

DISSERTATION

Einfluss der Kataraktchirurgie auf den Tränenfilm der
Augenoberfläche. Analyse der Osmolarität in einer randomisierten
prospektiven Studie

Influence of cataract surgery on the tear film of the ocular surface.
Analysis of osmolarity in a randomized prospective study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicolas Wiemer

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Uwe Pleyer

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Vorläufige Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der Wintertagung der BBAG (Berlin-Brandenburgische Augenärztliche Gesellschaft) vom 02-03.12.2022 und dem 37. Kongress der DGII (Deutschesprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation) 2023 vom 02-04.03.2023 unter dem folgenden Titel vorgestellt:

„Einfluss der Kataraktchirurgie auf den Tränenfilm der Augenoberfläche - Analyse der Osmolarität in einer randomisierten prospektiven Studie“ (N. Wiemer, D. T. Pham, U. Pleyer)

Inhaltsverzeichnis

<u>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</u>	Seite 1.
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	Seite 8.
<u>Einleitung</u>	Seite 11.
1. Keratokonjunktivitis sicca	Seite 11.
a. Risikofaktoren	Seite 11.
b. Tränenfilm	Seite 11.
c. Osmolarität des Tränenfilms	Seite 12.
d. Nicht invasive Diagnostik	Seite 14.
e. Invasive Diagnostik	Seite 16.
f. Therapie	Seite 17.
1) Tränenersatzmittel	Seite 18.
2) Lidkantenpflege und antibiotische Therapie	Seite 18.
3) Antiinflammatorische Therapie	Seite 19.
2. Katarakt	Seite 19.
a. Epidemiologie	Seite 19.
b. ECCE mittels Phakoemulsifikation	Seite 20.
3. Ziel und Fragestellung	Seite 20.
<u>Methodik</u>	Seite 21.
1. Untersuchungen nach Studienprotokoll	Seite 21.
2. Tränenfilmosmolarität	Seite 21.
3. NIKBUT	Seite 22.
4. OSDI © Fragebogen	Seite 23.
5. Operationstag und Operationsverlauf	Seite 23.
6. Votum der Ethikkommission	Seite 24.
Statistische Methoden	Seite 24.
<u>Ergebnisse</u>	Seite 26.
1. Gruppe A vs. Gruppe B	Seite 31.

a. Osmolarität	Seite 31.
b. NIKBUT	Seite 34.
c. OSDI © Score	Seite 36.
2. Subgruppe Frauen vs. Männer	Seite 38.
a. Osmolarität	Seite 38.
b. NIKBUT	Seite 44.
c. OSDI © Score	Seite 49.
3. Subgruppe Ø LenSx® vs. LenSx®	Seite 55.
a. Osmolarität	Seite 55.
b. NIKBUT	Seite 58.
c. OSDI © Score	Seite 61.
4. Korrelationen Osmolarität, NIKBUT und OSDI © Score	Seite 64.
<u>Diskussion</u>	Seite 68.
1. Osmolarität	Seite 71.
2. NIKBUT	Seite 75.
3. OSDI © Score	Seite 76.
4. Schlussfolgerung	Seite 77.
5. Limitation	Seite 77.
<u>Zusammenfassung</u>	Seite 78.
<u>Referenzen</u>	Seite 80.
<u>Eidesstattliche Versicherung</u>	Seite 101.
<u>Lebenslauf</u>	Seite 102.
<u>Danksagung</u>	Seite 103.
<u>Statistik Bescheinigung</u>	Seite 104.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abb. 1) Teufelskreis des trockenen Auges	Seite 13
Abb. 2) Angepasster Ocular Surface Disease Index © aus dem Augenzentrum Lichterfelde West	Seite 15
Abb. 3) Untersuchung mit dem Oculus ® Keratographen 5M aus der Studie von Tian et al. [72]	Seite 16
Abb. 4) Untersuchungsablauf mit dem TearLab® Osmolarity System: 1a) Installation der Einweg-Testkarte auf den Untersuchungsstift; 1b) Positionierung des Patientenkopfes für die Probenentnahme; 1c) Positionierung des Untersuchungsstifts mit Einweg-Testkarte am lateralen Augenwinkel; 1d) Untersuchungsstift mit entnommener Probe wird zur Analyse in die TearLab Station gelegt [59]	Seite 17
Abb. 5) Therapieschema nach DEWS II [33]	Seite 18
Tab. 1) Tränenfilmosmolarität Befunde	Seite 22
Tab. 2) NIKBUT Befunde	Seite 22
Tab. 3) OSDI © Score	Seite 23
Abb. 6) Patientenkollektiv der Studie	Seite 26
Tab. 4) Übersichtsdaten des Patientenkollektivs	Seite 27
Tab. 5) Vergleich der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) und Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 29
Abb. 7) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 31
Abb. 8) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 32

Abb. 9) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 33
Abb. 10) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 34
Abb. 11) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 35
Abb. 12) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 35
Abb. 13) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 36
Abb. 14) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 30
Abb. 15) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 37
Abb. 16) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 38
Abb. 17) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 39
Abb. 18) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 39

Abb. 19) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 40
Abb. 20) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 40
Abb. 21) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 41
Abb. 22) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 42
Abb. 23) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 43
Abb. 24) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 44
Abb. 25) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 45
Abb. 26) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 45
Abb. 27) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 46

Abb. 28) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 46
Abb. 29) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 47
Abb. 30) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 48
Abb. 31) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 48
Abb. 32) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 49
Abb. 33) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 50
Abb. 34) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 50
Abb. 35) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 51
Abb. 36) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 52

Abb. 37) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 52
Abb. 38) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 53
Abb. 39) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 54
Abb. 40) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 55
Abb. 41) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 56
Abb. 42) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. Ø LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 57
Abb. 43) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 57
Abb. 44) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 58
Abb. 45) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 59

Abb. 46) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. Ø LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 59
Abb. 47) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 60
Abb. 48) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 61
Abb. 49) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 62
Abb. 50) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. Ø LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 62
Abb. 51) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts	Seite 63
Abb. 52) Korrelation der Osmolarität und des NIKBUTs der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)	Seite 64
Abb. 53) Korrelation der Osmolarität und des OSDI © Scores der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)	Seite 65
Abb. 54) Korrelation des OSDI © Scores und des NIKBUTs der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)	Seite 65
Abb. 55) Korrelation der Osmolarität und des NIKBUTs der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 66
Abb. 56) Korrelation der Osmolarität und des OSDI © Scores der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 67

Abb. 57) Korrelation des OSDI © Scores und des NIKBUTs der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)	Seite 67
Tab. 6) Übersicht der Studien zur postoperativen Osmolarität nach Kataraktoperation	Seite 72

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AT	Augentropfen
BUT	Break-Up-Time
Bzw.	Beziehungsweise
ECCE	Extrakapsuläre Katarakt Extraktion
KCS	Keratokonjunktivitis sicca
LenSx®	Femtosekundenlaser Kataraktoperation
ml	Milliliter
NIKBUT	Non-invasive Keratograph Break-Up Time
nl	Nanoliter
Osm	Osmolarität
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
Tab.	Tabelle
Tgl	Täglich
µm	Mikrometer

Abstract

In dieser randomisierten prospektiven Studie wird der Einfluss der Kataraktchirurgie sowie der postoperativen Therapie auf Veränderungen der Benetzung der Augenoberfläche, insbesondere der Osmolarität des Tränenfilms untersucht. 104 Augen von 65 Patienten ohne Keratokonjunktivitis sicca (KCS) wurden in zwei randomisierte Gruppen mit harten Ausschlusskriterien unterteilt. Die Gruppe A wurde postoperativ mit konservierungsmittelfreien kortisonhaltigen Augentropfen (Dexa-Ophtal sine AT[®]) und die Gruppe B mit konservierungsmittelfreien Tränenersatzmittel (Systane Hydratation sine AT[®]) nachbehandelt. Die Tropffrequenz betrug in beiden Gruppen viermal täglich mit wöchentlicher Reduktion um einen Tropfen. Untersuchungen mit dem OSDI-Fragebogen, der Osmolarität und des NIKBUTs erfolgten präoperativ, am ersten postoperativen Tag, sowie vier und sechs Wochen postoperativ.

In der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) zeigte sich eine signifikante ($p=0,04$) Senkung der Osmolarität von präoperativ 313 mOsm/l (SEM= 1,94) auf 304 mOsm/l (SEM=1,81) zur postoperativen Kontrolle nach vier Wochen. Auch von der ersten postoperativen Kontrolle 316 mOsm/l (SEM= 2,47) zur zweiten postoperativen Kontrolle nach vier Wochen mit 304 mOsm/l (SEM= 1,81) wurde eine signifikante ($p=0,002$) Verringerung berechnet. In der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Beim NIKBUT und OSDI © Score konnten keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden.

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante ($p=0,01$) Verminderung der Osmolarität in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit 304 mOsm/l (SEM= 1,81) im Vergleich zu der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit 314 mOsm/l (SEM= 3,06) bei der postoperativen Kontrolle nach vier Wochen. Es wurde ebenfalls eine signifikante ($p=0,03$) geringere Osmolarität in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit 313 mOsm/l (SEM= 2,34) im Vergleich zu der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit 316 mOsm/l (SEM= 2,78) bei der postoperativen Kontrolle nach sechs Wochen festgestellt. Der NIKBUT und OSDI © Score zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es konnte damit gezeigt werden, dass sich die Osmolarität des Tränenfilm durch konservierungsmittelfreie kortisonhaltige Augentropfen im Vergleich zu einer Therapie mit konservierungsmittelfreiem Tränenersatzmittel signifikant verringert.

Abstract

This randomized prospective study examines the influence of cataract surgery and postoperative therapy on changes in the lubrication of the ocular surface, in particular the osmolarity of the tear film. 104 eyes of 65 patients without keratoconjunctivitis sicca (KCS) were divided into two randomized groups with strict exclusion criteria. Group A was treated postoperatively with preservative-free cortisone-containing eye drops (Dexa-Ophtal sine AT[®]) and group B with preservative-free tear substitutes (Systane Hydratation sine AT[®]). The drip frequency in both groups was four times daily with a weekly reduction of one drop. Examinations with the OSDI questionnaire, osmolarity and NIKBUT were carried out preoperatively, on the first postoperative day and four and six weeks postoperatively.

In group A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) there was a significant ($p=0.04$) reduction in osmolarity from preoperatively 313 mOsm/l (SEM=1.94) to 304 mOsm/l (SEM=1.81) for postoperative control after four weeks. A significant ($p=0.002$) reduction was also calculated from the first postoperative control of 316 mOsm/l (SEM=2.47) to the second postoperative control after four weeks with 304 mOsm/l (SEM=1.81). No significant changes were found in group B (Systane Hydratation sine AT[®]). No significant changes were observed in the NIKBUT and OSDI © scores.

When comparing the two groups, there was a significant ($p=0.01$) reduction in osmolarity in group A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) with 304 mOsm/l (SEM=1.81) compared to group B (Systane Hydratation sine AT[®]) with 314 mOsm/l (SEM=3.06) at the postoperative check after four weeks. There was also a significantly ($p=0.03$) lower osmolarity in group A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) with 313 mOsm/l (SEM=2.34) compared to group B (Systane Hydratation sine AT[®]) which was found to be 316 mOsm/l (SEM=2.78) during the postoperative check-up after six weeks. The NIKBUT and OSDI © scores showed no differences between the two groups.

It could be shown that the osmolarity of the tear film is significantly reduced by eye drops containing preservative-free cortisone compared to therapy with preservative-free artificial tears.

Einleitung

1. Keratokonjunktivitis sicca

Bei der Keratokonjunktivitis sicca (KCS) handelt es sich um eine der häufigsten Erkrankungen in der Augenheilkunde [49]. Das Krankheitsbild äußert sich durch verschiedene Symptome. Die häufigsten Beschwerden im Auge sind brennende oder stechende Schmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrte Blendungsempfindlichkeit, Kontaktlinsenintoleranz, verschwommen Sehen oder Visusminderung. Als Komplikation kann bei schwereren Verläufen eine Hornhautschädigung in Form von Erosionen bis hin zum perforierten Ulcus auftreten [5].

a. Risikofaktoren

Es sind mehrere Allgemeinerkrankungen, welche das Auftreten einer Keratokonjunktivitis sicca begünstigen, bekannt. Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, etwa das Sjögren-Syndrom, dermatologische Erkrankungen wie die Rosazea, Erkrankungen der Schilddrüse und Diabetes Mellitus führen häufig zu einer KCS. Die regelmäßige Applikation von Augentropfen mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann ebenfalls zu einer KCS führen [14]. Auch können Lidanomalien oder Lidfehlstellungen die Symptomatik eines trockenen Auges begünstigen [5].

b. Tränenfilm

Der Tränenfilm besteht aus den drei Schichten: Muzinschicht, wässrige Schicht und Lipidschicht [156]. Die Muzinschicht mit einer Dicke von 2,5 bis 5 μm befindet sich auf der Oberfläche der Hornhaut. Darauf folgt die wässrige Schicht mit einer Dicke von 4 μm . Die oberste Schicht des Tränenfilms ist die Lipidschicht mit einer Dicke von 0,015 bis 0,160 μm [46]. Es wird von einer Durchmischung der Schichten ausgegangen [157].

Die Muzinschicht liegt direkt auf der Cornea. Sie besteht aus Glykoproteinen, die sowohl vom Epithel der Cornea als auch von den Becherzellen der Bindehaut produziert werden. Die

Aufgaben der Muzinschicht liegen in einer Stabilisierung des Tränenfilms, dem Schutz vor Pathogenen und der Dehydrierung der Cornea [87].

Die wässrige Schicht des Tränenfilms stammt hauptsächlich aus den Glandula lacrimalis und den Krause- und Wolfring-Drüsen. Die in den Glandula Lacrimalis gebildete Tränenflüssigkeit fließt dann in die obere Bindehautfornix. Die akzessorischen Tränendrüsen befinden sich in der oberen Umschlagsfalte der Bindehaut. Die Bestandteile der Tränenflüssigkeit sind Elektrolyte, Proteine, Enzyme, Wachstumsfaktoren und Zytokine. In Kombination mit der Muzinschicht sorgt die wässrige Schicht für ein ‚reibungssloses‘ Blinzeln. Die wässrige Schicht schützt die Augenoberfläche ebenfalls vor Dehydratation sowie, Pathogenen und ernährt die Cornea [87]. Die Lipidschicht wird hauptsächlich durch die Meibomdrüsen produziert. Die Lipide werden über Ausführungsgänge auf die Lidränder abgegeben, woraufhin sie in den Tränenmeniskus gelangen. Die Aufgaben der Lipidschicht bestehen sowohl im Verhindern eines vorzeitigen Verdunstens der wässrigen Schicht als auch im Schutz vor dem Eindringen von Pathogenen [42]. Viele Autoren bezeichnen die Lipidschicht daher als eine der entscheidenden Komponenten für die Stabilisierung des Tränenfilms [41].

Die zwei häufigsten Pathomechanismen, durch die der Tränenfilm gestört sein kann, sind die hyposekretorische und die hyperevaporative Form. Bei Ersterer kommt es zur verringerten Produktion von Tränenflüssigkeit. Dagegen ist die hyperevaporative Form durch eine Lipidphasenstörung des Tränenfilms charakterisiert, wodurch es zu einem schnelleren Verdunsten der Tränenflüssigkeit kommt. Die hyperevaporative Form kommt mit 60 bis 80% deutlich häufiger vor als die hyposekretorische Form mit 15 bis 20% [3].

c. Osmolarität des Tränenfilms

Die physiologische Osmolarität des Tränenfilms liegt bei 270 bis 315 mOsm/L, durchschnittlich bei 300 mOsm/L [20-33]. Sie ist unabhängig von Alter, Ethnie, Zeit und Geschlecht [34-38]. Es kann ein physiologischer Unterschied von $5,9 \pm 6,9$ mOsm/L zwischen beiden Augen bestehen [39].

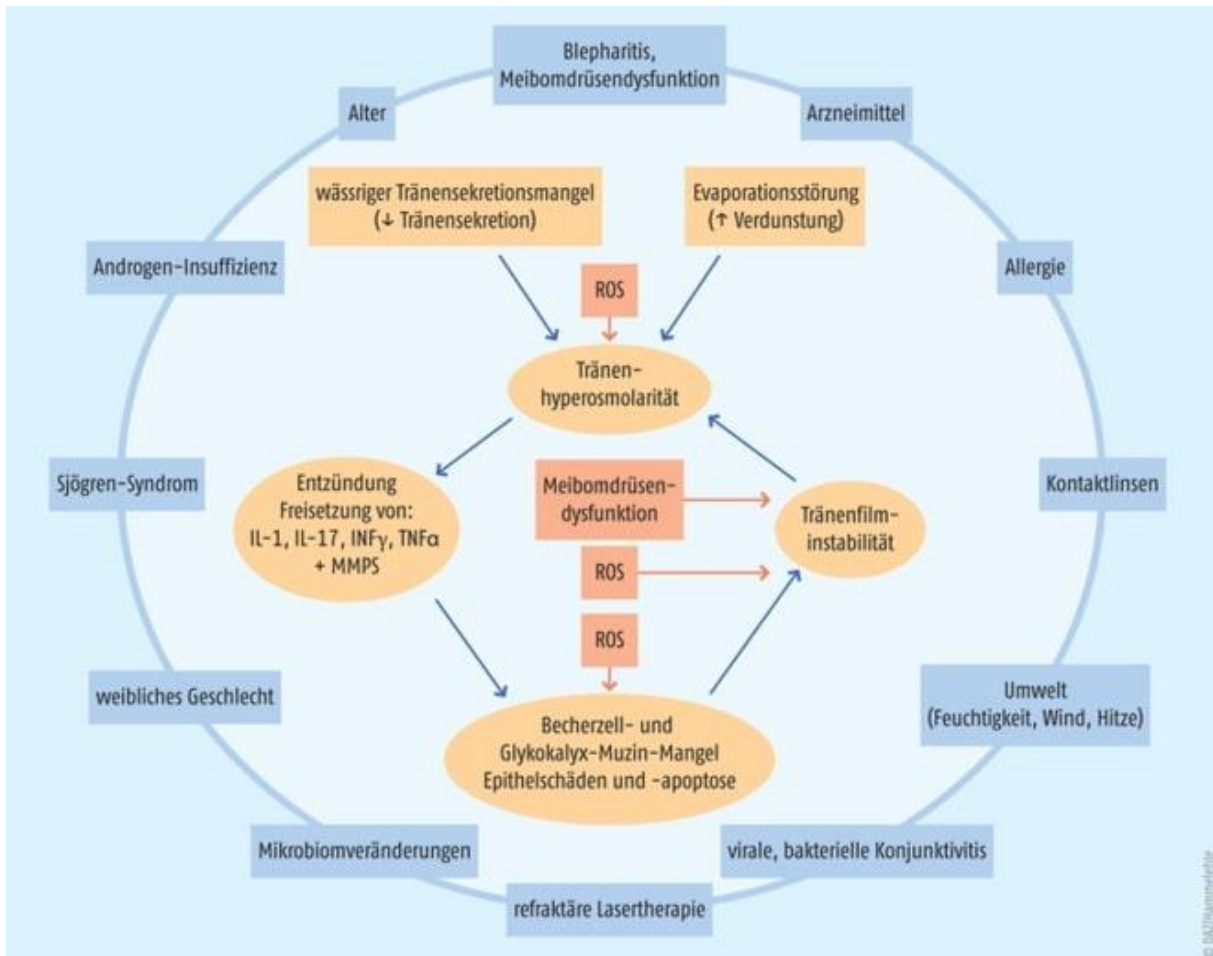


Abb. 1) Teufelskreis des trockenen Auges [52]

Abbildung 1 zeigt schematisch verschiedene Erkrankungen und andere Einflussfaktoren auf, die zu einer Veränderung der Osmolarität des Tränenfilms führen können [52]. So kann sowohl durch eine hyposekretorische als auch durch eine hyperevaporative Form eine Hyperosmolarität des Tränenfilms entstehen [19]. Im Jahr 2007 wurde im International Dry Eye Workshops die Hyperosmolarität als eines der zwei wichtigsten Hauptmerkmale der KCS definiert [19]. Sie führt dazu, dass es zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-8 und Metalloproteinasen wie MMP-1, -3, -9 und -13 kommt. Die Folge dieser Entzündungskaskade ist eine subklinische Entzündung, welche zur Apoptose von Bindehaut-, Hornhaut- und Tränendrüsenepithelien sowie einer damit einhergehenden neurogenen Entzündung und Störung der Tränendrüsensekretion führt [15-18].

d. Nicht-invasive Diagnostik

1. Anamnese

In der Anamnese des Patienten sollten zunächst Grunderkrankungen, Voroperationen und die aktuelle Medikation erhoben werden. Daraufhin wird die spezifische Symptomatik erfragt. So zeichnet sich anamnestisch das hyposekretorische Auge vor allem durch ein Fremdkörpergefühl aus, welches morgens und meistens im Winter in stark beheizten Räumen oder in trockenem Klima beschrieben wird. Im Gegensatz dazu klagen Patienten bei der hyperevaporativen Form über ein starkes abendliches Brennen der Augen [3, 4].

2. Ocular Surface Disease Index ©

Um einen Vergleich zwischen subjektiven Beschwerden und erhobenen Befunden im Krankheitsverlauf zu ermitteln, haben sich spezielle standardisierte Fragebögen bewährt, welche die Schwere und Art der Erkrankung erfassen [3, 4].

Ocular Surface Disease Index® (OSDI®)²

Stellen Sie Ihrem Patienten die folgenden 12 Fragen und kreuzen Sie die Zahl im Kästchen ein, die jede Antwort am besten repräsentiert. Berechnen Sie dann die Felder A, B, C, D und E.

Traten während des letzten Monats folgende Symptome auf?

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. lichtempfindliche Augen?	4	3	2	1	0
2. Sandgefühl in den Augen?	4	3	2	1	0
3. schmerzhafte, wund Augen?	4	3	2	1	0
4. verschwommenes Sehen?	4	3	2	1	0
5. schlechte Sehschärfe?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5 (A)

Hatten Sie in der letzten Woche besondere Probleme mit ihren Augen bei folgenden Tätigkeiten?

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
6. Lesen?	4	3	2	1	0	N/A
7. nächtliches Autofahren?	4	3	2	1	0	N/A
8. Computerarbeit, an der Kasse oder ähnliches?	4	3	2	1	0	N/A
9. Fernsehen?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9 (B)

Fühlten sich ihre Augen in einer der folgenden Situationen besonders unkomfortabel angefühlt?

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
10. Bei Wind?	4	3	2	1	0	N/A
11. trockener Luft	4	3	2	1	0	N/A
12. Räume mit Klimaanlage	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12 (C)

ADD SUBTOTALS A, B, AND C TO OBTAIN D (D = SUM OF SCORES FOR ALL QUESTIONS ANSWERED) (D)

TOTAL NUMBER OF QUESTIONS ANSWERED (DO NOT INCLUDE QUESTIONS ANSWERED N/A) (E)

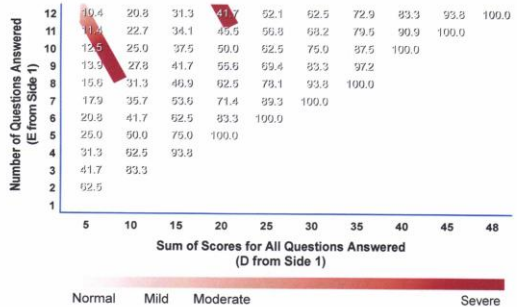
Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI® score.

Evaluating the OSDI® Score¹

The OSDI® is assessed on a scale of 0 to 100, with higher scores representing greater disability. The index demonstrates sensitivity and specificity in distinguishing between normal subjects and patients with dry eye disease. The OSDI® is a valid and reliable instrument for measuring dry eye disease severity (normal, mild to moderate, and severe) and effect on vision-related function.

Assessing Your Patient's Dry Eye Disease^{1,2}

Use your answers D and E from Side 1 to compare the sum of scores for all questions answered (D) and the number of questions answered (E) with the chart below.* Find where your patient's score would fall. Match the corresponding shade of red to the key below to determine whether your patient's score indicates normal, mild, moderate, or severe dry eye disease.



*Values to determine dry eye disease severity calculated using the OSDI® formula:
OSDI® = (sum of scores) x 25
(# of questions answered)

Patient's Name: _____ Date: _____
How long has the patient experienced dry eye? _____
Eye Care Professional's Comments: _____



Turn and place in patient's chart for follow-up care on next visit.

Abb. 2) Angepasster Ocular Surface Disease Index © aus dem Augenzentrum Lichterfelde West

Im Rahmen von klinischen Studien und im klinischen Alltag wird hierfür der OSDI © (Ocular Surface Disease Index ©) verwendet [55]. Dieser Fragebogen besteht aus fünf Fragen zu Symptomen, vier Fragen zu Problemen bei Aktivitäten wie beispielsweise dem Lesen und drei Fragen zu Umwelteinflüssen. Die Patientenbeschwerden können so abhängig von der erreichten Punktzahl in die Gruppen normal, mild, moderat oder schwer eingeteilt werden [7-9].

3. NIKBUT (Non-invasive Keratograph Break-Up Time)

Die Untersuchung der Tränenfilmaufrisszeit erfolgt nichtinvasiv mit dem Oculus ® Keratographen 5M [11, 12]. Dieser misst hierbei die gleichzeitige sowohl räumliche als auch zeitliche Darstellung des Tränenfilms. Der Oculus ® Keratograph 5M erstellt dabei eine

topografische Tränenkarte des untersuchten Auges. Dabei werden bis zu insgesamt 20.000 Punkte grafisch dargestellt, gemessen und analysiert. Diese werden dann farblich dargestellt.

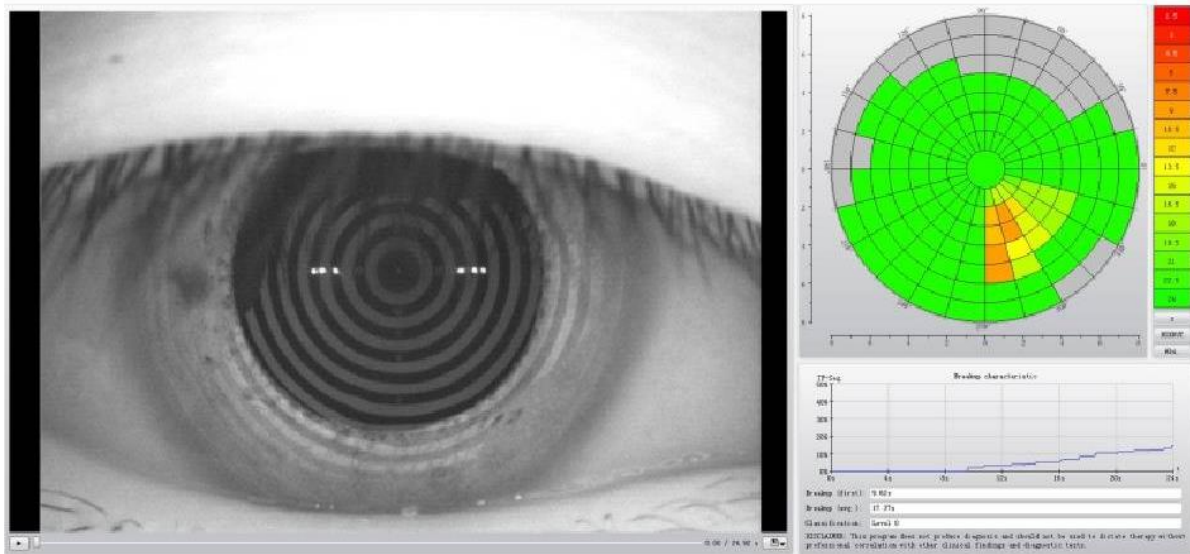


Abb. 3) Untersuchung mit dem Oculus® Keratographen 5M aus der Studie von Tian et al. [72]

Die Farbe Grün >13,5-24 Sekunden Tränenfilmaufrisszeit gilt als Normalbefund. Als moderater Befund in der Farbe Gelb wird eine Zeit von 9,5-13,5 Sekunden definiert. Die Farbe Rot stellt mit einer Zeit von <9,5 Sekunden einen schweren Befund dar [12, 13].

e. Invasive Diagnostik

Mit der Spaltlampenuntersuchung können Hinweise auf eine KCS erkannt werden. Durch Färbung mit Fluorescein oder Bengalrosa können Schäden sowohl der Hornhaut als auch der Bindehaut diagnostiziert werden [11]. Bei der Untersuchung der Bindehaut wird auf eine gesteigerte Gefäßinjektion und auf lidkantenparallele konjunktivale Falten geachtet [55].

Das Tränenvolumen kann über den Schirmer-Test bestimmt werden. Hierfür wird ein standardisierter Filterpapierstreifen für fünf Minuten bei geschlossenem Auge in den temporalen unteren Bindehautsack eingehängt. Beim Schirmer-1-Test kann dann anhand der befeuchteten Strecke des Filterpapierstreifens die Reizsekretion bestimmt werden, da das Auge nicht anästhesiert ist. Beim Schirmer-2-Test ist das Auge hingegen anästhesiert, wodurch die Reizsekretion deutlich verringert wird. Dadurch kann die basale Produktionsrate der Tränendrüse gemessen werden, welche durchschnittlich ca. 40% niedriger ist als beim Schirmer-1-Test [102-104].

Die Osmolarität des Tränenfilms kann mit dem TearLab® Osmolarity System mittels Impedanzmessung ermittelt werden. Nach Einschalten des Geräts und einer Aufwärmphase wird zunächst eine Qualitätskontrolle durchgeführt. Hierbei wird eine wiederverwertbare elektronische Prüfkarte in den Teststift eingesetzt und daraufhin der Untersuchungsstift in die Station hineingelegt. Im Anschluss an die Analyse werden die Testmesswerte angezeigt und mit den zu erwartenden Messwerten verglichen [10].



Abb. 4) Untersuchungsablauf mit dem TearLab® Osmolarity System: 1a) Installation der Einweg-Testkarte auf den Untersuchungsstift; 1b) Positionierung des Patientenkopfes für die Probenentnahme; 1c) Positionierung des Untersuchungsstifts mit Einweg-Testkarte am lateralen Augenwinkel; 1d) Untersuchungsstift mit entnommener Probe wird zur Analyse in die TearLab Station gelegt [59]

Nach erfolgreicher Qualitätskontrolle erfolgt die Untersuchung am Patienten mit einer Einweg Testkarte, welche auf dem Untersuchungsstift befestigt wird. Daraufhin werden im lateralen Augenlidwinkel ca. 50 nl Tränenflüssigkeit über die Kapillarkräfte des Stifts aufgesaugt. Anschließend wird der Untersuchungsstift in das TearLab® Osmolarity System gelegt. Die Osmolarität wird dann vollautomatisch auf dem LED-Bildschirm angezeigt. Es werden dabei Werte im Bereich zwischen 275 und 400 mOsm/L des Tränenfilms erkannt [10].

f. Therapie

Die Therapie der Konjunktivitis sicca erfolgt nach dem Leitlinien-Stufenschema des „BVA und DOG Trockenes Auge“, welches in Abbildung 5 visualisiert wird [22].

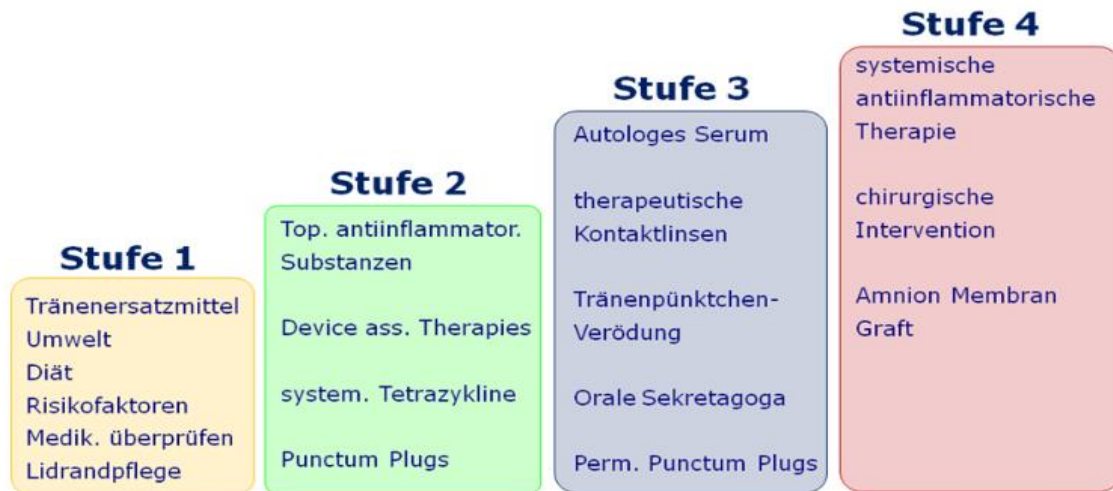


Abb. 5) Therapieschema nach DEWS II [33]

Im folgenden Abschnitt wird nun näher auf einige der Therapieoptionen eingegangen.

1) Tränenersatzmittel

Der Therapieansatz mit Tränenersatzmitteln bildet die Grundlage der Therapie der Keratokonjunktivitis sicca [22]. Tränenersatzmittel können nach ihrer chemischen Zusammensetzung oder ihrer biologischen Wirkung unterteilt werden. Die chemische Zusammensetzung besteht aus einer Salzlösung, Zuckerlösungen (Mono-, Di- und Polysacchariden), synthetischen Polymeren und Lipiden. Die biologischen Effekte umfassen die Veränderung des osmotischen Drucks, der Oberflächenspannung, der Viskosität und der Verdunstung [48].

2) Lidkantenpflege und antibiotische Therapie

Neben der Therapie mit Tränenersatzmitteln ist die Lidkantenpflege ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des hyperevaporativen Auges. Sie sollte täglich ein- bis zweimal mit feucht heißen Lidkompressen stattfinden. Im Anschluss sollte eine Lidkantenmassage durchgeführt werden [55].

3) Antiinflammatorische Therapie

Eine durch die KSC verursachte chronische Entzündungsreaktion der Augenoberfläche kann mit unkonservierten niedrig dosierten Hydrocortison-Augentropfen kurzfristig behandelt werden. Alternative Präparate wie unkonserviertes Dexamethason sollten aufgrund ihres erhöhten Risikoprofils nicht verwendet werden. Eine dauerhafte topische Therapie mit Kortison sollte vermieden werden, da sie die Symptomatik des trockenen Auges bei längerem Gebrauch verschlimmern kann [50, 51, 56]. Für die Dauertherapie einer chronischen Entzündung des Auges wird das topische Ciclosporin A verwendet. Diese Medikation ist für die schwere Form der Keratokonjunktivitis sicca vorenthalten [2, 56].

2. Katarakt

Als Katarakt wird eine Trübung der normalerweise transparenten menschlichen Linsen bezeichnet. Die häufigste Form ist die senile Katarakt. Die Einteilung kann nach Lokalisation der Linsentrübung (Cataracta corticalis, Cataracta subcapsularis posterior, Cataracta nuclearis und Cataracta zonularis), Stadium (Cataracta incipiens, Cataracta provecta, Cataracta matura), Manifestationsalter und Ätiologie vorgenommen werden. Sie entsteht überwiegend aufgrund der physiologischen Alterung der Linse und der damit einhergehenden Linsentrübung. Dabei ist die Entwicklung Letzterer individuell, kann Monate bis Jahre andauern und tritt in der Regel beidseitig auf [6, 53].

a) Epidemiologie

Die Katarakt ist eine der weltweit häufigsten Erkrankungen. In Europa werden jährlich 6000 bis 7000 Patienten pro 100.000 Einwohner an der Katarakt operiert. Es wird eine durch Katarakt verursachte Erblindung für weltweit ca. 40 bis 50 Mio. Menschen angenommen [55].

b) ECCE mittels Phakoemulsifikation und Implantation einer künstlichen Linse

Die gängigsten Operationen werden als extrakapsuläre Kataraktextraktion mittels Phakoemulsifikation (ECCE) durchgeführt. Der Vorteil der Phakoemulsifikation in Verbindung mit faltbaren Linsen gegenüber anderen Operationsmethoden ist die sehr kleine Schnittführung, die eine sich selbst abdichtende Inzision ermöglicht. Dadurch verringert sich das Risiko für Operationskomplikationen und es kommt zu einer Verkürzung der Rehabilitationszeit. Die nachfolgende erklärte Operationstechnik, gilt heute als das Standardverfahren für die Katarakt. Es wird eine Inzision an der Sklerokornealgrenze präpariert. Dieser Schnitt ist durchschnittlich 2,75 mm lang. Nach der Kapsulorhexis wird der Linsenkern mit Hilfe der Hydrodissektion von dem Cortex getrennt. Nachdem der Kern durch Phakoemulsifikation verflüssigt und samt verbliebener Linsenrinde abgesaugt wurde, erfolgen die Implantation der Intraokularlinse sowie zum Abschluss die intracamere Antibiose. Postoperativ findet in der Regel eine Therapie mit lokalen Antibiotika und Glukokortikoid Augentropfen statt [54].

3. Ziel und Fragestellung

Die Kataraktchirurgie stellt heute einen der häufigsten Eingriffe in der gesamten Medizin dar [55]. Die visuelle Rehabilitation ist kurz und die Komplikationsrate sehr niedrig [54]. Die postoperative Zufriedenheit wird jedoch nicht selten durch Missempfindungen wie Brennen, Tränen und Visusschwankungen getrübt. Als Ursache hierfür wird häufig ein postoperativ gestörter Tränenfilm im Sinne eines Sicca-Syndroms postuliert [40]. In der Literatur wurde festgestellt, dass sowohl durch die postoperativ herabgesetzte korneale Sensibilität als auch durch die postoperative lokale Tropfentherapie eine Benetzungsstörung der Hornhaut entsteht [43-45]. In der hier vorgestellten Studie werde ich zeigen, welchen Einfluss die Kataraktchirurgie auf den Tränenfilm hat. Außerdem wird analysiert, welchen Effekt die unterschiedlichen postoperativen Behandlungswege auf die Kontrollparameter haben.

Methodik

Die hier vorgestellte prospektive Studie wurde im Augenzentrum Lichterfelde West MVZ in Berlin durchgeführt. Es wurden im Zeitraum vom 01.09.2021 bis 01.06.2023 insgesamt 65 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 60 Jahren, voroperierte Augen, regelmäßige Tropfenapplikation, systemische Medikation (L-Thyroxin, Betablocker, Psychopharmaka, Kortison, Chemotherapeutika), erhöhte postoperative Inflammation (Klinische Bewertungsskala SUN >1+ [163], Descemetfalten Grad >2 [164]), Abweichung vom Studienprotokoll, dermatologische Vorerkrankungen (Neurodermitis, Rosazea), rheumatologische Vorerkrankungen (Sjögren Syndrom) und insulinpflichtiger Diabetes mellitus.

Es erfolgte eine randomisierte Zuordnung der Patienten anhand der vom Computer zufällig generierten Patientenidentifikationsnummer in zwei Gruppen (gerade und ungerade Endziffern). Die Patienten unterschrieben daraufhin die Operationsaufklärung, die Aufklärung über den Einschluss in die Studie und die Datenschutzerklärung.

Eine Patientengruppe erhielt Dexta-Ophtal sine Augentropfen[®] und die andere Systane Hydratation sine Augentropfen[®] postoperativ viermal täglich, welche dann wöchentlich in beiden Gruppen jeweils um einen Tropfen reduziert wurden.

1. Untersuchungen nach Studienprotokoll:

Bei allen eingeschlossenen Patienten erfolgten präoperativ die Erhebung des bestkorrigierten Visus und die Messung des intraokularen Drucks mit dem Goldmann-Appanationstonometer. Im Anschluss fanden eine detaillierte Spaltlampen- und Fundus-Kontrolle mit dem indirekten Ophthalmoskop statt.

2. Tränenfilmosmolarität

Im nächsten Schritt wurde bei allen Patienten die Tränenfilmosmolarität mittels TearLab[®] Osmolarity System der Firma TearLab Corporation bestimmt. Bei diesem Verfahren wurden

den Patienten aus dem lateralen Augenwinkel 50 nl Tränenflüssigkeit aus dem Tränenmeniskus entnommen. Diese wird dann durch das TearLab® Osmolarity System analysiert und die Osmolarität wird in mOsms/L bestimmt. Die Messung erfolgte präoperativ, am ersten postoperativen Tag sowie vier und sechs Wochen nach Kataraktoperation. In Tabelle 1 werden die Osmolarität für einen Normalbefund, moderaten oder schweren Befund dargestellt [140, 160].

Tab. 1) Tränenfilmosmolarität Befunde

Normalbefund	302 ± 8 mOsm/L
Moderater Befund	315 ± 11 mOsm/L
Schwerer Befund	336 ± 22 mOsm/L

3. NIKBUT

Im letzten Schritt erfolgte die Messung des NIKBUT mit dem Oculus ® Keratographen 5M der OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar Deutschland. Die Patienten wurden gebeten, zweimal zu blinzeln, woraufhin das Gerät automatisch mit der Messung beginnt. Der Untersuchungsvorgang wird vom Gerät automatisiert beendet, wenn der Patient blinzeln sollte oder die Untersuchungsdauer von 24 Sekunden überschritten wird. Die Messung erfolgte präoperativ, am ersten postoperativen Tag sowie vier und sechs Wochen nach Kataraktoperation. In Tabelle 2 werden der NIKBUT für einen Normalbefund, moderaten oder schweren Befund dargestellt [12, 13].

Tab. 2) NIKBUT Befunde

Normalbefund	13,5-24 Sekunden
Moderater Befund	9,5-13,5 Sekunden
Schwerer Befund	<9,5 Sekunden

4. OSDI © Fragebogen

Daraufhin beantworteten die Patienten den OSDI © Fragebogen, um festzustellen, ob subjektiv ein Normalbefund oder Beschwerden einer Sicca Symptomatik vorlagen. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte präoperativ sowie vier und sechs Wochen nach Kataraktoperation. Die Punkteskala wird in der folgenden Tabelle 3 dargestellt [161].

Tab. 3) OSDI © Score

Normalbefund	0-12 Punkte
Milder Befund	13-22 Punkte
Moderater Befund	23-32 Punkte
Schwerer Befund	33-100 Punkte

Aus dem OSDI © Fragebogen wurden in dieser Studie zwei Fragen gestrichen: jene Fragen nach dem ‚verschwommen Sehen‘ und der ‚schlechten Sehschärfe‘. Diese Fragen wurden aus dem Fragebogen entfernt, da sie durch die präoperative Katarakt oder den postoperativ besseren Visus zu einer verfälschten Aussage führen könnten. Somit bestand der Fragebogen aus lediglich zehn Fragen.

5. Operationstag und Operationsverlauf

Vor Beginn der Kataraktoperation wurde einmalig das lokal topische Anästhetikum Oxybuprocain hydrochlorid 0,4 % (Conjuncain® EDO® 4 mg/ml) appliziert. Anschließend erfolgte durch die Anästhesie eine Analgosedierung des Patienten. Am Ende der Operation erhielten alle Patienten intracameral 0,1 ml des Antibiotikums Cefuroxim und einen Salbenverband mit Dexamethason-Gentamicin®-Augensalbe.

6. Votum der Ethikkommission

Die Vorsitzende der Ethikkommission, PD Dr. med. E. Kaschina, erteilte am 07.07.2021 die Zustimmung zum Ethikantrag EA2/022/21 für die Durchführung dieser prospektiven Studie. Die Studie wurde daraufhin gemäß der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung unter strikter Einhaltung des Studienprotokolls, der geltenden deutschen Gesetze (Arzneimittelgesetz, 14. Novelle 2005) und der harmonisierten dreiteiligen Leitlinie für die gute klinische Praxis (ICH-GCP) durchgeführt.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung sowie die tabellarische und grafische Dokumentation der Daten wurden mittels Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und des statistischen Programms Statistica Version 10 (Stat Soft GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Die Realisierung der statistischen Auswertungen wurde von dem Statistiker Stephen Schüürhuis des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin begleitet.

In der Studie wurde der exakte Fisher-Test, der Shapiro-Wilk-Test, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, die Pearson-Korrelation, der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test zur statistischen Auswertung durchgeführt. Dabei wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant definiert und im Text, in den Tabellen und Abbildungen mit einem * markiert. Da es sich bei dieser Studie um eine explorative Studie handelt, wurde auf eine Adjustierung für multiple Tests verzichtet. Aus diesem Grund muss die Interpretation der Daten zurückhaltend erfolgen.

Bei dem exakten Fisher-Test handelt es sich um einen Signifikanztest, mit dem sich im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Ergebnisse berechnen lassen. Er wurde für die Berechnung zweier Variablen entwickelt und in diesem Kontext für den statistischen Vergleich der demografischen Daten der beiden Gruppen verwendet.

Der Shapiro-Wilk-Test ist ein statistisches Verfahren zur Überprüfung der Normalverteilung einer Stichprobe. Er wurde in der Studie angewendet, um zu prüfen, ob der t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test angewendet werden kann.

Der t-Test beschreibt ein parametrisches statistisches Verfahren, mit dem eine signifikante Abweichung zweier Stichprobenmittelwerte voneinander berechnet werden kann. Hierfür muss bei der Gruppe eine Normalverteilung vorliegen. Der Test wurde verwendet, um zwei normalverteilte Gruppen zu einem bestimmten Zeitpunkt der Studie zu vergleichen.

Der Mann-Whitney-U-Test umfasst im Gegensatz zum parametrischen t-Test ein nichtparametrisches statistisches Verfahren. Er dient der Überprüfung zweier unabhängiger Gruppen auf Gleichheit ihrer Lageparameter. In dieser Studie wurde der Mann-Whitney-U-Test als effiziente Alternative zum t-Test verwendet, falls die Voraussetzungen für diesen nicht erfüllt waren.

Die Pearson-Korrelation ist ein statistisches Verfahren zur Messung des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen. Die Werte liegen zwischen -1 und 1. Der Wert 0 zeigt dabei, dass es keinen linearen Zusammenhang gibt. Werte ab 0,3 bzw. -0,3 sind Zeichen für einen schwach positiven bzw. negativen linearen Zusammenhang. Werte von $> 0,5$ bzw. $< -0,5$ definieren einen mittelstarken positiven bzw. negativen linearen Zusammenhang. Ab Werten von 0,8 bzw. -0,8 wird ein starker positiver bzw. negativer linearer Zusammenhang festgestellt.

Beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test handelt es sich um ein statistisches Verfahren zur Untersuchung, ob es signifikante Differenzen zwischen zwei verschiedenen abhängigen Stichproben gibt. Dieses statistische Verfahren wurde beim Vergleich der Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten angewendet.

Ergebnisse

In Abbildung 6 wird das Gesamtkollektiv der Studie dargestellt. Es teilt sich in die Gruppe der erfolgreich abgeschlossenen Studienteilnehmer und der Studienabbrecher mit der Ursache für deren Abbruch.

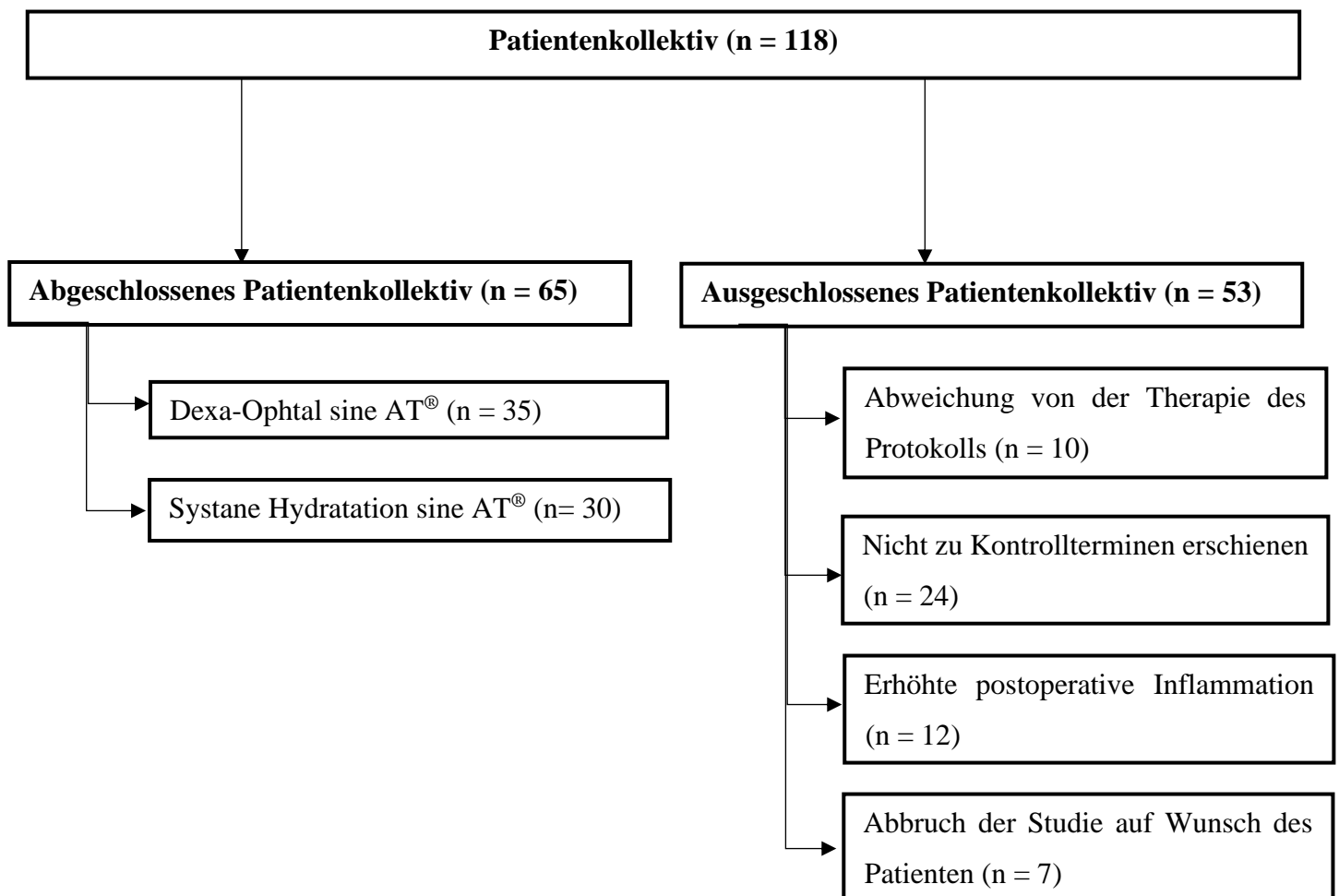


Abb. 6) Patientenkollektiv der Studie

Das gesamte Patientenkollektiv bestand zu Beginn der Studie aus 118 Personen. Von dieser Patientengruppe haben 65 Patienten die Studie abgeschlossen und 53 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde in die zwei Gruppen mit einer postoperativen Dexa-Ophtal sine AT® oder Systane Hydratation sine AT® Therapie unterteilt.

Das Patientenkollektiv wird in der Tabelle 4 mit Häufigkeiten und Mittelwerten (SEM) dargestellt.

Tab. 4) Übersichtsdaten des Patientenkollektivs

	Patientenkollektiv (n = 65)
Männer/Frauen n (%)	29/36 (45/55)
Mittleres Durchschnittsalter in Jahren (Min-Max in Jahren)	75 (60-87)
Augen n (%)	104 (100)
Ø LenSx® / LenSx® n (%)	38 / 27 (59/41)
Mittlere präoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	315 (1,84)
Mittlere 1. postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	316 (1,91)
Mittlere 2. Postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	310 (1,71)
Mittlere 3. Postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	313 (1,81)
Mittlere Präoperative NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	9 (0,6)
Mittlere 1. Postoperative NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	7 (0,48)
Mittlere 2. Postoperative NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	7 (0,49)
Mittlere 3. Postoperative NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	6 (0,48)
Mittlere Präoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	15 (1,43)
Mittlere 2. Postoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	13 (1,39)
Mittlere 3. Postoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	11 (1,15)

Die Tabelle 4 zeigt eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung mit 29 (45%) Männern und 36 (55%) Frauen und einem Durchschnittsalter von 75 Jahren im Kollektiv. 104 (100%) Augen von den 65 eingeschlossenen Patienten wurden am Katarakt operiert. Es wurden 37 (59%) Patienten ohne und 26 (41%) Patienten mit Unterstützung des Femtosekundenlasers (LenSx[®]) operiert.

Die mittlere präoperative Osmolarität betrug 315 (1,84) mOsms/L. Bei der ersten postoperativen Kontrolle wurde eine Osmolarität von 316 (1,91) mOsms/L gemessen. Die mittlere zweite und dritte postoperative Kontrolle ergab eine mittlere Osmolarität von 310 (1,71) mOsms/L und 313 (1,81) mOsms/L.

Der mittlere präoperative NIKBUT war 9 (0,6) s. Der mittlere erste postoperative NIKBUT betrug 7 (0,48) s. Bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle wurde ein mittlerer NIKBUT von 7 (0,49) s und 6 (0,48) s ermittelt.

Der präoperative Mittelwert vom OSDI © Score betrug 15 (1,43) Punkte. Während der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle wurde aus den Angaben ein mittlerer OSDI © Score von 13 (1,39) Punkten und 11 (1,15) Punkten berechnet.

Die Tabelle 5 zeigt den Vergleich demographischer Werte, sowie die Osmolarität, NIKBUT und OSDI © Score.

Tab. 5) Vergleich der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) und Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)

	Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) (n = 35)	Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) (n = 30)	p-Wert:
Männer/Frauen n (%)	16/19 (46/54)	13/17 (43/57)	1
Durchschnittsalter in Jahren (Min- Max in Jahren)	75	74	0,4
Augen n (%)	58 (100)	46 (100)	0,9
Ø LenSx® / LenSx® n (%)	19/16 (54/46)	19/11 (63/37)	0,5
Mittlere präoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	312 (1,94)	317 (3,35)	0,15
Mittlere 1. postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	315 (2,47)	318 (2,96)	0,24
Mittlere 2. Postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	306 (1,81)	314 (3,06)	0,01*
Mittlere 3. Postoperative Osmolarität (mOsms/L) mean (SEM)	310 (2,34)	317 (2,78)	0,03*
Mittlerer Präoperativer NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	9 (0,77)	10 (0,98)	0,3
Mittlerer 1. Postoperativer NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	6 (0,49)	8 (0,89)	0,23
Mittlerer 2. Postoperativer NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	6 (0,6)	8 (0,78)	0,97
Mittlerer 3. Postoperativer NIKBUT (Sekunden) mean (SEM)	6 (0,56)	7 (0,84)	0,8
Mittlere Präoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	16 (2,2)	13 (1,63)	0,39
Mittlere 2. Postoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	15 (2,2)	11 (1,4)	0,8
Mittlere 3. Postoperative OSDI © Score (Punkte) mean (SEM)	13 (1,77)	10 (1,33)	0,78

In der Tabelle 5 konnte beim statistischen Vergleich der beiden Hauptgruppen weder für die Geschlechterverteilung noch für das mittlere Durchschnittsalter der Patienten, die Anzahl der operierten Augen und operativen Verfahren eine signifikante Differenz festgestellt werden.

Beim Vergleich der mittleren Osmolarität zeigte sich bei der zweiten ($p= 0,01^*$) und dritten ($p= 0,03^*$) postoperativen Kontrolle eine signifikant geringere Osmolarität in der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B. Hingegen konnte bei der präoperativen und ersten postoperativen Untersuchung kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Der mittlere NIKBUT und der mittlere OSDI © Score war während der Studie bei den einzelnen Kontrollen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

1. Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®])

Im folgenden Abschnitt wird die mittlere Osmolarität, mittlere NIKBUT und der OSDI © Score der beiden Gruppe während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

a) Osmolarität

Im folgenden Abschnitt wird die mittlere Osmolarität der beiden Gruppe während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

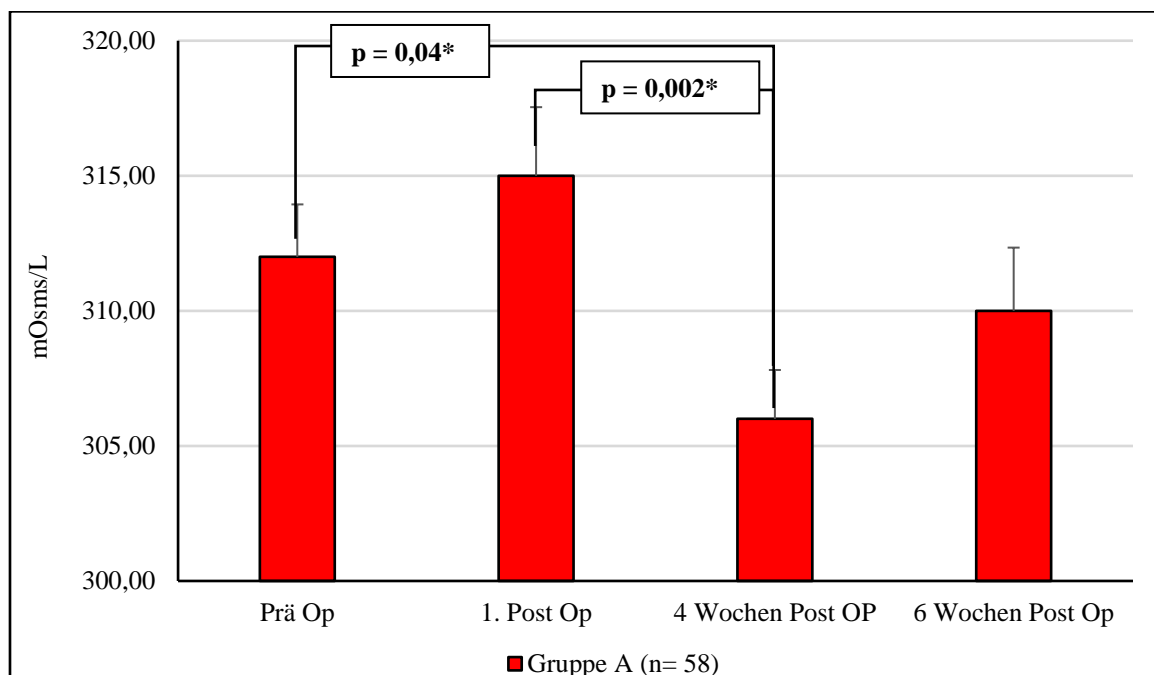


Abb. 7) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich ein signifikanter p-Wert ($p=0,02^*$).

Bei der weiteren post hoc Messung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte sich eine signifikante Verringerung der Osmolarität von der präoperativen Kontrolle 312 mOsm/L zur zweiten postoperativen Kontrolle 306 mOsm/L ($p=0,04^*$).

Es konnte ebenfalls eine signifikante Verringerung der Osmolarität von der ersten postoperativen Kontrolle 315 mOsm/L zur zweiten postoperativen Kontrolle 306 mOsm/L ($p=0,002^*$) festgestellt werden.

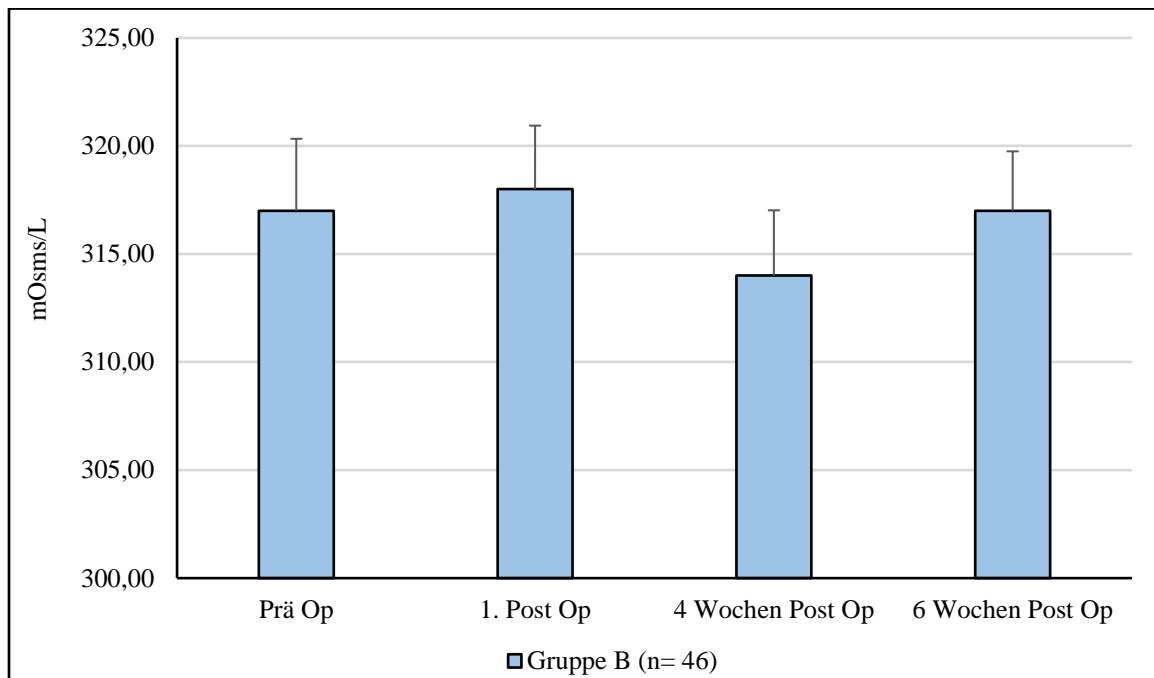


Abb. 8) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigten keine Signifikanz.

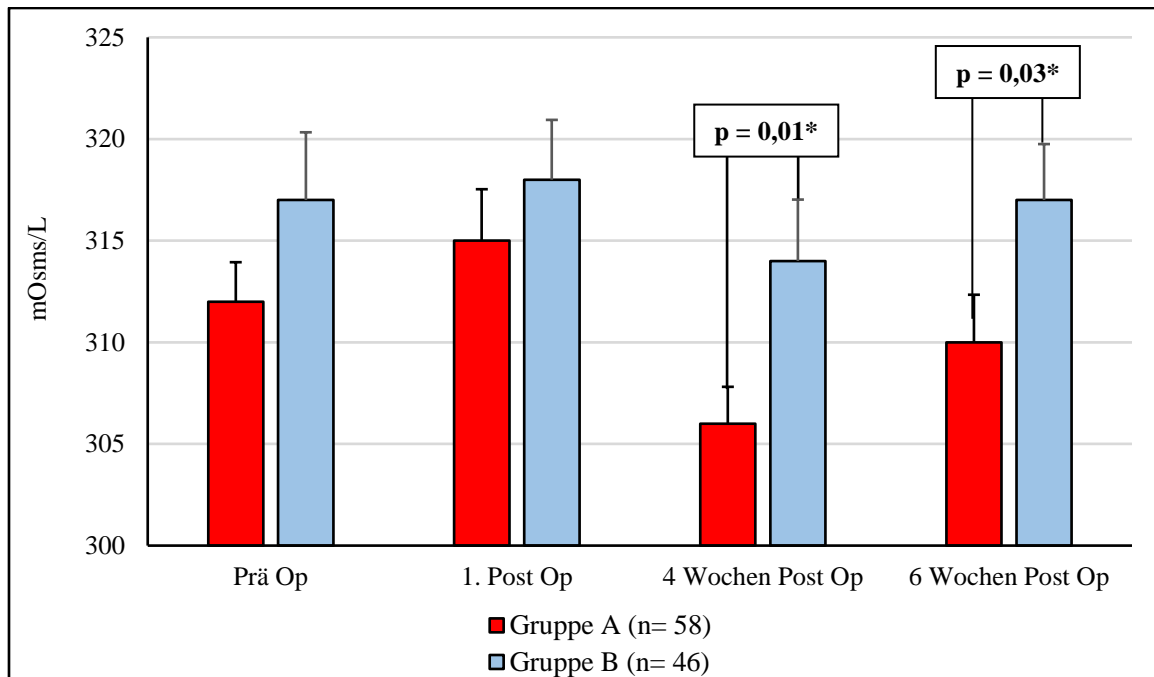


Abb. 9) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte im t-Test eine signifikant geringere Osmolarität bei der zweiten (p= 0,01*) und dritten (p= 0,03*) postoperativen Kontrolle in der Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B berechnet werden.

b) NIKBUT

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere NIKBUT der beiden Gruppe während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

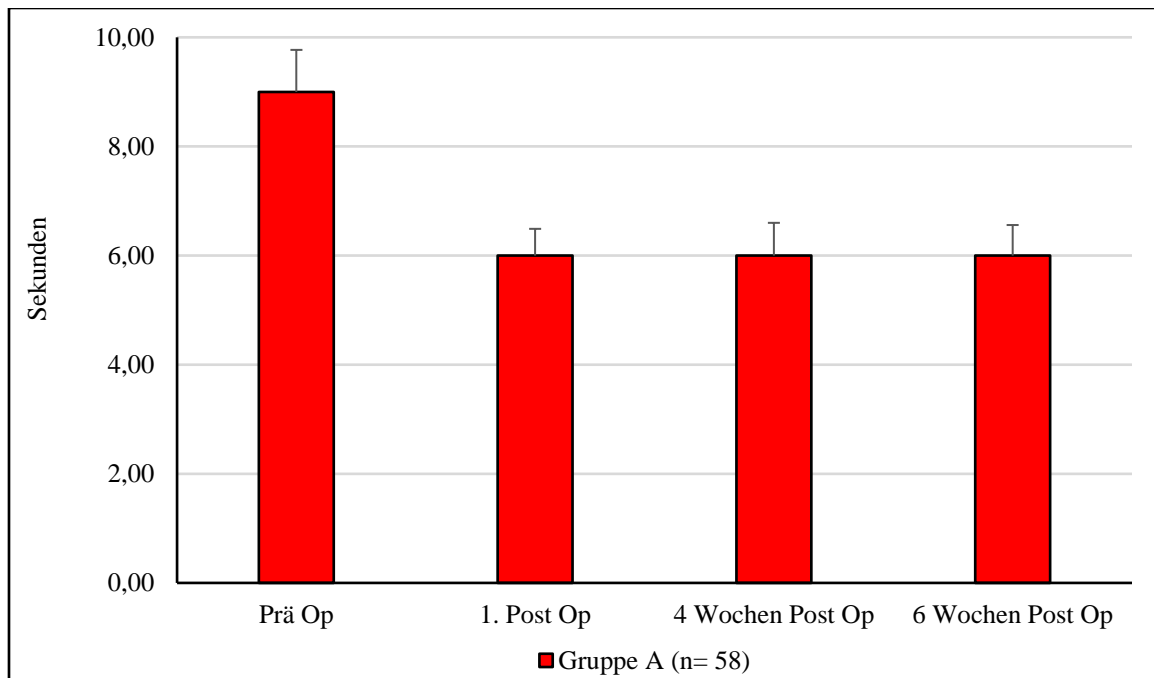


Abb. 10) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich kein signifikanter p-Wert ($p= 0,86$). Es konnte keine signifikanten Veränderungen oder Unterschiede gezeigt werden.

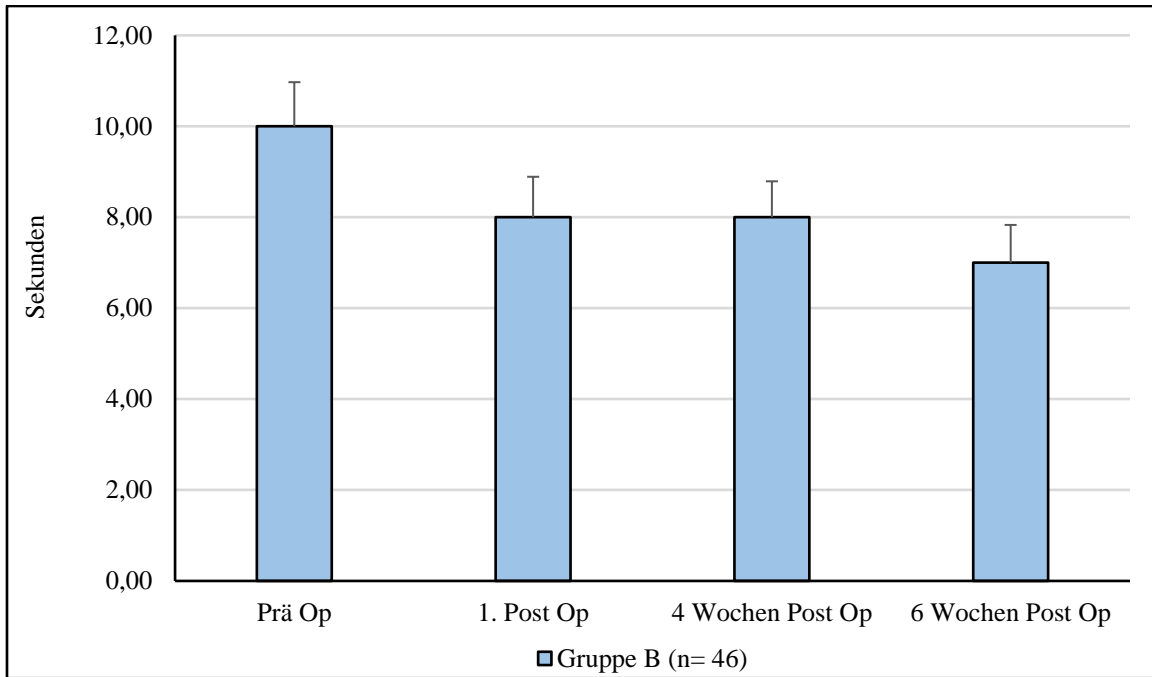


Abb. 11) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p=0,62$). Es konnten keine signifikanten Veränderungen berechnet werden.

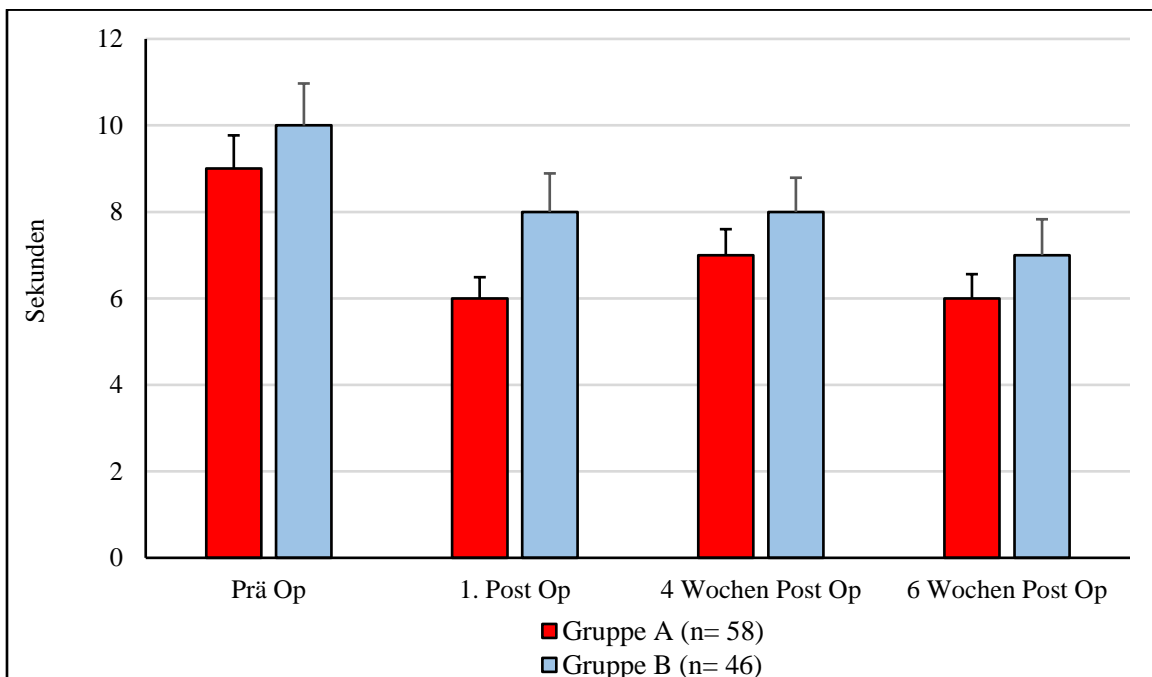


Abb. 12) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

c) OSDI © Score

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere OSDI © Score der beiden Gruppe während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

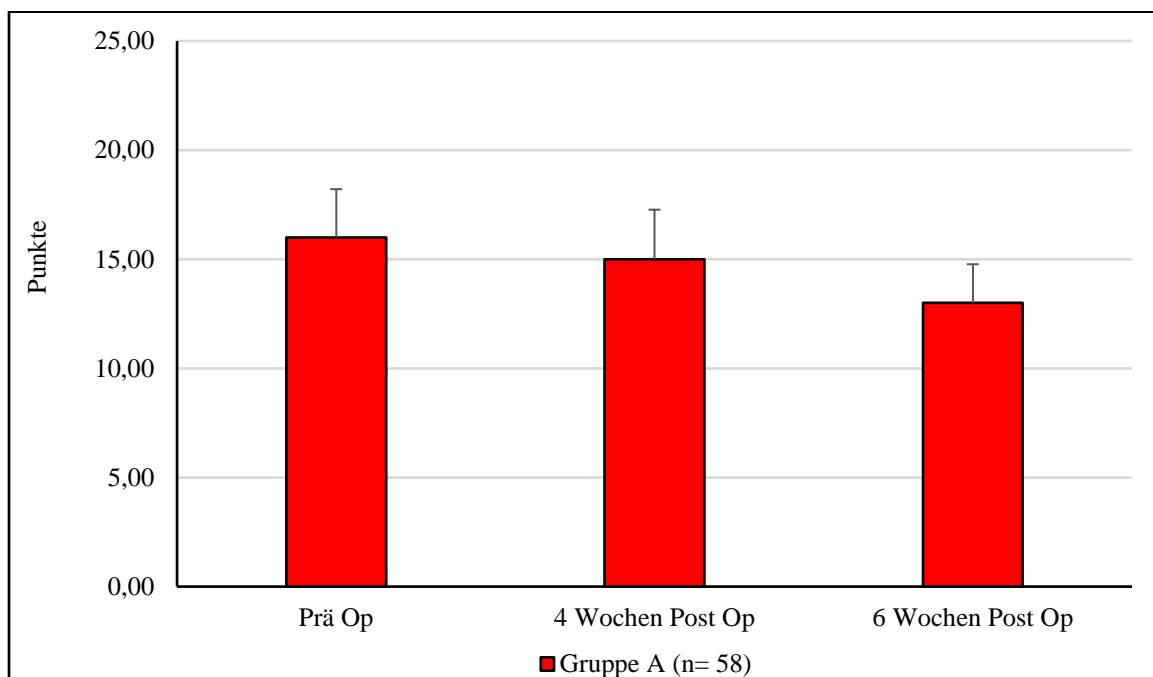


Abb. 13) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich kein signifikanter p-Wert (0,38). In der Gruppe A konnten keine signifikanten Veränderungen des OSDI © Scores festgestellt werden.

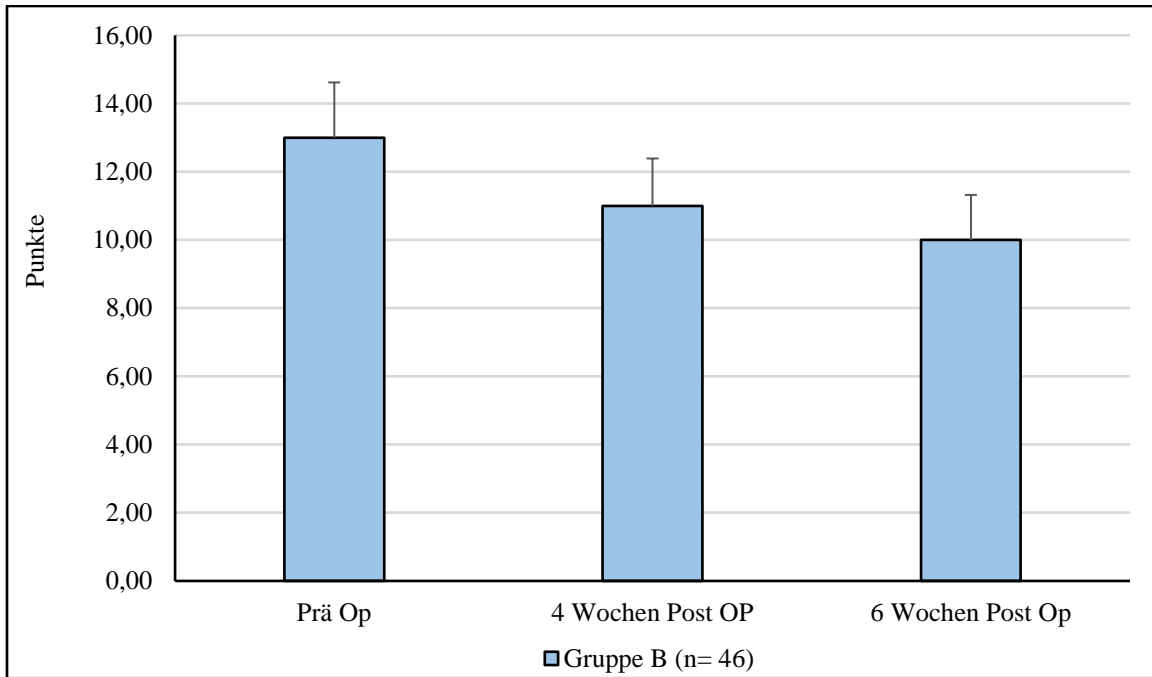


Abb. 14) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p=0,62$). Es konnten keine signifikante Veränderung berechnet werden.

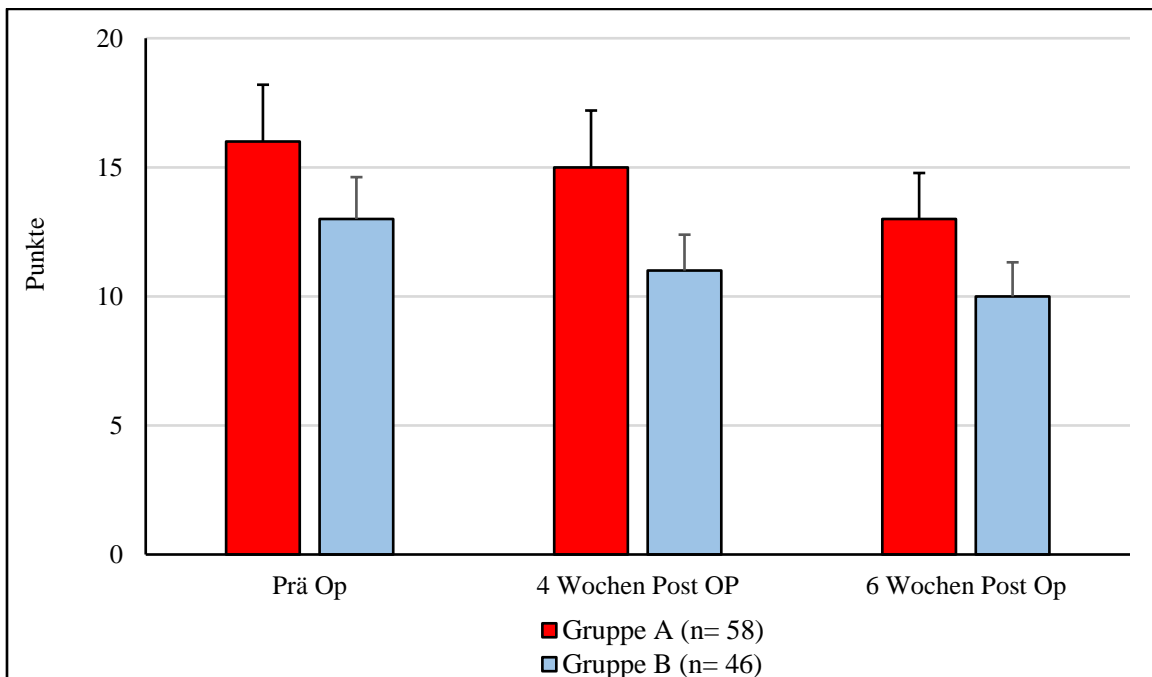


Abb. 15) Mittlerer OSDI © Score präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperative Kontrolle der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

2. Subgruppe: Frauen vs. Männer

Im nächsten Abschnitt wird die gemessene Osmolarität, NIKBUT und OSDI © Score zwischen den Subgruppen Frauen und Männern statistisch verglichen.

a) Osmolarität

Im folgenden Abschnitt wird die mittlere Osmolarität der Frauen und Männer beiden Gruppen während der Studie analysiert und miteinander verglichen.

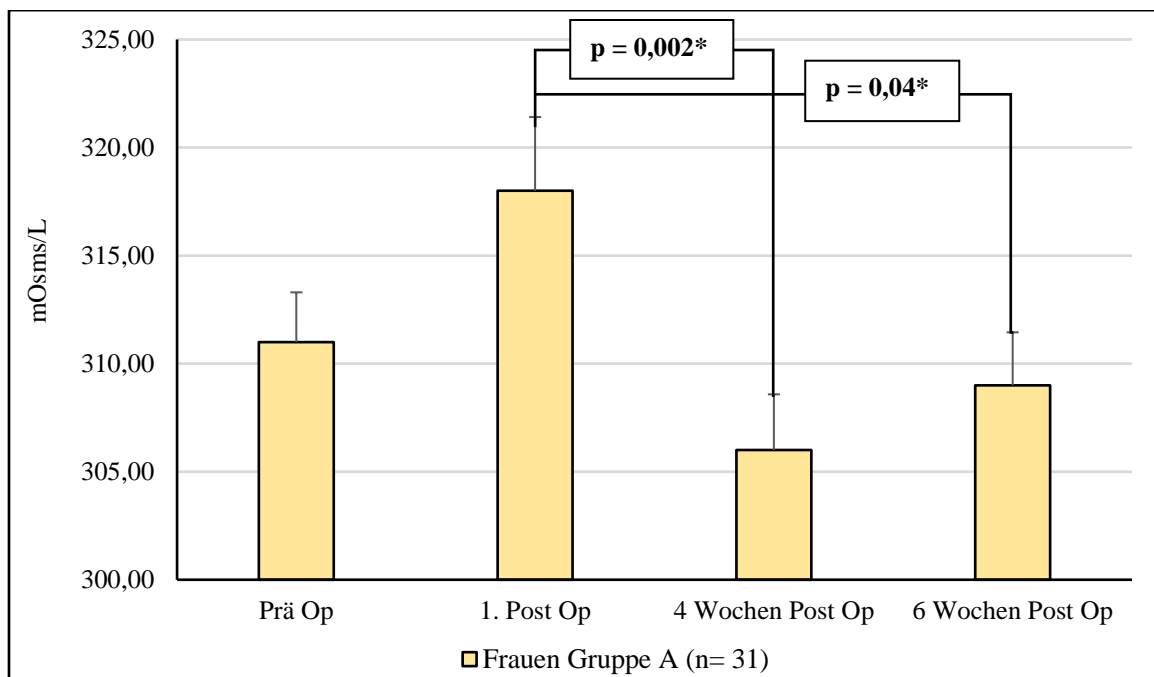


Abb. 16) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,01*. Bei der Signifikanzüberprüfung der Osmolarität zeigte sich post hoc im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eine signifikante Verringerung der Osmolarität von der ersten postoperativen Kontrolle 318 mOsm/L zur zweiten postoperativen Kontrolle 306 mOsm/L ($p = 0,002^*$) und dritten postoperativen Kontrolle 309 mOsm/L ($p = 0,04^*$) festgestellt werden.

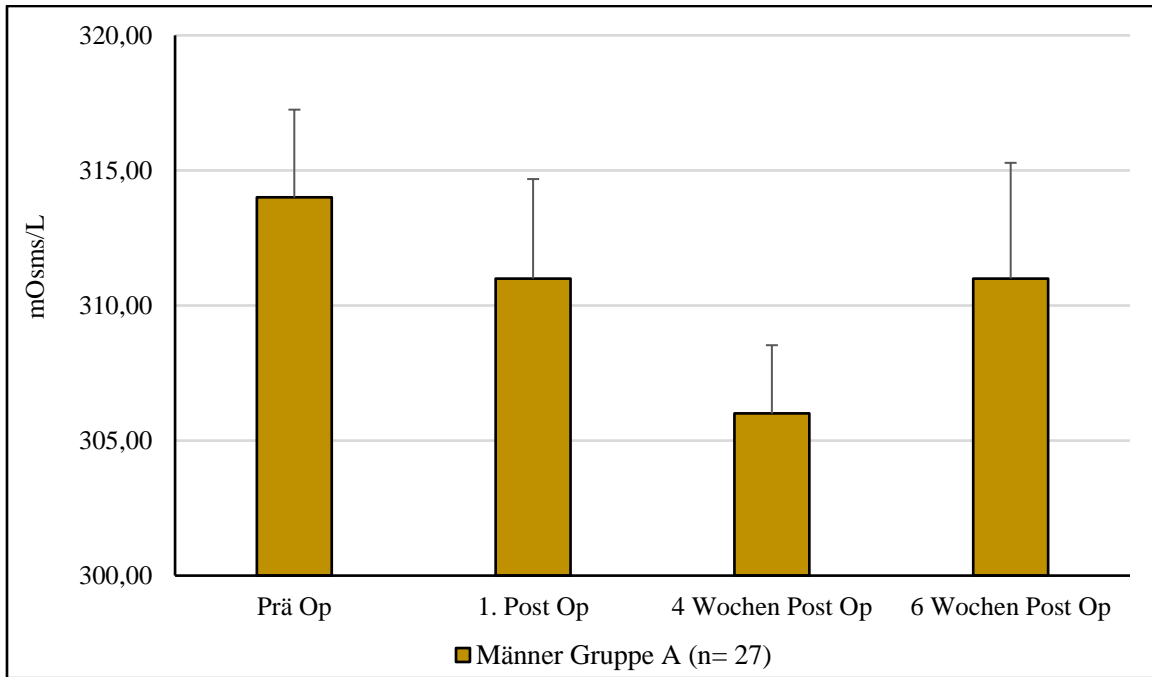


Abb. 17) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,44$). Daher konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden.

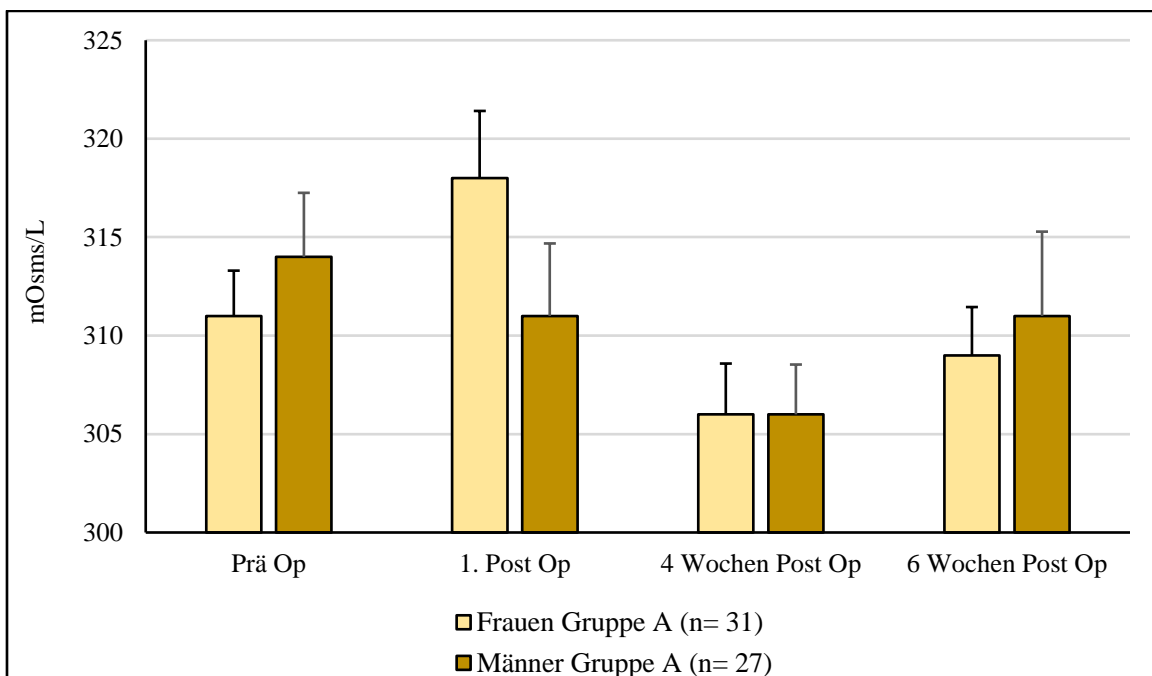


Abb. 18) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

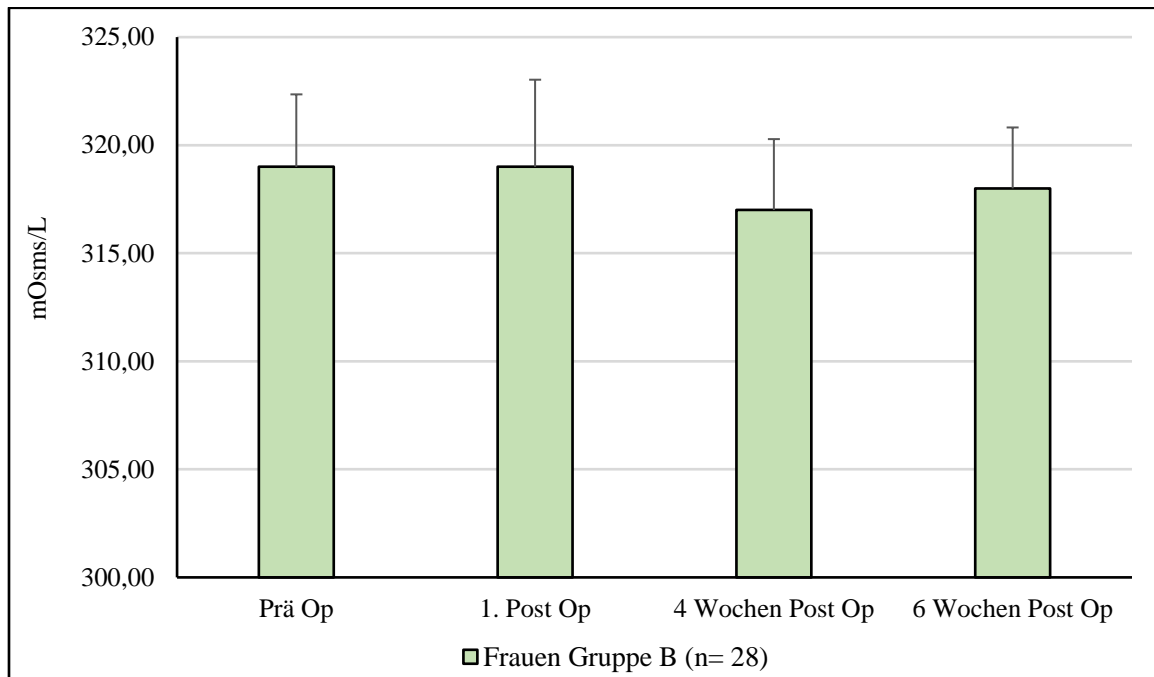


Abb. 19) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p=0,95$). Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen im Verlauf.

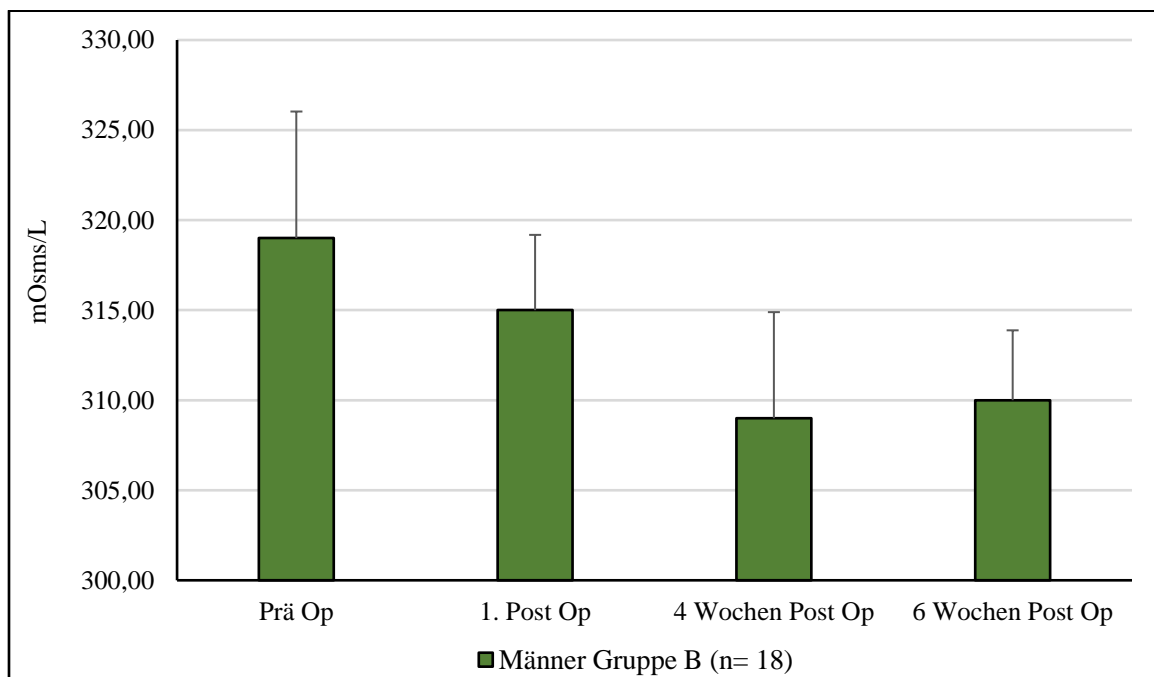


Abb. 20) Mittlere Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p=0,76$). Es konnten keine signifikanten Veränderungen berechnet werden.

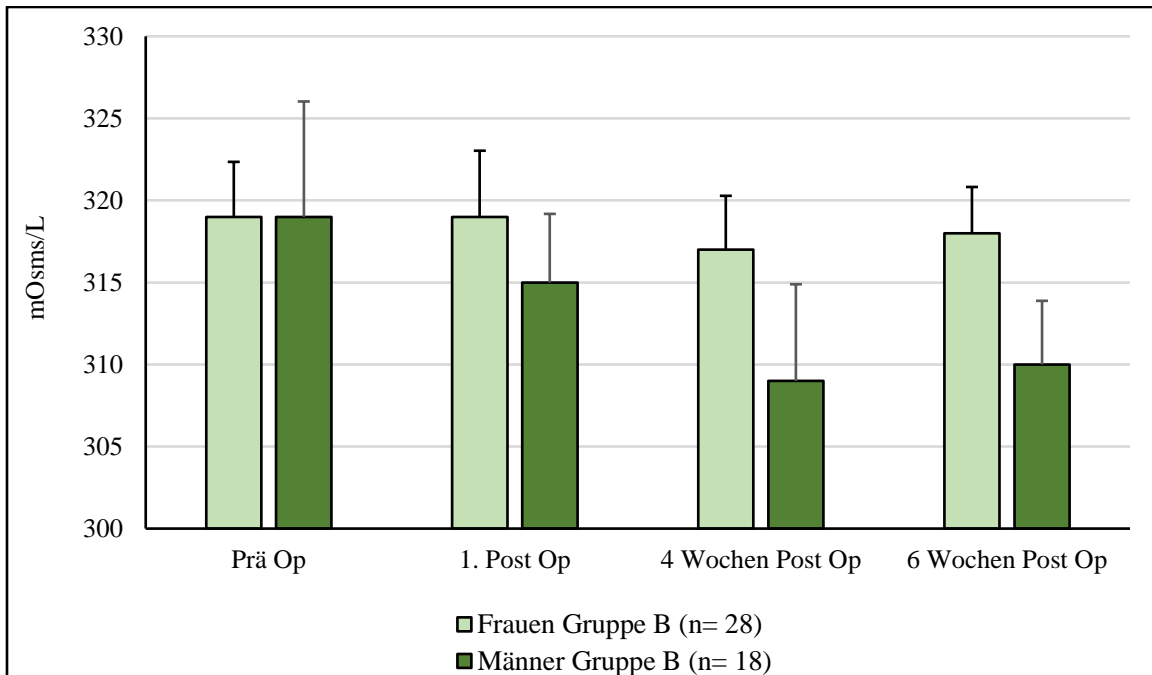


Abb. 21) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen im Verlauf der Studie.

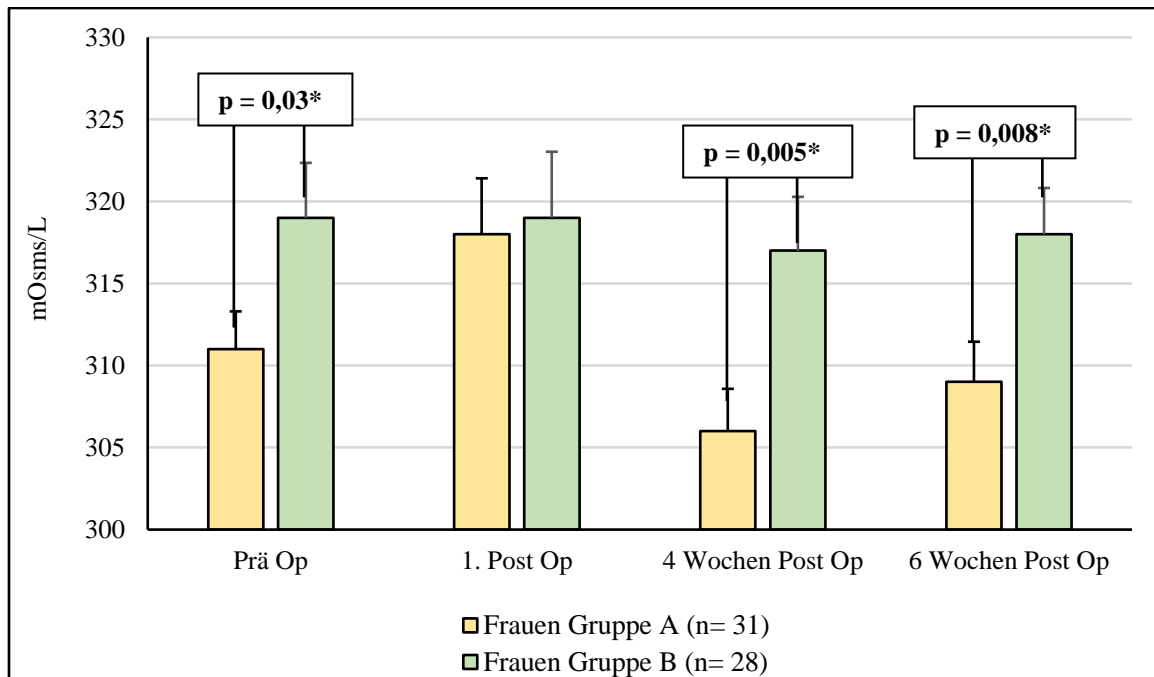


Abb. 22) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim Vergleich der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) und Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) konnte im t-Test präoperativ 311 mOsm/L vs. 319 mOsm/L ($p= 0,03^*$), vier Wochen 306 mOsm/L vs. 317 mOsm/L ($p= 0,005^*$) und sechs Wochen 309 mOsm/L vs. 318 mOsm/L ($p= 0,005^*$) eine signifikante höhere Osmolarität bei den Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) postoperativ berechnet werden.

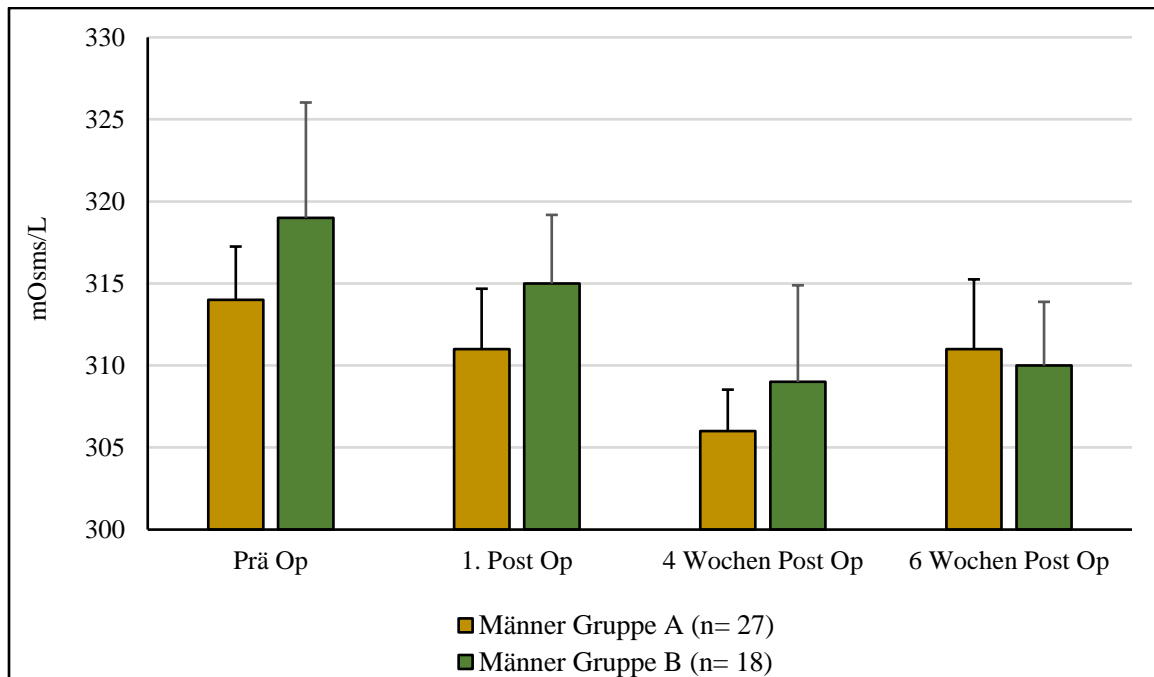


Abb. 23) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

b) NIKBUT

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere NIKBUT der Frauen und Männer beiden Gruppen während der Studie analysiert und miteinander verglichen.

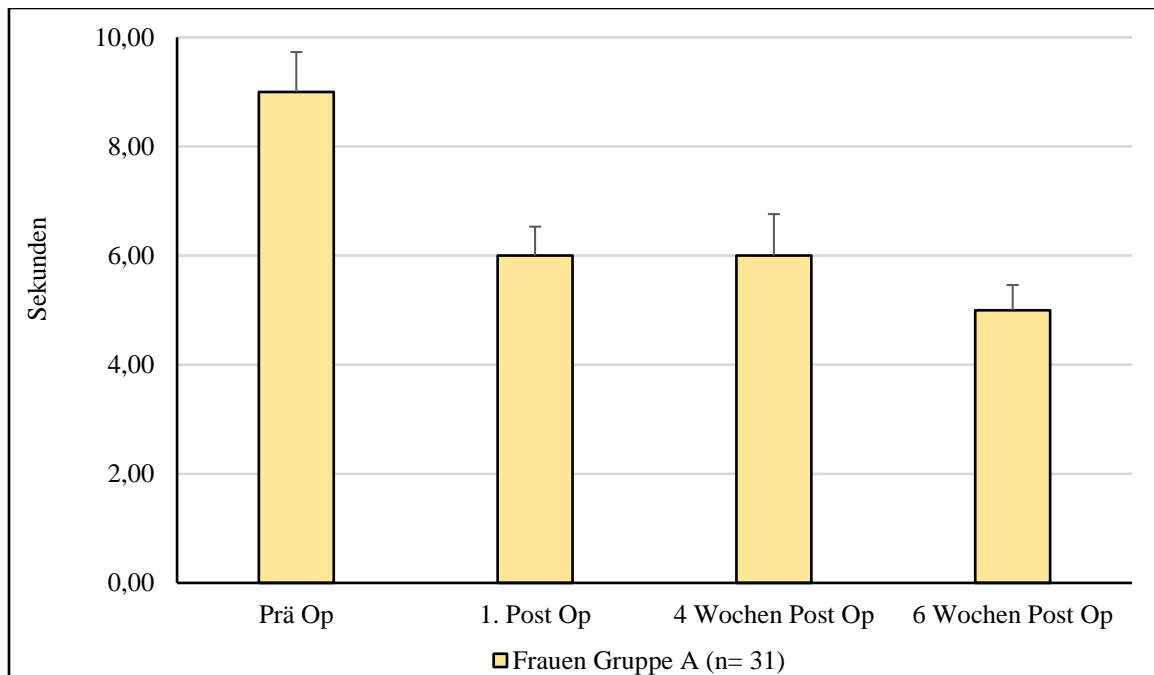


Abb. 24) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p= 0,27$). Es konnte keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

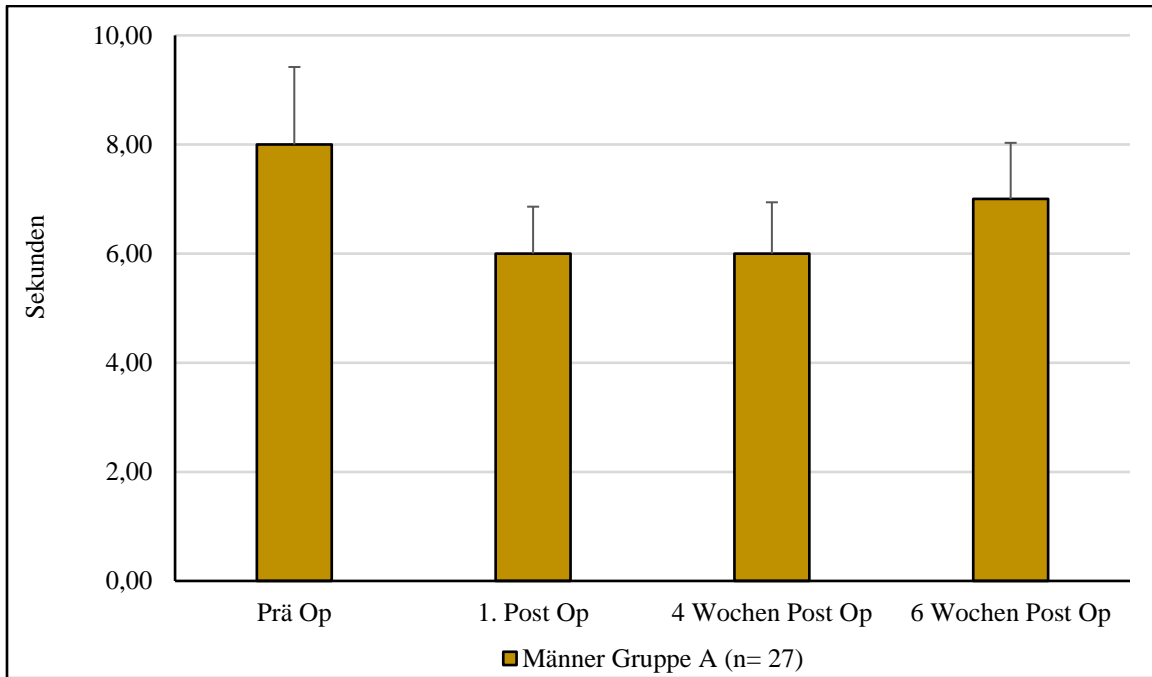


Abb. 25) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,76$). Es konnte keine signifikanten Veränderungen berechnet werden.

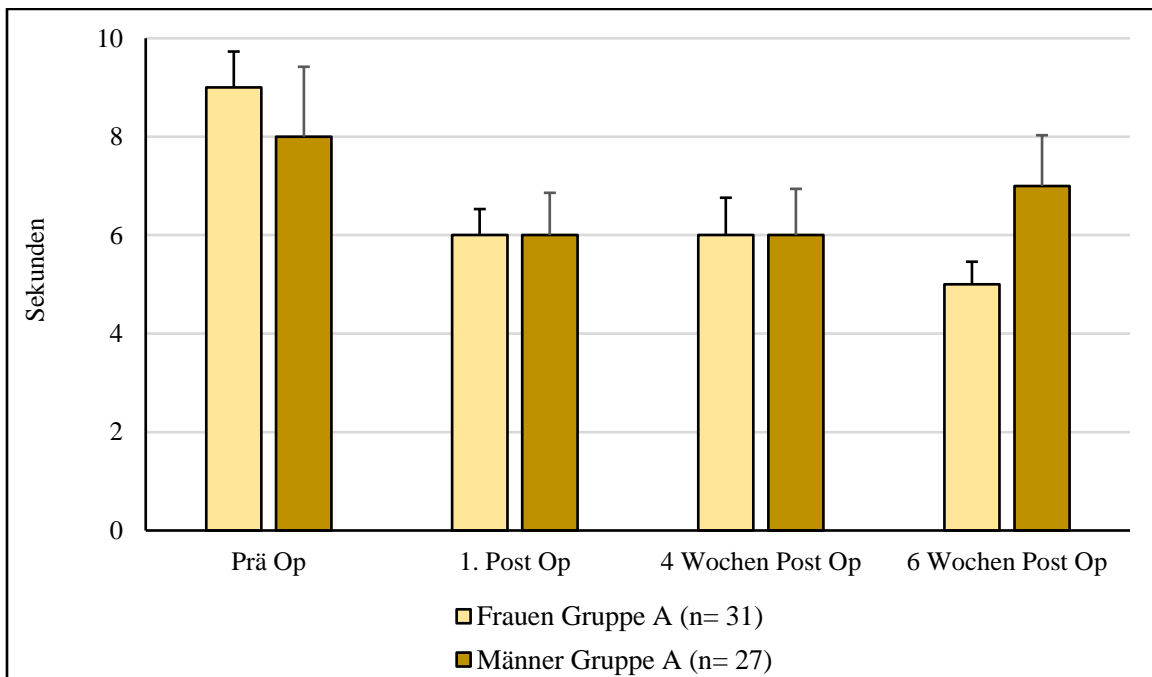


Abb. 26) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte keine signifikanten Veränderungen oder Unterschiede festgestellt werden.

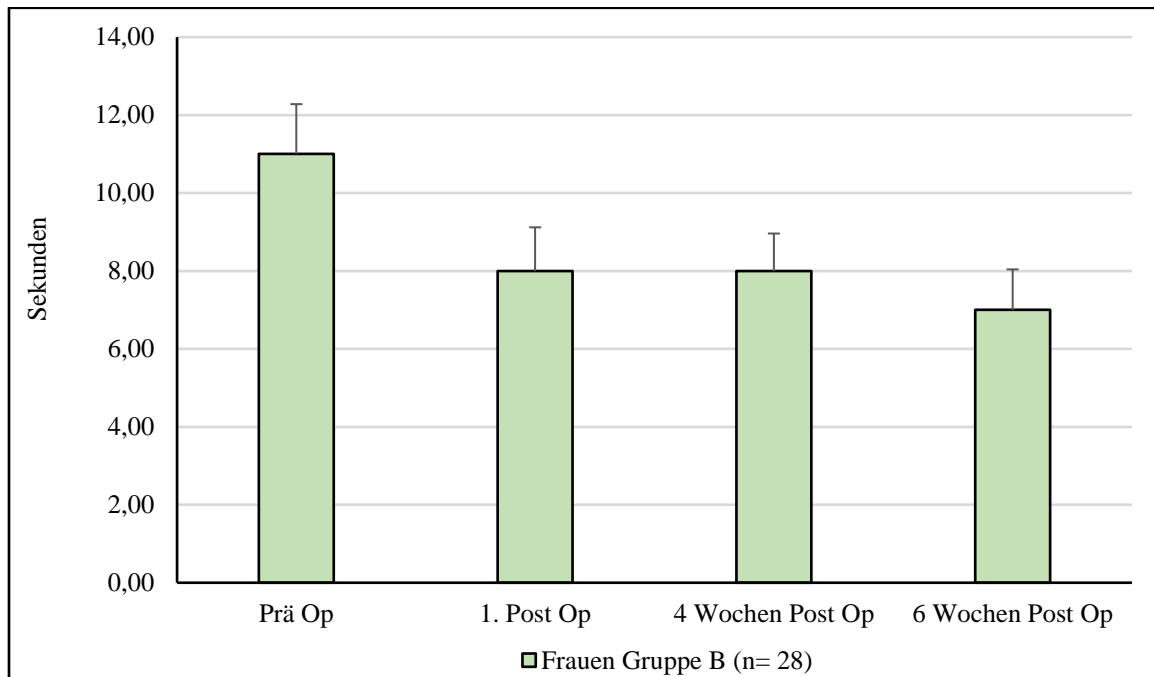


Abb. 27) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p= 0,65$). Es konnte keine signifikanten Differenzen festgestellt werden.

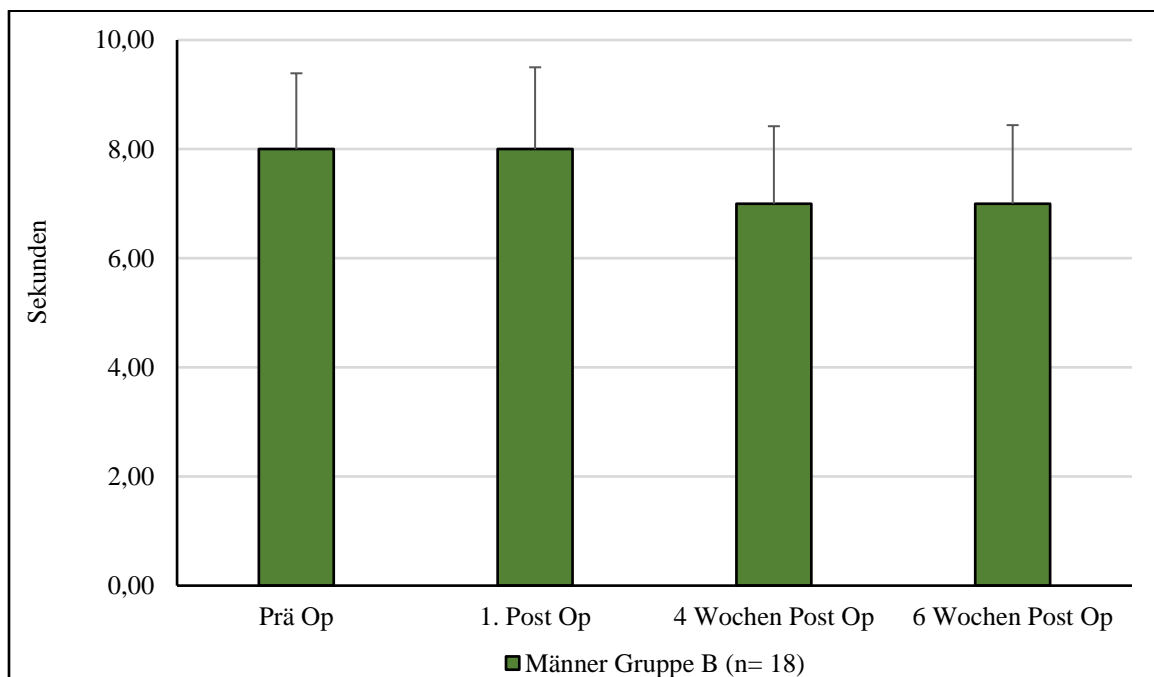


Abb. 28) Mittlerer NIKBUT präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,88$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Studie.

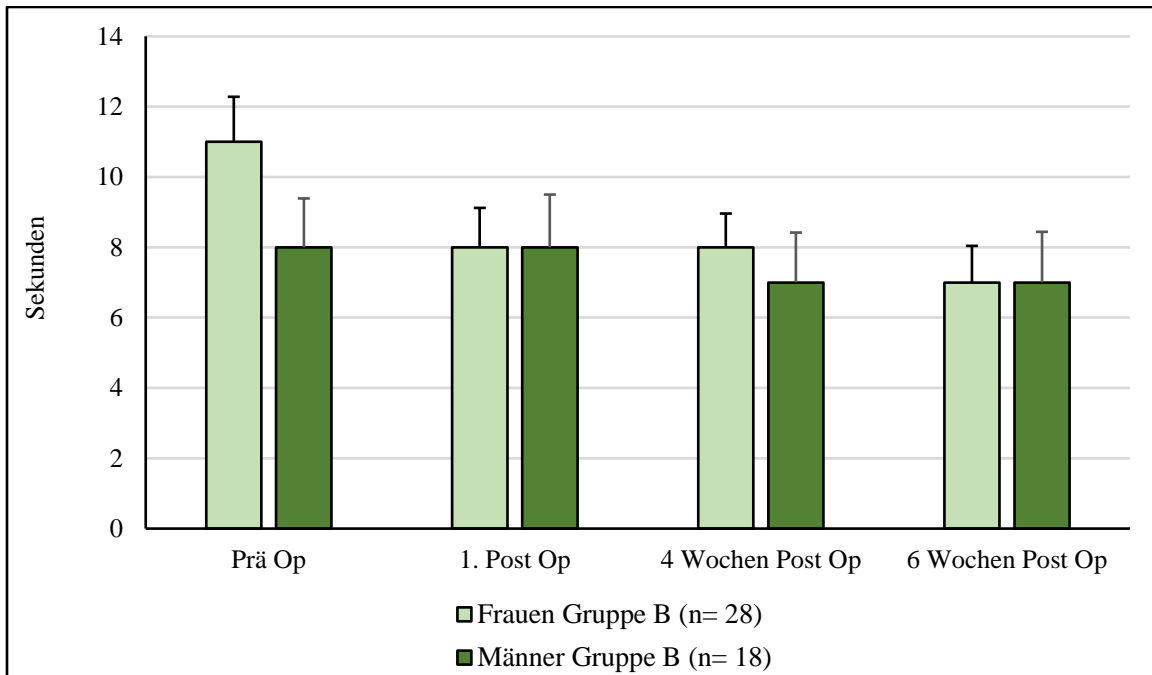


Abb. 29) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet werden.

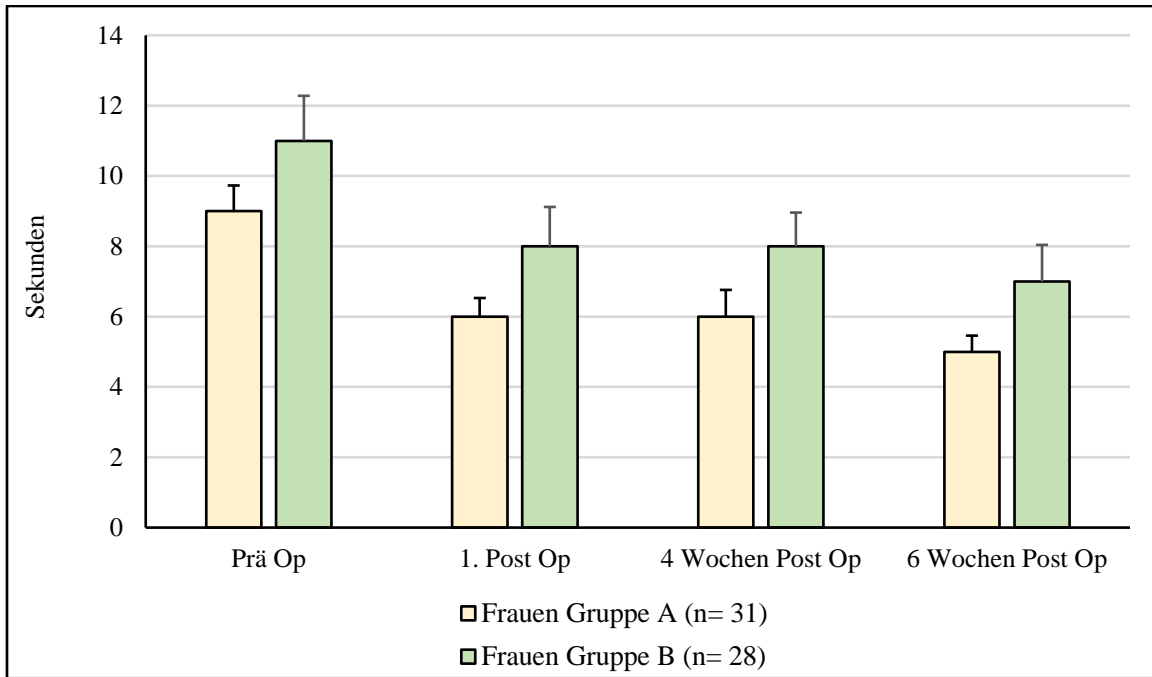


Abb. 30) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen berechnet werden.

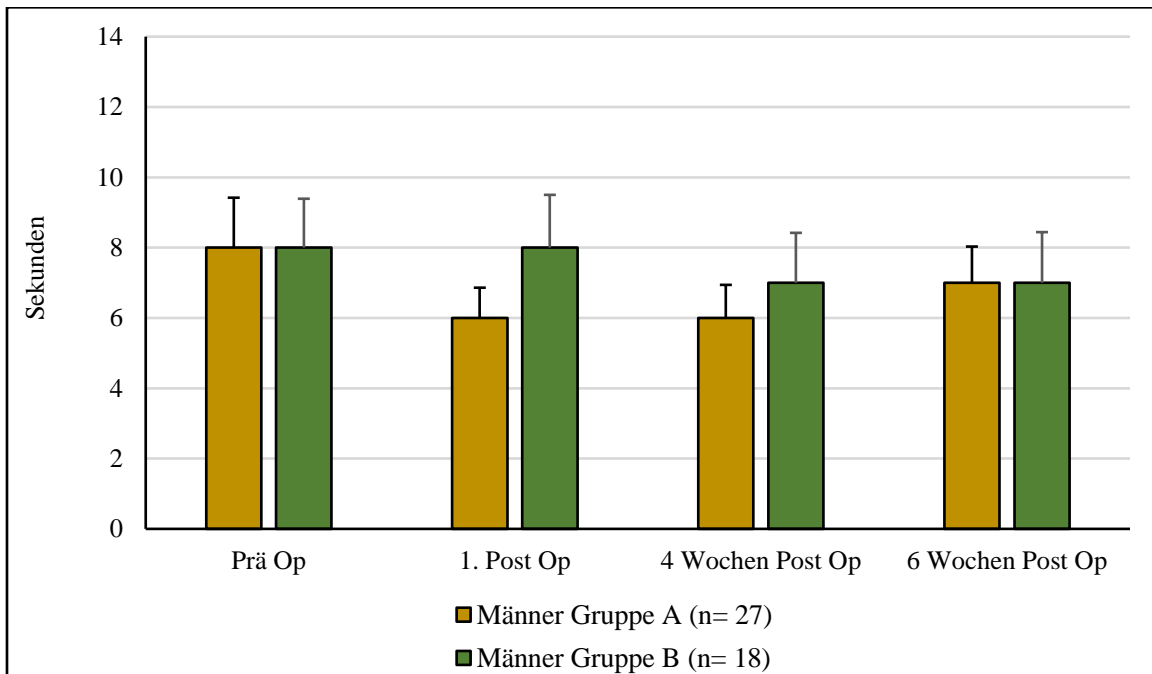


Abb. 31) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der beiden Gruppen.

c) OSDI © Score

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere OSDI © Score der Frauen und Männer beiden Gruppen während der Studie analysiert und miteinander verglichen.

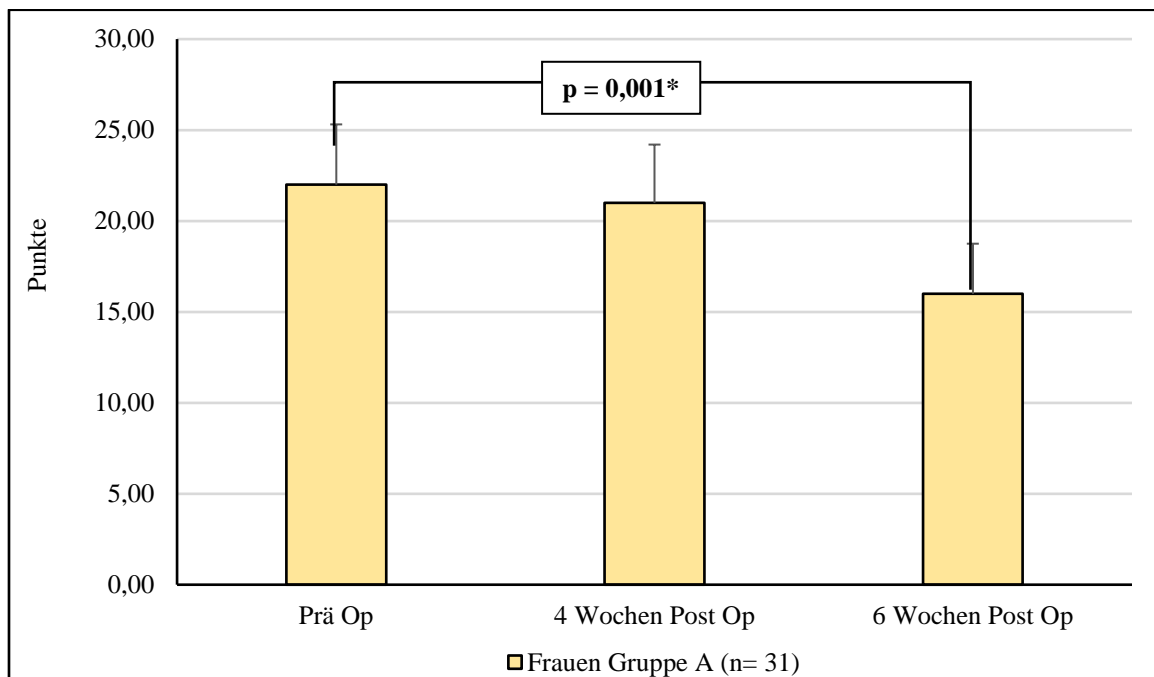


Abb. 32) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p= 0,29$). Bei der post hoc Signifikanzüberprüfung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test des OSDI © Scores zeigte sich eine signifikante Verringerung von der präoperativen Kontrolle 22 Punkte zur dritten postoperativen Kontrolle mit 16 Punkten ($p= 0,001^*$).

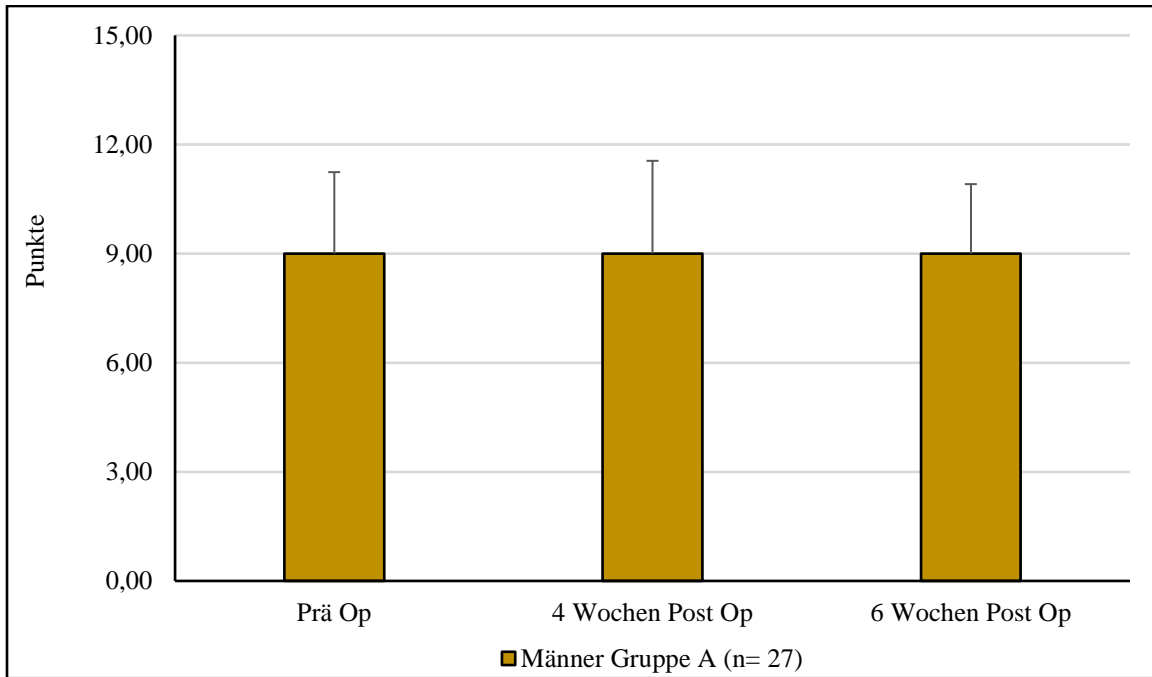


Abb. 33) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,88$). In der Gruppe A konnten keine signifikanten Veränderungen bei den post hoc Messungen des OSDI © Scores festgestellt werden.

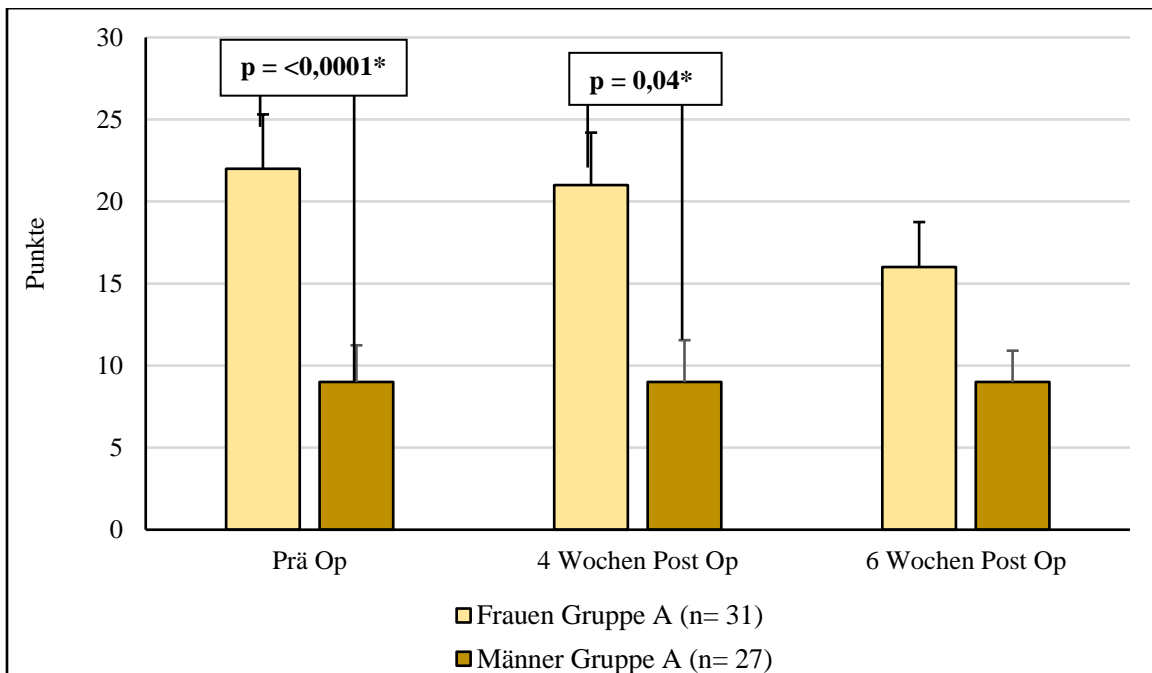


Abb. 34) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Bei der Signifikanzüberprüfung des OSDI © Scores zeigte sich im Mann-Whitney U Test ein signifikant höherer OSDI © Score ($p = <0,0001^*$) mit 22 Punkten bei den Frauen im Vergleich zu den Männern mit neun Punkten bei der präoperativen Kontrolle der Gruppe A.

Auch bei der zweiten postoperativen Kontrolle konnte ein signifikant höherer OSDI © Score ($p = 0,04^*$) mit 21 Punkten bei den Frauen im Vergleich zu den Männern mit neun Punkten bei der zweiten postoperativen Kontrolle der Gruppe A berechnet werden.

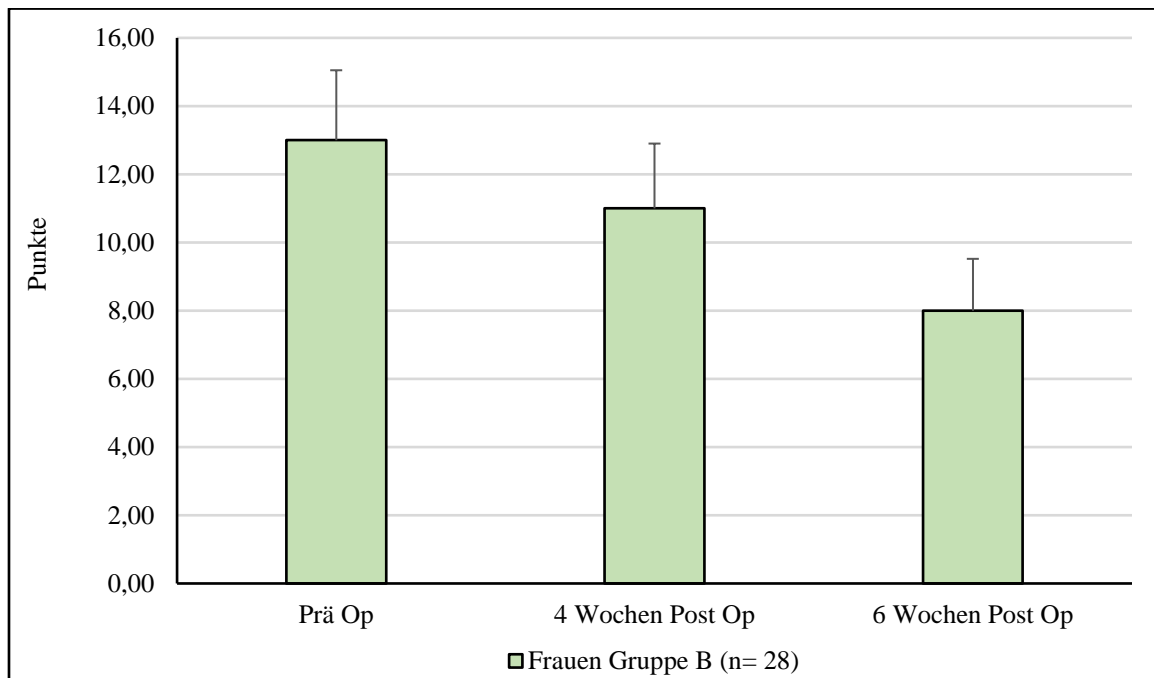


Abb. 35) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Frauen der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,16$). Es konnte keine signifikanten Differenzen festgestellt werden.

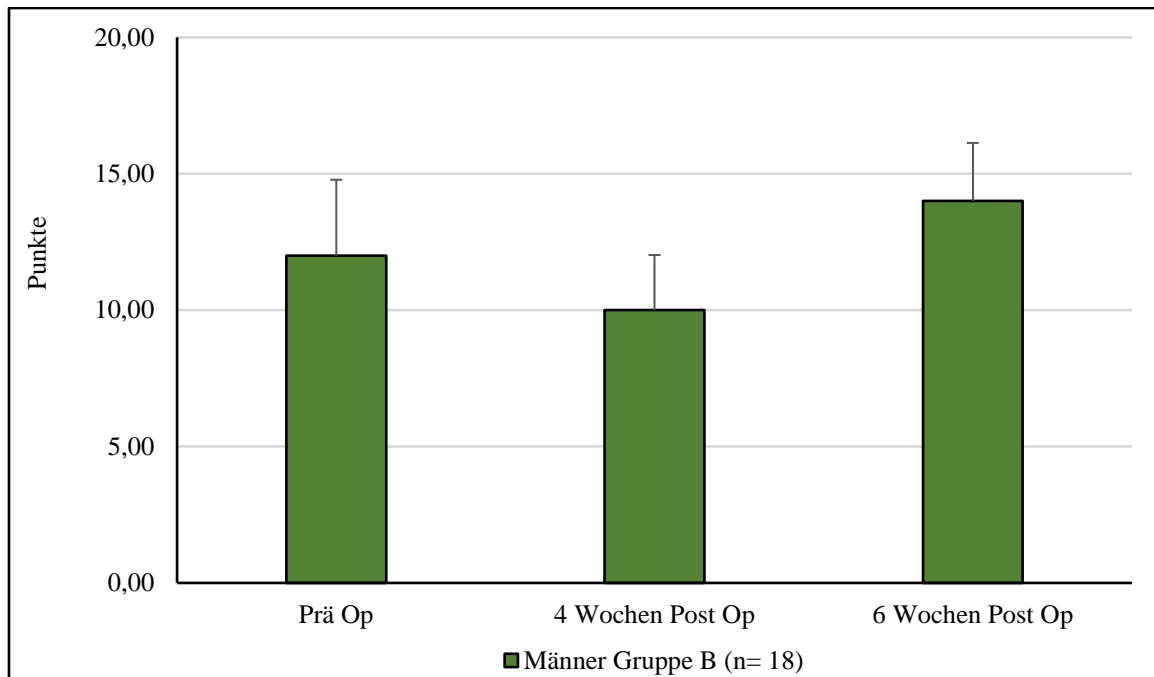


Abb. 36) Mittlerer OSDI © Score präoperativ und bei der zweiten und dritten postoperativen Kontrolle der Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p=0,29$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Studie.

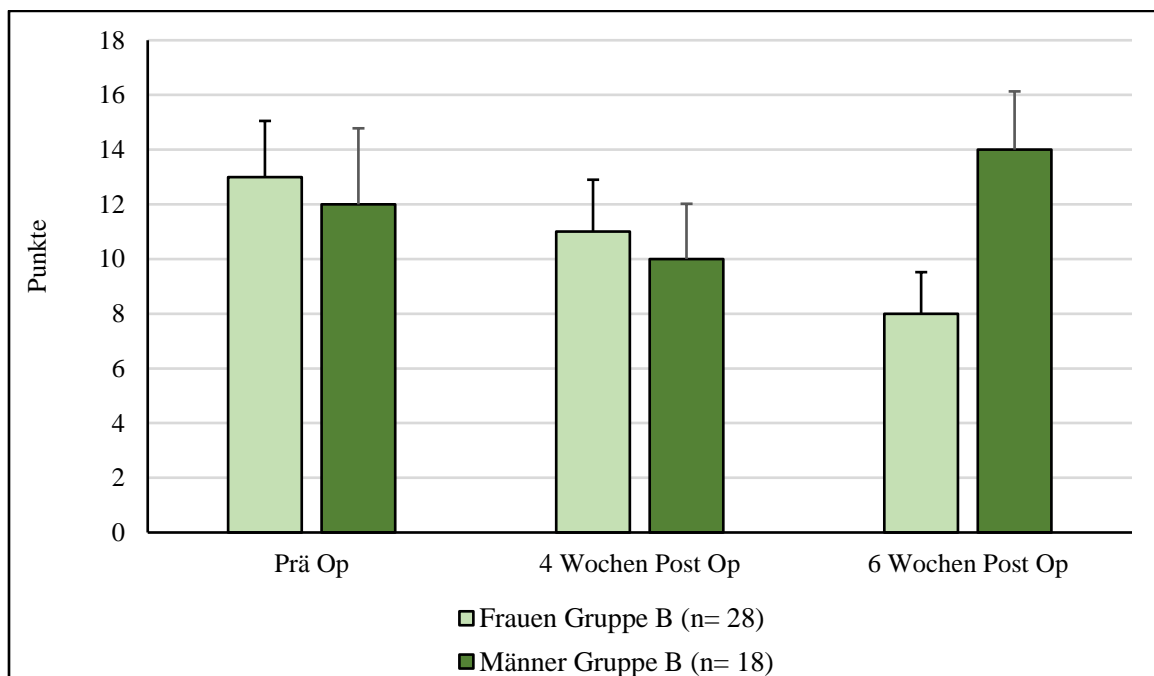


Abb. 37) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frauen und Männer der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) im OSDI © Score berechnet werden.

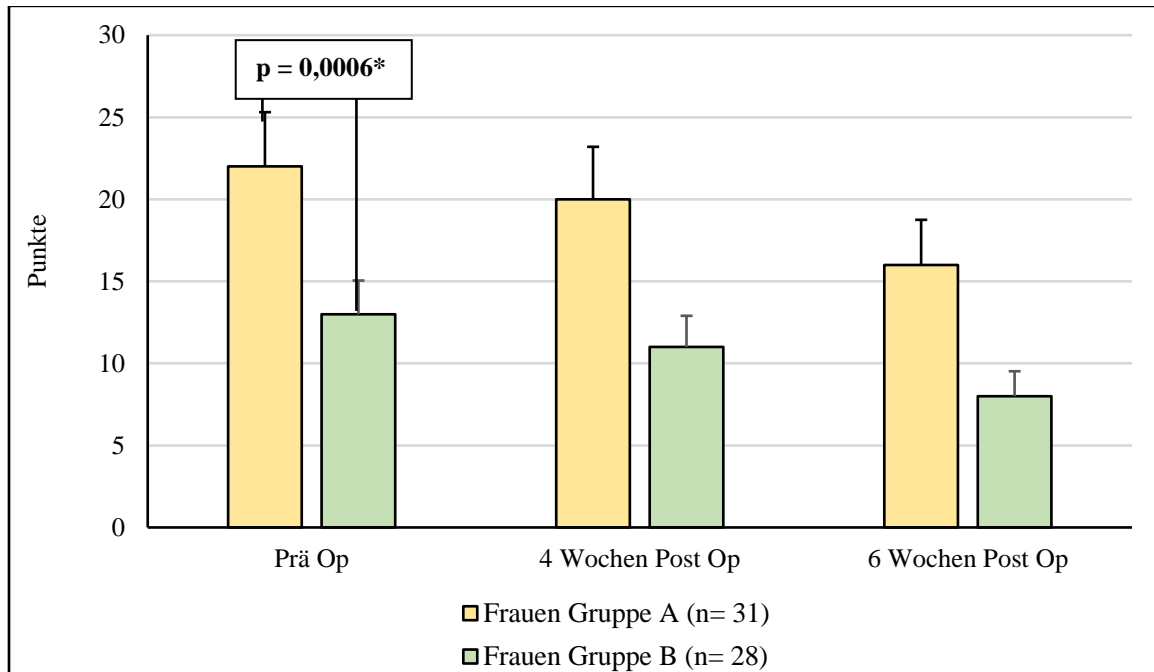


Abb. 38) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte präoperativ mit dem Mann-Whitney U Test ein signifikant ($p= 0,0006^*$) höherer OSDI © Score in Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) mit 22 Punkten im Vergleich zur Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®) mit 13 Punkten festgestellt werden.

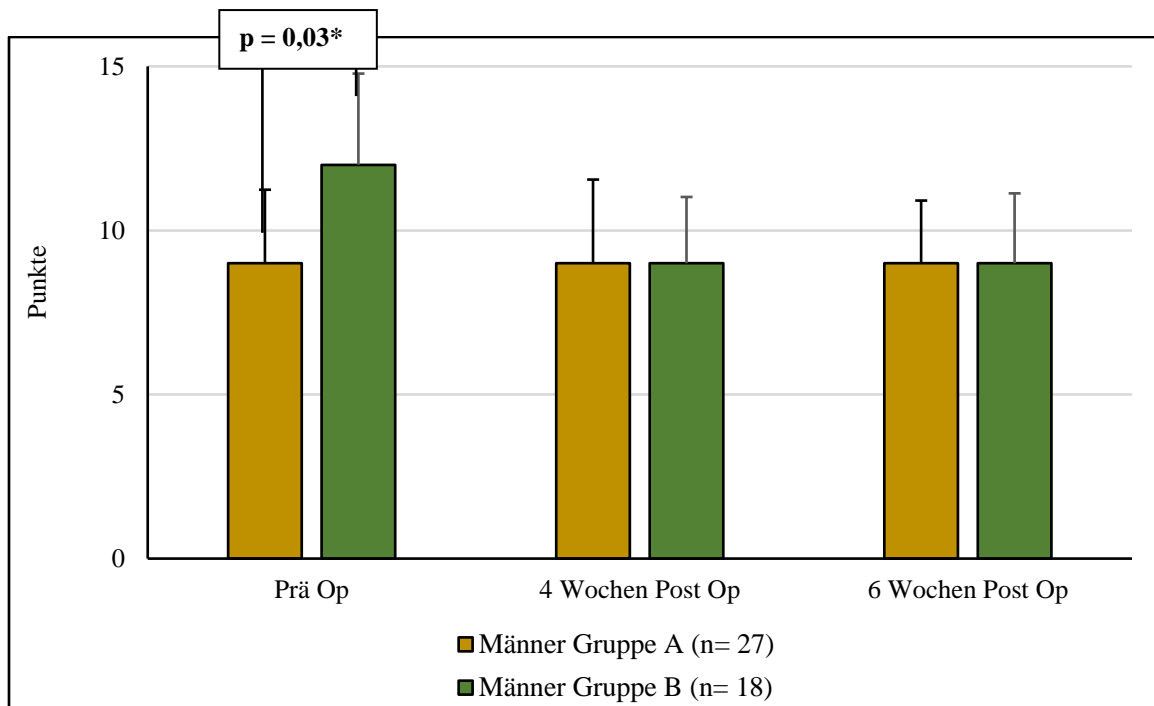


Abb. 39) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ und bei postoperativen Kontrolle nach 4 Wochen und 6 Wochen der Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) vs. der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es zeigte sich im Mann-Whitney U Test präoperativ ein signifikant ($p=0,03^*$) geringerer OSDI © Score bei den Männern der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) mit neun Punkten im Vergleich zu den Männern der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) mit 13 Punkten.

3. Subgruppe: Ohne Einsatz des Femtosekundenlasers (LenSx®) vs. mit Einsatz des Femtosekundenlasers (LenSx®)

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss der beiden verschiedenen Katarakt Operationsverfahren auf die mittlere Osmolarität, mittleren NIKBUT und den OSDI © Score der beiden Gruppe während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

a) Osmolarität

Im folgenden Abschnitt wird die mittlere Osmolarität der Patienten ohne LenSx® und mit LenSx® während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

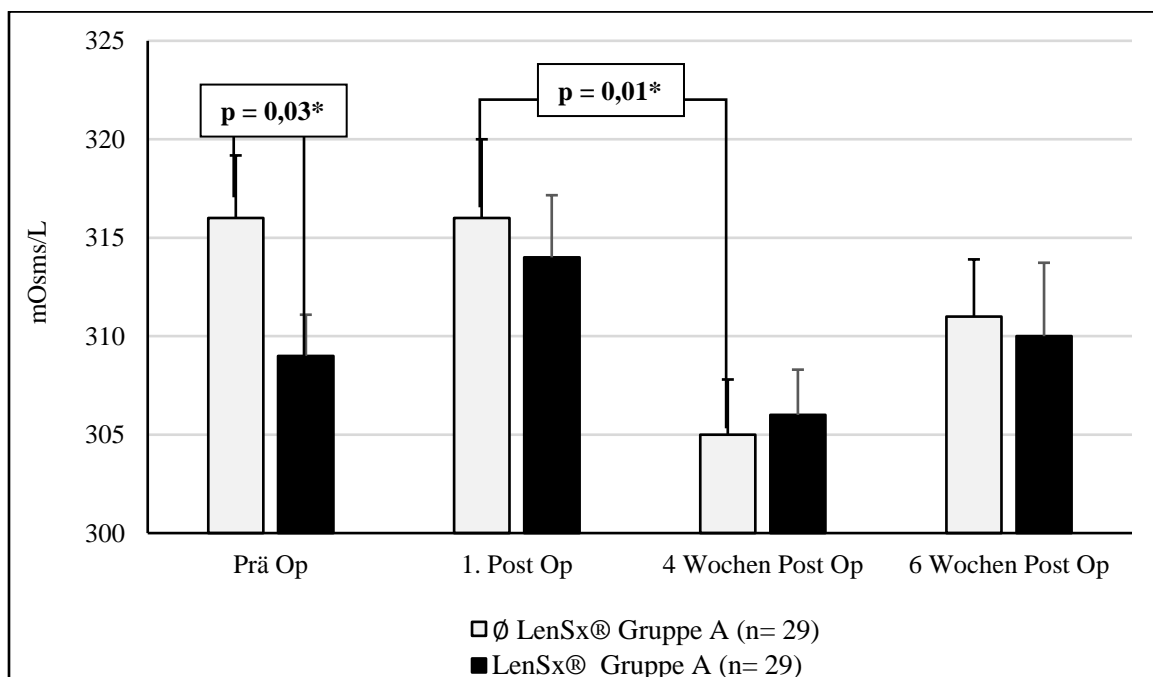


Abb. 40) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich ein signifikanter p-Wert ($p = 0,01^*$). Bei den weiteren post hoc Messungen zeigte sich bei der Signifikanzüberprüfung der Osmolarität im t-Test eine signifikant ($p = 0,03^*$) höhere

Osmolarität präoperativ in der Ø LenSx® Gruppe A mit 316 mOsms/L im Vergleich zur LenSx® Gruppe A mit 309 mOsms/L.

Es konnte in der Ø LenSx® Gruppe A eine signifikante ($p=0,01^*$) Senkung der Osmolarität von der ersten postoperativen Kontrolle mit 316 mOsms/L zur postoperativen Kontrolle nach vier Wochen mit einer Osmolarität von 305 mOsms/L beobachtet werden.

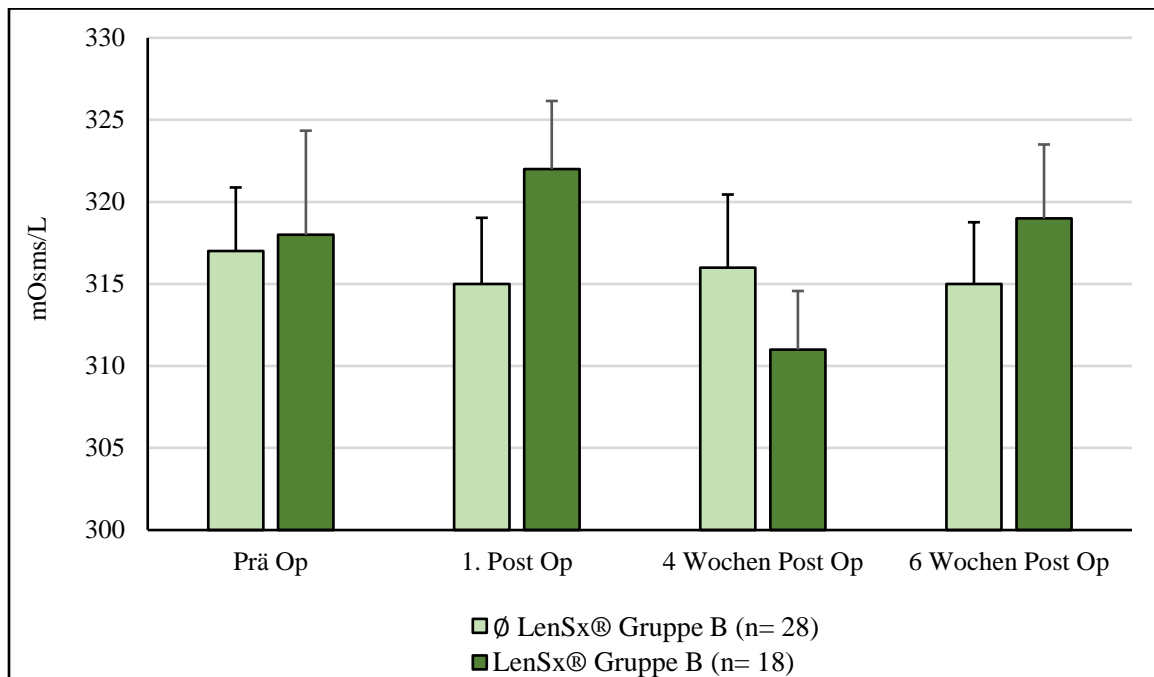


Abb. 41) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p=0,56$). Es konnten keine Signifikanzen berechnet werden.

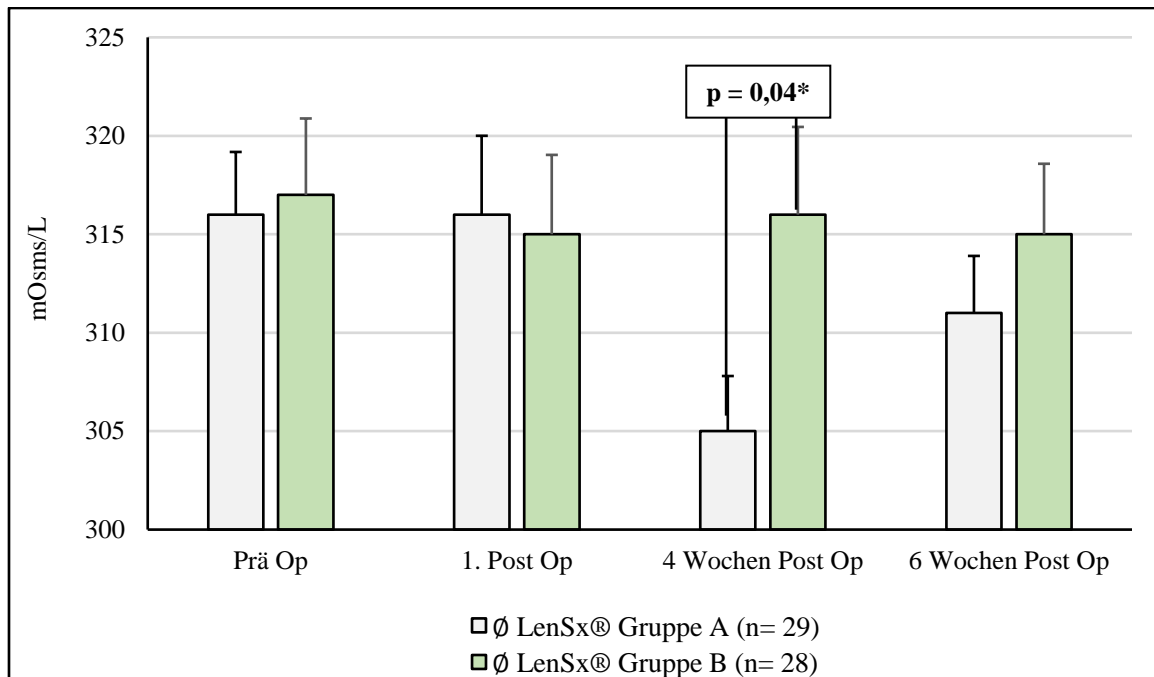


Abb. 42) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der \emptyset LenSx[®] Gruppe A vs. \emptyset LenSx[®] Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte bei der postoperativen Kontrolle nach vier Wochen in der Gruppe \emptyset LenSx[®] Gruppe A mit 305 mOsm/L eine signifikant ($p = 0,04^*$) geringere Osmolarität im Vergleich zu der Gruppe \emptyset LenSx[®] Gruppe B mit 316 mOsm/L beobachtet werden.

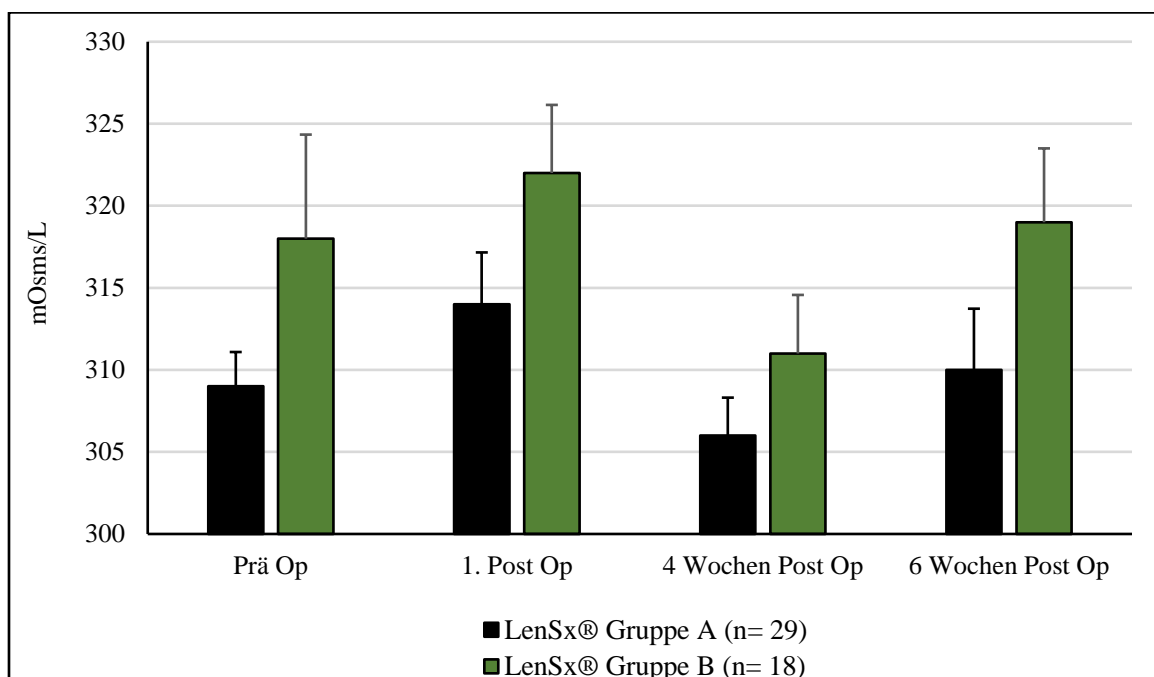


Abb. 43) Vergleich der mittleren Osmolarität präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx[®] Gruppe A vs. LenSx[®] Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnte keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

b) NIKBUT

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere NIKBUT der Patienten ohne LenSx® und mit LenSx® während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

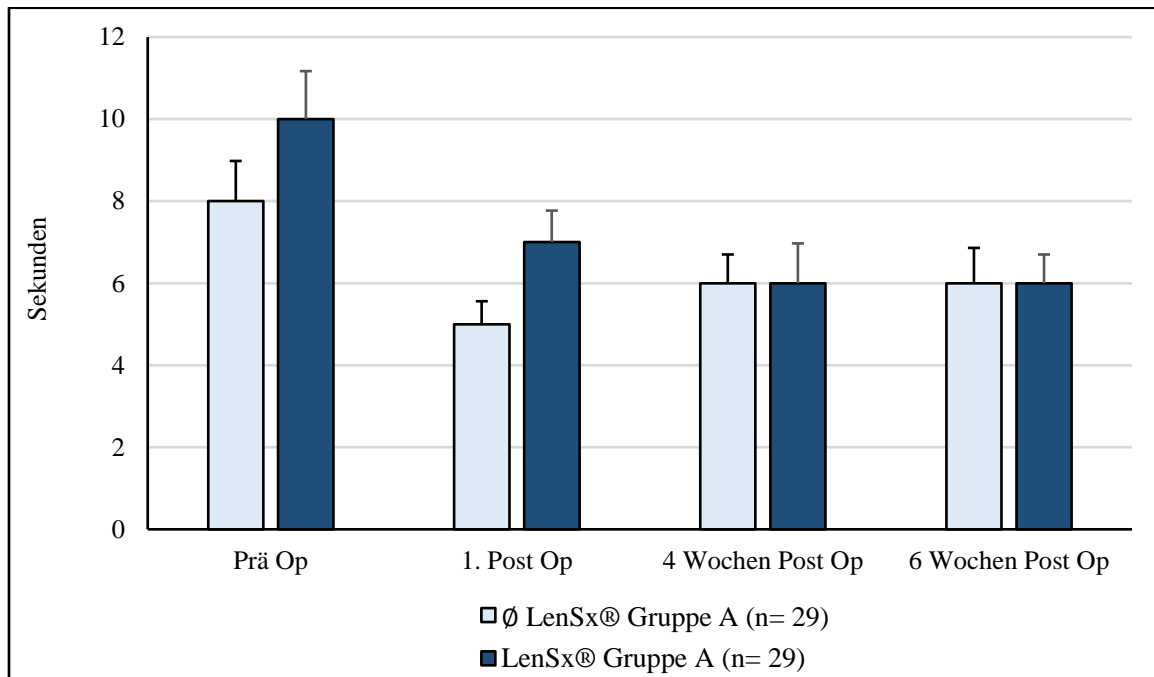


Abb. 44) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (multifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich keine Signifikanz ($p= 0,85$). Es wurden keine signifikanten Differenzen des NIKBUTs post hoc berechnet.

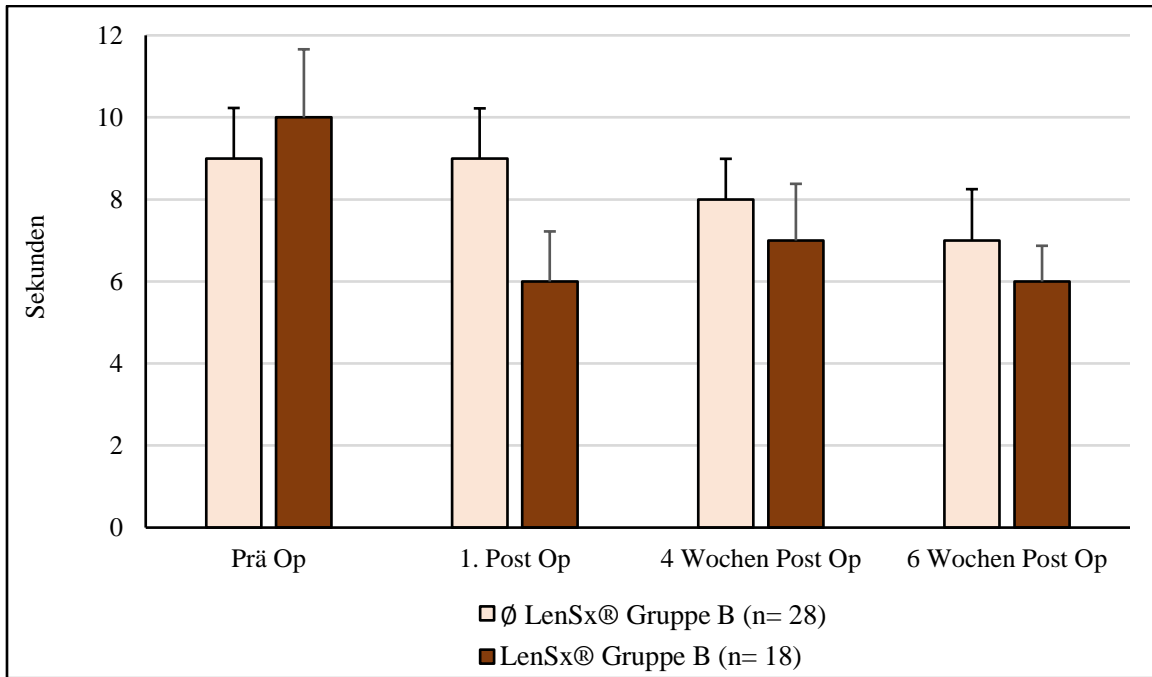


Abb. 45) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,5$). Es konnte keine signifikanten Unterschiede des NIKBUTs beobachtet werden.

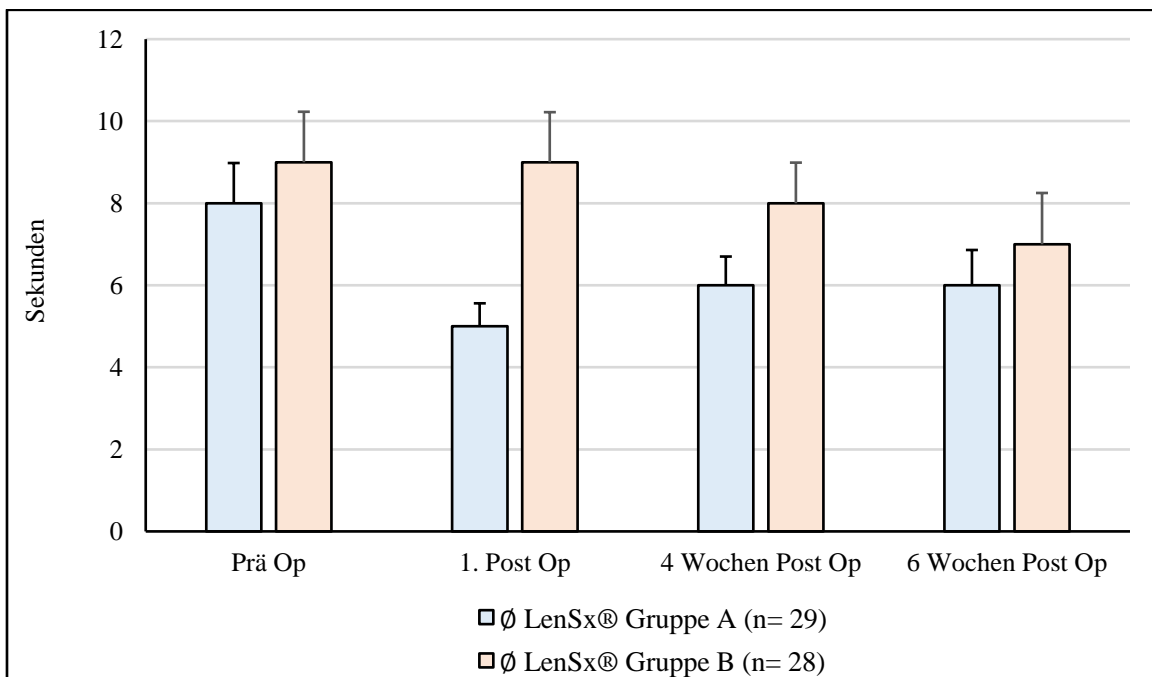


Abb. 46) Vergleich des mittleren NIKBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. Ø LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnten keine signifikanten Differenzen des NIKBUTs festgestellt werden.

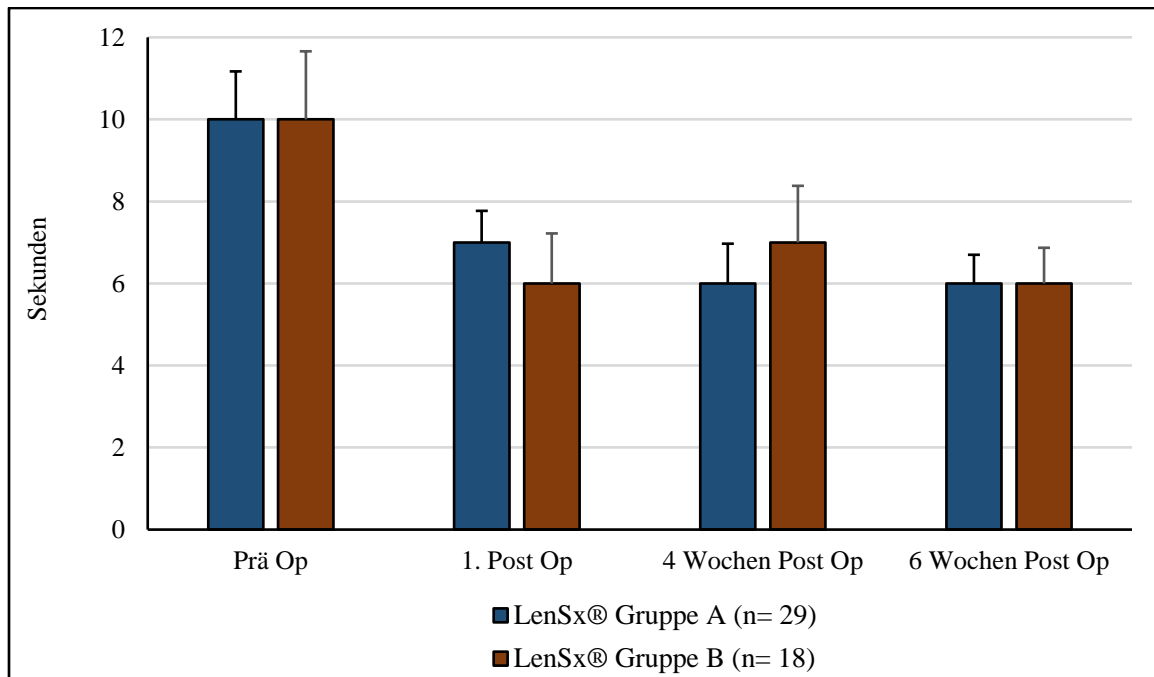


Abb. 47) Vergleich des mittleren NIBUTs präoperativ und bei der ersten, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

c) OSDI © Score

Im folgenden Abschnitt wird der mittlere OSDI © Score der Patienten ohne LenSx® und mit LenSx® während der Studie analysiert und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

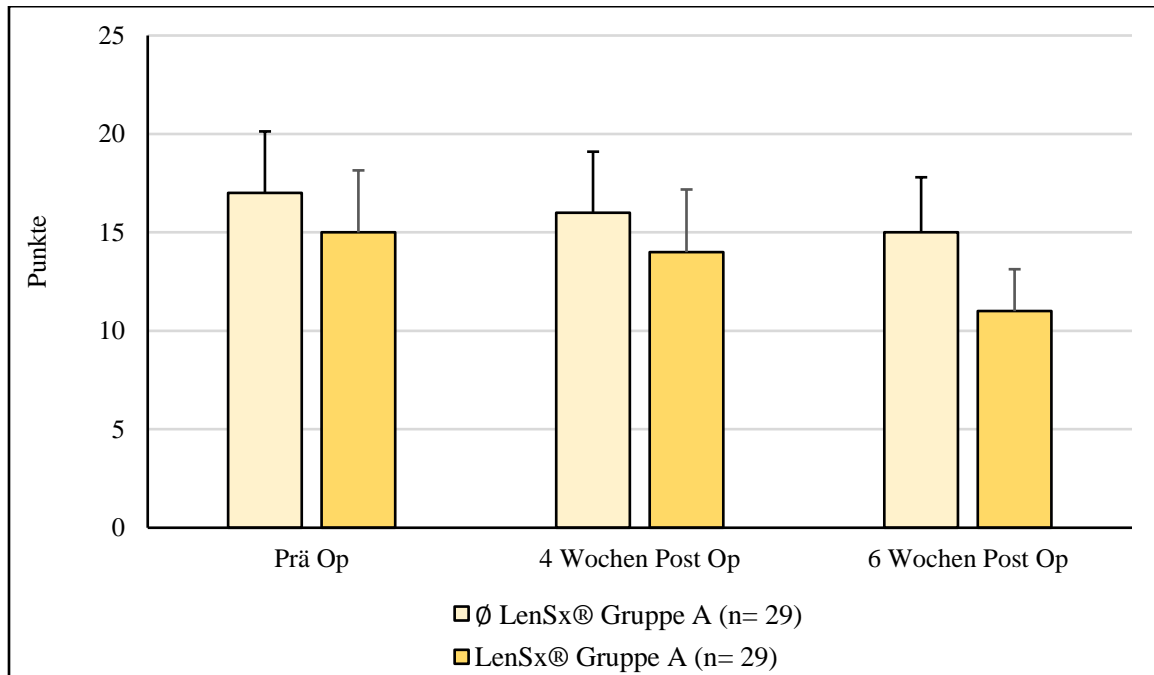


Abb. 48) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der ∅ LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe A mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Beim statistischen Verfahren Anova (zweifaktorielle Varianzanalyse) ergab sich ein signifikanter p-Wert ($p= 0,01^*$). Es konnten keine weiteren Signifikanzen berechnet werden.

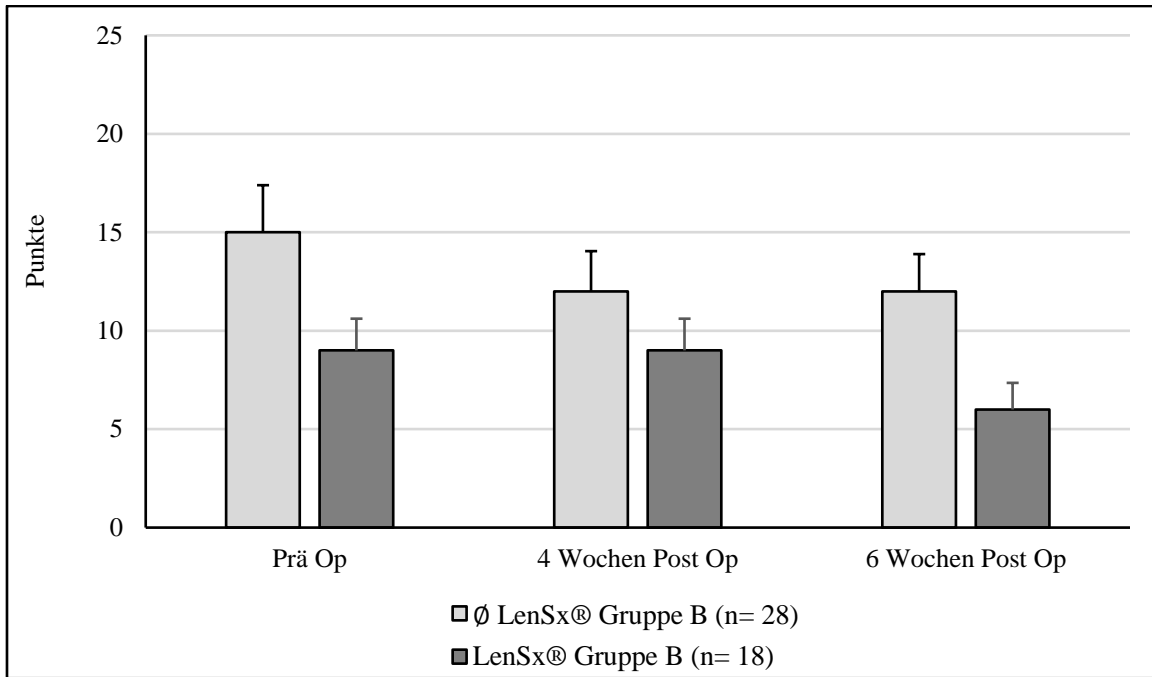


Abb. 49) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe B vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Die zweifaktorielle Varianzanalyse Anova zeigte keine Signifikanz ($p= 0,33$). Es konnten keine Signifikanzen festgestellt werden.

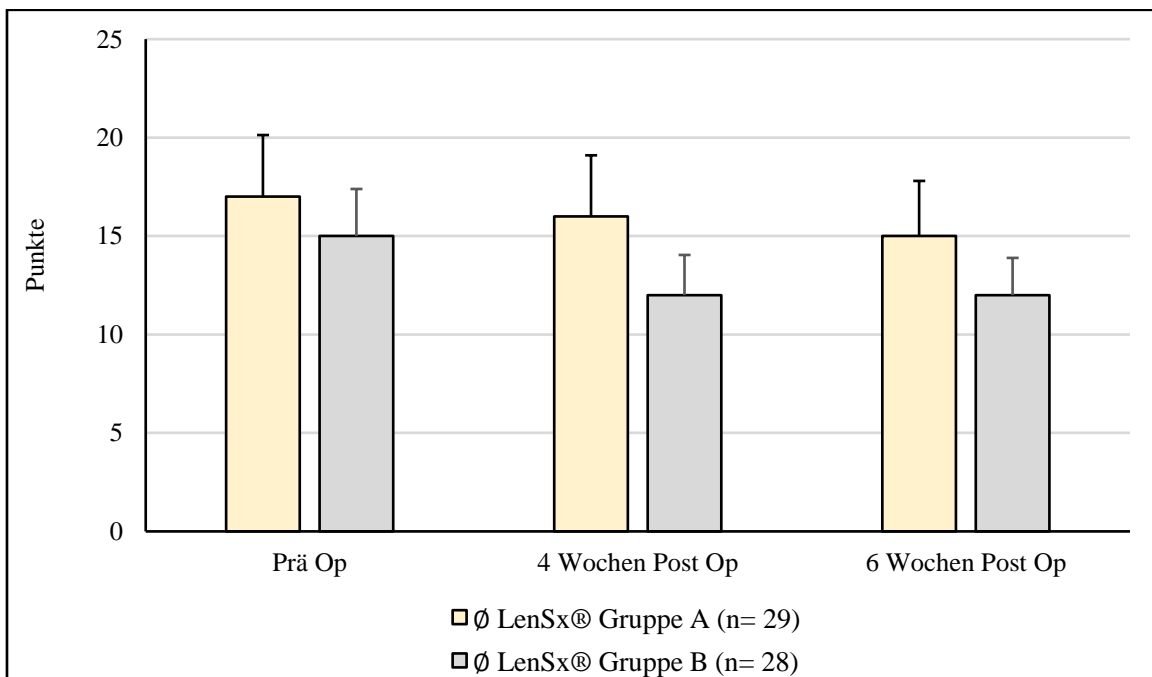


Abb. 50) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der Ø LenSx® Gruppe A vs. Ø LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

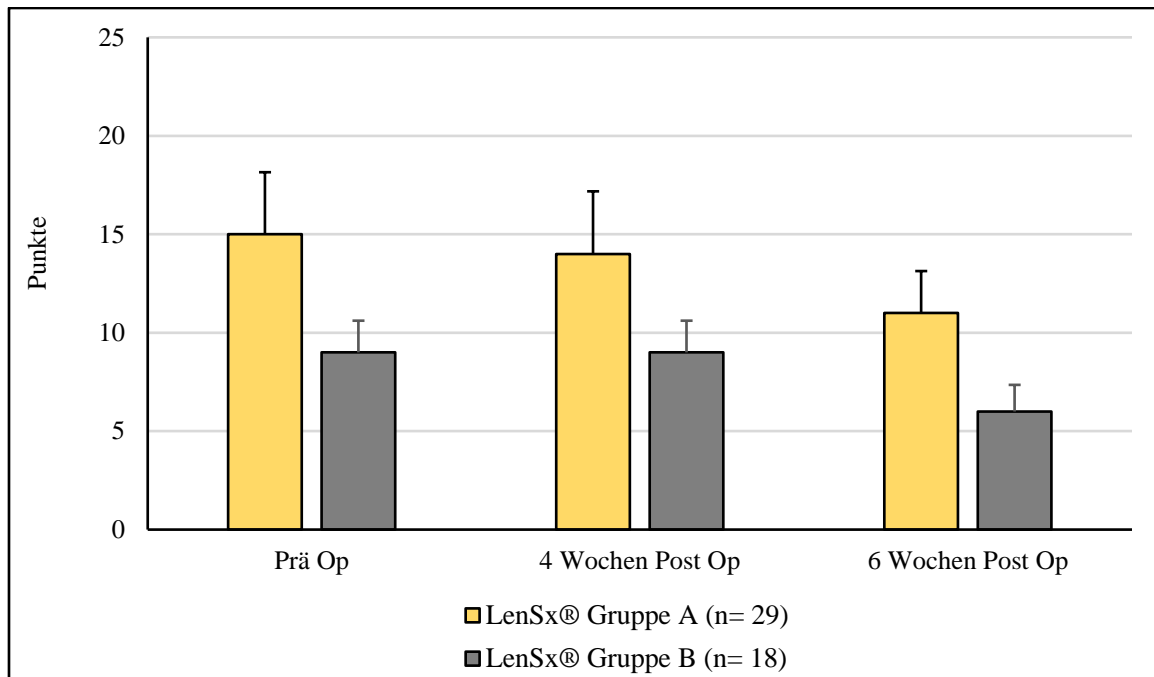


Abb. 51) Vergleich des mittleren OSDI © Scores präoperativ, 4 Wochen und 6 Wochen postoperativen Kontrolle der LenSx® Gruppe A vs. LenSx® Gruppe B mit dem Standardfehler des Mittelwerts

Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

4. Korrelationen Osmolarität, NIKBUT und OSDI © Score

Im folgenden Abschnitt wird die Korrelation zwischen der mittleren Osmolarität, mittlerer NIKBUT und dem mittleren OSDI © Score der beiden Gruppe graphisch dargestellt und analysiert.

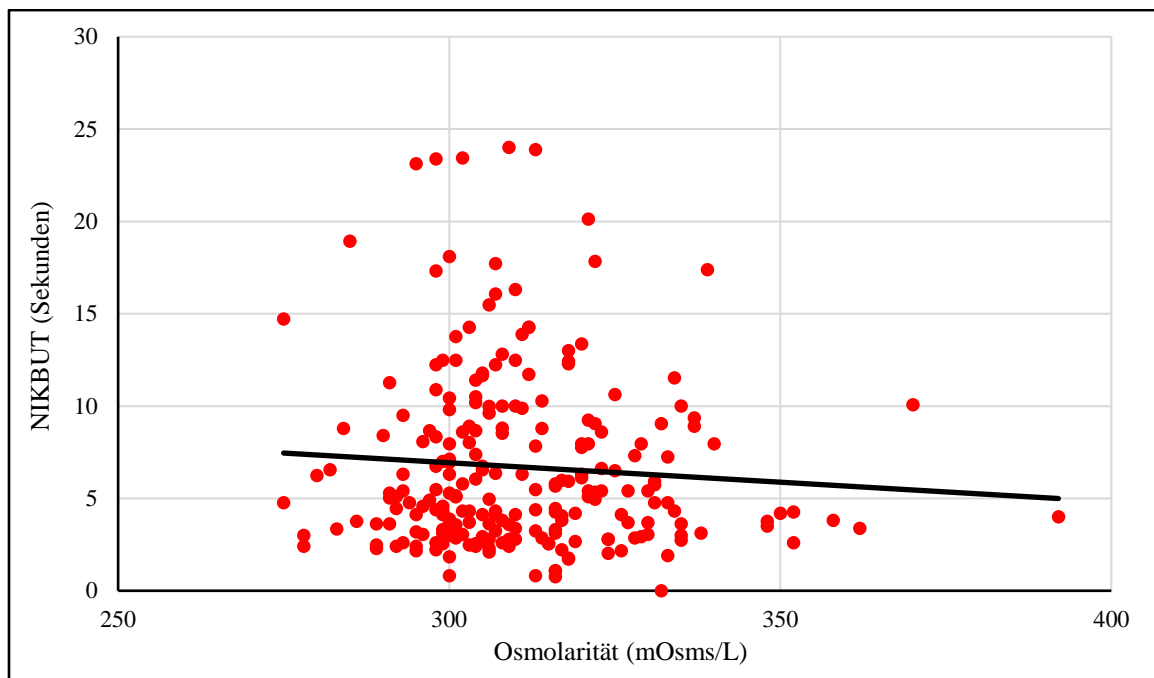


Abb. 52) Korrelation der Osmolarität und des NIKBUTs der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)

Es zeigte sich eine Korrelation in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) zwischen der Osmolarität und dem NIKBUT von präoperativ ($r = -0,25$), erste postoperative Kontrolle ($r = -0,06$), zweiten postoperativen Kontrolle ($r = 0,04$) und dritten postoperativen Kontrolle ($r = -0,04$).

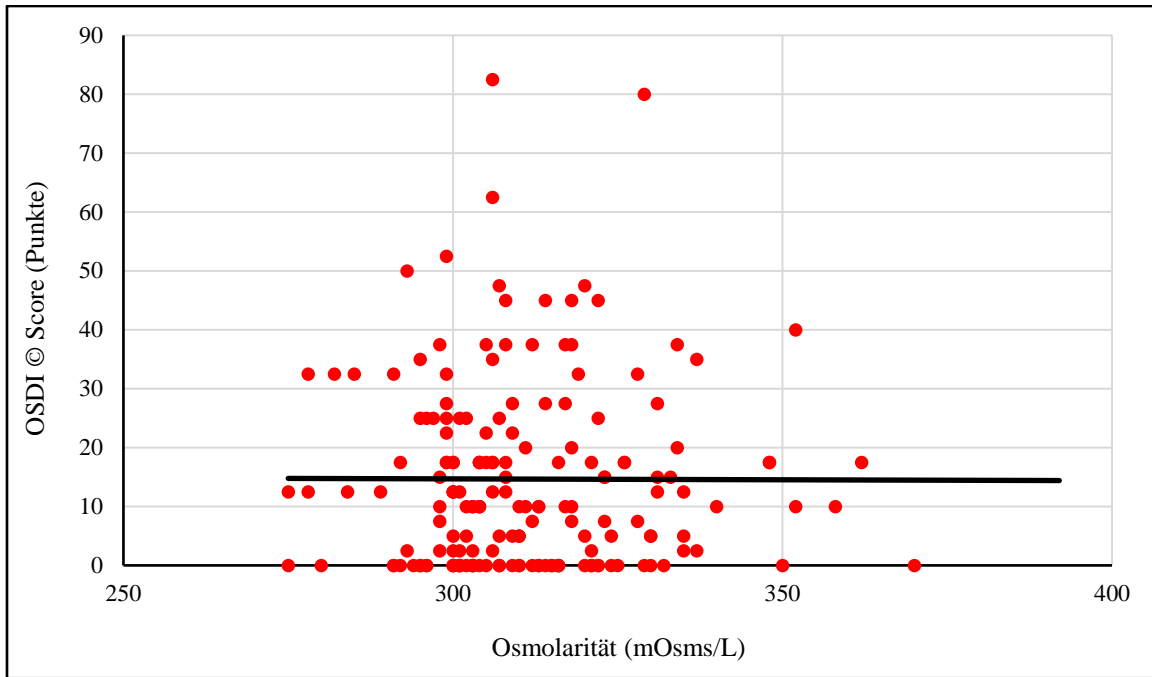


Abb. 53 Korrelation der Osmolarität und des OSDI © Scores der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)

Die Korrelation in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) zwischen der Osmolarität und dem OSDI © Score war präoperativ ($r = -0,19$). Bei der zweiten postoperativen Kontrolle betrug der r -Wert ($-0,18$) und bei der dritten postoperativen Kontrolle ($r = -0,01$).

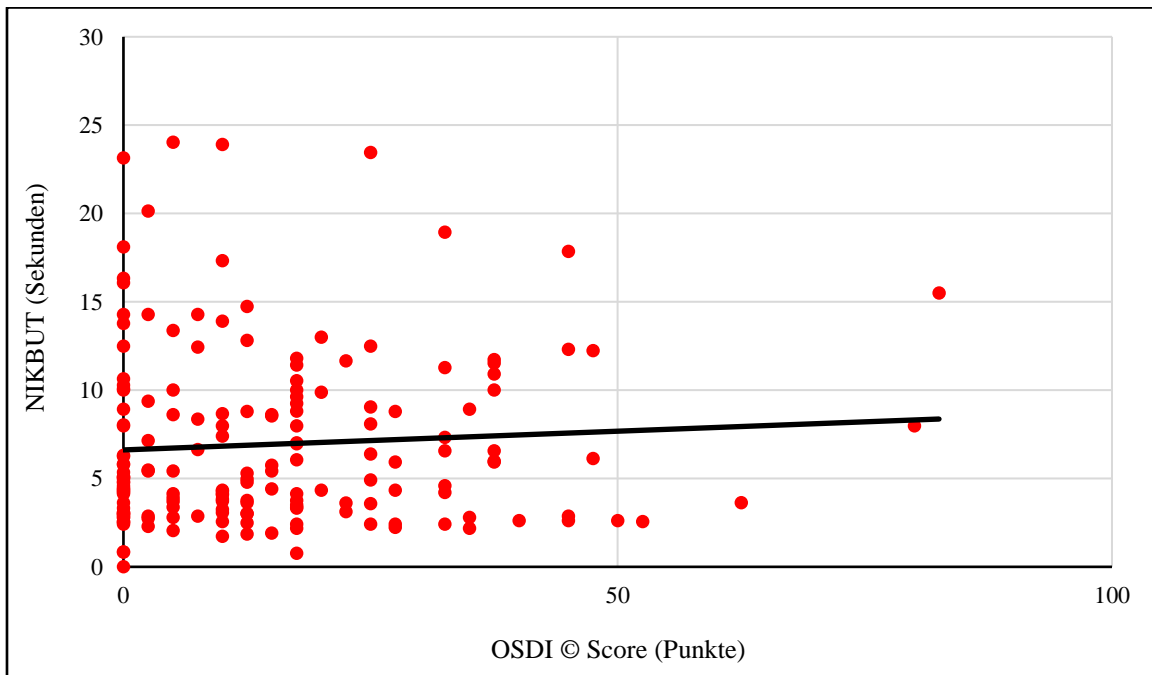


Abb. 54 Korrelation des OSDI © Scores und des NIKBUTs der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®)

Es wurde in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) eine Korrelation zwischen der dem OSDI © Score und dem NIKBUT präoperativ ($r= 0,09$), der zweiten postoperativen Kontrolle ($r= -0,05$) und bei der dritten postoperativen Kontrolle ($r= -0,26$) festgestellt.

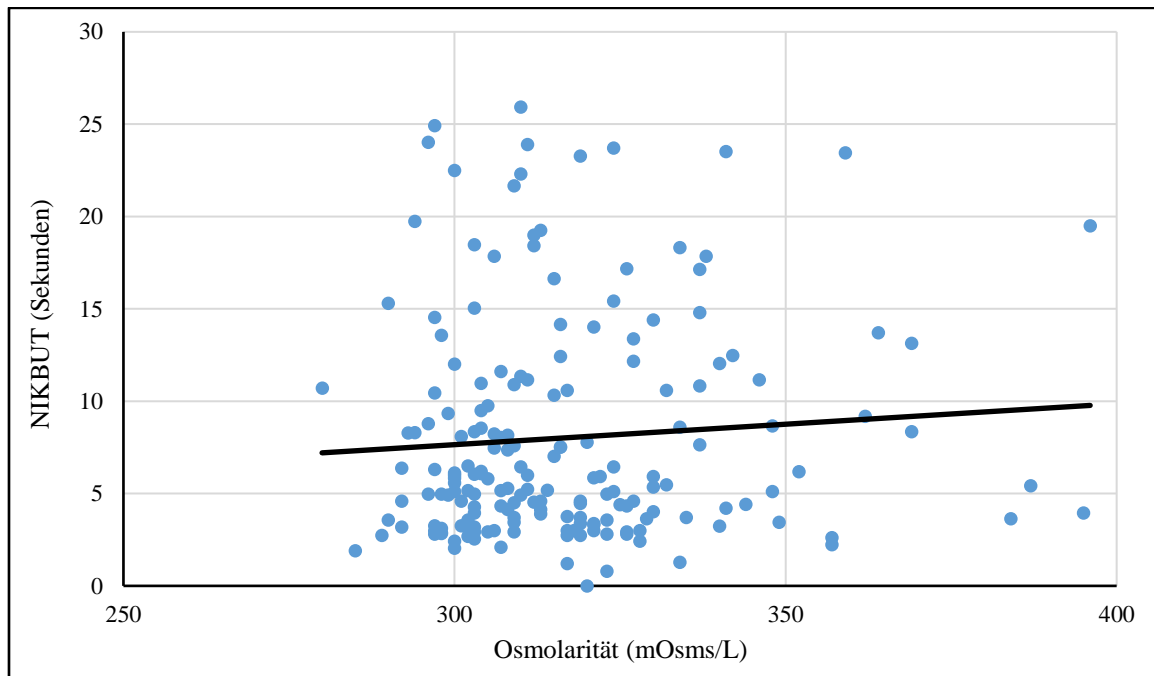


Abb. 55) Korrelation der Osmolarität und des NIKBUTs der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®])

Es zeigte sich eine Korrelation in der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) zwischen der Osmolarität und dem NIKBUT von präoperativ ($r= -0,03$), erste postoperative Kontrolle ($r= 0,37$), zweiten postoperativen Kontrolle ($r= -0,02$) und dritten postoperativen Kontrolle ($r= -0,01$).

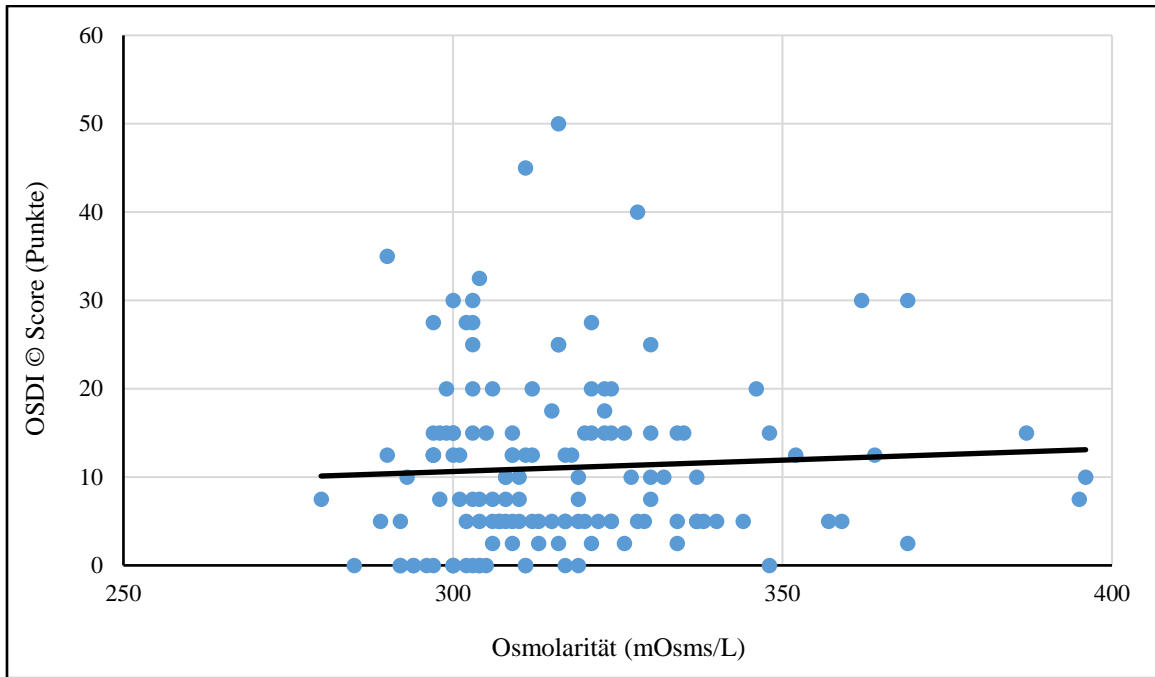


Abb. 56) Korrelation der Osmolarität und des OSDI © Scores der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®])

Die Korrelation in der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) zwischen der Osmolarität und dem OSDI © Score war präoperativ ($r= 0,18$). Bei der zweiten postoperativen Kontrolle betrug der r-Wert ($-0,07$) und bei der dritten postoperativen Kontrolle ($r= -0,15$).

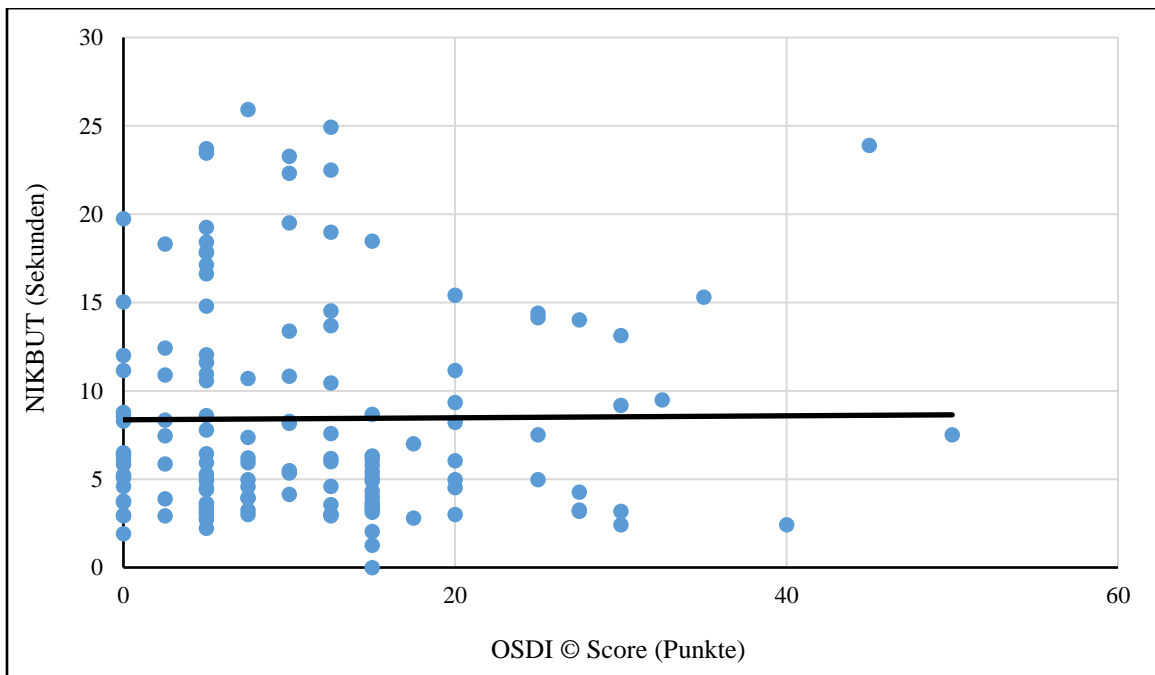


Abb. 57) Korrelation des OSDI © Scores und des NIKBUTs der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®])

Es konnte in der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) eine Korrelation zwischen der dem OSDI © Score und dem NIKBUT präoperativ ($r = -0,07$), der zweiten postoperativen Kontrolle ($r = 0,25$) und bei der dritten postoperativen Kontrolle ($r = -0,08$) festgestellt werden.

Diskussion

In der vorliegenden randomisierten prospektiven Studie wurde der Einfluss der Kataraktchirurgie auf den Tränenfilm der Augenoberfläche, insbesondere auf die Osmolarität des Tränenfilms, analysiert.

Im TFOS DEWS II [114] wird beschrieben, dass die Kataraktoperation vorübergehend zur Symptomatik eines trockenen Auges führen kann oder die Symptomatik eines bestehenden Sicca-Syndroms verschlechtern kann. Die Gründe für die Sicca-Symptomatik nach Katarakt Operation sind multifaktoriell [114].

Ein Risikofaktor ist das Operationstrauma mit darauffolgender Entzündungsreaktion. Es kommt zur Ausschüttung von freien Sauerstoffradikalen, proteolytischen Enzymen, Prostaglandinen, Leukotrienen und entzündlichen Zytokinen, wie im Circulus vitiosus des trockenen Auges (siehe Abbildung 1) beschrieben [100, 115, 116]. Die Entzündungsparameter führen zu einer Hyperosmolarität, wodurch es wiederum zur Freisetzung von Entzündungsparametern kommt und so der Kreislauf von vorne beginnt. Dieser Prozess kann durch den weiteren Risikofaktor Expositionszeit unter dem Licht des Operationsmikroskops verstärkt werden. Eine Studie von Cho et al. [100] untermauert dies durch eine Korrelation zwischen der postoperativen Symptomatik des trockenen Auges und der Expositionszeit des Lichtes des Operationsmikroskops. Die entstehende Evaporation durch das Licht des Operationsmikroskops führt nach dem Circulus vitiosus des trockenen Auges [52] zur Hyperosmolarität des Tränenfilms und initiiert bzw. verstärkt diesen zusätzlich. Ein weiterer Risikofaktor für eine Sicca-Symptomatik durch eine komplikationslose Kataraktoperation ist die in der Literatur nachgewiesene Abnahme der Bindehautbecherzellichte [44, 100, 112]. Die daraus resultierende mangelhafte Muzinschicht verursacht die Tränenfilminstabilität, die daraufhin zur Hyperosmolarität des Tränenfilms und zum Teufelskreis des trockenen Auges führt [52]. In mehreren Arbeiten konnte ebenfalls beobachten werden, dass eine Desinfektion mit Povidon-Iod-haltigen Augentropfen zu einer Schädigung der Hornhaut führt, wodurch es zu einer Destabilisierung des Tränenfilms kommen kann [149-152]. Eine präoperative Gabe

von konservierungsmittelfreiem Lokalanästhetikum führt allerdings nicht zu einer Destabilisierung des Tränenfilms [147, 148]. Ein weiterer Risikofaktor ist die Abnahme der cornealen Sensitivität durch die Schnitte während der Operation [110-112]. Das normale Blinzeln und der Tränenreflex werden beeinträchtigt, wodurch es zur Schädigung des Epithels kommt [100, 114]. Die Schädigung des Epithels hat letztlich in einer Hyperosmolarität mit all den darauffolgenden Komplikationen resultiert [52]. Einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Symptomatik des trockenen Auges nach Kataraktoperation beschreiben Han et al. [110] in ihrer Studie. Sie stellen darin die These auf, dass die unkomplizierte Kataraktoperation die Funktion der Meibomdrüsen verändert, ohne dass es zu strukturellen Veränderungen der Drüsen kommt, welche bis zu drei Monate postoperativ anhalten kann.

Die beschriebenen induzierten Veränderungen des Tränenfilms durch die Kataraktoperation kann die vorliegende Arbeit nicht bestätigen. In beiden Studiengruppen wurde kein signifikanter Anstieg der Tränenfilmosmolarität am ersten postoperativen Tag gemessen, da die Patienten postoperativ mit einem Dexamethason-Gentamicin[®]-Salbenverband versorgt worden waren. Eine mögliche Begründung für eine Verhinderung des signifikanten Anstiegs der Tränenfilmosmolarität könnte in der antiinflammatorischen Salbentherapie am Ende der Operation liegen.

Die von Han et al. [110] beschriebene Meibomdrüsen-Dysfunktion könnte eine Erklärung für die reduzierten NIKBUT-Ergebnisse im Verlauf dieser Studie sein. Durch die Kataraktoperation-induzierte Störung der Meibomdrüsen-Funktion kommt es zu einer Reduktion der Lipidschicht im Tränenfilm. Die Folge davon ist dann eine verringerte Tränenfilmaufrisszeit, die im NIKBUT gemessen wird.

Nachdem Stufenschema des TFOS DEWS II [109] sollte bei trockenen Augen zunächst eine Therapie mit befeuchtenden Augentropfen begonnen werden. Einige davon enthalten das nichtionische, polymere Verdickungsmittel Hydroxypropyl Guar, welches schnell zur pH-unabhängigen Erhöhung der Viskosität führt [131, 132]. Rangarajan et al. [133] zeigen in ihrer Studie, dass befeuchtende Augentropfen mit einer Kombination aus Hydroxypropyl Guar und Hyaluronsäure zu einer effektiven Hydratation der Augenoberfläche führen. Bei längerem Gebrauch von Tränenersatzmitteln wird eine Therapie mit konservierungsmittelfreien befeuchtenden Augentropfen empfohlen [107, 134]. So können Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid zu einer Apoptose der cornealen und konjunktivalen Epithelzellen führen und die cornealen Nerven beschädigen, die corneale Wundheilung verlangsamen, die Tränenfilmstabilität beeinträchtigen und den Verlust von Becherzellen zur Folge haben [135-

137]. In dieser Arbeit wurden die Patienten der Gruppe B postoperativ mit Systane Hydratation sine AT[®] behandelt, um die bekannte Schädigung des Tränenfilms durch Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid zu vermeiden. Dieses Medikament enthält sowohl Hydroxypropyl Guar als auch Hyaluronsäure. Wen et al. [143] konnten den positiven Einfluss von Tränenersatzmitteln als ergänzende Therapie zu einer antiinflammatorischen Therapie nach Kataraktoperation auf den Tränenfilm darstellen. Im Gegensatz zu der Studie von Wen et al. [143] wurden in der hier vorgestellten Arbeit in der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) allerdings keine Verbesserung der Tränenfilmosmolarität, NIKBUT oder OSDI © Score beobachtet. In der Studie von Wen et al. [143] hatten die Patienten dabei eine Kombinationstherapie aus Tränenersatzmittel und antiinflammatorischen Tropfen. Eine ausschließliche Monotherapie mit Tränenersatzmittel nach Kataraktoperation wie in der vorliegenden Arbeit führt offensichtlich zu keiner Verbesserung der Tränenfilmosmolarität, NIKBUT oder OSDI © Score.

Im TFOS DEWS II [109] wird als zweite Stufe der Therapie des trockenen Auges eine Therapie mit kortisonhaltigen Augentropfen empfohlen, da diese in der Lage sind, den Circulus vitiosus des trockenen Auges zu durchbrechen. Die topische Verabreichung von kortisonhaltigen Augentropfen unterdrückt die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) und Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK)-Weg im Hornhautepithel. Die Folge ist, dass die tight junctions zwischen den Epithelzellen erhalten bleiben [109, 117, 118]. Die topische Gabe von kortisonhaltigen Augentropfen führt zu einer verminderten Arachidonsäure Bildung durch eine Erhöhung der Transkription von Lipocortin. Dabei handelt es sich um einen Hemmstoff der Phospholipase A₂, welcher wichtig für die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen ist [158]. Durch die Inhibition von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie IL-1, IL-6 und TNF- α wird die Produktion von MMP-9 gehemmt. Zu dem MAP-Kinase-Weg gehören die extrazellulären signalregulierten Kinasen (ERK), die c-Jun N-terminale Kinasen (JNKs) und die p38 MAPK. JNKs werden als stressaktivierte Proteinkinasen (SAPKs) bezeichnet, da diese als Hauptenzyme für die Kaskade der Proteinphosphorylierung zuständig sind. Die Folge ist eine Expression von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, TNF- α und IL-8), welche sodann durch die kortisonhaltigen Augentropfen gehemmt werden [159]. Okanobo et al. [219] zeigten in ihrer Studie, dass es dann unter der Therapie mit kortisonhaltigen Augentropfen zur Reduktion der zentralen cornealen CD11b⁺ Zellen, des cornealen Lymphwachstums und der cornealen IL-1b-Expression kam. In der Literatur finden sich in mehreren Studien, die diesen positiven Einfluss von kortisonhaltigen Augentropfen im Rahmen der Sicca-Symptomatik beschreiben [51, 121-

130]. Den positiven Einfluss von kortisonhaltigen Augentropfen auf den Tränenfilm konnte ich in dieser Arbeit ebenfalls belegen. So zeigte sich bei Betrachtung der Osmolarität, die als Entzündungsparameter der postoperativen Entzündung nach Kataraktoperation und als einer der wichtigsten Indikatoren für das trockene Auge gesehen wird, eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Therapie mit postoperativem Dexamethason (Dexa-Ophtal sine AT®) in der Gruppe A. Ich konnte in dieser Studie beobachten, dass die Osmolarität vier Wochen postoperativ im Vergleich zu der Osmolarität präoperativ oder am ersten postoperativen Tag signifikant geringer war. Hingegen konnte ich beim NIKBUT und OSDI © Score der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) keine signifikante Verbesserung erkennen.

Beim direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich in Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) eine signifikant geringere Tränenfilmosmolarität als in Gruppe B (Systane Hydratation sine AT®). Zur Durchbrechung des Teufelskreises des trockenen Auges [52] wird eine Therapieerweiterung mit kortisonhaltigen Augentropfen benötigt. Die Vielzahl an Entzündungsmediatoren wurden nur in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) effektiv behandelt. In meiner Studie kann ich daher die Ergebnisse und Empfehlungen der diesbezüglichen aktuellen Literatur bestätigen.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für Osmolarität, NIKBUT und OSDI © Score anhand der aktuellen Literatur detailliert diskutiert. Im Anschluss werden die Limitationen der Studie dargelegt.

1. Osmolarität

In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige prospektive Studien, die postoperativ nach Kataraktoperation die Tränenfilmosmolarität gemessen haben. Die Tabelle 6 zeigt neben der kleinen Anzahl an Studien, dass die Patientenkollektive im Vergleich zu der hier vorgestellten Studie deutlich kleiner sind.

Tab. 6) Übersicht der Studien zur postoperativen Osmolarität nach Kataraktoperation

Publikationsjahr	Autoren	Augen (n)	Zeitpunkt der Nachbeobachtung	Ergebnis
2008	Khanal et al.	18	3 Tage, 2 Wochen, 1 Monat, 3 Monate	Ø Veränderungen im Verlauf
2016	Hamada et al.	60	1 Woche, 1 Monat	Ø Veränderungen im Verlauf
2016	González-Mesa et al.	52	1 Monat, 3 Monate	Reduktion bei Frauen im Vergleich zu Männern
2018	Elksnis et al.	37	1 Tag, 1 Woche, 4 Wochen	Reduktion am ersten postoperativen Tag
2020	Schargus et al.	34	1 Monat, 3 Monate	Ø Unterschied zwischen den beiden Vergleichs-gruppen
2021	Igarashi et al.	55	1 Woche, 4 Wochen	Ø Veränderungen im Verlauf
2021	Eah et al.	51	1 Tag, 1 Woche, 4 Wochen	Ø Veränderungen im Verlauf
2023	Wiemer et al.	105	1 Tag, 4 Wochen, 6 Wochen	Reduktion der Osmolarität unter kortisonhaltiger Augentropfen- therapie

In dieser Studie wurde in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT®) eine signifikante Senkung der Tränenfilmosmolarität unter der Therapie beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der

Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) keine signifikante Veränderung der Osmolarität des Tränenfilms. Beim direkten Vergleich der beiden Gruppen konnte bei der postoperativen Kontrolle sowohl nach vier Wochen ($p= 0,01^*$) als auch nach sechs Wochen ($p= 0,03^*$) eine signifikant geringere Tränenfilmosmolarität in Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) festgestellt werden.

Einige Ergebnisse dieser Arbeit konnten durch die aktuelle Literatur bestätigt werden.

So konnte in der hier vorgestellten Arbeit wie in der Studie von Hamada et al. [82] bei Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) keine signifikante Veränderung der Osmolarität durch eine Monotherapie beobachtet werden. Dies bestätigt die These, dass eine postoperative Monotherapie mit Tränenersatzmittel wie Systane Hydratation sine AT[®] nach Kataraktoperation zu keiner Verbesserung der Tränenfilmosmolarität führt.

In dieser Arbeit zeigte sich beim Vergleich von Männern und Frauen in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) als auch in der Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) keine signifikante Differenz der Tränenfilmosmolarität. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von González-Mesa et al. [97]. Ich konnte damit aufzeigen, dass nicht nur die Kataraktoperation in beiden Gruppen zu keiner signifikanten Veränderung der Tränenfilmosmolarität am ersten postoperativen Tag führte, sondern dass auch geschlechtsunabhängig keine postoperative signifikante Veränderung der Osmolarität des Tränenfilms beobachtet werden konnte.

Meine Resultate beim Vergleich der Tränenfilmosmolarität von Patienten mit und ohne Femtosekundenlaser-assistierter-Kataraktoperation bestätigen die Ergebnisse der Studie von Schargus et al. [153]. Wie in meiner Arbeit konnte ebenfalls in der Studie von Eah et al. [162] keine Veränderung der Tränenfilmosmolarität nach Femtosekundenlaser-assistierter-Kataraktoperation festgestellt werden. Anhand meiner Ergebnisse und weiterer Studien ist anzunehmen, dass die Tränenfilmosmolarität weder durch die Phakoemulsifikation noch durch den Femtosekundenlaser während der Kataraktoperation am ersten postoperativen Tag beeinflusst wird.

Zwischen der Tränenfilmosmolarität und dem NIKBUT oder dem OSDI © Score zeigte sich in meiner Studie eine Korrelation. Andere Studien wie jene von Yeh et al. [138], Versura et al. [139] und Sullivan et al. [140] sind zu den gleichen Ergebnissen gekommen.

Keine signifikante Senkung der Osmolarität zeigten die Ergebnisse der Studie von Igarashi et al. [91]. Allerdings wurde in dieser Studie von meinem Protokoll abweichend postoperativ über vier Wochen mit 1% Betamethason Natriumphosphat und 1,5% Revofloxacin behandelt.

Zusätzlich erhielten die Patienten über vier Wochen zweimal täglich eine Therapie mit 0,1% Bromfenac Augentropfen. Es handelt sich dabei um eine Behandlung mit konservierungsmittelhaltigen Augentropfen. Die schädliche Auswirkung von Konservierungsmitteln auf die Augenoberfläche wurde hinreichend in der Literatur publiziert [135-137]. Ein weiterer Grund könnte in den unterschiedlichen präoperativen Ausgangswerten der Osmolarität liegen. In der hier vorgestellten Studie lag präoperativ eine Hyperosmolarität mit 312 mOsm/L im Gegensatz zu der normalen bis Hypoosmolarität mit 286,4 mOsm/L in der Studie von Igarashi et al. [91] vor. Dadurch, dass in meiner Studie bereits präoperativ im Mittel eine leichte Hyperosmolarität bestand, verbesserte sich diese unter einer antientzündlichen Therapie.

Auch die Studie von Khanal et al. [94] zeigte keine Veränderungen der Osmolarität vier Wochen postoperativ oder länger. Wie Khanal et al. [94] in ihrer Arbeit erwähnen, war die Patientenkohorte mit 18 Patienten sehr klein, daher konnten Signifikanzen schwierig bestimmt werden. Außerdem wurde in meiner Studie die Tränenfilmosmolarität mit dem TearLab Osmometer bestimmt und nicht mit dem Nanoliter Osmometer (Clifton Technical Physics, Hartford, NY, USA). Diese unterschiedlichen Messverfahren könnten dazu geführt haben, dass in den Studien unterschiedliche Osmolaritäten gemessen wurden. Zwar haben laut der Studie von Tomlinson et al. [155] beide Verfahren eine identische Sensitivität, allerdings unterscheiden sie sich hinsichtlich der Spezifität und des positiven prädiktiven Werts. Hier schnitt das TearLab Osmometer mit einer Spezifität von 90% und einem positiven prädiktiven Wert von 85% im Vergleich zum Nanoliter Osmometer mit einer Spezifität von 71% und einem positiven prädiktiven Wert von 65% besser ab.

In der Studie von Elksnis et al. [95] zeigte sich im Gegensatz zu meiner Studie am ersten postoperativen Tag eine signifikante Verringerung der Osmolarität und im Anschluss eine Annäherung an den Ursprungswert. Eine Begründung für diese Differenz zwischen den beiden Studien könnte in der Endophthalmitis-Prophylaxe am Ende der Operation liegen. In der Studie von Elksnis et al. [95] erhielten die Patienten subkonjunktival Dexamethason und Gentamicin. Hinzu kommt, dass die Patienten im weiteren Verlauf der Studie mit konservierungsmittelhaltigen Levofloxacin-Augentropfen behandelt wurden [95].

2. NIKBUT

Der NIKBUT zeigte in meiner Studie keine signifikante Veränderung im Verlauf. Auch konnte bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen keine signifikante Differenz der beiden Untersuchungsgruppen gefunden werden. Dadurch konnte in meiner Arbeit gezeigt werden, dass es zu keinen Veränderungen der Tränenfilmaufrisszeit durch die Kataraktoperation oder postoperative Therapie kam, obwohl eine signifikante Verbesserung der Osmolarität des Tränenfilms in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) beobachtet wurde. In der Literatur wird berichtet, dass der NIKBUT eine geringere Sensitivität als die Messung der Tränenfilmosmolarität für die Keratokonjunktivitis Sicca aufweist. So zeigte Graae Jensen et al. [165] in Ihrer Arbeit, dass die Osmolarität des Tränenfilms der empfindlichste DEWSII-Diagnostest mit einer Sensitivität von 66,5% im Vergleich zu der Sensitivität des NIKBUTs mit 29,8% ist. Dies könnte der Grund sein, weshalb in der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) keine Signifikanz beim NIKBUT festgestellt wurde.

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Einsatz des Femtosekundenlasers konnte in meiner Arbeit keine signifikante Differenz des NIKBUTs beobachtet werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass das intraoperative Interface für den Femtosekundenlaser und das kurzzeitige Vakuum während der Operation zu keiner signifikanten Veränderung der Tränenfilmaufrisszeit führen. Zu dem gleichen Ergebnis kam die Studie von Yu et al. [144], in der ebenfalls keine Veränderungen des NIKBUTs zwischen den beiden Operationsverfahren festgestellt wurden.

In dieser Arbeit konnte dagegen im Vergleich zu der Studie von El Ameen et al. [73] keine signifikante postoperative Reduktion des NIKBUT gezeigt werden. El Ameen et al. [73] haben, genau wie in meiner Studie in Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]), in der ersten Woche zunächst mit einem konservierungsmittelfreien Kortison behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten über vier Wochen den nicht-steroidalen Entzündungshemmer Indometacin als Augentropfen. Diese Kombinationstherapie der Studie von El Ameen et al. [73] könnte im Vergleich zu meiner Studie durch die zusätzliche antiphlogistische Therapie mit Indometacin, zu der signifikanten Verlängerung des NIKBUT geführt haben.

3. OSDI © Score

Die fehlende Verbesserung des OSDI © Scores in der vorliegenden Arbeit könnte an den strengen Einschlusskriterien für diese Studie liegen. So wurden Patienten mit präoperativer Sicca-Symptomatik von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren ist bei einer subjektiven, mehrfachen Befragung über einen längeren Zeitraum hinweg mit einer größeren Streuung der Antworten zu rechnen. Zahlreiche unterschiedliche Faktoren, zum Beispiel ausreichender Schlaf, Ernährung und Luftfeuchtigkeit, können zu abweichenden Ergebnissen führen.

Vergleichbare Ergebnisse zu meiner Arbeit wurden ebenfalls in anderen Publikationen beobachtet. In der Studie von Shao et al. [154] war der OSDI © Score bei der postoperativen Kontrolle nach drei Monaten nicht signifikant verändert.

Ähnlich wie bei den Ergebnissen der Osmolarität, zeigte sich in meiner Arbeit eine signifikante Verringerung ($p=0,001^*$) des OSDI © Scores bei den Frauen der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) im Vergleich der präoperativen zur postoperativen Kontrolle nach sechs Wochen. Die signifikant geringeren OSDI © Scores beim Vergleich der Frauen und Männer der Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) lassen sich mit der höheren Reduktion der Osmolarität durch die Therapie bei den Frauen im Vergleich zu jener bei den Männern erklären. Weitere Studien von Farrand et al. [61], Gupta et al. [62] und Sullivan et al. [63] zeigten, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger unter einer KSC leiden, wodurch sich der signifikant höhere präoperative OSDI © Score in dieser Studie und damit der signifikante Unterschied der postoperativen Verbesserung unter dieser Therapie erklären lassen.

Eine Verbesserung des OSDI © Scores konnte unter einer postoperativen Therapie mit Tränenersatzmittel nach Kataraktoperation nicht erzielt werden, was sowohl die Studie von Kang et al. [77] als auch Park et al. [78] bestätigen.

Im Gegensatz zu meiner Studie zeigte die Studie von Ju et al. [68] einen höheren postoperativen OSDI © Score auf. Als Begründung hierfür führten Ju et al. [68] den direkten Kontakt bei der Femtosekundenlaser Kataraktoperation mit der Augenoberfläche, das Vakuum beim Ansaugen und das längere Operationsverfahren, welche zu einer Instabilität des Tränenfilms führten, an. Diese Begründung bestätigt meine Studie nicht, da es zwischen den beiden Gruppen mit ($n=57$) und ohne ($n=47$) Einsatz des Femtosekundenlasers bei der Operation bezüglich des OSDI © Scores keine signifikanten Unterschiede gab. Der Unterschied in der postoperativen Therapie

(zwei Wochen Tobradex und Pranoprofen gegen vier Wochen Dexa-Ophtal sine AT[®] oder Systane Hydratation sine AT[®]) kann die Begründung für die unterschiedlichen Ergebnisse liefern.

4. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine postoperative Therapie nach Kataraktoperation mit konservierungsmittelfreien kortisonhaltigen Augentropfen zu einer Verbesserung der Tränenfilmosmolarität führt.

Beim direkten Vergleich der beiden postoperativen Therapieansätze zeigten die kortisonhaltigen Augentropfen (Dexa-Ophtal sine AT[®]) gegenüber dem Tränenersatzmittel (Systane Hydratation sine AT[®]) bezüglich der Osmolarität des Tränenfilms eine signifikante Überlegenheit.

Die postoperative Messung des NIKBUT ergab sich in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung unter einer der beiden Therapien. Es zeigte sich keine direkte Korrelation zwischen dem NIKBUT und der Tränenfilmosmolarität.

Hinsichtlich des OSDI © Scores konnte ich feststellen, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen bestand.

Als Schlussfolgerung dieser Ergebnisse ergibt einen Vorteil in Bezug auf die Osmolarität des Tränenfilms unter postoperativer Therapie mit kortisonhaltigen Augentropfen wie Dexa-Ophtal sine AT[®] und kann somit zur Verhinderung von subjektiven Beschwerden nach einer komplikationslosen Kataraktoperation empfohlen werden.

5. Limitation

Durch die strengen Ausschlusskriterien konnten relativ wenig Patienten in die Studie aufgenommen werden. Durch diese begrenzte Anzahl Teilnehmern kam es zu einer hohen Standardabweichung.

Die randomisierte Zuordnung in die beiden Gruppen führte zu einer nicht homogenen Verteilung, was sich besonders in den gebildeten Subgruppen zeigt.

Methodisch bedingt ist eine Beeinflussung des NIKBUT durch Blinzeln des Partnerauges durch eine dort vorhandene Sicca-Symptomatik möglich.

Eine Beeinflussung des OSDI © Score durch die operative Entfernung der trüben Linse (verbesserte Sehschärfe, verringerte Blendung) ist nicht auszuschließen.

Zusammenfassung

Bei der Keratokonjunktivitis sicca (KCS) handelt es sich um eine der häufigsten Erkrankungen in der Augenheilkunde. Beschwerden wie bei der KCS werden häufig nach komplikationsloser Kataraktoperation von Patienten beklagt [49].

In dieser prospektiven Studie wurde der Einfluss der Kataraktchirurgie sowie der postoperativen Therapie auf den Tränenfilm, insbesondere auf dessen Osmolarität, untersucht. 105 Augen von 65 Patienten ohne KCS wurden in zwei randomisierte Gruppen mit strengen Ausschlusskriterien unterteilt. Eine Gruppe wurde postoperativ mit konservierungsmittelfreien kortisonhaltigen Augentropfen (Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®])) und die zweite Gruppe mit konservierungsmittelfreiem Tränenersatzmittel (Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®])) nachbehandelt. Die Tropffrequenz betrug in beiden Gruppen viermal täglich mit wöchentlicher Reduktion um einen Tropfen. Untersuchungen anhand des OSDI-Fragebogens, der Osmolarität und des NIKBUT erfolgten präoperativ, am ersten postoperativen Tag sowie vier und sechs Wochen postoperativ.

In Gruppe A (Dexa-Ophtal sine AT[®]) zeigte sich eine signifikante ($p= 0,04$) Senkung der Osmolarität von präoperativ (313 mOsm/l, SEM= 1,94) zur Kontrolle vier Wochen postoperativ (304 mOsm/l, SEM= 1,81). Auch war die Verringerung der Osmolarität von der ersten postoperativen Messung 316 mOsm/l (SEM= 2,47) zur Kontrolle nach vier Wochen ($p= 0,002$) signifikant. In Gruppe B (Systane Hydratation sine AT[®]) konnten indes keine signifikanten Veränderungen im Verlauf festgestellt werden.

Im Vergleich der beiden Gruppen war die Osmolarität in Gruppe A sowohl nach vier ($p= 0,01$) als auch nach sechs ($p= 0,03$) Wochen signifikant geringer als in Gruppe B.

Damit konnte ich in der hier vorgestellten prospektiven Studie beobachten, dass eine postoperative Therapie mit konservierungsmittelfreien kortisonhaltigen Augentropfen im

Vergleich zu konservierungsmittelfreiem Tränenersatzmittel zu einer Verbesserung der Tränenfilmosmolarität führt. Eine postoperative Therapie mit konservierungsmittelfreien kortisonhaltigen Augentropfen oder Tränenersatzmittel führte dagegen zu keiner signifikanten Veränderung weder bei der objektiven NIKBUT Untersuchung, noch bei der subjektiven Befragung mittels des OSDI © Scores.

Im TFOS DEWS II von 2017 [114] wird empfohlen, die postoperative Therapie nach Kataraktoperation mit Tränenersatzmittel zu ergänzen, um die Sicca-Symptomatik zu verbessern.

2019 publizierte die ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery) in ihrem Algorithmus für die Therapie von trockenen Augen, dass die perioperative Verwendung von kortisonhaltigen Augentropfen nach der Kataraktoperation zu einer raschen Verbesserung der Augenoberfläche führt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können die Empfehlungen der TFOS DEWS II und ASCRS bestätigen. Die vorliegende Studie kann den überlegenen Einfluss der postoperativen antiinflammatorischen Therapie mit Kortison im Vergleich zu Tränenersatzmittel nach Kataraktoperation auf die Osmolarität des Tränenfilms belegen.

Referenzen

- 1) Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP: TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report. *Ocul Surf* 2017; 15 (33): 539-574
- 2) Trockenes Auge. Leitlinie des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland e. V. (BAV) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Stand: März 2019
- 3) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F: TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; 15 (33): 276-283.
- 4) Jacobi C, Bellios N, Jacobi A, Kruse F, Cursiefen C: Erhebungsbogen zur Anamnese und Diagnostik des trockenen Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 226-233
- 5) Jacobi C, Messmer EM: Diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmologe*. 2018 May; 115 (55): 433-450
- 6) Grehn Franz (2012) *Augenheilkunde*, Springer-Verlag, Heidelberg, 31. Auflage, S. 155-171
- 7) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May; 118 (5): 615-21
- 8) Kimberley L. Miller, Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*, 2010. 128: p. 94-101
- 9) Watt, J., *Ocular Surface Disease Index (OSDI) Administration and Scoring Manual*. 2004

10) TearLab Osmolaritätssystem – Bedienerhandbuch

11) Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, Wang W, Xu J. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*, 2013. 32(55): p. 716-21.

12) Jiang Y, Ye H, Xu J, Lu Y. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. *The Journal of international medical research*, 2014. 42(22): p. 494-502.

13) Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, Boland TS, Buznego C, Gira JP, Goldberg DF, Goldman D, Goyal RK, Jackson MA, Katz J, Kim T, Majmudar PA, Malhotra RP, McDonald MB, Rajpal RK, Raviv T, Rowen S, Shamie N, Solomon JD, Stonecipher K, Tauber S, Trattler W, Walter KA, Waring GO 4th, Weinstock RJ, Wiley WF, Yeu E. Dysfunctional tear syndrome: Dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017. 27 Suppl. 1: p. 3-47.

14) Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13:1409-1425

15) Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec;45(12):4302-11

16) Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006 Apr;82(44):588-96

17) Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens*. 2005 Sep;31(55):186-93

- 18) Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. Das trockene Auge. Aktuelle Konzepte zu Klassifizierung, Diagnostik und Pathogenese (The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis). *Ophthalmologe*. 2006 Jan;103(1):9-17
- 19) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007; 5:75–92
- 20) Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *DevOphthalmol*. 2010; 45:129–38
- 21) Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci*. 2009; 86:1235–40
- 22) Srinivasan S, Joyce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci*. 2007; 84:588–92. (PubMed: 17632306)
- 23) Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea*. 2010; 29:1036–41.
- 24) Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010; 35:553–64
- 25) Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea*. 2011; 30:1289–92

26) Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, Foulks GN, Pepose JS, Sullivan BD Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151:792–8

27) Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szucs G, Modis L Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea.* 2012; 31:867–71.

28) Li M, Du C, Zhu D, Shen M, Cui L, Wang J. Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. *Eye Contact Lens.* 2012; 38:282–7.

29) Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. *Cornea.* 2013; 32:423–8.

30) Hassan Z, Szalai E, Berta A, Modis L Jr, Nemeth G. Assessment of tear osmolarity and other dry eye parameters in post-LASIK eyes. *Cornea.* 2013; 32: e142–5

31) 133. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res.* 2013; 38:428–36

32) García N, Tesón M, Enríquez-de-Salamanca A, Mena L, Sacristán A, Fernández I, Calonge M, González-García MJ. Basal values, intra-day and inter-day variations in tear film osmolarity and tear fluorescein clearance. *Curr Eye Res.* 2014; 39:673–9

33) Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:4309–

- 34) Caffery B, Chalmers RL, Marsden H, Nixon G, Watanabe R, Harrison W, Mitchell GL. Correlation of tear osmolarity and dry eye symptoms in convention attendees. *Optom Vis Sci.* 2014; 91:142–9.
- 35) Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, Pistilli M, Stasi K, Burns C, Cardillo S, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:507–15
- 36). Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250:1201–5.
- 37) Niimi J, Tan B, Chang J, Zhou Y, Ghanekar A, Wong M, Lee A, Lin MC. Diurnal pattern of tear osmolarity and its relationship to corneal thickness and deswelling. *Cornea.* 2013; 32:1305–10.
- 38) Yeh TN, Graham AD, Lin MC. Relationships among tear film stability, osmolarity, and dryness symptoms. *Optom Vis Sci.* 2015; 92: e264–72
- 39) Sullivan BD, Pepose JS, Foulks GN. Progressively increased variation in tear osmolarity mirrors dry eye severity. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:1481–2
- 40) Shimabukuro M, Maeda N, Koh S, Abe K, Kobayashi R, Nishida K. Effects of cataract surgery on symptoms and findings of dry eye in subjects with and without preexisting dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(44):429-436
- 41) Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res.* 2020 Aug; 197:108115

- 42) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(33):438-510
- 43) Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili S, Mukerji S. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008 Mar;28(22):127-34
- 44) Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2007 Oct;26(9 Suppl 1): S16-20.
- 45) Ram J, Gupta A, Brar G, Kaushik S, Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Aug;28(88):1386-9
- 46) Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Oct;1858(10):2421-2430
- 47) Choi JH, Li Y, Jin R, Shrestha T, Choi JS, Lee WJ, Moon MJ, Ju HT, Choi W, Yoon KC. The Efficiency of Cyclosporine A-Eluting Contact Lenses for the Treatment of Dry Eye. *Curr Eye Res*, 2018
- 48) Murube J, Paterson A, Murube E, *Lacrimal Gland, Tearfilm and Dry eye Syndrome 2. Classification of artificial tears – Composition and Properties.* New York: Plenum Press; 1998.
- 49) Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F. Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, 15(33), 334–365

50) Kallab M, Szegedi S, Hommer N, Stegmann H, Kaya S, Werkmeister RM, Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G. Topical Low Dose Preservative-Free Hydrocortisone Reduces Signs and Symptoms in Patients with Chronic Dry Eye: A Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.* 2020 Jan;37(1):329-341

51) Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology.*1999;106:811–6

52) Winterhagen I., *DAZ* 2021, Nr. 8, S. 44

53) Ang MJ, Afshari NA. Cataract and systemic disease: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Mar;49(22):118-127

54) Bernhisel A, Pettey J. Manual small incision cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Jan;31(1):74-79.

55) Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017

56) Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, Geerling G, Labetoulle M, Lemp M, Rolando M, Van Setten G, Aragona P; ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar;96(22):111-119

57) Qi Y, Zhang C, Zhao S, Huang Y, Yang R. A novel noninvasive ocular surface analyzer for the assessment of dry eye with Meibomian gland dysfunction. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(66):2983-2988

58) Müller-Treiber A, *Kontaktlinsen Know-how*. 2. Auflage. DOZ; 2010

59) Optic, B. *TearLab zur schnellen Ermittlung der Osmolarität*. 2012

60) Sidaraite A, Mikalauskiene L, Grzybowski A, Zemaitiene R. Evaluation of Ocular Surface after Cataract Surgery-A Prospective Study. *J Clin Med*. 2022 Aug 4;11(15):4562

61) Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol*. 2017 Oct; 182:90-98

62) Gupta, P.K.; Drinkwater, O.J.; VanDusen, K.W.; Brissette, A.R.; Starr, C.E. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J. Cataract Refract. Surg*. 2018, 44, 1090–1096

63) Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, Hampel U, McDermott AM, Schaumberg DA, Srinivasan S, Versura P, Willcox MDP. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(33):284-333

64) Coroi MC, Bungau S, Tit M.: Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol*. 2015 Jan-Mar; 59(1):2-5

65) Noor NA, Rahayu T, Gondhowiardjo TD. Prevalence of Dry Eye and its Subtypes in an Elderly Population with Cataracts in Indonesia. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul 24; 14:2143-2150

- 66) Garg P, Gupta A, Tandon N, Raj P. Dry Eye Disease after Cataract Surgery: Study of its Determinants and Risk Factors. *Turk J Ophthalmol.* 2020 Jun 27;50(33):133-142
- 67) Kasetsuwan N, Satitpitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One.* 2013 Nov 12;8(11): e78657
- 68) Ju RH, Chen Y, Chen HS, Zhou WJ, Yang W, Lin ZD, Wu ZM.: Changes in ocular surface status and dry eye symptoms following femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Int J Ophthalmol.* 2019 Jul 18;12(77):1122-1126
- 69) Choi YJ, Park SY, Jun I, Choi M, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Perioperative Ocular Parameters Associated With Persistent Dry Eye Symptoms After Cataract Surgery. *Cornea.* 2018 Jun;37(66):734-739
- 70) Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 113–119
- 71) Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease. *Eye* 2003; 17:886–892
- 72) Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:8013621
- 73) El Ameen A, Majzoub S, Vandermeer G, Pisella PJ.: Influence of cataract surgery on Meibomian gland dysfunction. *J Fr Ophthalmol.* 2018 May;41(55): e173-e180

- 74) Cung LX, Nga NTT, Nga DM, Hiep NX, Pham DT. Cataract Surgery Destabilises Temporary the Tear Film of the Ocular Surface. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Mar;238(33):282-287
- 75) Choi YJ, Park SY, Jun I, Choi M, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Perioperative Ocular Parameters Associated With Persistent Dry Eye Symptoms After Cataract Surgery. *Cornea.* 2018 Jun;37(66):734-739
- 76) Li XM, Hu L, Hu J, and Wang W. Investigation of Dry Eye Disease and Analysis of the Pathogenic Factors in Patients after Cataract Surgery. *Cornea.* 2007; 26(Suppl. 1): S16-S20
- 77) Kang MS, Shin J, Kwon JM, Huh J, Lee JE. Efficacy of 0.05% cyclosporine A on the lipid layer and meibomian glands after cataract surgery: A randomized, double-masked study. *PLoS One.* 2021 Jan 11;16(1): e0245329
- 78) Park DH, Chung JK, Seo DR, Lee SJ. Clinical Effects and Safety of 3% Diquafosol Ophthalmic Solution for Patients With Dry Eye After Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol.* 2016 Mar; 163:122-131.e2
- 79) Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, Wang W, Xu J. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea.* 2013 May;32(5):716-21
- 80) Cox S. M., Nichols K. K., Nichols J. J. Agreement between automated and traditional measures of tear film breakup. *Optometry & Vision Science.* 2015;92(99): e257–e263
- 81) Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:8013621

82) Hamada S, Moore TC, Moore JE, Al-Dreihy MG, Anbari A, Shah S. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0.05% emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016 Feb;39(1):15-9

83) Ganesh S, Brar S and Bagare SN. Topical cyclosporine (0.05%) for management of dry eyes in patients undergoing cataract surgery a comparative study. *OpenOphthalmol J* 2019; 13(1): 3442

84) Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res*. 2013;38(22):229–236

85) Lee JE, Kim NM, Yang JW, Kim SJ, Lee JS, Lee JE. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial teardrops for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):46–51

86) Iester M, Orsoni GJ, Gamba G, Taffara M, Mangiafico P, Giuffrida S, Rolando M. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond)*. 2000;14(Pt 6):892–898

87) Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18(55): 205–215

88) Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicol Res*. 1992; 9:361-375

89) Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol*. 1974; 78:98-105

90) Berdy GJ, Abelson MB, Smith LM, George MA. Preservative-free artificial tear preparations. Assessment of corneal epithelial toxic effects. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110:528-532

91) Igarashi T, Takahashi H, Kobayashi M, Kunishige T, Arima T, Fujimoto C, Suzuki H, Okuda T, Takahashi H. Changes in Tear Osmolarity after Cataract Surgery. *J Nippon Med Sch*. 2021;88(33):204-208

92) Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone. *Yonsei Med J*. 2014 Jan;55(1):203-8

93) De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006 Sep;83(33):526-35

94) Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili S, Mukerji S. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2008 Mar;28(22):127-34

95) Elksnis Ē, Lāce I, Laganovska G, Ertis R. Tear osmolarity after cataract surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Sep 24;31(1):31-35

96) Awan MA, Agarwal PK, Watson DG, McGhee CN, Dutton GN. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun;93(66):708-13

- 97) González-Mesa A, Moreno-Arrones JP, Ferrari D, Teus MA. Role of Tear Osmolarity in Dry Eye Symptoms After Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct; 170:128-132
- 98) Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol.* 1997 Jul;124(1):24-30
- 99) Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Feb;76(1):74-7
- 100) Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol.* 2009 Jun;23(22):65-73
- 101) Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002 Apr;86(44):418-23
- 102) Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(55):373–378
- 103) Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low dose anesthetic; a case report. *Cornea.* 2004;23(55):527–529.
- 104) Yanai R, Yamada N, Ueda K, Tajiri M, Matsumoto T, Kido K, Nakamura S, Saito F, Nishida T. Evaluation of povidone-iodine as a disinfectant solution for contact lenses: antimicrobial activity and cytotoxicity for corneal epithelial cells. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006 May;29(22):85-91

- 105) Naderi K, Gormley J, O'Brart D. Cataract surgery and dry eye disease: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(55):840-855
- 106) Shoss BL, Tsai LM. Postoperative care in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Jan;24(1):66-73
- 107) McColgin AZ, Heier JS. Control of intraocular inflammation associated with cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(1):3-6
- 108) Simone JN, Pendelton RA, Jenkins JE: Comparison of the efficacy and safety of ketorolac tromethamine 0.5% and prednisolone acetate 1% after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999, 25:699–704
- 109) Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(33):575-628
- 110) Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK, Seo KY. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(66):1144-1150
- 111) Kim JH, Chung JL, Kang SY, Kim SW, Seo KY. Change in corneal sensitivity and corneal nerve after cataract surgery. *Cornea*. 2009;28(11): S20–S25
- 112) Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Mar;56(22):113-8
- 113) Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO, Cetinkaya YF, Dadaci Z, Yener HI. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:68

114) Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolffsohn JS. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(33):511-538

115) El-Harazi SM, Feldman RM. Control of intraocular inflammation associated with cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001 Feb;12(1):4-8.

116) Chee SP, Ti SE, Sivakumar M, Tan DT. Postoperative inflammation: extracapsular cataract extraction versus phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1999 Sep;25(99):1280-5

117) De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Jul;47(77):2847-56

118) De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res.* 2006 Sep;83(33):526-35

119) Okanobo A, Chauhan SK, Dastjerdi MH, Kodati S, Dana R. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2012 Jul;154(1):63-71

120) Ji YW, Seo Y, Choi W, Yeo A, Noh H, Kim EK, Lee HK. Dry eye-induced CCR7+CD11b+ cell lymph node homing is induced by COX-2 activities. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Sep 25;55(10):6829-38

121) Sainz De La Maza Serra M, Simón Castellvi C, Kabbani O. Esteroides tópicos sin conservantes y oclusión de los puntos lagrimales para la queratoconjuntivitis sicca grave (Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000 Nov;75(11):751-756

122) Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003 Oct;136(44):593-602

123) Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, Bartels SP, Micuda T, Proskin HM, Vogel R. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(33):444-57

124) Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(22):198-205

125) Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006 Aug;7(88):675-8

126) Jonisch J, Steiner A, Udell IJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. *Cornea*. 2010 Jul;29(77):723-6

127) Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, McDonald MB, Perry HD, Lane SS, Pflugfelder SC, Samudre SS. Effect of loteprednol

etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens*. 2014 Sep;40(55):289-96

128) Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, Dana R. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(44):662-8

129) Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, Fernández I, López-de-la-Rosa A, Enríquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):141-53

130) Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optom Vis Sci*. 2015 Sep;92(99): e290-5

131) Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:783-90

132) Springs C. Novel ocular lubricant containing an intelligent delivery system: details of its mechanism of action. *Dev Ophthalmol*. 2010; 45:139-147

133) Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015 Oct;31(88):491-7

134) Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jul 3;55(88):5081-9

135) Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The Impact of Glaucoma Medications on Corneal Wound Healing. *J Glaucoma*. 2016 Jan;25(1):122-7

136) Chen W, Zhang Z, Hu J, Xie H, Pan J, Dong N, Liu Z. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea*. 2013 Dec;32(12):1599-606

137) Lin Z, He H, Zhou T, Liu X, Wang Y, He H, Wu H, Liu Z. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 24;54(99):6314-25

138) Yeh TN, Graham AD, Lin MC. Relationships among Tear Film Stability, Osmolarity, and Dryness Symptoms. *Optom Vis Sci*. 2015 Sep;92(99): e264-72

139) Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010 Jul;35(77):553-64

140) Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, Pepose JS, Kosheleff V, Porreco A, Lemp MA. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6125-30

141) Caretti L, La Gloria Valerio A, Piermarocchi R, Badin G, Verzola G, Masarà F, Scalora T, Monterosso C. Efficacy of carbomer sodium hyaluronate trehalose vs hyaluronic acid to improve tear film instability and ocular surface discomfort after cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2019 Jul 9; 13:1157-1163

- 142) Ishrat S, Nema N, Chandravanshi SCL. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *Saudi J Ophthalmol.* 2019 Jan-Mar;33(1):34-40
- 143) Wen Y, Zhang X, Chen M, Han D. Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020 May;9(33):927-939
- 144) Yu Y, Hua H, Wu M, Yu Y, Yu W, Lai K, Yao K. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Dec;41(12):2614-23
- 145) Chen WT, Chen YY, Hung MC. Dry Eye Following Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Oct 22;11(21):6228
- 146) Hwang HB, Kim HS. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. *Cornea.* 2014 Jan;33(1):82-90
- 147) Blades KJ, Murphy PJ, Patel S. Tear thinning time and topical anesthesia as assessed using the HIRCAL grid and the NCCA. *Optom Vis Sci.* 1999 Mar;76(33):164-9
- 148) Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ. Topical anaesthetic and tear film stability. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1986 Feb;64(1):79-82
- 149) Chou SF, Lin CH, Chang SW. Povidone-iodine application induces corneal cell death through fixation. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(22):277-83
- 150) Naor J, Savion N, Blumenthal M, Assia EI. Corneal endothelial cytotoxicity of diluted povidone--iodine. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Jun;27(66):941-7

- 151) Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(33):119-24
- 152) Lerhaupt KE, Mauger TF. Corneal endothelial changes from exposure to povidone iodine solution. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(22):63-5
- 153) Schargus M, Ivanova S, Stute G, Dick HB, Joachim SC. Comparable effects on tear film parameters after femtosecond laser-assisted and conventional cataract surgery. *Int Ophthalmol.* 2020 Nov;40(11):3097-3104
- 154) Shao D, Zhu X, Sun W, Cheng P, Chen W, Wang H. Effects of femtosecond laser-assisted cataract surgery on dry eye. *Exp Ther Med.* 2018 Dec;16(66):5073-5078
- 155) Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea.* 2010 Sep;29(99):1036-41
- 156) Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22: 69-87
- 157) Perry HD, Donnenfeld ED. Dry Eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15 (44)(44): 299-304.
- 158) Sherif Z, Pleyer U: Corticosteroids in ophthalmology: past-present-future. *Ophthalmologica* 2002; 216:305-315.
- 159) Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Dec; 45(12):4302-11.

160) Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul; 15(3):366-403

161) Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea.* 2014; 33(2):215-218

162) Eah KS, Lee H, Kim JY, Tchah H. Changes in Tear Osmolarity and Matrix Metalloproteinase-9 Relative to Ocular Discomfort after Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *Applied Sciences.* 2021; 11(24):11878

163) Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005 Jan;17(1):1-14

164) Scuderi B, Driussi GB, Chizzolini M, Salvetat ML, Beltrame G. Effectiveness and tolerance of piroxicam 0.5% and diclofenac sodium 0.1% in controlling inflammation after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2003 Jul;13(6):536-40

165) Graae Jensen P, Gundersen M, Nilsen C, Gundersen KG, Potvin R, Gazerani P, Chen X, Utheim TP, Utheim ØA. Prevalence of Dry Eye Disease Among Individuals Scheduled for Cataract Surgery in a Norwegian Cataract Clinic. *Clin Ophthalmol.* 2023 Apr 27; 17:1233-1243

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicolas Wiemer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss der Kataraktchirurgie auf den Tränenfilm der Augenoberfläche. Analyse der Osmolarität in einer randomisierten prospektiven Studie / Influence of cataract surgery on the tear film of the ocular surface. Analysis of osmolarity in a randomized prospective study selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

10.01.2024

Datum



Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. D.-T. Pham und Prof. Dr. med. U. Pleyer für die Bereitstellung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.



Name, Vorname: Wiemer, Nicolas
Emailadresse: nicolas.wiemer@charite.de
Matrikelnummer: 4000988
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Uwe Pleyer
Promotionsinstitution / Klinik: CC16 Klinik für Augenheilkunde CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Herr Nicolas Wiemer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 09.12.2022
- Termin 2: 13.01.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Zur Darstellung der (gruppierten) Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten Boxplots/Lineplots verwenden
- Bei Vergleichen über die Zeit liegen abhängige Stichproben vor, sodass die Testwahl dementsprechend erfolgen muss
- P-Werte in Tabelle zu Demographie werden oft fehlinterpretiert und lassen bei „nicht-Signifikanz“ keinen Rückschluss auf strukturell gleiche Gruppen zu

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 18.01.2023

Name des Beraters: Stephen Schüürhuis

Unterschrift Berater, Institutsstempel