an der Gesamtdichte der Drüsen auf dem Augenlid; Grad 3: Verlust an Drüsen ist größer als zwei Drittel an der Gesamtdichte der Drüsen auf dem Augenlid; MDD= Meibomdrüsendysfunktion; Summe = Anzahl von Personen, KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan.

### 3.2.6 Vitalfärbung der Kornea mit Fluoreszein

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeitsverteilung der kornealen Anfärbung bei der Baseline-Untersuchung getrennt nach Gruppen. Beim Vergleich der Interventionsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung bei der Baseline Untersuchung ( $U= 156,0$ ;  $z= -0,524$ ;  $p= 1,000$ ). Auch nach 4 Wochen bzw. 12 Wochen ( $U= 147,00$   $z= -0,827$ ;  $p= 1,000$ ) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Bei der Baseline Untersuchung wies keine der Kontrollen eine korneale Anfärbung auf, sodass sich die Kontrollgruppe statistisch signifikant von der KN-Gruppe ( $U= 60,00$ ;  $z= -3,53$ ;  $p < 0,01$ ) und von der F6H8-Gruppe unterschied ( $U= 45,0$ ;  $z= -3,904$ ;  $p < 0,01$ ). Dieser Unterschied blieb sowohl für die KN-Gruppe ( $U= 75,00$ ;  $z= -3,063$ ;  $p= 0,006$ ) als auch für die F6H8-Gruppe ( $U= 52,50$ ;  $z= -3,561$ ;  $p < 0,001$ ) bei der Untersuchung nach 4 und nach 12 Wochen bestehen. Im weiteren Verlauf kam es weder in der KN-Gruppe ( $X^2(2)= 4,00$ ;  $p= 0,135$ ) noch in der F6H8-Gruppe ( $X^2(2)= 2,0$ ;  $p= 0,368$ ) zu einer signifikanten Veränderung der kornealen Anfärbbarkeit. Die Kontrollgruppe blieb ebenfalls unverändert  $X^2(2)= 4,00$ ;  $p= 0,125$ ).

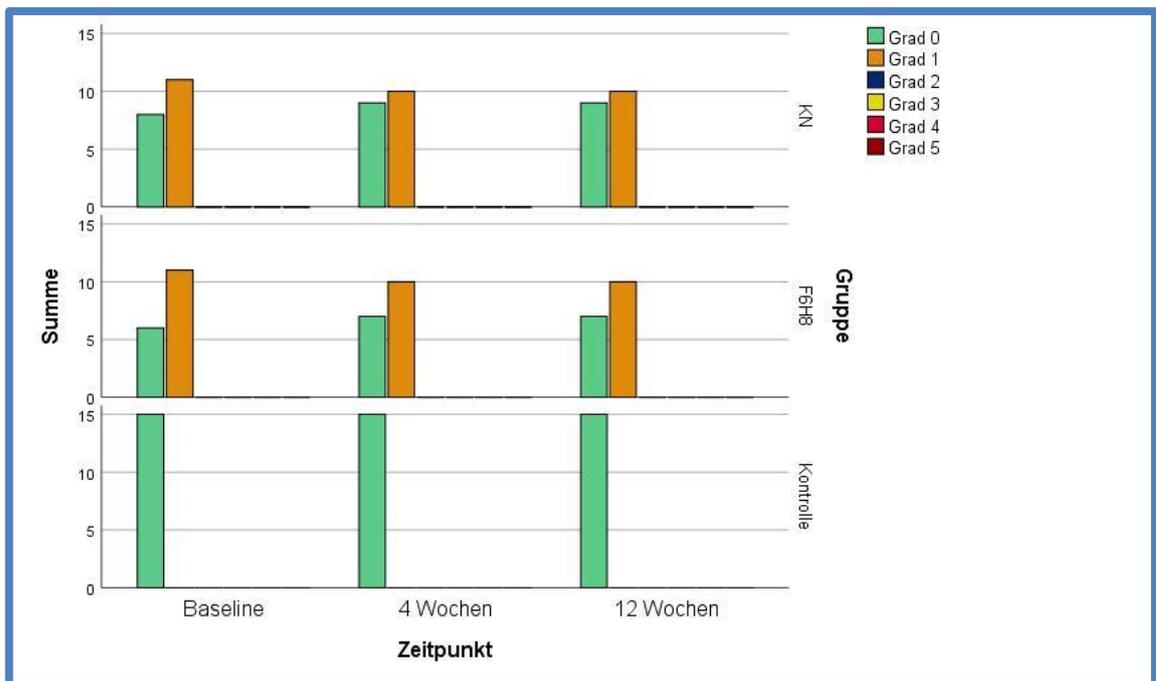


Abb. 23: **Grad der kornealen Anfärbung gemäß Oxford-Skala**

Dargestellt ist die Verteilung der verschiedenen Schweregrade der kornealen Anfärbbarkeit in den Gruppen zu jedem Messzeitpunkt. Die Oxford-Skala staffelt die vorliegende Keratitis superficialis punctata abhängig von der Anzahl der Läsionen in die Schweregrade 0 bis 5. Dabei liegen bei 0 überhaupt keine Läsionen vor, während 5 den schwersten Grad der Anfärbung darstellt [48]. Summe= Anzahl an Personen, KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### **3.2.7 Ocular Surface Disease Index (OSDI)**

Der *OSDI*-Score wies beim Vergleich der drei Studiengruppen bei der Baseline statistisch signifikante Unterschied auf ( $H(2) = 28,461$ ;  $p < 0,01$ ) auf.

Die Kontrollgruppe hatte bei Einschluss einen niedrigeren *OSDI*-Score als die KN-Gruppe ( $U = 0,00$ ;  $z = -4,751$ ;  $p < 0,01$ ) und die F6H8-Gruppe ( $U = 0,00$ ;  $z = -4,697$ ;  $p < 0,01$ ). Die Interventionsgruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant bei der Baseline-Untersuchung ( $U = 158,0$ ;  $z = -0,396$ ;  $p = 0,692$ ).

Die dauerhafte Anwendung von KN führte im Studienzeitraum zu einem signifikanten Absinken des Scores ( $X^2(2) = 16,095$ ;  $p < 0,01$ ). Der Vergleich zur Baseline (Median = 17,50; Q25 = 15,90; Q75 = 20,83) zeigte, dass der OSDI sowohl nach 4-wöchiger (Median = 12,50; Q25 = 6,25; Q75 = 17,50;  $z = -3,414$ ;  $p = 0,002$ ;  $r = 0,553$ ) als auch nach 12-wöchiger (Median = 16,66; Q25 = 8,33; Q75 = 20,00;  $z = -2,974$ ;  $p = 0,006$ ;  $r = 0,482$ ) Applikation von KN absank (Abbildung 24).

F6H8 führte ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Absinken des Scores im Studienzeitraum ( $X^2(2) = 14,588$ ;  $p = 0,01$ ). Diese Reduktion zeigte sich nach 4 Wochen. Der Median betrug zu Beginn 20,44 (Q25 = 14,50; Q75 = 37,50) und sank auf 17,08 (Q25 = 10,41; Q75 = 25,00;  $z = -2,982$ ;  $p = 0,006$ ;  $r = 0,497$ ). Nach 12 Wochen (Median = 20,44; Q25 = 14,40; Q75 = 34,26;  $z = -1,960$ ;  $p = 0,100$ ) war allerdings kein Unterschied zur Baseline zu erkennen. Bei einem Vergleich der Interventionsgruppen wurde deutlich, dass sie sich nach 4 Wochen nicht statistisch signifikant voneinander unterschieden ( $U = 120,50$ ;  $z = -1,537$ ;  $p = 0,372$ ). Dasselbe galt nach Bonferroni-Adjustierung auch nach 12 Wochen ( $U = 97,5$ ;  $z = -2,236$ ;  $p = 0,075$ ).

Der OSDI-Score der Kontrollen blieb im Beobachtungszeitraum unverändert ( $X^2(2) = 0,452$ ;  $p = 0,780$ ). Die Kontrollgruppe hatte auch nach 4 ( $U = 56,50$ ;  $z = -2,585$ ;  $p = 0,03$ ) und nach 12 Wochen ( $U = 40,50$ ;  $z = -3,198$ ;  $p = 0,003$ ) niedrigere Werte als die KN-Gruppe. Die Werte der Kontrollgruppe waren nach 4 ( $U = 31,00$ ;  $z = -3,456$ ;  $p = 0,003$ ) und 12 Wochen ( $U = 11,50$ ;  $z = -4,233$ ;  $p < 0,001$ ) ebenfalls niedriger als die der F6H8-Gruppe.

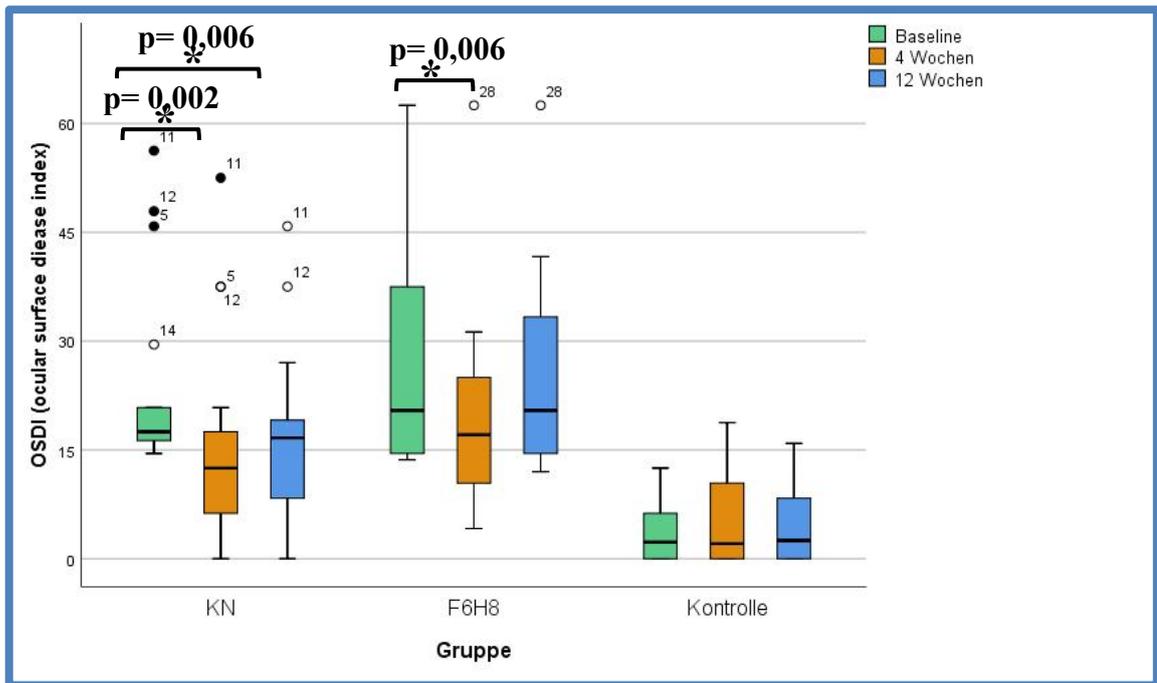


Abb.24: **OSDI-Score bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für zwei Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. KN=kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8 Aberrationen höherer Ordnung

#### 3.2.8.1 RMS-Werte

Es bestand weder ein statistisch signifikanter Unterschied ( $H(3) = 3,00$ ;  $p = 0,392$ ) zwischen den beiden Interventionsgruppen, noch bestand ein Unterschied beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der *RMS*-Werte bei der Baseline-Messung. Weder die Applikation von KN ( $X^2(2) = 0,737$ ;  $p = 0,692$ ) noch von F6H8 ( $X^2(2) = 1,042$ ;  $p = 0,594$ ) führte zu einer Veränderung der *RMS*-Werte innerhalb der 12-wöchigen Beobachtungszeit (Abbildung 25). Die Werte der Kontrollgruppe blieben ebenfalls unverändert ( $X^2(2) = 3,288$ ;  $p = 0,193$ ). Der Gruppenvergleich bestätigt darüber hinaus, dass weder nach 4 ( $H(2) = 2,737$ ;  $p = 0,255$ ) noch nach 12 Wochen ( $H(2) = 2,924$ ;  $p = 0,232$ ) ein Unterschied zwischen den Gruppen auftrat.

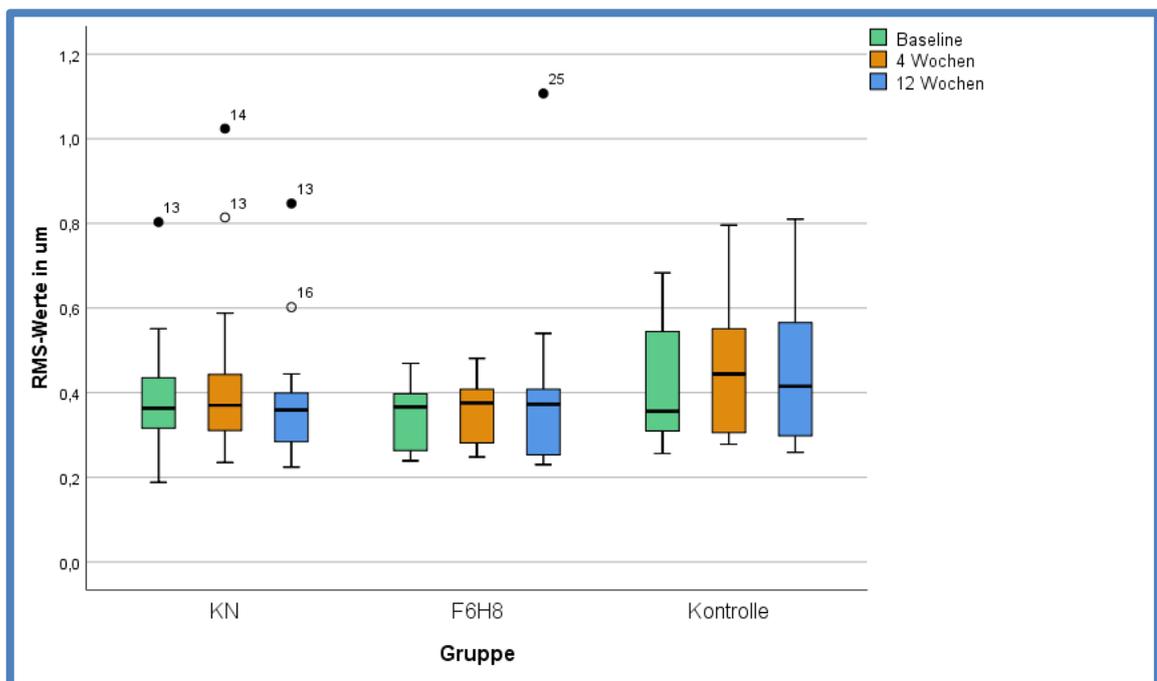


Abb. 25: *RMS*-Werte (in  $\mu\text{m}$ ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen

Die Mediane nach 4 und nach 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle  $p$ -Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem  $p$ -Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. RMS= Root Mean Square;  $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8.2 Horizontale Koma

Bei der Baseline-Untersuchung bestand weder zwischen den beiden Interventionsgruppen, noch beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied der horizontalen Koma ( $H(2)=3,474$ ;  $p=0,176$ ).

Der Friedman-Test zeigt, dass die horizontale Koma bei Applikation der kationischen Nanoemulsion über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert blieb ( $X^2(2)=0,108$ ;  $p=0,947$ ). Dasselbe galt auch für die Gruppe, die F6H8 verwendete ( $X^2(2)=2,333$ ;  $p=0,311$ ). Auch die Kontrollgruppe zeigte keine Veränderung der Koma ( $X^2(2)=1,051$ ;  $p=0,591$ ). Ein Gruppenvergleich zeigt zusätzlich, dass weder nach 4 ( $H(2)=3,80$ ;  $p=0,150$ ) noch nach 12 Wochen ( $H(2)=2,263$ ;  $p=0,323$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der horizontalen Koma bestand.

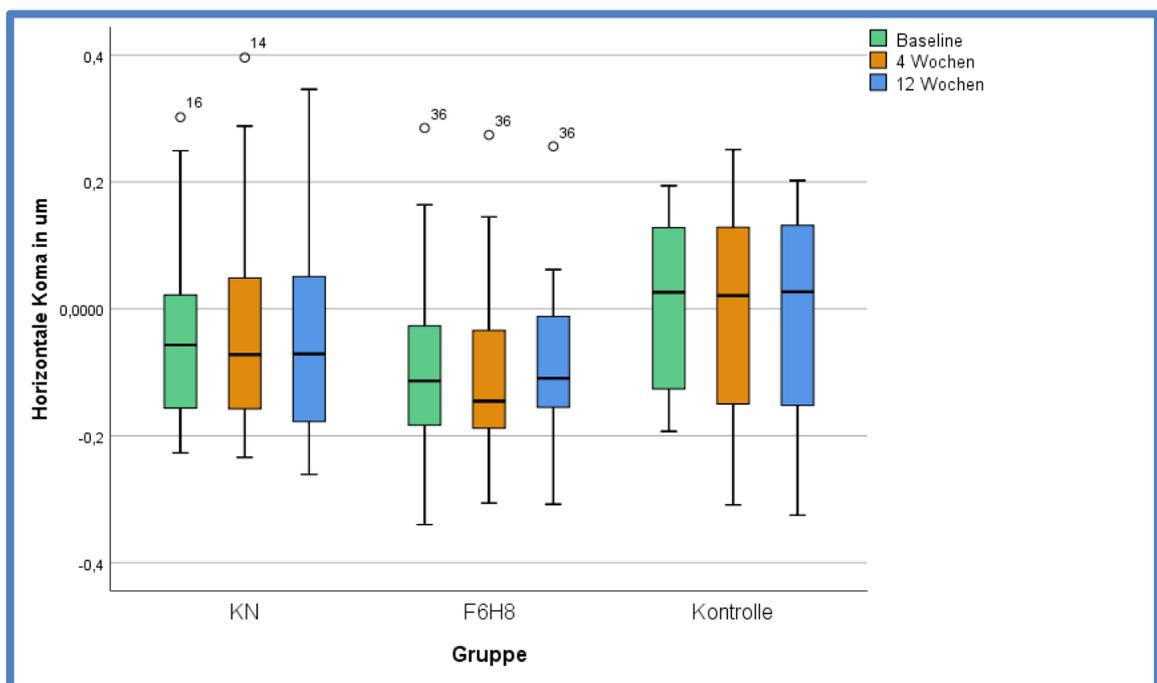


Abb.26: **Horizontale Koma (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8.3 Vertikale Koma

Bei der Baseline-Untersuchung bestand weder zwischen den beiden Interventionsgruppen noch beim Vergleich der Interventionsgruppen mit der Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied der vertikalen Koma ( $H(2)=5,135$ ;  $p=0,077$ ).

Die vertikale Koma der KN-Gruppe blieb über alle Messzeitpunkte unverändert ( $X^2(2)=0,987$ ;  $p=0,611$ ). Ebenso wenig zeigte die F6H8-Gruppe eine Veränderung ( $X^2(2)=1,444$ ;  $p=0,486$ ). Die Kontrollgruppe blieb ebenfalls unverändert ( $X^2(2)=1,200$ ;  $p=0,549$ ). In Abbildung 27 sind die Ergebnisse der einzelnen Messzeitpunkte dargestellt. Ein zusätzlicher Vergleich zwischen den drei Gruppen zeigt, dass weder bei der Untersuchung nach 4 ( $H(2)=5,079$   $p=0,079$ ) noch nach 12 Wochen ( $H(2)=4,201$ ;  $p=0,122$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied bestand.

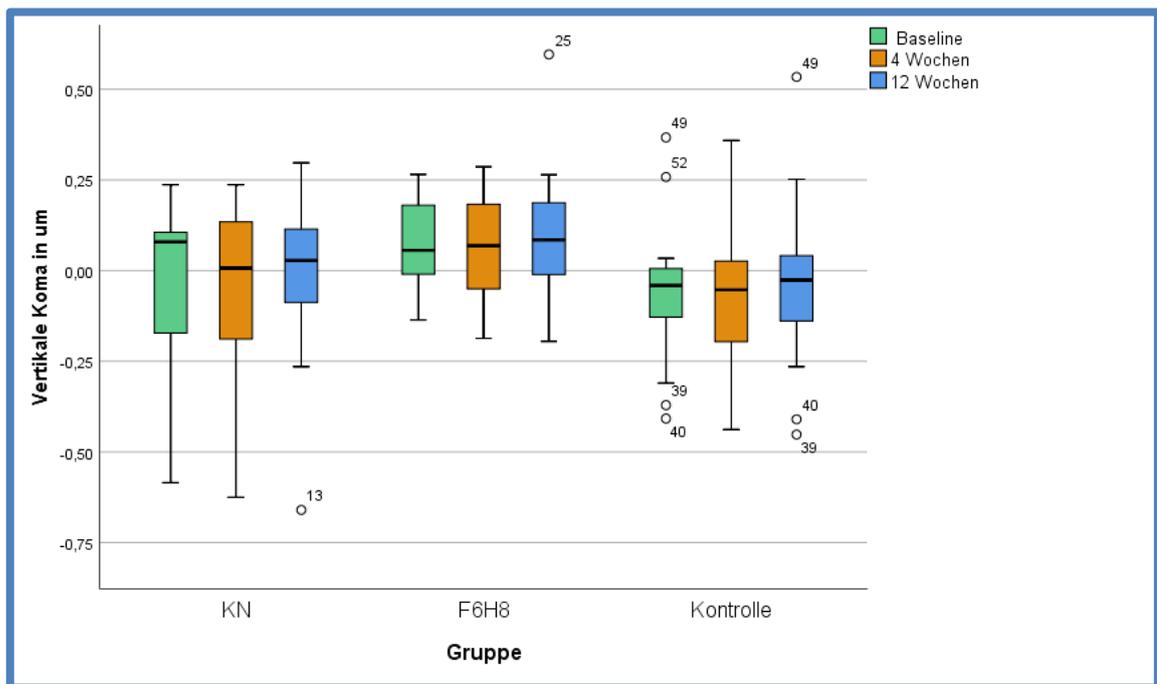


Abb.27: **Vertikale Koma (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8.4 Dreiblattfehler bei 0°

Zum Zeitpunkt der Baseline-Messung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen; ebenso wenig bestand ein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe ( $H(2) = 0,253$ ;  $p = 0,881$ ).

Der Dreiblattfehler bei 0° veränderte sich nicht signifikant während der 12-wöchigen Applikation von KN ( $X^2(2) = 4,526$ ;  $p = 0,104$ ). Ebenso wenig zeigte sich eine Veränderung unter F6H8 ( $X^2(2) = 5,444$ ;  $p = 0,066$ ). Dasselbe galt für die Kontrollgruppe ( $X^2(2) = 0,533$ ;  $p = 0,766$ ). Ein Vergleich der Gruppen zeigte, dass sich der Dreiblattfehler nach 4 ( $H(2) = 0,369$ ;  $p = 0,832$ ) und nach 12 Wochen ( $H(2) = 0,443$ ;  $p = 0,801$ ) nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied.

Abbildung 28 gibt Überblick über die Werte des Dreiblattfehlers bei den verschiedenen Messzeitpunkten.

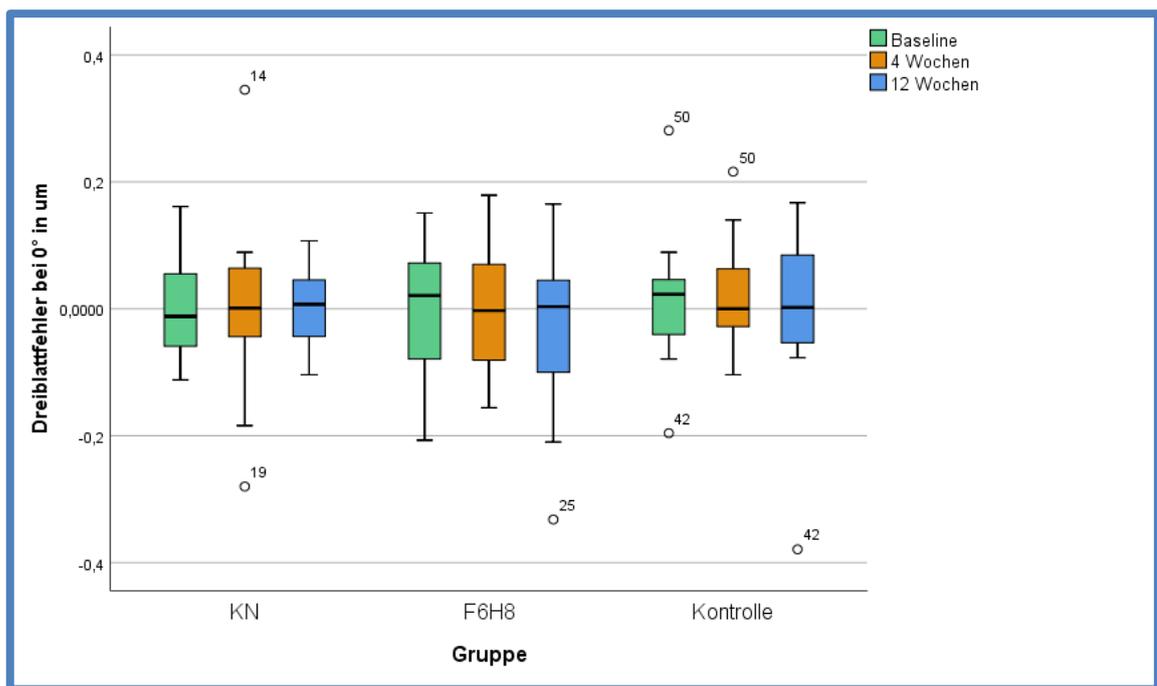


Abb.28: **Dreiblattfehler 0° (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8.5 Dreiblattfehler bei 30°

Der Dreiblattfehler bei 30° der beiden Interventionsgruppen unterschied sich nicht statistisch signifikant voneinander; ebenso wenig trat ein Unterschied beim Vergleich der Kontrollgruppe mit den Interventionsgruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung auf ( $H(2) = 0,940$ ;  $p = 0,625$ ).

Die Applikation von KN führte auch hier zu keiner Veränderung des Dreiblattfehlers ( $X^2(2) = 0,421$ ;  $p = 0,810$ ). Die regelmäßige Anwendung von F6H8 führte auch zu keiner Veränderung ( $X^2(2) = 1,444$ ;  $p = 0,486$ ). Die Kontrollgruppe blieb ebenfalls unverändert ( $X^2(2) = 0,133$ ;  $p = 0,936$ ). Ein Vergleich der Gruppen zeigte, dass sich der Dreiblattfehler nach 4 ( $H(2) = 0,975$ ;  $p = 0,614$ ) und nach 12 Wochen ( $H(2) = 0,206$ ;  $p = 0,902$ ) nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied.

Abbildung 29 gibt Überblick über die Werte des Dreiblattfehlers bei den verschiedenen Messzeitpunkten

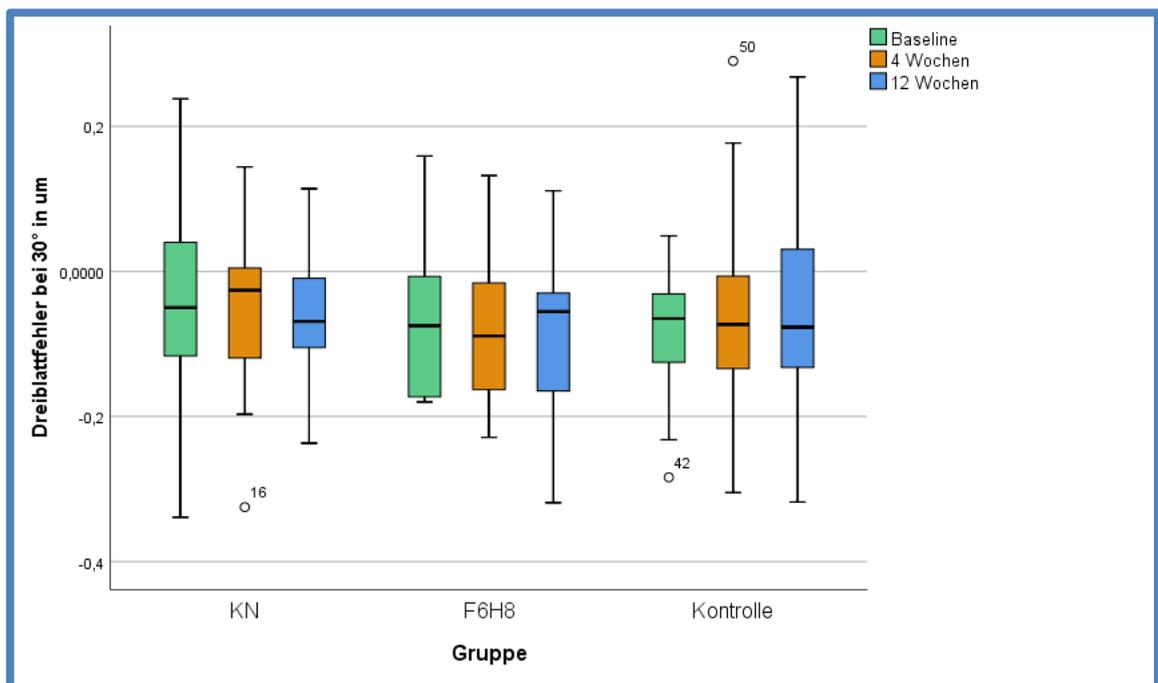


Abb. 29: **Dreiblattfehler 30° (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

### 3.2.8.6 Sphärische Aberration

Die sphärische Aberration wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen oder zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Baseline Messung auf ( $H(2)= 2,239$ ;  $p= 0,326$ ).

Der Friedman-Test zeigt, dass im Studienverlauf keine statistisch signifikante Veränderung der sphärischen Aberration in der KN-Gruppe stattgefunden hat ( $X^2(2)= 1,368$ ;  $p= 0,504$ ). Dasselbe galt für die Gruppe, die F6H8 verwendete ( $X^2(2)= 4,141$ ;  $p= 0,126$ ). Die Kontrollgruppe wies ebenfalls keine Änderung auf ( $X^2(2)= 0,400$ ;  $p= 0,819$ ). Der Gruppenvergleich bestätigt, dass weder nach 4 ( $H(2)= 3,508$ ;  $p= 0,173$ ) noch nach 12 Wochen ( $H(2)= 5,746$ ;  $p= 0,057$ ) ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bestand.

Abbildung 30 gibt Überblick über die Werte der sphärischen Aberration zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

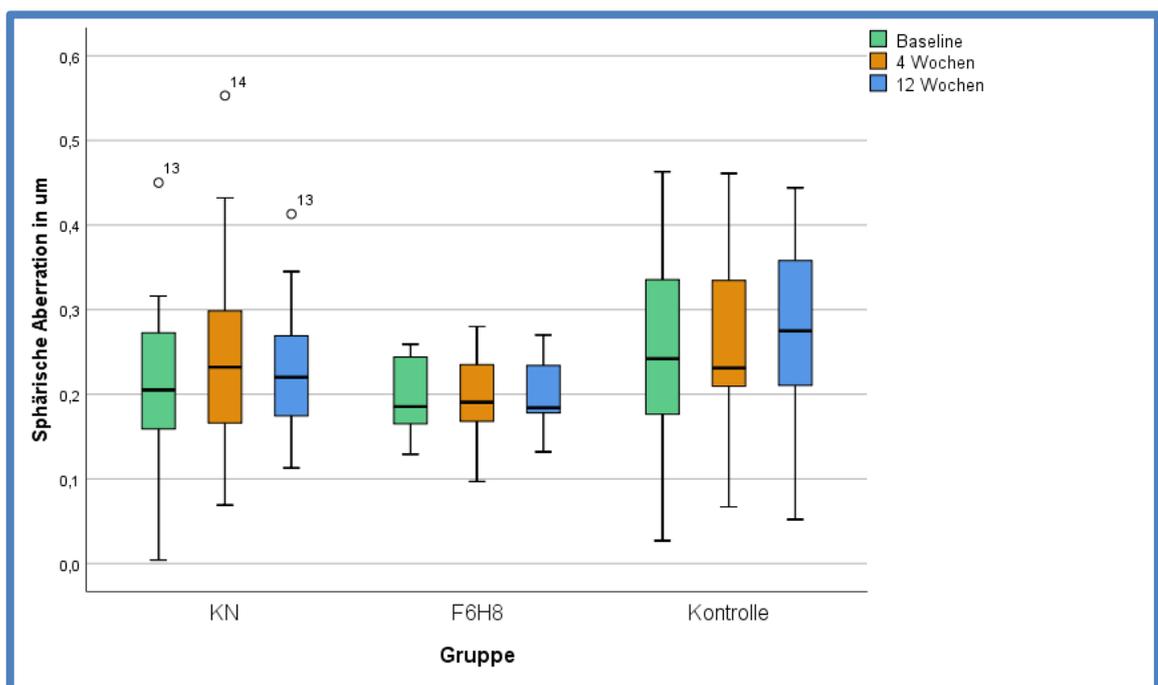


Abb.30: **Sphärische Aberration (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen**

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert. Ein Sternchen mit dazugehörigem p-Wert zeigt eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline an. µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan

## **4 Diskussion**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Lipidschicht auf Aberrationen höherer Ordnung zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Personen mit KCS und erniedrigter Lipidschichtdicke als Studienteilnehmer ausgewählt. Es wurden sowohl die Auswirkungen einer einmaligen als auch einer langfristigen Applikation lipidhaltiger Augentropfen über 4 und 12 Wochen untersucht. Außerdem wurden bei der langfristigen Applikation zusätzliche Tränenfilmparameter erhoben.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Lipidschichtdicken des Tränenfilms und dem Ausprägungsgrad von Aberrationen höherer Ordnung nachgewiesen werden. KN erhöhte im Gegensatz zu F6H8 die Lipidschicht kurzfristig direkt nach Applikation, doch es konnte kein Zusammenhang zum gleichzeitigen Anstieg der *RMS*-Werte gefunden werden. F6H8 hingegen erhöhte die Lipidschicht nach 12-wöchiger Anwendung. Es zeigte sich aber keine Veränderung der Aberrationen in einer der beiden Interventionsgruppen. Beide Tropfen sorgten innerhalb des Studienzeitraums für eine Stabilisierung des Tränenfilms. Die Anwendung von KN erhöhte zudem die Ergebnisse des Schirmer-I Tests und führte sowohl nach 4 als auch 12 Wochen zu einer Symptomreduktion.

### **4.1 Effekt der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Lipidschicht**

KN führte bei einmaliger Applikation zu einer Dickenzunahme der Lipidschicht. Auch Scaffidi und Korb et al. konnten eine Zunahme der Lipidschichtdicke bis zu 15 min nach Applikation von lipidhaltigen Augentropfen nachweisen [113, 114] Georgiev et al. führten im Zuge verschiedener *in vitro* Versuche auch eine *in vivo* Studie am menschlichen Auge durch [115]. Dabei konnte nach Eingabe eines Tropfens KN eine Erhöhung der Lipidschichtdicke bis zu 60 min nach Applikation nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit war ein statistisch signifikanter Anstieg nur direkt nach Applikation zu beobachten. Man muss aber berücksichtigen, dass es sich bei der zitierten Studie um eine Kasuistik einer einzigen, gesunden Testperson handelte, die als Baseline Messung über eine Lipidschichtdicke von 100nm verfügte [115]. Ein Nanometer Lipidschichtdicke entspricht einer *Interferometric Colour Unit (ICU)* [52]. Somit hatte diese Testperson einen weitaus höheren Ausgangswert als die KN Gruppe mit im Median 39,50 *ICU*. Dies könnte eine Erklärung für die zeitliche Diskrepanz sein.

Im Vergleich führte die einmalige Applikation von F6H8 zu keinem der Messzeitpunkte zu einer Veränderung der Lipidschichtdicke. Bei einer Studie von Agarwal et al. konnte nach Eingabe von F6H8 ein Anstieg der Lipidschichtdicke für 30 min nachgewiesen werden [116]. Aber bei dieser Studie handelte es sich um eine Tierversuchsreihe, bei der gesunde Kaninchenaugen verwendet wurden. Kaninchenaugen werden zwar häufig für präklinische Untersuchungen genutzt, unterscheiden sich aber anatomisch und physiologisch von menschlichen Augen [117]. Daher ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur bedingt möglich. Allerdings konnten Schmidl et al. mit Hilfe des LipiView® Interferometers nach Eingabe von F6H8 kurzzeitig einen Anstieg der Lipidschicht verzeichnen [94]. Aber im weiteren zeitlichen Verlauf fiel die Lipidschichtdicke bei Schmidl et al. sogar unter die der Kontrollgruppe, die lediglich NaCL-Tropfen erhielt [94]. Die Autoren begründen diese paradoxen Ergebnisse mit einer technischen Limitation des LipiView® Interferometers [94]. Das Gerät könne die Lipidschicht von dem Rest des Tränenfilms unterscheiden, da Wasser und Lipid einen unterschiedlichen Brechungsindex haben [94]. F6H8 und Wasser verfügten aber über einen ähnlichen Brechungsindex; wenn beide vermischt werden, entstünde eine völlig transparente Flüssigkeit [118], so die Autoren. Laut Schmidl et al. ist deshalb die Unterscheidung beider Schichten nach Applikation von F6H8 erschwert [94].

#### **4.2 Effekt der einmaligen Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Aberrationen**

Zu dem Einfluss, den Tränenersatzmittel jeder Art auf Aberrationen höherer Ordnung haben, gibt es in der Literatur verschiedene Angaben. So beschreiben Montés-Micó et al. eine deutliche Verbesserung der Aberrationen nach einmaliger Applikation von Augentropfen, die Polyethylenglykol (0,25%) und Hyaluronsäure enthielten [88]. Zudem konnten Lu et al. eine Reduktion der Aberrationen nach 2-wöchiger Applikation von hyaluronsäurehaltigen(0,1%) Augentropfen nachweisen [86]. McGinnigle berichtet wiederum von einem signifikanten Anstieg der Aberrationen nach Gabe von Hypromellose (0,3%) sowohl in trockenen als auch gesunden Augen [119]. Andere Studien erklären den Effekt der Augentropfen abhängig von der Viskosität der Tropfen. Je visköser das Tränenersatzmittel, desto mehr Aberrationen entstehen nach Applikation [120].

Lipidhaltige Augentropfen wurden lange Zeit von Patienten kaum toleriert, weil sie nach Applikation kurzzeitig für verschwommene Sicht sorgten [61]. Es liegt also nahe, dass

kurz nach der Gabe von öligen Substanzen eine Verschlechterung der Aberrationen auftreten kann. KN führte kurzfristig direkt nach Applikation zu einer Erhöhung der Lipidschicht und gleichzeitig zu einer Erhöhung der *RMS*-Werte. Eine Spearman-Rangkorrelation konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Lipidanstieg und der Zunahme der Aberrationen herstellen. Laut Literatur kann aber die reine Applikation eines Augentropfens unabhängig von seiner Zusammensetzung kurzzeitig für eine veränderte Dynamik oder auch Disruption des Tränenfilm sorgen und somit zu Aberrationen führen [91, 121]. Tung et al. sehen zudem einen Zusammenhang zwischen dem kurzzeitig gestiegenen Tränenvolumen nach Applikation eines Augentropfens und der Zunahme der Aberrationen [121].

Andererseits hat die Applikation von F6H8 zu keiner Veränderung der Aberrationen geführt; auch nicht direkt nach Applikation. Agarwal et al. haben das Aufprallverhalten von F6H8 mit Hochgeschwindigkeitskameras untersucht [116]. Dabei zeigte sich, dass F6H8 im Gegensatz zu NaCl-Tropfen beim Aufprall direkt mit dem Tränenfilm verschmolz, ohne weitere Verwirbelungen des Tränenfilms zu verursachen [116]. Außerdem breitet sich F6H8 in hoher Geschwindigkeit über der Kornea aus [64, 116], sodass nach Eingabe wahrscheinlich keine lokalen Irregularitäten auftreten. Allerdings haben dieselben Autoren auch einen Anstieg der Evaporationsrate mit einer möglichen Disruption des Tränenfilms direkt nach Gabe erklärt [116]. Dies passt zur Abnahme der Lipidschicht in der vorliegenden Studie direkt nach Applikation von F6H8. Diese Abnahme war jedoch nicht statistisch signifikant.

#### **4.3 Effekt der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Lipidschicht und andere Tränenfilmparameter**

Die Steigerung der Lipidschichtdicke durch die regelmäßige Applikation von F6H8, ist ein Phänomen, das sich auch in der Literatur finden lässt:

In der schon genannten Tierversuchsreihe applizierten Agarwal et al. über 7 Tage regelmäßig F6H8. Die Messung der Lipidschichtdicke erfolgte mindestens 6 Stunden nach der letzten Tropfeneingabe, also mit einem zeitlich vergleichbaren Abstand wie in der vorliegenden Arbeit. Ab dem 5. Tag konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der Lipidschichtdicke nachgewiesen werden, der auch über die restliche Beobachtungszeit anhielt [116]. Schmidl et al. verglichen in einer erst kürzlich publizierten Studie die Wirkung von F6H8 und einer NaCL-Kontrolle bei Patienten mit KCS [94]. Auch sie

konnten einen deutlich höheren relativen Anstieg der Lipidschichtdicke unter F6H8 nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline nachweisen [94]. Nach 12 Wochen verlängerte sich in der vorliegenden Arbeit auch die Tränenfilmaufrisszeit. Auch Steven et al. demonstrierten in ihren Arbeiten über F6H8 einen signifikanten Anstieg der Tränenfilmaufrisszeit [64, 65]. Außerdem berichteten Steven et al., dass sich die Qualität des Meibums von pathologisch verdickt zu zunehmend flüssig umwandelte [64, 65]. Obstruktion der Ausführungsgänge der Meibomdrüsen, Hyperkeratinisation und erhöhte Viskosität des Meibums spielen, wie bereits eingangs erläutert, eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese einer Meibomdrüsendysfunktion [122]. Semifluorierte Alkane wie F6H8 sind in der Lage, andere Lipide zu lösen [123, 124]. Beispielsweise kann Silikonöl, das auch als Tamponade bei retinalen Eingriffen verwendet wird, erfolgreich mit F6H8 von intraokulären Silikonlinsen entfernt werden [125, 126]. Steven et al. vermuten, dass F6H8 in die Drüsenausführungsgänge der Meibomdrüsen gelangt und so pathologisch verändertes Meibum lösen kann [64]. Über diesen Mechanismus lässt sich die Dickenzunahme der Lipidschicht erklären. Man misst nach 12 Wochen vermutlich nicht die akkumulierte Menge an F6H8, sondern die Menge an neu dazugewonnenem Meibum.

KN auf der anderen Seite führte weder nach 4 noch nach 12 Wochen zu einem Anstieg der Lipidschichtdicke. Georgiev et al. haben *in vitro* die Interaktion von menschlichem Meibum mit KN untersucht [115]. Wenn KN auf eine feststehende Menge an Meibum zusätzlich dazugegeben wurde, konnte eine signifikante Dickenzunahme verzeichnet werden [115]. Bei Reduktion der Meibummenge konnte der Lipidmangel zum Teil ausgeglichen werden [115]. Bei zunehmender proportionaler Reduktion des Meibums blieb der Effekt allerdings aus [115]. Es scheint, als sei die lipidsteigernde Eigenschaft von KN abhängig von der Menge des vorhandenen Lipids. *In vitro* Daten lassen sich nur bedingt auf den Menschen übertragen, aber die KN-Gruppe in der vorliegenden Arbeit verfügte lediglich über eine Lipidschichtdicke von im Median ca. 52,0 *ICU* und litt damit an einem deutlichen Mangel an Meibum. Dies könnte eine Erklärung für den ausbleibenden Anstieg des Lipids nach regelmäßiger Applikation sein.

Interessanterweise war KN allerdings in der Lage, die Tränenfilmaufrisszeit zu verlängern, ohne begleitenden Anstieg der Lipidschichtdicke. Das ist überraschend, da die Tränenfilmaufrisszeit als indirekte Messmethode für die Tränenfilmstabilität gilt, also stark abhängig ist von der Integrität der Lipidschicht [48]. Einige Studien berichten von einer positiven Korrelation zwischen der Lipidschichtdicke und der Tränenfilmaufrisszeit

[127, 128]. Aber Finis et al. [52] und Markoulli et al. [129] konnten keine Korrelation zwischen der Lipidschichtdicke und der Tränenfilmaufrisszeit nachweisen, die beide mit denselben Geräten gemessen wurden wie in der vorliegenden Studie. Auch Zhao et al. konnten keine Korrelation zwischen Lipiview<sup>®</sup>- Messungen und der Tränenfilmaufrisszeit darstellen [130]. Die meisten Studien, die eine Korrelation der beiden Parameter darstellen, verwendeten allerdings eine invasive Messmethode mittels Eingabe von Fluoreszein, während die Tränenfilmaufrisszeit in der hier vorliegenden Arbeit nicht-invasiv ermittelt wurde (*Non-Invasive-Tear-Break-up-Time/ NIBUT*). Die Ergebnisse verschiedener Studien mit diversen Methoden der Messung der Tränenfilmaufrisszeit zu vergleichen ist schwierig [131]. Die Eingabe von Fluoreszein ist eine wenig standardisierte Methode, die Tränenfilmaufrisszeit zu bestimmen [132]. Das Ergebnis kann von vielen Faktoren abhängen, wie beispielsweise der Tropfenanzahl des verwendeten Fluoreszeins [132]. Daher wurde in der vorliegenden Studie darauf Wert gelegt, dass die nicht-invasive Methode angewendet wurde. Studien konnten eine gute Wiederholbarkeit, Reproduzierbarkeit und Reliabilität der *NIBUT*-Messung mit dem Oculus Keratographen darstellen [133, 134]. Zu beachten ist allerdings, dass die *NIBUT* dazu neigt, höhere Werte als die invasive Methode zu generieren [135]. Außerdem wird diskutiert, ob invasive und nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit sogar verschiedene Phänomene abbilden [136]. So scheint insbesondere die *NIBUT* neben einer Instabilität der Lipidschicht auch einen Mangel an Muzin und wässriger Komponente zu detektieren [136]. Neben der Lipidschicht tragen auch die wässrige Komponente und die Muzinschicht maßgeblich zur Stabilität des Tränenfilms bei [131, 137].

Mit Blick auf die biochemischen Eigenschaften von KN kann man die Verlängerung der *NIBUT* daher auch wie folgt erklären. Die kationische Nanoemulsion besteht aus Cetalkoniumchlorid, flüssigem Paraffin, Glycerol, Tyloxapol, Poloxamer 188, Trishydrochlorid und Tromethamin. Cetalkoniumchlorid ist eine stark lipophile Substanz, weil ihr langer C-16-Anteil die Wasserlöslichkeit verringert und somit für eine positive Ladung der Tropfen sorgt [115]. Diese positive Ladung sorgt für elektrostatische Anziehung zwischen KN und der negativ geladenen Augenoberfläche und soll so die Verweildauer der Emulsion verlängern [66, 115]. Die negative Ladung der Augenoberfläche geht maßgeblich von den Zellen des Hornhautepithels und dem darauf liegenden Muzin aus [66, 138]. Die potentielle Anziehungskraft zwischen Augenoberfläche und kationischen Stoffen wird also genutzt, um den Transport zu der

Wirkstätte zu erleichtern und die Verweildauer lipophiler Medikamente zu verlängern [66]. Vermutlich führt diese Anziehungskraft dazu, dass KN tiefer in den Tränenfilm eindringt, denn KN kann zwar nicht die Kornea durchdringen, wird aber von der negativen Ladung des Muzins gebunden [66]. Laut Lallemand et al. ist KN durch seine Zusammensetzung aus Öl, Wasser, Glycerol und Surfactant in der Lage, alle Schichten des Tränenfilms zu unterstützen [66]. Dafür spricht auch die Zunahme der Schirmer-Test-Ergebnisse im Gegensatz zu F6H8. Weder Schmidl et al. noch Steven et al. konnten eine Verbesserung der Schirmer-1 Testergebnisse unter F6H8 nachweisen [64, 94], während andere Studien eine solche Zunahme beschreiben [139, 140]. Möglicherweise stabilisiert KN alle Schichten des Tränenfilms und sorgt so für eine Stabilisierung den Tränenfilm und Verlängerung der *NIBUT* ohne explizite Zunahme der Lipidschicht.

Beide Augentropfen konnten eine Reduktion des *OSDI*-Scores nach 4 Wochen erreichen, aber nur KN war in der Lage, diesen Effekt über 12 Wochen aufrechtzuhalten. Bisherige Studien berichten von einer statistisch signifikanten Verbesserung subjektiver Symptome nach Anwendung von F6H8 und KN [64, 65, 94, 139, 140]. Unter F6H8 verbesserte sich nach 12 Wochen die Lipidschichtdicke, allerdings berichten Nichols et al. von einer mangelnden Korrelation von subjektiver Zufriedenheit und objektiven Befunden [141]. Zusätzlich verglichen Finis et al. den *OSDI* mit anderen Fragebögen und kamen zu dem Schluss, dass der *OSDI* eher geeignet ist, Mangel und Veränderungen der wässrigen Phase zu detektieren [43]. Möglicherweise ist der *OSDI* eher in der Lage die Verbesserung der Tränensekretion gemessen nach Schirmer bei Anwendung von KN zu detektieren, als den Anstieg der Lipidschicht durch F6H8. Zusätzlich muss man beachten, dass in der vorliegenden Arbeit die p-Werte der paarweisen Vergleiche gemäß der Bonferroni-Korrektur adjustiert worden sind. Ohne Adjustierung wäre die Reduktion des *OSDI*-Scores nach 12-wöchiger Applikation von F6H8 statistisch signifikant gewesen. Dies könnte zwar ein Ergebnis einer Alpha-Fehler-Akkumulation sein, aber die Bonferroni-Adjustierung ist ein vergleichsweise konservatives Verfahren [142]. Für eine Verbesserung des *OSDI* nach 12 Wochen spricht auch, dass sich die KN-Gruppe, die einen statistisch signifikanten Abfall des *OSDI* verzeichnete, nicht statistisch signifikant von der F6H8-Gruppe unterschied.

#### **4.4 Effekt der dauerhaften Applikation von lipidhaltigen Augentropfen auf die Aberrationen**

Trotz des signifikanten Anstiegs des Lipids durch F6H8 nach 12 Wochen zeigte sich keine Veränderung der Aberrationen.

Mihaltz et al. verglichen den Einfluss von lipidhaltigen und 0,2 % hyaluronsäurehaltigen Augentropfen auf Aberrationen über einen Zeitraum von drei Monaten [143]. Bei der initialen Analyse zeigte sich keine Veränderung der Aberrationen unter lipidhaltigen Tropfen. Aber eine Subanalyse der Patienten mit einem Verlust der Meibomdrüsen von mehr als 50% bezogen auf das Oberlid zeigte eine Reduktion der Aberration nach 3 Monaten [143]. Dies steht entgegen den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Eine mögliche Erklärung ist, dass wir ein anderes Score-System für den Schweregrad der MDD benutzt haben, das Ober- und Unterlid in Drittel und nicht in 25%-Schritten einteilt. Ein direkter Vergleich ist deshalb nur bedingt möglich. Versucht man trotzdem beide Scores zu vergleichen, haben lediglich Studienteilnehmer mit dem Schweregrad 3 nach Arita et al. einen Meibomdrüsenausfall von > 50% der Gesamtfläche des Augenlides wie er bei Mihaltz et al. beschrieben wird. In der vorliegenden Studie hatte lediglich ein kleiner Anteil der Studienteilnehmer einen so hohen MDD-Score. Außerdem litten die Patienten in der Studie von Mihaltz et al. bei der Baseline-Untersuchung mit einem Durchschnitt von  $3,1 \pm 2,1$  an einem höheren Grad der *Keratitis superficialis punctata* als in der vorliegenden Arbeit [143].

Eine weitere Studie, in deren Rahmen der Einfluss von liposomalem Spray auf die Aberrationen höherer Ordnung untersucht wurde, zeigte ebenfalls keine Änderung der Aberrationen [119]. Gleichwohl ist liposomales Spray in der Lage, die Lipidschichtdicke und die Tränenfilmaufrissszeit zu erhöhen [144].

Berücksichtigt man die Veränderung der anderen Tränenfilmparameter, ist es trotzdem überraschend, dass wir keine Veränderung der Aberrationen messen konnten. Montés-Micó et al. postulierten, dass nicht unbedingt der Tränenmangel an sich bei KCS-Patienten zu höheren Aberrationen führe. Eine gleichmäßige Reduktion des Tränenfilms scheint kaum Einfluss auf die Abbildungsqualität zu haben. Kommt es aber zu lokalen Ungleichmäßigkeiten im präkornealen Tränenfilm, kann das die optische Abbildungsqualität im Sinne von Aberrationen höherer Ordnung negativ beeinflussen [85, 145]. Als Ursache für diese lokalen Schwankungen wird meist die Instabilität des

Tränenfilms und sein vorzeitiger Aufriss angesehen [85, 120, 145]. Die Verlängerung der Tränenfilmaufrisszeit in der vorliegenden Arbeit legt nahe, dass in beiden Gruppen eine Stabilisierung des Tränenfilms stattgefunden hat, und somit auch das Potenzial zur Besserung der Aberrationen vorhanden war. Nichtsdestotrotz ist der Vergleich von Studien in diesem Zusammenhang schwierig, da sowohl die Art der verwendeten Augentropfen, die Schwere der KCS, der zeitliche Abstand zur letzten Applikation, die Anzahl der Applikationen als auch die verwendeten Messgeräte uneinheitlich sind.

Des Weiteren sind die Integrität und Stabilität des Tränenfilms von sehr vielen, auch exogenen Faktoren abhängig. So unterliegt der Tränenfilm mitunter Einflüssen des Wetters [146], der Hormone [122] oder langen Aufenthalts in klimatisierter Umgebung [147] und sogar der Schwerkraft [148]. Aus diesem Grund weist die Literatur darauf hin, dass der Tränenfilm schon während der Messung der Aberrationen Schwankungen unterliegen kann. So zeigten Denoyer et al. durch repetitive Messungen bei Patienten mit KCS, dass Aberrationen nach dem letzten Blinzeln sekundlich signifikant ansteigen [82]. Montés-Micó et al. gehen zudem davon aus, dass sich der reine Betrag der Aberrationen bei gesunden und trockenen Augen unter Umständen nicht stark voneinander unterscheidet [149]. Der Unterschied liegt viel mehr in der schnelleren Dynamik. Aberrationen treten nach Blinzeln durch verfrühten Aufriss schon nach durchschnittlich 2,9 Sekunden auf, während erste Verzerrungen bei Gesunden erst nach ca. 6,1 Sekunden erschienen [149]. Aus diesem Grund erklären Ridder et al., dass der Zeitpunkt der Messung nach dem Blinzeln das Ergebnis maßgeblich beeinflussen kann. Ridder et al. verglichen ihre Daten mit denen von Montés-Micó, da sie im Gegensatz zu dieser Arbeitsgruppe eine Verschlechterung der Aberrationen und keine Verbesserung direkt nach Applikation feststellten [89, 91]. Ridder et al. erklären diesen Gegensatz mit einem Unterschied in der Methode. Sie haben die Aberrationen ca. 2 Sekunden nach dem Blinzeln gemessen, während Montés-Micó et al. einen Zeitraum von 5-10 Sekunden angaben, also einen Zeitpunkt, an dem bei der dort gemessenen durchschnittlichen TBUT von  $3,5 \pm 1,2$  Sekunden der Tränenfilm schon aufgerissen war [89, 91]. Andere Arbeitsgruppen schlagen eine Messung zwischen 3-5 Sekunden nach Blinzeln vor [104]. Demzufolge ist eine gewisse Schwankungsbreite der Ergebnisse verschiedener Studien nicht auszuschließen und einzelne Studienergebnisse nur bedingt vergleichbar. Zudem lassen sich unterschiedliche Apparate zur Messung von Aberrationen auch nur bedingt vergleichen. Bei einer Studie, die verschiedene Aberrometer miteinander verglich, wich

der Visual Function Analyzer (Tracey Technologies, Houston Texas, USA), der bei Mihaltz et al. verwendet wurde, signifikant bei der Messung der RMS-Werte von denen der meisten anderen ab [150]. Andererseits produzierte auch die Pentacam® im Vergleich mit einem Aberrometer zwar ähnliche, aber auch signifikant andere RMS-Werte [102]. Allerdings bezog sich dieser Vergleich nur auf Aberrationen, die mittels Höhendaten und nicht mittels *Ray-Tracing* ermittelt wurden [102]. In diesem Zusammenhang muss man die Verwendung der Pentacam® als Limitation unserer Studie nennen. Die Pentacam® ist eine rotierende Scheimpflugkamera [102, 151] und kein, wie in vergleichbaren Studien verwendetes, exklusives Aberrometer. Allerdings ist die Pentacam® in der Lage wie ein Aberrometer die Aberrationen höherer Ordnung mittels *Ray-Tracing* zu ermitteln [75, 151] und liefert laut Literatur hochpräzise Wellenfrontdaten [151].

Als weitere Limitation unserer Studie ist zu nennen, dass sie sich über einen Zeitraum von 3 Monaten zog, ohne die Adhärenz bezüglich der Therapie mit Sicherheit kontrollieren zu können. Es könnte daher sein, dass Individuen der Studiengruppen ihre Augentropfen nicht ordnungsgemäß nach Studienprotokoll angewandt haben. Dies ist eine Limitation vieler interventioneller Studien.

Zum Zweiten bestand die Kontrollgruppe aus gesunden Personen ohne KCS. Im Durchschnitt hatten diese Personen eine Lipidschichtdicke  $> 75$  ICU, was die Vergleichbarkeit mit anderen Gruppen erschwert. Gesunde Kontrollen wurden ausgewählt, um sicherzustellen, dass der Tränenfilm der Kontrollen nicht durch eine etwaige zusätzliche Behandlung, wie die Applikation von freiverkäuflichen Tränenersatzmitteln, beeinflusst wurde. Patienten mit KCS hätten als Kontrolle 3 Monate auf eine Behandlung verzichten müssen, um keinen systematischen Bias zu erzeugen. Einerseits wäre ein solches Vorgehen aufgrund des hohen Leidensdruck ethisch nicht vertretbar und andererseits eine Non-Adhärenz zu diesen Vorgaben wahrscheinlich gewesen. Eine andere Möglichkeit wäre die Weiterführung der lokalen Therapie, die bereits vor Einschluss der Patienten in die Studie bestanden hat. Allerdings wäre so die Wahrscheinlichkeit für multiple Confounder sehr hoch ausgefallen. Viele Patienten benutzen mehrere Tränenersatzmittel und Salben gleichzeitig. Studien haben gezeigt, dass alleine die Applikation von hyaluronsäurehaltigen Augentropfen durch Mobilisierung menschlichen Meibums aus dem Tränenmeniskus zu einem Anstieg der Lipidschichtdicke führen kann [152].

#### **4.5 Schlussfolgerungen**

Die Lipidschichtdicke konnte mit Hilfe von KN nach einer einmaligen Applikation kurzfristig gesteigert werden, während F6H8 erst nach langfristiger Anwendung über 12 Wochen zu einer Dickenzunahme führte. Da keine Veränderung der untersuchten Aberrationen in diesem Zusammenhang festgestellt werden konnte, scheint die Lipidschicht des präkornealen Tränenfilm keinen Einfluss auf die Aberrationen höherer Ordnung zu haben. Angesichts der Wichtigkeit der Lipidschicht für den Tränenfilm und der wenigen Literatur zu ihrem Einfluss auf die Aberrationen, sollten noch weitere Studien mit einer größeren Fallzahl zu dem Thema folgen.

Betrachtet man die unterschiedlichen Ergebnisse der einmaligen gegenüber der langfristigen Applikation, kann man folgende Schlüsse ziehen. Die einmalige Applikation von KN hat eine unmittelbare, wenn auch nur kurzfristige Erhöhung der Lipidschicht zur Folge und führte kurzzeitig zu einer Zunahme der *RMS*-Werte, bedingt durch eine kurzfristige Fluktuation des Tränenfilms direkt nach bzw. bei Aufprall eines Tropfens auf die Augenoberfläche. Die langfristige Anwendung der Augentropfen scheint aber, was die Sehqualität angeht, keinen Nachteil für die Patienten mit sich zu bringen.

Im Zusammenhang mit den verwendeten Augentropfen ist dies eine wichtige Erkenntnis: Lipidhaltige Augentropfen wurden lange nicht toleriert, weil sie zu verschwommener Sicht führten. Eine dauerhaft verschwommene Sicht würde wahrscheinlich zu einem Therapieabbruch führen. Patienten sollten aber aufgrund der Chronizität der KCS ihre Therapie möglichst langfristig und regelmäßig anwenden, um auf Dauer eine Beschwerdereduktion zu erzielen.

Stattdessen zeigte sich, dass beide lipidhaltigen Augentropfen in der Lage sind, bei regelmäßiger Anwendung den Tränenfilm zu stabilisieren und zu einer Symptomreduktion der Patienten zu führen. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da die Anwendung von Tränenersatzmitteln ein Hauptpfeiler der Therapie der KCS ist, aber meistens nur eine kurzfristige Wirkung erzielt wird [153]. Häufiger Kritikpunkt ist, dass viele Augentropfen nicht in der Lage sind, in den Pathomechanismus der KCS einzugreifen, sondern nur supplementär wirken [54]. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass F6H8 über seine lipidlösenden Eigenschaften in der Lage ist, pathologisch verdicktes Meibum zu lösen und so dem Tränenfilm wieder zur Verfügung zu stellen.

Um diesen Effekt zu erzielen, ist eine einmalige Applikation allerdings nicht ausreichend, F6H8 muss über einen längeren Zeitraum angewendet werden bis sich eine Verbesserung der Tränenparameter zeigt.

Auch wenn die kationische Nanoemulsion lediglich zu einer kurzzeitigen Steigerung der Lipidschicht führt, hat auch hier auf lange Sicht eine Stabilisierung des Tränenfilms zu einer Symptomreduktion geführt. Vor dem Hintergrund der verschiedenen biochemischen Eigenschaften der Augentropfen könnte man vermuten, dass beide Substanzen durch einen unterschiedlichen Mechanismus zu einer Stabilisierung des Tränenfilms führen. Während die Wirkung von F6H8 auf die Lipidschicht und Meibumdrüsen begrenzt ist, entfaltet die kationische Nanoemulsion ihre Wirkung wahrscheinlich auch in anderen Schichten des Tränenfilms und fördert so auch die Stabilität der wässrig-muzinösen Phase des Tränenfilms.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sachsenweger, M., *Duale Reihe Augenheilkunde*. Thieme Verlag; Stuttgart, 2003. **2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage**: p. 39.
2. <https://smart.servier.com/>. Zugriffsdatum: 20.04.2020.
3. Doane, M.G., *Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film*. Adv Exp Med Biol, 1994. **350**: p. 489-93.
4. Cwiklik, L., *Tear film lipid layer: A molecular level view*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1858**(10): p. 2421-2430.
5. Johnson, M.E. and P.J. Murphy, *Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome*. Prog Retin Eye Res, 2004. **23**(4): p. 449-74.
6. Willcox, M.D.P., et al., *TFOS DEWS II Tear Film Report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 366-403.
7. Hodges, R.R. and D.A. Dartt, *Tear film mucins: front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins*. Exp Eye Res, 2013. **117**: p. 62-78.
8. Zhou, L. and R.W. Beuerman, *Tear analysis in ocular surface diseases*. Prog Retin Eye Res, 2012. **31**(6): p. 527-50.
9. Bron, A.J., et al., *TFOS DEWS II pathophysiology report*. Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 438-510.
10. Knop, N. and E. Knop, *[Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]*. Ophthalmologe, 2009. **106**(10): p. 872-83.
11. Savini, G., et al., *The challenge of dry eye diagnosis*. Clin Ophthalmol, 2008. **2**(1): p. 31-55.
12. Arriola-Villalobos, P., et al., *Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(8): p. 1120-5.
13. Holly, F.J., *Physical chemistry of the normal and disordered tear film*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1985. **104 ( Pt 4)**: p. 374-80.
14. Kulovesi, P., et al., *The impact of lipid composition on the stability of the tear fluid lipid layer*. Soft Matter, 2012. **8**(21): p. 5826-5834.
15. McCulley, J.P. and W. Shine, *A compositional based model for the tear film lipid layer*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1997. **95**: p. 79-88; discussion 88-93.

16. Craig, J.P. and A. Tomlinson, *Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation*. *Optom Vis Sci*, 1997. **74**(1): p. 8-13.
17. Millar, T.J. and B.S. Schuett, *The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film - A review*. *Exp Eye Res*, 2015. **137**: p. 125-38.
18. Georgiev, G.A., et al., *Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids*. *Soft Matter*, 2014. **10**(30): p. 5579-88.
19. Sweeney, D.F., T.J. Millar, and S.R. Raju, *Tear film stability: A review*. *Experimental Eye Research*, 2013. **117**: p. 28-38.
20. Siffel, C., et al., *Burden of dry eye disease in Germany: a retrospective observational study using German claims data*. *Acta Ophthalmol*, 2019.
21. Uchino, M., et al., *Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **156**(4): p. 759-66.
22. Portello, J.K., et al., *Computer-related visual symptoms in office workers*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012. **32**(5): p. 375-82.
23. Posa, A., et al., *[Updated incidence of dry eye syndrome in Germany]*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014. **231**(1): p. 42-6.
24. Craig, J.P., et al., *TFOS DEWS II Definition and Classification Report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 276-283.
25. [https://www.tfosdewsreport.org/report-definition\\_und\\_klassifikation/48\\_36/de/](https://www.tfosdewsreport.org/report-definition_und_klassifikation/48_36/de/).  
Zugriffsdatum 27.09.2020.
26. Stapleton, F., et al., *TFOS DEWS II Epidemiology Report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 334-365.
27. Asiedu, K., et al., *Symptomatic Dry Eye and Its Associated Factors: A Study of University Undergraduate Students in Ghana*. *Eye Contact Lens*, 2017. **43**(4): p. 262-266.
28. Zhang, Y., H. Chen, and X. Wu, *Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2012. **19**(4): p. 226-30.
29. Uchino, M., et al., *Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study*. *Am J Ophthalmol*, 2014. **157**(2): p. 294-300.

30. Argilés, M., et al., *Blink Rate and Incomplete Blinks in Six Different Controlled Hard-Copy and Electronic Reading Conditions*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015. **56**(11): p. 6679-6685.
31. Wolkoff, P., et al., *Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency*. Occupational and Environmental Medicine, 2005. **62**(1): p. 4-12.
32. Dumbleton, K., et al., *The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the subcommittee on epidemiology*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(11): p. Tfos20-36.
33. Lemp, M.A., et al., *Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study*. Cornea, 2012. **31**(5): p. 472-8.
34. Arita, R., et al., *Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population*. Ophthalmology, 2008. **115**(5): p. 911-5.
35. Knop, E., N. Knop, and F. Schirra, *[Meibomian glands. Part II: physiology, characteristics, distribution and function of meibomian oil]*. Ophthalmologie, 2009. **106**(10): p. 884-92.
36. Olami, Y., et al., *Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids*. Ophthalmic Res, 2001. **33**(3): p. 170-5.
37. Korb, D.R., et al., *Tear Film Lipid Layer Thickness as a Function of Blinking*. Cornea, 1994. **13**(4): p. 354-359.
38. Knop, E. and N. Knop, *[Meibomian glands : part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD)]*. Ophthalmologie, 2009. **106**(11): p. 980-7.
39. Jester, J.V., N. Nicolaidis, and R.E. Smith, *Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **20**(4): p. 537-47.
40. Arita, R., et al., *Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands*. Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 379-84.
41. Baudouin, C., *[A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]*. J Fr Ophtalmol, 2007. **30**(3): p. 239-46.
42. Clayton, J.A., *Dry Eye*. N Engl J Med, 2018. **378**(23): p. 2212-2223.

43. Finis, D., et al., [*Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine*]. *Ophthalmologie*, 2014. **111**(11): p. 1050-6.
44. Wolffsohn, J.S., et al., *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 539-574.
45. Miller, K.L., et al., *Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index*. *Arch Ophthalmol*, 2010. **128**(1): p. 94-101.
46. Messmer, E.M., *The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease*. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. **112**(5): p. 71-81; quiz 82.
47. Knop, E., N. Knop, and H. Brewitt, [*Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New concepts for understanding dry eye disease*]. *Ophthalmologie*, 2003. **100**(11): p. 917-28.
48. Schrader, S., et al., [*Clinical diagnostics for the tear film and the ocular surface*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014. **231**(9): p. 937, 939-47; quiz 948-50.
49. Morgan, P.B. and C. Maldonado-Codina, *Corneal staining: do we really understand what we are seeing?* *Cont Lens Anterior Eye*, 2009. **32**(2): p. 48-54.
50. Bron, A.J., V.E. Evans, and J.A. Smith, *Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests*. *Cornea*, 2003. **22**(7): p. 640-650.
51. Bron, A.J., et al., *Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations*. *Prog Retin Eye Res*, 2015. **44**: p. 36-61.
52. Finis, D., et al., *Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction*. *Cornea*, 2013. **32**(12): p. 1549-53.
53. Finis, D., et al., [*Factors influencing the measurement of tear film lipid layer thickness with interferometry*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014. **231**(6): p. 603-10.
54. Jones, L., et al., *TFOS DEWS II Management and Therapy Report*. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 575-628.
55. Bron, A.J., *Diagnosis of dry eye*. *Surv Ophthalmol*, 2001. **45 Suppl 2**: p. S221-6.
56. Li, N., X.G. Deng, and M.F. He, *Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye*. *Int J Ophthalmol*, 2012. **5**(4): p. 478-81.
57. Mainstone, J.C., A.S. Bruce, and T.R. Golding, *Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye*. *Curr Eye Res*, 1996. **15**(6): p. 653-61.

58. Shen Lee, B., et al., *Managing Dry Eye Disease and Facilitating Realistic Patient Expectations: A Review and Appraisal of Current Therapies*. Clin Ophthalmol, 2020. **14**: p. 119-126.
59. Rieger, G., *Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears*. Ophthalmologica, 1990. **201**(4): p. 206-12.
60. McCann, L.C., et al., *Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye*. Cornea, 2012. **31**(1): p. 1-5.
61. Geerling, G., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(4): p. 2050-64.
62. Lee, S.Y. and L. Tong, *Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review*. Optom Vis Sci, 2012. **89**(11): p. 1654-61.
63. Garrigue, J.S., et al., *Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease*. J Ocul Pharmacol Ther, 2017. **33**(9): p. 647-661.
64. Steven, P., et al., *Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease*. J Ocul Pharmacol Ther, 2017. **33**(9): p. 678-685.
65. Steven, P., et al., *Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease--A Prospective, Multicenter Noninterventional Study*. J Ocul Pharmacol Ther, 2015. **31**(8): p. 498-503.
66. Lallemand, F., et al., *Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb*. J Drug Deliv, 2012. **2012**: p. 604204.
67. Gehlsen, U., et al., *A semifluorinated alkane (F4H5) as novel carrier for cyclosporine A: a promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017. **255**(4): p. 767-775.
68. McCulley, J.P. and W.E. Shine, *Meibomian secretions in chronic blepharitis*. Adv Exp Med Biol, 1998. **438**: p. 319-26.
69. Arita, R. and S. Fukuoka, *Non-pharmaceutical treatment options for meibomian gland dysfunction*. Clin Exp Optom, 2020.
70. Marsh, P. and S.C. Pflugfelder, *Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome*. Ophthalmology, 1999. **106**(4): p. 811-6.

71. Bühren, J. and T. Kohnen, [*Application of wavefront analysis in clinical and scientific settings. From irregular astigmatism to aberrations of a higher order-- Part I: Basic principles*]. *Ophthalmologe*, 2007. **104**(10): p. 909-23; quiz 924-5.
72. Koh, S., et al., *Ocular forward light scattering and corneal backward light scattering in patients with dry eye*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(10): p. 6601-6.
73. Bühren, J. and T. Kohnen, [*Application of wavefront analysis in clinical and scientific settings. From irregular astigmatism to aberrations of a higher order-- Part II: examples*]. *Ophthalmologe*, 2007. **104**(11): p. 991-1006; quiz 1007-8.
74. Pesudovs, K. and F.C. Figueiredo, *Corneal first surface wavefront aberrations before and after pterygium surgery*. *J Refract Surg*, 2006. **22**(9): p. 921-5.
75. OculusOptikgeräteGmbH, *Oculus Pentacam/Pentacam HR/Pentacam AXL Benutzerhandbuch Mess-und Auswertesystem für den Vorderabschnitt des Auges*: p. 109-129.
76. Charman, W.N., *Wavefront technology: past, present and future*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2005. **28**(2): p. 75-92.
77. McAlinden, C., M. McCartney, and J. Moore, *Mathematics of Zernike polynomials: a review*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2011. **39**(8): p. 820-7.
78. Mrochen, M. and T. Seiler, *Grundlagen der wellenfrontgeführten refraktiven Hornhautchirurgie*. *Der Ophthalmologe*, 2001. **98**(8): p. 703-714.
79. Wesemann, W., [*Optical and physiological limits of wavefront-controlled keratectomy*]. *Ophthalmologe*, 2004. **101**(5): p. 521-36; quiz 537.
80. Thibos, L.N., et al., *Standards for reporting the optical aberrations of eyes*. *J Refract Surg*, 2002. **18**(5): p. S652-60.
81. Salmon, T.O. and C. van de Pol, *Normal-eye Zernike coefficients and root-mean-square wavefront errors*. *J Cataract Refract Surg*, 2006. **32**(12): p. 2064-74.
82. Denoyer, A., G. Rabut, and C. Baudouin, *Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(9): p. 1811-8.
83. Deschamps, N., et al., *The impact of dry eye disease on visual performance while driving*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **156**(1): p. 184-189.e3.
84. Koh, S., *Mechanisms of Visual Disturbance in Dry Eye*. *Cornea*, 2016. **35 Suppl 1**: p. S83-s88.

85. Montes-Mico, R., et al., *The tear film and the optical quality of the eye*. Ocul Surf, 2010. **8**(4): p. 185-92.
86. Lu, N., et al., *Changes of Corneal Wavefront Aberrations in Dry Eye Patients after Treatment with Artificial Lubricant Drops*. J Ophthalmol, 2016. **2016**: p. 1342056.
87. Huang, F.C., et al., *Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes*. Ophthalmology, 2002. **109**(10): p. 1934-40.
88. Montes-Mico, R., et al., *Optical quality after instillation of eyedrops in dry-eye syndrome*. J Cataract Refract Surg, 2010. **36**(6): p. 935-40.
89. Montes-Mico, R., A. Caliz, and J.L. Alio, *Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients*. J Cataract Refract Surg, 2004. **30**(8): p. 1649-52.
90. Koh, S., et al., *Effect of instillation of eyedrops for dry eye on optical quality*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(7): p. 4927-33.
91. Ridder, W.H., 3rd, et al., *Contrast sensitivity and tear layer aberrometry in dry eye patients*. Optom Vis Sci, 2009. **86**(9): p. E1059-68.
92. Blackie, C.A., et al., *The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness*. Cornea, 2009. **28**(7): p. 789-94.
93. Inc., T., *TearScience LipiView II Ocular Surface Interferometer Gebrauchsanleitung*. 2016: p. 11-12.
94. Schmidl, D., et al., *Influence of Perfluorohexyloctane Eye Drops on Tear Film Thickness in Patients with Mild to Moderate Dry Eye Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial*. J Ocul Pharmacol Ther, 2020.
95. Best, N., L. Drury, and J.S. Wolffsohn, *Clinical evaluation of the Oculus Keratograph*. Contact Lens and Anterior Eye. **35**(4): p. 171-174.
96. Grehn, F., *Grehn Augenheilkunde*, Springer, Berlin; Heidelberg, 2012. **31.Auflage**, p. 114.
97. Serin, D., et al., *A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed?* Cornea, 2007. **26**(8): p. 903-6.
98. Finis, D., S. Schrader, and G. Geerling, *[Meibomian gland dysfunction]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. **229**(5): p. 506-13.

99. Arita, R., S. Fukuoka, and N. Morishige, *New insights into the morphology and function of meibomian glands*. *Exp Eye Res*, 2017. **163**: p. 64-71.
100. Courier, E., et al., *Size of the Lesions of Superficial Punctate Keratitis in Dry Eye Syndrome Observed With a Slit Lamp*. *Cornea*, 2016. **35**(7): p. 1004-7.
101. Schiffman, R.M., et al., *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. *Arch Ophthalmol*, 2000. **118**(5): p. 615-21.
102. Piccinini, A.L., et al., *Higher-order aberration measurements: Comparison between Scheimpflug and dual Scheimpflug-Placido technology in normal eyes*. *J Cataract Refract Surg*, 2019. **45**(4): p. 490-494.
103. Grehn, F., *Grehn Augenheilkunde*. Springer, Berlin; Heidelberg, 2012. **31.Auflage**: p. 49.
104. Hagyo, K., et al., *Variability of higher order wavefront aberrations after blinks*. *J Refract Surg*, 2009. **25**(1): p. 59-68.
105. McAlinden, C., J. Khadka, and K. Pesudovs, *Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology*. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 2011. **31**(4): p. 330-338.
106. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th edition**: p. 230-257.
107. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th edition**: p. 72-78.
108. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Verlag; Berlin; Heidelberg 2010. **5.Auflage**: p. 219-233.
109. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th edition**: p. 281-331.
110. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th edition**: p. 18.
111. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th Edition**: p. 113-118.
112. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th edition**: p. 333-367.
113. Scaffidi, R.C. and D.R. Korb, *Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness*. *Eye Contact Lens*, 2007. **33**(1): p. 38-44.

114. Korb, D.R., et al., *The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms*. *Optom Vis Sci*, 2005. **82**(7): p. 594-601.
115. Georgiev, G.A., et al., *Surface Chemistry Interactions of Cationorm with Films by Human Meibum and Tear Film Compounds*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(7).
116. Agarwal, P., et al., *Preclinical studies evaluating the effect of semifluorinated alkanes on ocular surface and tear fluid dynamics*. *Ocul Surf*, 2019.
117. Craig, J.P., et al., *Preclinical development of MGO Manuka Honey microemulsion for blepharitis management*. *BMJ Open Ophthalmol*, 2017. **1**(1): p. e000065.
118. Liang, Y., et al., *A cleaning solution for silicone intraocular lenses: "sticky silicone oil"*. *Br J Ophthalmol*, 2008. **92**(11): p. 1522-7.
119. McGinnigle, S., F. Eperjesi, and S.A. Naroo, *A preliminary investigation into the effects of ocular lubricants on higher order aberrations in normal and dry eye subjects*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2014. **37**(2): p. 106-10.
120. Berger, J.S., K.R. Head, and T.O. Salmon, *Comparison of two artificial tear formulations using aberrometry*. *Clin Exp Optom*, 2009. **92**(3): p. 206-11.
121. Tung, C.I., et al., *Noninvasive, objective, multimodal tear dynamics evaluation of 5 over-the-counter tear drops in a randomized controlled trial*. *Cornea*, 2012. **31**(2): p. 108-14.
122. Knop, E., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(4): p. 1938-78.
123. Obraztsov, V.V., et al., *In vitro cellular effects of perfluorochemicals correlate with their lipid solubility*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000. **278**(5): p. L1018-24.
124. Broniatowski, M. and P. Dynarowicz-Latka, *Semifluorinated alkanes--primitive surfactants of fascinating properties*. *Adv Colloid Interface Sci*, 2008. **138**(2): p. 63-83.
125. Zeana, D., et al., *Silicone oil removal from a silicone intraocular lens with perfluorohexyloctane*. *J Cataract Refract Surg*, 2000. **26**(2): p. 301-2.
126. Langefeld, S., et al., *A new way of removing silicone oil from the surface of silicone intraocular lenses*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999. **237**(3): p. 201-6.

127. Eom, Y., et al., *Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(6): p. 1104-1110.e2.
128. Isreb, M.A., et al., *Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test*. Eye (Lond), 2003. **17**(1): p. 79-83.
129. Markoulli, M., et al., *Imaging the Tear Film: A Comparison Between the Subjective Keeler Tearscope-Plus and the Objective Oculus(R) Keratograph 5M and LipiView(R) Interferometer*. Curr Eye Res, 2018. **43**(2): p. 155-162.
130. Zhao, Y., C.L. Tan, and L. Tong, *Intra-observer and inter-observer repeatability of ocular surface interferometer in measuring lipid layer thickness*. BMC Ophthalmol, 2015. **15**: p. 53.
131. McMonnies, C.W., *Tear instability importance, mechanisms, validity and reliability of assessment*. J Optom, 2018. **11**(4): p. 203-210.
132. Tomlinson, A., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(4): p. 2006-49.
133. Tian, L., et al., *Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease*. J Ophthalmol, 2016. **2016**: p. 8013621.
134. Hong, J., et al., *Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph*. Cornea, 2013. **32**(5): p. 716-21.
135. Nichols, K.K., G.L. Mitchell, and K. Zadnik, *The repeatability of clinical measurements of dry eye*. Cornea, 2004. **23**(3): p. 272-85.
136. Pflugfelder, S.C., et al., *Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation*. Cornea, 1998. **17**(1): p. 38-56.
137. Georgiev, G.A., P. Eftimov, and N. Yokoi, *Contribution of Mucins towards the Physical Properties of the Tear Film: A Modern Update*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(24).
138. Yoncheva, K., J. Vandervoort, and A. Ludwig, *Development of mucoadhesive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for ocular application*. Pharm Dev Technol, 2011. **16**(1): p. 29-35.

139. Amrane, M., et al., *Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - a randomised comparative study*. J Fr Ophthalmol, 2014. **37**(8): p. 589-98.
140. Robert, P.Y., et al., *Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study*. Eur J Ophthalmol, 2016. **26**(6): p. 546-555.
141. Nichols, K.K., J.J. Nichols, and G.L. Mitchell, *The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease*. Cornea, 2004. **23**(8): p. 762-70.
142. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications Ltd, London, 2018. **5th Edition**: p. 83-84.
143. Mihaltz, K., E.M. Faschinger, and P.V. Vecsei-Marlovits, *Effects of Lipid- Versus Sodium Hyaluronate-Containing Eye Drops on Optical Quality and Ocular Surface Parameters as a Function of the Meibomian Gland Dropout Rate*. Cornea, 2018. **37**(7): p. 886-892.
144. Craig, J.P., et al., *Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film*. Cont Lens Anterior Eye, 2010. **33**(2): p. 83-7.
145. Montes-Mico, R., *Role of the tear film in the optical quality of the human eye*. J Cataract Refract Surg, 2007. **33**(9): p. 1631-5.
146. Dermer, H., et al., *Impact of seasonal variation in meteorological conditions on dry eye severity*. Clin Ophthalmol, 2018. **12**: p. 2471-2481.
147. Sommer, H.J., et al., *Adaptation of the tear film to work in air-conditioned rooms (office-eye syndrome)*. Ger J Ophthalmol, 1994. **3**(6): p. 406-8.
148. Cox, S.M., K.K. Nichols, and J.J. Nichols, *Agreement between Automated and Traditional Measures of Tear Film Breakup*. Optom Vis Sci, 2015. **92**(9): p. e257-63.
149. Montes-Mico, R., J.L. Alio, and W.N. Charman, *Dynamic changes in the tear film in dry eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(5): p. 1615-9.
150. Rozema, J.J., D.E. Van Dyck, and M.J. Tassignon, *Clinical comparison of 6 aberrometers. Part 2: statistical comparison in a test group*. J Cataract Refract Surg, 2006. **32**(1): p. 33-44.
151. McAlinden, C., et al., *Corneal aberrations measured with a high-resolution Scheimpflug tomographer: repeatability and reproducibility*. J Cataract Refract Surg, 2020. **46**(4): p. 581-590.

152. Li, Y., et al., *Low concentration of sodium hyaluronate temporarily elevates the tear film lipid layer thickness in dry eye patients with lipid deficiency*. *Int J Ophthalmol*, 2018. **11**(3): p. 389-394.
153. Shimmura, S., J. Shimazaki, and K. Tsubota, *Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye*. *Cornea*, 1999. **18**(4): p. 408-11.

## **6 Anhang**

### **6.1 Exakte Zusammensetzung der verwendeten Augentropfen**

Die kationische Nano-Emulsion (Cationorm<sup>®</sup>; Santen Pharmaceutical, München, Deutschland) enthält [115]:

- Mineralöl als ölige Basis (5µg/µl)
- Cetalkoniumchlorid als kationisches Surfactant (0,02µg/ul)
- Tyloxapol als nicht-ionische Surfactant (3,0µg/µl)
- Poloxamer 188 als nicht-ionische Surfactant (1,0µg/µl)
- Glycerin als osmotisches Mittel (1,6%)
- Tris-Hydrochlorid und Tromethamin als Puffersystem im Verhältnis 0,071/0,006%
- Wasser zu Injektionszwecken

F6H8 (Evotears<sup>®</sup>, Ursapharm Arzneimittel GmbH, Saarbrücken, Deutschland) enthält [64]:

- 100% Perfluorohexyloctan

## 6.2 Tabellen

Folgende Tabellen enthalten die Daten der paarweisen Vergleiche der Messzeitpunkte mit der Baseline.

### 6.2.1 Interferometrie-Lipidschichtdicke bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

Tabelle 5: Lipidschichtdicke (in ICU) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		34,75	39,50	67,75	
Direkt	10	-2,701	51,75	77,00	100,00	<b>0,021</b>
15 min	10	-1,779	43,75	52,50	73,25	0,225
120 min	10	-1,724	39,75	53,50	63,50	0,255

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. ICU= Interferometric Colour Units; KN= Kationische Nanoemulsion; N= Anzahl; z= z-Score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil

Tabelle 6: Lipidschichtdicke (in ICU) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		41,25	58,50	65,75	
direkt	10	-2,193	37,00	41,50	56,50	0,084
15 min	10	-1,633	41,75	61,50	69,75	0,306
120 min	10	-1,274	38,50	43,00	59,50	0,609

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. ICU= Interferometric Colour Units; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q=75=oberes Quartil

Tabelle 7: Lipidschichtdicke (in ICU) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		39,00	53,00	65,50	
direkt	10	-2,347	35,25	45,00	60,50	0,057
15 min	10	-0,211	40,25	55,00	67,25	1,000
120 min	10	-,868	38,75	47,00	63,00	1,000

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 5 Vergleiche adjustiert. ICU= Interferometric Colour Units; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75=oberes Quartil

## 6.2.2 Aberrationen bei einmaliger Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

Tabelle 8: RMS-Werte (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,323	0,436	0,469	
direkt	10	-2,599	0,427	0,466	0,513	<b>0,027</b>
15 min	10	-0,409	0,323	0,440	0,465	1,000
120 min	10	-0,280	0,327	0,450	0,469	1,000
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,352	0,386	0,456	
direkt	10	-0,357	0,328	0,372	0,477	1,000
15 min	10	-0,867	0,343	0,403	0,436	1,000
120 min	10	-0,840	0,388	0,426	0,443	1,000
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,326	0,387	0,439	
direkt	10	-0,356	0,297	0,412	0,454	1,000
15 min	10	-0,667	0,336	0,385	0,443	1,000
120 min	10	-1,224	0,296	0,404	0,428	0,663

Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. RMS= Root Measure Square;  $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil

Tabelle 9: Horizontale Koma (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,199	-0,146	-0,081	
direkt	10	-1,376	-0,231	-0,202	-0,100	0,507
15 min	10	-0,889	-0,224	-0,175	-0,135	1,00
120 min	10	-1,402	-0,169	-0,123	-0,020	0,483
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,177	-0,142	-0,060	
direkt	10	-0,306	-0,179	-0,130	-0,021	1,000
15 min	10	-1,479	-0,174	-0,125	0,080	0,417
120 min	10	-1,260	-0,173	-0,163	-0,133	0,624
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,155	-0,131	-0,093	
direkt	10	-1,274	-0,193	-0,150	-0,127	0,609
15 min	10	-,663	-0,196	-0,146	-0,082	1,000
120 min	10	-,153	-0,173	-0,124	-0,071	1,000
Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert. $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorhexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

Tabelle 10: Vertikale Koma (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,041	0,099	0,149	
direkt	10	-0,255	-0,001	0,065	0,247	1,000
15 min	10	-0,255	0,021	0,077	0,145	1,000
120 min	10	-0,631	0,005	0,136	0,201	1,000
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,268	-0,009	0,150	
direkt	10	-0,178	-0,187	0,014	0,177	1,000
15 min	10	-1,785	-0,269	-0,094	0,101	0,222
120 min	10	-1,680	-0,307	-0,011	0,110	0,279
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,071	-0,015	0,133	
direkt	10	-0,764	-0,106	-0,079	0,300	1,000
15 min	10	-0,222	-0,046	0,033	0,185	1,000
120 min	10	-0,153	-0,030	0,003	0,169	1,000
Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

Tabelle 11: Dreiblattfehler 0° (in µm) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,138	-0,061	0,035	
direkt	10	-0,866	-0,134	0,020	0,053	1,000
15 min	10	-0,357	-0,104	-0,020	0,018	1,000
120 min	10	-2,090	0,104	-0,020	0,051	0,111
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,042	-0,012	0,058	
direkt	10	-0,357	-0,029	0,001	0,055	1,000
15 min	10	-0,255	-0,032	0,010	0,057	1,000
120 min	10	-0,771	-0,086	-0,025	0,027	1,000
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,068	-0,017	0,017	
direkt	10	-1,511	-0,089	-0,062	-0,018	0,393
15 min	10	-0,445	-0,112	-,013	0,059	1,000
120 min	10	-0,663	-0,045	-,006	0,015	1,000
Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferoni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert µm=Mikrometer; KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N=Anzahl; z= z-Score, Q25=unteres Quartil, Q=75=oberes Quartil						

Tabelle 12: Dreiblattfehler 30° (in µm) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,115	-0,090	-0,001	
direkt	10	-1,530	-0,223	-0,158	-0,008	0,378
15 min	10	-1,988	-0,159	-0,134	-0,074	0,141
120 min	10	-1,352	-0,179	-0,108	-0,043	0,528
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,121	-0,023	0,039	
direkt	10	-1,172	-0,146	-0,054	0,006	0,723
15 min	10	-0,764	-0,133	-0,069	0,051	1,000
120 min	10	-0,700	-0,120	-0,097	0,001	1,000
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		-0,019	0,002	0,037	
direkt	10	-0,296	-0,191	-0,031	0,084	1,000
15 min	10	-1,478	-0,136	-0,078	0,024	0,417
120 min	10	-1,521	-0,130	-0,038	0,031	0,384
Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert µm=Mikrometer; KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N=Anzahl; z=- z-Score, Q25=unteres Quartil, Q75=oberes Quartil						

Tabelle 13: Sphärische Aberration (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline und bis zu 120 min nach Applikation						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,168	0,301	0,354	
Direkt	10	-0,764	0,207	0,295	0,321	1,000
15 min	10	-0,306	0,172	0,283	0,360	1,000
120 min	10	-1,960	0,213	0,306	0,384	0,150
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,149	0,256	0,345	
Direkt	10	-0,415	0,145	0,243	0,360	1,000
15 min	10	-1,173	0,159	0,247	0,333	0,723
120 min	10	-0,980	0,141	0,286	0,355	0,981
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	10		0,163	0,261	0,353	
Direkt	10	-0,311	0,073	0,285	0,339	1,000
15 min	10	-0,255	0,116	0,274	0,357	1,000
120 min	10	-1,274	0,142	0,245	0,362	0,609
Die Mediane der einzelnen Messzeitpunkte wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 3 Vergleiche adjustiert $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z-Score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

### 6.2.3 Interferometrie-Lipidschichtdicke bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

Tabelle 14: Lipidschichtdicke (in <i>ICU</i> ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		34,00	52,00	60,00	
4 Wochen	19	-0,403	39,00	48,00	57,00	1,000
12 Wochen	19	-0,805	40,00	52,00	65,00	0,842
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		38,00	45,50	50,75	
4 Wochen	18	-1,529	41,70	47,50	55,00	0,252
12 Wochen	18	-3,386	56,70	63,00	82,50	<b>0,002</b>
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		85,00	95,00	100,00	
4 Wochen	15	-1,186	76,00	95,00	100,00	0,472
12 Wochen	15	-2,159	65,00	81,00	100,00	0,062
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert ICU= Interferometric Colour Units; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

## 6.2.4 Tränenfilmaufrisszeit

Tabelle 15: Tränenfilmaufrisszeit (in Sekunden) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		6,40	8,70	13,96	
4 Wochen	19	-0,885	7,34	11,72	15,10	0,752
12 Wochen	19	-2,374	10,90	15,99	20,29	<b>0,036</b>
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		8,02	11,95	15,97	
4 Wochen	18	-1,502	12,06	14,23	17,41	0,266
12 Wochen	18	-2,613	13,54	17,05	21,17	<b>0,018</b>
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		9,56	13,89	17,38	
4 Wochen	15	-1,193	11,84	13,90	18,16	0,466
12 Wochen	15	-0,511	8,99	11,47	18,81	1,000
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert KN= Kationische Nanoemulsion; N=Anzahl; z= z-Score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

## 6.2.5 Schirmer-I-Test

Tabelle 16: Schirmer-I Test (in mm), nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		10,00	13,00	15,00	
4 Wochen	19	-2,534	10,00	15,00	23,00	<b>0,022</b>
12 Wochen	19	-2,665	12,00	15,00	25,00	<b>0,016</b>
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		14,75	15,00	17,25	
4 Wochen	18	-0,456	13,75	15,00	18,50	1,000
12 Wochen	18	-1,010	14,75	15,00	20,00	0,626
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		19,75	28,50	34,00	
4 Wochen	15	-0,715	19,50	25,50	34,25	0,948
12 Wochen	15	-0,267	20,75	26,50	35,00	1,000
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert mm= Millimeter; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

## 6.2.6 Ocular Surface Index (OSDI)

Tabelle 17: <i>OSDI</i> -Score bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p
Baseline	19		15,90	17,50	20,83	
4 Wochen	19	-3,414	6,25	12,50	17,50	<b>0,002</b>
12 Wochen	19	-2,974	8,33	16,66	20,00	<b>0,006</b>
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p
Baseline	18		14,50	20,44	37,50	
4 Wochen	18	-2,982	10,41	17,08	25,00	<b>0,006</b>
12 Wochen	18	-1,960	14,50	20,44	34,26	0,100
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p
Baseline	15		0,00	2,27	7,29	
4 Wochen	15	-0,854	0,00	2,08	12,47	0,796
12 Wochen	15	-0,560	0,00	2,50	10,42	1,000

Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert; OSDI=Ocular Surface Index  
 KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N=Anzahl; z= z-score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil

### 6.2.7 Aberrationen bei dauerhafter Applikation von lipidhaltigen Augentropfen

Tabelle 18: RMS-Werte (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		0,310	0,363	0,446	
4 Wochen	19	-0,201	0,309	0,370	0,462	1,000
12 Wochen	19	-0,141	0,279	0,359	0,402	1,000
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		0,260	0,366	0,402	
4 Wochen	18	-1,633	0,277	0,376	0,410	0,204
12 Wochen	18	-0,741	0,250	0,373	0,410	0,918
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		0,303	0,356	0,558	
4 Wochen	15	-1,875	0,288	0,444	0,558	0,122
12 Wochen	15	-1,789	0,297	0,4150	0,603	0,148
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert RMS= Root Measure Square; $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl, z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

Tabelle 19: Horizontale Koma (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		-0,182	-0,057	0,037	
4 Wochen	19	-0,450	-0,167	-0,072	0,058	1,000
12 Wochen	19	-0,403	-0,187	-0,071	0,057	1,000
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		-0,192	-0,113	-0,012	
4 Wochen	18	-1,046	-0,190	-0,145	-0,013	0,592
12 Wochen	18	-0,0440	-0,171	-0,109	-0,006	1,000
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p
Baseline	15		-0,131	0,026	0,131	
4 Wochen	15	-0,398	-0,152	0,021	0,149	1,000
12 Wochen	15	-1,108	-0,163	0,027	0,149	0,536
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert $\mu\text{m}$ =Mikrometer; KN=Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

Tabelle 20: Vertikale Koma (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
KN						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		-0,262	0,079	0,121	
4 Wochen	19	-0,044	-0,227	0,007	0,137	1,000
12 Wochen	19	-0,101	-0,108	0,028	0,133	1,000
F6H8						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		-0,018	0,056	0,183	
4 Wochen	18	-0,632	-0,052	0,069	0,196	1,000
12 Wochen	18	-0,305	-0,020	0,084	0,197	1,000
Kontrolle						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		-0,134	-0,041	0,013	
4 Wochen	15	-0,426	-0,224	-0,053	0,059	1,000
12 Wochen	15	-1,165	-0,208	-0,026	0,050	0,488
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert $\mu\text{m}$ = Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

<b>Tabelle 21: Dreiblattfehler 0° (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen</b>						
<b>KN</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		-0,060	-0,012	0,062	
4 Wochen	19	-0,906	-0,048	0,001	0,077	0,730
12 Wochen	19	-0,403	-0,051	0,007	0,056	1,000
<b>F6H8</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		-0,081	0,021	0,072	
4 Wochen	18	-1,438	-0,082	-0,003	0,073	0,178
12 Wochen	18	-1,525	-0,106	0,004	0,047	0,254
<b>Kontrolle</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		-0,043	0,023	0,049	
4 Wochen	15	-0,341	-0,042	0,001	0,070	1,000
12 Wochen	15	-0,682	-0,055	0,002	0,086	0,990
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

<b>Tabelle 22: Dreiblattfehler 30° (in µm) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen</b>						
<b>KN</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		-0,121	-0,050	0,040	
4 Wochen	19	-0,483	-0,138	-0,026	0,007	1,000
12 Wochen	19	-0,382	-0,108	-0,069	0,017	1,000
<b>F6H8</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		-0,173	-0,075	-0,004	
4 Wochen	18	-0,980	-0,164	-0,089	-0,012	0,654
12 Wochen	18	-0,152	-0,173	-0,056	-0,028	1,000
<b>Kontrolle</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		-0,130	-0,065	-0,015	
4 Wochen	15	-0,057	-0,142	-0,073	0,038	1,000
12 Wochen	15	-0,625	-0,135	-0,077	0,056	1,000
Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert µm= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score, Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil						

Tabelle 23: Sphärische Aberration (in $\mu\text{m}$ ) bei Baseline, nach 4 und 12 Wochen						
<b>KN</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	19		0,152	0,205	0,276	
4 Wochen	19	-1,771	0,162	0,232	0,315	0,152
12 Wochen	19	-0,443	0,166	0,220	0,275	1,000
<b>F6H8</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	18		0,164	0,186	0,245	
4 Wochen	18	-0,567	0,168	0,191	0,239	1,000
12 Wochen	18	-1,989	0,176	0,184	0,240	0,094
<b>Kontrolle</b>						
	N	z	Q25	Median	Q75	p-Wert
Baseline	15		0,155	0,242	0,339	
4 Wochen	15	-0,710	0,205	0,231	0,347	0,956
12 Wochen	15	-1,505	0,202	0,275	0,380	0,264
<p>Die Mediane nach 4 und 12 Wochen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit dem Median der Baseline verglichen. Alle p-Werte wurden gemäß der Bonferroni-Methode für 2 Vergleiche adjustiert  <math>\mu\text{m}</math>= Mikrometer; KN= Kationische Nanoemulsion; F6H8= Perfluorohexyloctan; N= Anzahl; z= z-Score; Q25= unteres Quartil, Q75= oberes Quartil</p>						

## **7 Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Herrn Prof. Dr. med Geerling. Herr Prof. Dr.med Geerling hat mir nicht nur die Möglichkeit eröffnet, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen, sondern hat mir immer wieder im Verlauf meiner Dissertation beratend und mit produktiven Gesprächen zur Seite gestanden.

Besonders möchte ich mich bei Herr PD Dr. Dr.med Frings für sein unermüdliches Interesse, meine Arbeit voranzubringen, bedanken. Insbesondere hervorzuheben sind seine ständige Erreichbarkeit, Verlässlichkeit und konstruktiven Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. med Geerling und Herrn PD Dr. Dr.med Frings danke ich zudem, dass sie mir ermöglichten, meine Arbeit im Rahmen der DOG 2018 in Bonn vorzustellen.

Ein weiterer Dank gebührt Herrn Prof. Dr.med MacKenzie, der sich als Zweitbetreuer meiner Arbeit angenommen hat.

Ich danke zudem Santen Pharmaceutical und Ursapharm Arzneimittel GmbH für die freundliche Bereitstellung der hier verwendeten Augentropfen.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern von ganzem Herzen für ihre Geduld, ihre Ermutigungen und ihren Zuspruch während der gesamten Studienzzeit und der Arbeit an meiner Dissertation. Für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung bin ich zutiefst dankbar.