

# Wirksamkeit transkutane periorbitale Elektrostimulation mittels Quantum-Molekular-Resonanz (QMR) bei Keratoconjunctivitis Sicca

Sandra Kroll<sup>1,3</sup>, Manuela Knisch<sup>3</sup>, Anja Liekfeld<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Dr. med. · <sup>2</sup>Prof. Dr. med. habil. (FEBO) · <sup>3</sup>Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH, Klinik für Augenheilkunde, Potsdam, Germany ·

<sup>4</sup>Technische Hochschule Brandenburg, Brandenburg an der Havel, Germany

Eingereicht 19. Januar 2024; angenommen 17. Juli 2024

Received 19 January 2024; accepted 17 July 2024

## Zusammenfassung

**Zweck.** Die transkutane periorbitale Elektrostimulation ist eine patentierte elektrophysikalische Methode (QMR) zur Behandlung der hyposekretorischen als auch hyperevaporativen Komponente bei einem Sicca-Syndrom, das im Rahmen des Raxon-Eye-Verfahrens angewendet wird. Das Ziel der Studie ist Ermittlung der Wirksamkeit dieses Verfahrens bei Patient\*innen mit einer Keratoconjunctivitis sicca.

**Material und Methoden.** Im Rahmen einer randomisierten, doppelt verblindeten, prospektiven Beobachtungsstudie wurden 56 Patient\*innen (112 Augen) untersucht. 29 Patient\*innen wurden mit dem Raxon-Eye-Verfahren behandelt. 27 Patient\*innen gehörten der Placebogruppe an und erhielten somit nur eine Scheinanwendung. Erfasst wurden subjektive Symptome (OSDI-Fragebogen) sowie objektive Parameter bezüglich der Tränendrüse, der Lider sowie der Augenoberfläche und die Anzahl der Tropfen/Tropffrequenz. Das Behandlungsintervall belief sich auf eine viermalige Anwendung, jeweils einmal pro Woche. Die Kontrollen erfolgten eine Woche sowie drei und sechs Monate nach der letzten Behandlung.

**Ergebnisse.** OSDI-Score: Im Rahmen der Behandlung als auch in der Placebogruppe zeigte sich eine signifikante Besserung bei allen Nachkontrollen. Der OSDI-Score sank von initial 54 im Verlauf nach drei Monaten auf 40 Punkte in der Behandlungsgruppe ( $p = 0,001$ ) sowie von 50 auf 41 Punkte in der Placebogruppe ( $p = 0,03$ ). Die Anzahl der verwendeten Tränenersatzmittel als auch deren Tropffrequenz reduzierte sich nach drei Monaten Nachkontrolle signifikant in beiden Gruppen. Die Anzahl der verwendeten Tränenersatzpräparate verringerte sich in der Handlungs-

gruppe um  $-0,44 \pm 0,89$  ( $p = 0,017$ ) und in der Placebogruppe um  $-0,48 \pm 0,95$  ( $p = 0,009$ ) jeweils nach drei Monaten. Die Tropffrequenz sank ebenfalls signifikant nach drei Monaten, in der Behandlungsgruppe um  $-1,5 \pm 3,65$  ( $p = 0,006$ ) und in der Placebogruppe um  $-1,3 \pm 2,3$  ( $p = 0,013$ ). Ein signifikanter BUT-Anstieg um  $1,3 \pm 2,6$  ( $p = 0,02$ ) ließ sich in der Behandlungsgruppe nach drei Monaten – nicht aber in der Placebogruppe nachweisen. Anzeichen einer Blepharitis erschienen in der Behandlungsgruppe initial beziehungsweise nach sieben Tagen mit einer Reduktion um  $0,5 \pm 0,71$  ( $p = 0,05$ ) signifikant geringer, jedoch ohne Persistenz im Verlauf nach drei Monaten. Die konjunktivale Hyperämie zeigte in der Placebogruppe nach drei Monaten eine signifikante Verringerung mit einer Reduktion um  $0,38 \pm 0,77$  ( $p = 0,007$ ), nicht jedoch bei den behandelten Proband\*innen.

Lipcof, Schirmer-II-Test, Oxford-Grading-Scale als auch die Meibom-Drüsen-Dysfunktion zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ergab der Gruppenvergleich im gesamten Follow-up für keinen der Parameter eine signifikante Differenz zwischen beiden Probandengruppen.

**Fazit.** Beim Raxon-Eye-Verfahren handelt es sich um ein Verfahren mit einer tendenziellen Verbesserung der Sicca-Symptomatik. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung kann anhand der Studienergebnisse nicht abgeleitet werden, obwohl einzelne Patienten von der Behandlung profitierten.

## Schlüsselwörter

Keratoconjunctivitis sicca, OSDI-Score, transkutane periorbitale Elektrostimulation, Quantum-Molekular-Resonanz

# Efficacy of transcutaneous periorbital electrical stimulation using quantum molecular resonance (QMR) in keratoconjunctivitis sicca

## Abstract

**Purpose.** Transcutaneous periorbital electrical stimulation is a patented electrophysical method (QMR) for treating both the hyposecretory and hyperevaporative components of sicca syndrome, which is used as part of the Rexon-Eye procedure. The aim of the study is to determine the efficacy of this method in patients with keratoconjunctivitis sicca.

**Material and Methods.** As part of a randomized, double-blind, prospective observational study, 56 patients (112 eyes) were examined. 29 patients were treated with the Rexon Eye Procedure. 27 patients belonged to the placebo group and therefore only received a sham treatment. Subjective symptoms (OSDI questionnaire) and objective parameters relating to the lacrimal gland, eyelids and ocular surface and the number of drops/drop frequency were recorded. The treatment interval was 4 applications, once a week. The follow ups were carried out one week and 3 and 6 months after the last treatment.

**Results.** OSDI-Score: There was a significant improvement in all follow-up checks during treatment as well as in the placebo group. The OSDI score reduced from 54 initially to 40 points in the treatment group after 3 months ( $p = 0.001$ ) and from 50 to 41 points in the placebo group ( $p = 0.03$ ). The number of artificial tears used as well as their drop frequency was significantly reduced in both groups after 3 months of follow-up. The number of tear substitutes used decreased by  $-0.44 \pm 0.89$  ( $p = 0.017$ ) in the treatment group and by  $-0.48 \pm 0.95$  ( $p = 0.009$ ) in the placebo group after 3 months. The drop

frequency also decreased significantly after 3 months, in the treatment group by  $-1.5 \pm 3.65$  ( $p = 0.006$ ) and in the placebo group by  $-1.3 \pm 2.3$  ( $p = 0.013$ ). A significant increase in BUT of  $1.3 \pm 2.6$  ( $p = 0.02$ ) was found in the treatment group after 3 months – but not in the placebo group. Signs of blepharitis appeared significantly lower in the treatment group initially or after 7 days with a reduction of  $0.5 \pm 0.71$  ( $p = 0.05$ ), but without persistence after 3 months. Conjunctival hyperemia showed a significant reduction in the placebo group after 3 months with a reduction of  $0.38 \pm 0.77$  ( $p = 0.007$ ), but not in the treated subjects.

Lipcof, Schirmer-II-Test, Oxford-Grading-Scale as well as the Meibomian gland dysfunction showed no significant differences in either group. Similarly, the comparison of both groups showed no significant difference between the two subject groups for any of the parameters over the entire follow-up.

**Conclusion.** The Rexon Eye Procedure is a procedure with a tendency to reduce sicca symptoms. A general recommendation for its use cannot be made based on the study results, although individual patients benefited from the treatment.

## Keywords

Keratoconjunctivitis sicca, OSDI score, transcutaneous periorbital electrical stimulation, quantum molecular resonance

## Hintergrund

Die Prävalenz für das Trockene Auge liegt weltweit zwischen 5,5 und 57,1%<sup>1-4</sup> – in Deutschland bei 15 bis 17%.<sup>3,4</sup>

Hierbei handelt es sich eine multifaktorielle Störung der Tränen und somit der Augenoberfläche, die mit okulären Beschwerden einhergeht. Sowohl Aspekte der Tränenfilm-instabilität als auch der Tränenmenge spielen hierbei ätiologisch eine Rolle.<sup>1</sup>

Die hypovolämische Komponente beruht auf einer Mindersekretion der wässrigen Phase der Tränen. Der hyperevaporative Anteil, der trotz Mischformen meistens im Vordergrund steht,<sup>6-8</sup> entsteht durch eine erhöhte Verdunstungsrate. Diese wiederum hat ihren Ursprung in einer Störung der Lipidphase der Meibom-Drüsen.<sup>9-11</sup>

Neben der Substitution als auch einer antientzündlichen und damit stabilisierenden Therapie des Tränenfilms und/oder des Meibom-Sekrets besteht die Möglichkeit der direkten

Behandlung der Meibom-Drüsen. Die einfachste Methode besteht in der mechanischen Expression und Säuberung mittels Lidkantenpflege durch die Patient\*innen selbst oder mittels verschiedener Geräte wie zum Beispiel das LipiFlow-Thermo-Pulsations-System.<sup>12-16</sup>

Des Weiteren gibt es physikalische Methoden zur direkten Beeinflussung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion mittels Wärmeapplikation (IPL), wobei auch von einer Beeinflussung der antientzündlichen Komponente ausgegangen wird.<sup>17,18</sup>

Elektrotherapeutische Verfahren finden in vielen Bereichen der Medizin Anwendung.<sup>19</sup>

Das Verfahren der quantum molekularen Resonanz (QMR) ist eines dieser Verfahren. Hierbei wird das Gewebe durch elektrische Energie mit hohen Frequenzen bei geringer Intensität stimuliert, ohne Schaden zu nehmen. Das Verfahren zeigte in verschiedenen Studien sowohl in vitro als auch in vivo einen gewebeschonenden, regenerativen und anti-entzündlichen Effekt auf verschiedenste Gewebe.<sup>20-23</sup> Eine

Weiterentwicklung des Verfahrens erfolgt durch das speziell für die Behandlung der Augenoberfläche entwickelte REXON-EYE-Verfahren, wobei die elektrische Energie mittels einer brillenartigen Elektrode direkt über dem Bulbus bei geschlossenem Augenlid angewendet wird. Die ersten Fallserien zur Behandlung der Augenoberfläche konnten einen positiven Effekt der Anwendung zeigen.<sup>24-27</sup>

## Probanden und Methoden

Im Zeitraum von 2018 bis 2021 wurden Patient\*innen für die Studie rekrutiert, davon 82,14 % weiblich und 17,86 % männlich mit einem Altersdurchschnitt von im Mittel 56,31 ( $\pm 12,99$ ) Jahren.

Einschlusskriterien waren nach ophthalmologischer Sichtung eine beidseitige Sicca-Symptomatik, kompletter Lidschluss, OSDI > 12 Punkte, Tear-Break-up-Time (TBUT) < 10 Sekunden sowie die regelmäßige Anwendung mindestens eines Sicca-Präparates.

Ausschlusskriterien waren eine stattgehabte Augenoperation in den vergangenen drei Monaten, eine schwere Augeninfektion in den vergangenen sechs Monaten sowie das Vorhandensein nicht entfernbarer elektrischer Hilfsmittel.

Beim Studiendesign handelt es sich um eine prospektive, Placebo kontrollierte, randomisierte und doppelt verblindete Anwendungsbeobachtung. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der überarbeiteten Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg (Prüfzeichen AS 143(bB)/2017 Ethikkommission LÄKB) genehmigt. Von allen Studienteilnehmern wurde eine Einverständniserklärung eingeholt.

Nach dem Losverfahren wurden die Proband\*innen auf die zu behandelnde sowie die Placebogruppe verteilt. Letztere erhielten eine Scheinanwendung.

Die Gruppenzugehörigkeit blieb den Proband\*innen als auch den Prüfer\*innen verborgen.

Es wurden innerhalb des Kliniksettings vier Anwendungen im Abstand von einer Woche durchgeführt.

Mögliche ergänzende Maßnahmen wie Lidrandpflege wurden durch die Proband\*innen, sofern durchgeführt, zuhause fortgesetzt und die Tränenersatzpräparate sowie die Tropffrequenz je nach Beschwerdeausmaß von den Proband\*innen angepasst.

Die Applikation des elektrischen Stimulus erfolgte mittels einer Brille über den geschlossenen Lidern. Die Dauer der Behandlung belief sich auf 30 Minuten. Die verwendete Energie wurde so eingestellt, bis eine leichte Wärme durch die Proband\*innen wahrgenommen wurde.

Proband\*innen der Placebogruppe durchliefen das gleiche Setting, ohne dass eine Stromapplikation erfolgte.

Die untersuchten Parameter wurden ophthalmologisch erfasst und umfassten den OSDI-Score (Ocular surface disease Index), Aspekte der Bindehaut wie Hyperämie und Lipcof (lidkantenparallele Falten), die Tear-Break-up-Time (Tränenaufrisszeit), den Schirmer Test II, Blepharitis Zeichen, die Meibom-Drüsen-Dysfunktion, die mittels Efron-Grading-Scale quantifiziert wurden (28) sowie die korneale Anfärbung (Oxford grading scale, 29). Es erfolgte ebenfalls eine Erfassung der von den Proband\*innen benutzten Tropfenpräparate (frei verkäufliche Tränenersatzmittel) und deren Tropffrequenz.

## Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte sowohl mittels Microsoft Excel als auch der IBM SPSS Statistics Version 26. Das Signifikanzniveau wurde mit  $P \leq 0,05$  festgelegt.

Für die Analyse und Bestimmung bezüglich der Änderung in der jeweiligen Gruppe wurde der Wilcoxon-Test herangezogen, für den Gruppenvergleich den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben.

## Ergebnisse

**Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse der Behandlungsgruppe; **Tabelle 2** zeigt die Ergebnisse der Placebogruppe.

**Tabelle 1:** Ergebnisse der Behandlungsgruppe

Parameter	Ausgangswert	Differenz nach 7 Tagen	p	Differenz nach 3 Monaten	p
OSDI-Score	54,19 $\pm$ 18,20	-12,57 $\pm$ 15,19	0,000	-14,53 $\pm$ 18,43	0,001
Oxford Grading	0,43 $\pm$ 0,85	-0,03 $\pm$ 0,58	0,765	-0,14 $\pm$ 0,60	0,321
BUT	4,88 $\pm$ 1,70	+0,74 $\pm$ 2,40	0,113	+1,30 $\pm$ 2,61	0,020
Meibom-Drüsen-Dysfunktion	1,76 $\pm$ 1,10	-0,42 $\pm$ 1,39	0,242	-0,09 $\pm$ 1,40	0,507
Blepharitiszeichen	1,59 $\pm$ 1,01	-0,50 $\pm$ 0,71	0,012	-0,02 $\pm$ 1,02	0,316
Schirmertest	10,84 $\pm$ 8,19	+0,57 $\pm$ 6,47	0,548	+1,39 $\pm$ 7,30	0,431
Konjunktivale Hyperämie	1,33 $\pm$ 0,70	-0,18 $\pm$ 0,78	0,468	-0,02 $\pm$ 1,21	0,245
Lipcof	1,25 $\pm$ 0,53	+0,02 $\pm$ 0,63	0,826	+0,2 $\pm$ 0,78	1
Anzahl Tränenersatz/TEM	2,03 $\pm$ 1,43	-0,41 $\pm$ 0,67	0,006	-0,44 $\pm$ 0,89	0,017
Tropffrequenz	7,76 $\pm$ 9,32	-0,83 $\pm$ 3,13	0,065	-1,50 $\pm$ 3,65	0,006

Tabelle 2: Ergebnisse der Placebogruppe

Parameter	Ausgangswert	Differenz nach 7 Tagen	p	Differenz nach 3 Monaten	p
OSDI-Score	50,38 ± 20,45	-9,28 ± 13,78	0,005	-9,19 ± 21,13	0,039
Oxford Grading	0,34 ± 0,68	+0,03 ± 0,7	0,952	-0,10 ± 0,65	0,510
BUT	4,73 ± 1,83	+0,33 ± 2,21	0,426	+0,82 ± 2,84	0,216
Meibom-Drüsen-Dysfunktion	1,83 ± 0,95	-0,13 ± 1,13	0,603	-0,07 ± 1,14	0,771
Blepharitiszeichen	1,54 ± 0,80	-0,23 ± 1,14	0,103	-0,26 ± 0,80	0,017
Schirmertest	11,63 ± 9,58	+1,27 ± 9,74	0,974	+0,15 ± 7,89	0,736
Konjunktivale Hyperämie	1,55 ± 0,64	-0,25 ± 0,73	0,103	-0,38 ± 0,77	0,007
Lipcof	1,34 ± 0,51	-0,17 ± 0,70	0,249	+0,04 ± 0,77	0,650
Anzahl Tränenersatz/TEM	1,61 ± 1,07	-0,15 ± 0,53	0,120	-0,48 ± 0,95	0,009
Tropffrequenz	4,79 ± 3,73	-0,53 ± 2,24	0,157	-1,30 ± 2,31	0,013

**OSDI-Score:**

In der Behandlungsgruppe zeigt sich eine signifikante Besserung im gesamten Follow-up, ebenso in der Placebogruppe (Bild 1). Der OSDI-Score sank von initial 54 im Verlauf nach drei Monaten auf 40 Punkte in der Behandlungsgruppe ( $p = 0,001$ ) sowie von 50 auf 41 Punkte in der Placebogruppe ( $p = 0,03$ ).

**Oxford Grading Scale:**

Es zeigte sich keine signifikante Änderung in beiden Gruppen.

**Break up time:**

In der Behandlungsgruppe zeigte sich nach drei Monaten ein signifikanter Anstieg um  $1,3 \pm 2,6$  ( $p = 0,02$ ); in der Placebogruppe war zu keinem Zeitpunkt ein Anstieg zu verzeichnen (Bild 2).

**Meibom-Drüsen-Dysfunktion:**

In beiden Gruppen erfolgte keine signifikante Änderung.

**Blepharitis:**

In der Behandlungsgruppe war das Ergebnis initial regredient um  $0,5 \pm 0,7$  ( $p = 0,012$ ) ohne Persistenz im Verlauf; in der Placebogruppe zeigte sich eine Regredienz nach drei Monaten um  $0,26 \pm 0,8$  ( $p = 0,017$ ) (Bild 3).

**Schirmertest II:**

In beiden Gruppen zeigte sich keine signifikante Änderung im gesamten Follow-up.

**Konjunktivale Hyperämie:**

In der Behandlungsgruppe erfolgte keine signifikante Besserung, in der Placebogruppe zeigte sich nach drei Monaten eine signifikante Regredienz ( $-0,38 \pm 0,77$ ,  $p = 0,07$ ).

**Lipcof:**

In beiden Gruppen war keine signifikante Änderung im gesamten Follow-up nachweisbar.

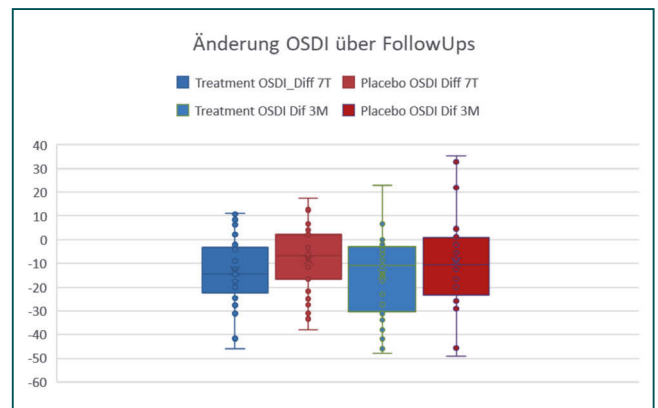


Bild 1

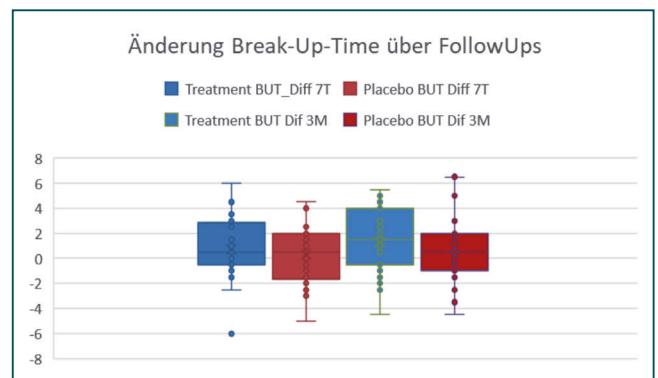


Bild 2

**Anzahl der Tränenersatzmittel:**

In der Behandlungsgruppe war ein signifikanter Rückgang der verwendeten Tränenersatzmittel im gesamten Follow-up mit einer Reduktion um  $0,41 \pm 0,67$  Präparate nach einer Woche ( $p = 0,006$ ) sowie  $0,4 \pm 0,89$  Präparate nach drei Monaten ( $p = 0,017$ ) zu erkennen; in der Placebogruppe war die Reduktion lediglich nach drei Monaten Follow-up um  $0,48 \pm 0,95$  Präparate ( $p = 0,009$ ) (Bild 4).

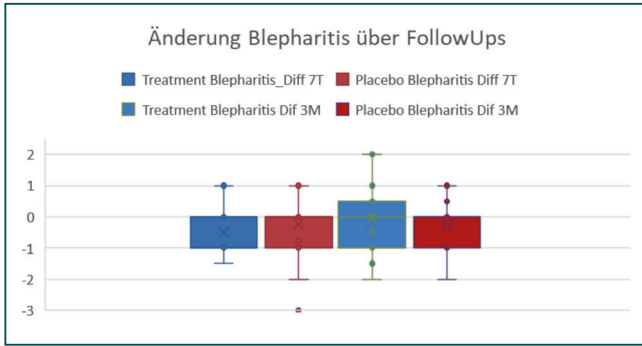


Bild 3

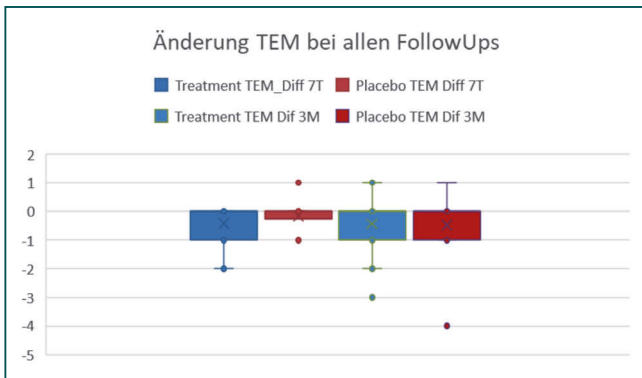


Bild 4

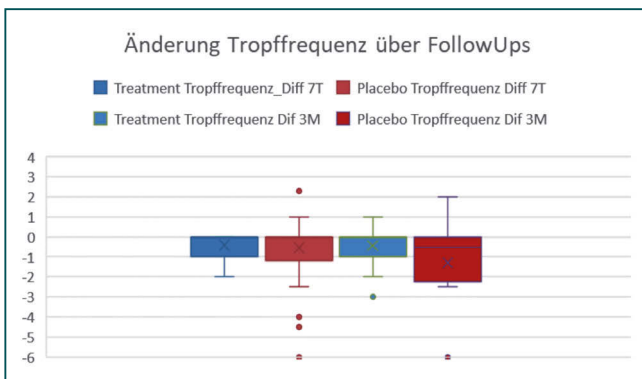


Bild 5

**Tropffrequenz:**

Es zeigt sich in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der Tropffrequenz nach drei Monaten (Bild 5). Der Rückgang der Tropffrequenz betrug in der Behandlungsgruppe  $1,5 \pm 3,65$  ( $p = 0,006$ ) und in der Placebogruppe  $1,3 \pm 2,3$  ( $p = 0,013$ ).

**Gruppenvergleich:**

Es zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz eines der Parameter im Vergleich beider Gruppen.

**Diskussion**

Die transkutane periorbitale Elektrostimulation ist ein patentiertes Verfahren (QMR), bei dem es zu einer gewebescho-

nenden Aktivierung und Zellregeneration kommt. Die in der vorhergehenden Literatur postulierten Hypothese, dass es eine Beeinflussung der Tränendrüsensfunktion und damit Behandlung der hyposekretorischen Komponente gibt,<sup>24,25</sup> ließ sich anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigen, da der Schirmertest keine signifikante Verbesserung zeigte.

Alle in dieser Studie ermittelten subjektiven Parameter wie OSDI-Score, Rückgang der verwendeten Tränenersatzpräparate sowie der Tropffrequenz waren in Übereinstimmung mit den bisher publizierten Studien.<sup>24-27</sup>

Bezüglich der objektiven Parameter zeigt allein die Break-up-time in der Behandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung nach drei Monaten, welches sich mit den Angaben in der Literatur deckt.<sup>25-27</sup>

Eine Verbesserung der Meibom-Drüsen-Veränderungen und der Blepharitis zeigten in beiden Gruppen ein uneinheitliches Bild. Hier wäre ein deutlich differenteres Ergebnis der behandelten Patient\*innen zur Placebogruppe zu erwarten gewesen. Die Blepharitis besserte sich bei unseren Proband\*innen initial, jedoch ohne einen anhaltenden Effekt nach drei Monaten. Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion zeigt keine signifikante Regredienz, ebenso alle weiteren objektiven Parameter. Dies weicht von den Angaben in der Literatur ab,<sup>24,25</sup> wobei in einigen Arbeiten kein Signifikanzniveau angegeben wird.<sup>26,27</sup>

Bezüglich der teils signifikanten Ergebnisse innerhalb der Placebogruppe als auch im Gruppenvergleich lässt sich kein Vergleich mit publizierten Arbeiten ziehen, da unsere Studie die erste Studie mit einem Gruppenvergleich darstellt.

Der positive Effekt der Scheinanwendung liegt unserer Ansicht nach am ehesten an einem sekundären Krankheitsgewinn, den die Proband\*innen mit und ohne Anwendung erfahren.

Zudem lassen sich Verbesserungen bezüglich der objektiven Parameter durch eine verbesserte Mitarbeit in beiden Patientengruppen (beispielsweise regelmäßige, selbstständige) Lidrandpflege beeinflussen.

So stieg die Motivation zur Regelmäßigkeit von selbstständig durchgeführten Maßnahmen wie beispielsweise Lidrandpflege in beiden Gruppen mit Teilnahme an der Studie und führte zu einer Verbesserung sowohl objektiver als auch subjektiver Parameter in beiden Gruppen.

Eine mögliche saisonale Beeinflussung der Ergebnisse bei langem Follow-up ist hierbei ebenfalls zu berücksichtigen.

**Fazit**

Bei dem Raxon-Eye-Verfahren handelt es sich um ein Verfahren ohne nennenswerte Nebenwirkungen (gelegentliches temporäres Verschwommensehen unmittelbar nach der Anwendung).

Es zeigt sich ein kleiner Vorteil für die Behandlung gegenüber einem reinen Placeboeffekt. Verbesserungen waren aber auch in der Placebogruppe zu erkennen.

Im Vergleich zu anderen physikalischen Verfahren wie LipiFlow oder der IPL ist die Raxon-Eye-Anwendung diesen jedoch deutlich unterlegen.



Sie ist als ergänzende Therapie bei geringem Zeitaufwand und einem im Vergleich zu anderen Verfahren akzeptablem Kostenaufwand bei Patientenwunsch eine sinnvolle Ergänzung.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen haben keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die im Artikel genannten Methoden und Geräte.

### Korrespondierende Autorin



Dr. med. Sandra Kroll

E-Mail:  
Sandra.Kroll@klinikumebv.de

### Literatur

- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., Na, K. S., Schaumberg, D., Uchino, M., Vehof, J., Viso, E., Vitale, S., Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*, 15, 334–365.
- Viso, E., Rodriguez-Ares, M. T., Gude, F. (2009). Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*, 16, 15–21.
- Reitmeir, P., Linkohr, B., Heier, M., Molnos, S., Strobl, R., Schulz, H., Breier, M., Faus, T., Küster, D. M., Wulff, A., Grallert, H., Grill, E., Peters, A., Graw, J. (2017). Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age Ageing*, 46, 481–486.
- Versura, P., Cellini, M., Torreggiani, A., Profazio, V., Bernabini, B., Caramazza, R. (2001). Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management: a report on 1.200 patients. *Ophthalmic Res*, 33, 221–227.
- Geerling, G., Höh, H., Messmer, M., Kaercher, T., Bertram, B. (2015). BVA und DOG: Leitlinie Nr. 11 „Trockenes Auge“ und Blepharitis. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-11Trockenes-Auge-Sicca-Syndrom-und-Blepharitis.pdf>, Referencing: 1 November 2023.
- Tong, L., Chaurasia, S. S., Mehta, J. S., Beuerman, R. W. (2010). Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 51, 3449–3454.
- Lemp, M. A., Crews, L. A., Bron, A. J., Foulks, G. N., Sullivan, B. D. (2012). Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*, 5, 472–478.
- Clayton, J. A. (2018). *Dry Eye*. *N. Engl. J. Med.*, 378, 2212–2223.
- Geerling, G. (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 52, 2050–2064.
- Knop, E., Knop, N., Millar, T., Obata, H., Sullivan, D. A. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 52, 1938–1978.
- Tomlinson, A. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the diagnosis subcommittee. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 52, 2006–2049.
- Key, J. E (1996). A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis. *CLAO J*, 22, 209–212.
- McCulley, J. P., Shine, W. E. (2000) Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea*, 19, 650–658.
- Finis, D., Hayajneh, J., König, C., Borrelli, M., Schrader, S., Geerling, G. (2014) Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul. Surf.*, 12, 146–154.
- Greiner, J. V. (2016). Long-Term (3 year) Effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens*, 42, 99–107.
- Lane, S. S., DuBiner, H. B., Epstein, R. J., Ernest, P. H., Greiner, J. V., Harten, D. R., Holland, E. J., Lemp, M. A., McDonald, J. E. 2nd, Silbert, D. I., Blackie, C. A., Stevens, C. A., Bedi, R. (2012) A new system, the LipiFlow®, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 31, 396–404.
- Craig, J. P., Chen, Y. H., Turnbull, P. R. (2015). Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 56, 1965–1970.
- Vegunta, S., Patel, D., Shen, J. F. (2016) Combination therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) can improve dry eye symptoms and meibomian gland function in patients with refractory dry eye: a retrospective analysis. *Cornea* 35, 318–322.
- Glaesener, J. J. (2007). Elektro- und Ultraschalltherapie. In: *Rehabilitation, Physikalische Medizin und Heilverfahren*. (eds. Gutenbrunner, C., Glaesener, J. J.). Heidelberg, Springer, pp. 69.
- Schiavon, M., Calabrese, F., Nicotra, S., Marulli, G., Pozzato, G., Giacommetti, C., Valente, M., Rea, F. (2007). Favorable tissue effects of quantum molecular resonance device (VESALIUS®) compared with standard electrocautery: a novel paradigm in lung surgery. *Eur. Surg. Res.*, 39, 222–328.
- Sella S., Adami V., Amati E., Bernardi M., Chierigato G., Gatto P., Menarin M., Pozzato A., Pozzato G., Astori G. (2018). In-vitro analysis of Quantum Molecular Resonance effects on human mesenchymal stromal cells. *PLoS one* 13, e0190082.
- Fraccalvieri, M., Salomone, M., Di Santo, C., Ruka, E., Morozzo, U., Bruschi, S. (2017). Quantum molecular resonance technology in hard-to-heal extremity wounds: histological and clinical results. *Int. Wound J*, 14, 1313–1322.
- Ruggeri, A., Dyrdin N., Barbariga M., Rama P. Ferrari G. (2018): Innovative radiofrequency electrotherapy significantly reduces cornea perforation in an alkali burn murine model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 59, 4350.
- Pedrotti, E., Bosello, F., Fasolo, A., Frigo, A. C., Marchesoni, I., Ruggeri, A., Marchini, G. (2016). (2017). Transcutaneous periorbital electrical stimulation in the treatment of dry eye. *Br. J. Ophthalmol.*, 101, 814–819.
- Ferrari, G., Colucci, A., Barbariga, M., Ruggeri, A., Rama P. (2019) High Frequency Electrotherapy for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*, 38, 1424–1429.
- Ruggeri, A., Colucci A., Barbariga M., Rama P. Ferrari G. (2019). Innovative high frequency electrotherapy device Rexon Eye successfully treats meibomian gland disease patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 60, 6749.
- Ruggeri, A., Trivli, A., Dalianis, G., Terzidou, C. (2021). Improvement in mixed-type dry eye patients after treatment with the QMR®-based electrotherapy device Rexon-Eye®. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 62, 1238.
- Efron, N. (1998), Grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 18, 182–186.
- Bron, A. J., Evans, V. E., Smith, J. A. (2003). Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests *Cornea*, 22, 640–650.