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

Evaluation von Tränenfilm-Parametern bei Patienten mit Acne inversa

Dissertation

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

vorgelegt von

Christine Anna Langhorst

(2021)

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Marc Schargus

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Julia Reifenberger

Meinen Eltern gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schargus, M., Langhorst, CA., Joachim, S., Frings, A., Krause, K., Reifenberger, J., Geerling, G., Frings, VG., (2021), Hidradenitis Suppurativa is Associated with Symptoms of Keratoconjunctivitis Sicca. *Current Eye Research,* 46(1), 23-30.

Zusammenfassung

Die Acne inversa ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, welche durch das Auftreten von schmerzhaften Abszessen und Fisteln im Bereich der inversen Hautareale charakterisiert ist. Eine weitere chronisch-entzündliche Hauterkrankung ist die Psoriasis, die pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit der Acne inversa aufweist. Bei der Psoriasis ist eine erhöhte Prävalenz eines Trockenen Auges bekannt. Der Tränenfilm von Acne inversa-Patienten wurde bis jetzt jedoch nicht untersucht. Ziel der Arbeit war es daher, den Tränenfilm von Acne inversa-Patienten erstmalig zu untersuchen und mit dem Tränenfilm von Hautgesunden und Psoriasis-Patienten zu vergleichen. Im Rahmen dieser Querschnittstudie wurden daher 20 Acne inversa-Patienten, 20 Psoriasis-Patienten und 31 hautgesunde Patienten bezüglich eines möglichen Trockenen Auges untersucht. Es wurden etablierte Tränenfilmparameter und symptomorientierte Fragebögen (OSDI und SPEED) angewendet. Zudem wurde die MMP-9- und IL-17A-Konzentration der Tränenflüssigkeit, die bei Patienten mit einem Trockenen Auge oft erhöht ist, untersucht. Zuletzt wurde eine mögliche Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und Tränenfilmparametern untersucht. Im Rahmen der Untersuchung zeigten sich bei der Acne inversa-Gruppe statistisch signifikant höhere Punktzahlen in den symptomorientierten Fragebögen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Anhand der Japanischen Diagnosekriterien für das Trockene Auge konnten bei der Acne inversa-Gruppe zudem ein vermehrtes Auftreten eines „Grenzwertig Trockenen Auges“ nachgewiesen werden. Bei der Psoriasis-Gruppe war die IL-17A-Konzentration der Tränenflüssigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Eine Korrelation zwischen Tränenfilmparametern und Erkrankungsschwere ließ sich jedoch nicht nachweisen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Beschwerden eines Trockenen Auges bei Acne inversa-Patienten gehäuft auftreten und ein Trockenes Auge in dieser Patientengruppe vermehrt auftreten kann. Im klinischen Alltag ist es daher ratsam neben der Behandlung der typischen Hauteffloreszenzen ebenfalls auf mögliche okuläre Beschwerden zu achten.

Summary

Acne inversa is a chronic inflammatory disease of the skin, which is characterized by the appearance of painful abscesses and fistulas in the inverse skin areas. Another chronic inflammatory skin disease is psoriasis, which has pathophysiological similarities with acne inversa. In psoriasis, an increased prevalence of dry eye is known. However, the tear film of acne inversa patients has not yet been studied. The aim of the work was therefore to examine the tear film of acne inversa patients for the first time and to compare it with the tear film of a healthy skin control group and psoriasis patients. In this cross-sectional study, 20 acne inversa patients, 20 psoriasis patients and 31 patients with healthy skin were examined with regard to possible dry eye. Established tear film parameters and symptom-oriented questionnaires (OSDI and SPEED) were used. In addition, the MMP-9 and IL-17A concentrations of the tear fluid, which are often increased in patients with dry eye, were examined. Finally, a possible correlation between disease activity and tear film parameters was investigated. In this investigation, the acne inversa group showed statistically significantly higher scores in the symptom-oriented questionnaires compared to the control group. Using the Japanese diagnostic criteria of dry eye disease, an increased incidence of "Probable dry eye" could also be demonstrated in the acne inversa group. In the psoriasis group the IL-17A concentration of the tear fluid was increased compared to the control group. A correlation between tear film parameters and the severity of the disease could not be proven. The results of this study show that symptoms of dry eye occur more frequently in acne inversa patients and that dry eye can be found more frequently in this patient group. In clinical practice it is therefore advisable to pay attention to possible ocular complaints in addition to treating typical skin lesions.

Abkürzungsverzeichnis

1. NIBUT	first non-invasive break up time
ACR/EULAR-Klassifikation	American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism-Klassifikation
ADDE	aqueous-deficient dry eye / Trockene Auge durch einen Tränenflüssigkeitsmangel
AI	Acne inversa
DEWS	Dry Eye Workshop
EDE	evaporative dry eye / Trockene Auge durch Evaporation
ESSDAI-Fragebogen	EULAR Primary Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
FBUT	fluorescein break-up time / Fluoreszein-Tränenfilmaufrisszeit
Healthy	Kontrollgruppe
HSSI	Hidradenitis Suppurativa Severity Index
ICU	Interferometric colour units
IL	Interleukin
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
MAPK	mitogen-activated protein kinase
Max.	Maximum
MGD	Meibomdrüsendysfunktion
Min.	Minimum
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
MNIBUT	mean non-invasive break-up time
mosmol/l	Milliosmol pro Liter
N.	Nervus

NIBUT	non-invasive break-up time / nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit
NIBUT AVG	non-invasive break-up time average
NSSDE	non-Sjögren's syndrome dry eye / Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PSO	Psoriasis
SSDE	Sjögren's syndrome dry eye / Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms
Std.-Abweichung	Standard-Abweichung
Std.-Fehler	Standard-Fehler
TH17-Zellen	Typ17-T-Helferzellen
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
USA	United States of America

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Der vordere Augenabschnitt 1

1.2 Der Tränenfilm 1

1.2.1 Aufbau, Bildung und Abfluss des Tränenfilms 1

1.2.2 Funktion des Tränenfilms 2

1.2.3 Die Regulierung der Tränenflüssigkeitsproduktion 3

1.3 Das Trockene Auge 3

1.3.1 Definition 3

1.3.2 Epidemiologie 4

1.3.3 Klassifikation und Ätiologie 5

1.3.4 Pathophysiologie 11

1.3.5 Schwierigkeiten der Klassifikation 12

1.4 Bedeutung der Osmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration der Tränenflüssigkeit in der Diagnostik des Trockenen Auges 13

1.5 Das Trockene Auge bei Patienten mit Hauterkrankungen 14

1.5.1 Das Trockene Auge bei Patienten mit Psoriasis 14

1.5.2 Das Trockene Auge bei Patienten mit Acne Inversa 15

1.5.3 Gemeinsamkeiten zwischen der Acne inversa und der Psoriasis 18

1.6 Ziele der Arbeit 19

2 Material und Methoden 20

2.1 Studiendesign 20

2.2 Patienten und Kontrollprobanden 20

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien 20

2.3.1 Einschlusskriterien 20

2.3.2 Ausschlusskriterien 21

2.4 Geräte und Chemikalien 21

2.4.1 Geräte und Materialien 21

2.4.2 Chemikalien 22

2.5 Software 22

2.6 Methoden 23
2.6.1 Ablauf der Untersuchung 23
2.6.2 Beurteilung der Krankheitsaktivität 23
2.6.3 Untersuchungen zur Evaluation des Trockenen Auges 25

2.7 Statistische Analyse 40

3 Ergebnisse 42

3.1 Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration 42

3.2 Vergleich der Mittelwerte der Tests in den Vergleichsgruppen 43
3.2.1 Symptomorientierte Fragebögen (OSDI, SPEED) 43
3.2.2 MMP-9- und IL-17-Konzentration 47
3.2.3 Klinische invasive und nicht-invasive Testverfahren 50

3.3 Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den Testergebnissen 53
3.3.1 Korrelation zwischen dem PASI und den Testergebnissen 53
3.3.2 Korrelation zwischen dem HSSI und den Testergebnissen 56

3.4 Diagnose des „Trockenen Auges“ oder „Grenzwertig Trockenen Auges“ in den Studiengruppen 59

4 Diskussion 61

4.1 Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration 61

4.2 Vergleich der Mittelwerte der Tests in den Vergleichsgruppen 62
4.2.1 Symptomorientierte Fragebögen (OSDI, SPEED) 62
4.2.2 MMP-9- und IL-17-Konzentration 63
4.2.3 Klinische invasive und nicht-invasive Testverfahren 65

4.3 Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den Testergebnissen 68
4.3.1 Korrelation zwischen dem PASI und den Testergebnissen 68
4.3.2 Korrelation zwischen dem HSSI und den Testergebnissen 70

4.4 Diagnose des „Trockenen Auges“ oder „Grenzwertig Trockenen Auges“ in den Studiengruppen 70

4.5 Limitationen 72

4.6 Schlussfolgerungen 74

5 Literaturverzeichnis 76

6 Anhang 90

7 Danksagung 1

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der Aufbau des Tränenfilms 1
Tabelle 2: ACR/EULAR-Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms 6
Tabelle 3: Demographische Daten 20
Tabelle 4: Einschlusskriterien 21
Tabelle 5: Ausschlusskriterien 21
Tabelle 6: Deskriptive Statistik + p-Werte des OSDI und SPEED 46
Tabelle 7: P-Werte des OSDI + SPEED im paarweisen Vergleich 46
Tabelle 8: Deskriptive Statistik und p-Werte der MMP-9- und IL-17-Konzentration 49
Tabelle 9: P-Werte von IL-17 und MMP-9 im paarweisen Vergleich 49
Tabelle 10: Deskriptive Statistik und p-Werte der konservativen Testverfahren und der Tränenfilmosmolarität 52
Tabelle 11: Diagnose des "Trockenen Auges" oder "Grenzwertig Trockenen Auges" in den Studiengruppen 60
Tabelle 12: P-Werte des Anteils an Diagnosen eines „Grenzwertig Trockenne Auges“ oder „Trockenen Auges“ 60
Tabelle 13: IL-17-Konzentration in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit einem Trockenen Augen und der Normalbevölkerung 65

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ursachen des Trockenen Auges 11
Abb. 2: Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI) 24
Abb. 3: Tearlab ™ Osmolarity System 27
Abb. 4: Einweg-Testkarte des Tearlab ™ Osmolarity System 28
Abb. 5: Bestimmung der Lipidschichtdicke 30
Abb. 6: Schirmer-I-Testung 31
Abb. 7: Prinzip des Sandwich-ELISAs 32
Abb. 8: Keratograph 5M® 34
Abb. 9: Bestimmung der Tränenmeniskushöhe 34
Abb. 10: Bestimmung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) 36
Abb. 11: Placidoringe des Keratograph 5M® 36
Abb. 12: Nicht-invasive Meibographie im Originalbild 37
Abb. 13: Nicht-invasive Meibographie in der Darstellungsart „Meibom-Analyse“ 38
Abb. 14: Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9-Konzentration 42
Abb. 15: Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der IL-17-Konzentration 43
Abb. 16: Darstellung der deskriptiven Statistik des OSDI als Boxplot 44
Abb. 17: Darstellung der deskriptiven Statistik des SPEED als Boxplot 45
Abb. 18: Darstellung der deskriptiven Statistik und der Signifikanzniveaus der MMP-9-Konzentration als Boxplot 47
Abb. 19: Darstellung der deskriptiven Statistik und der Signifikanzniveaus der IL-17-Konzentration als Boxplot 48
Abb. 20: Korrelation zwischen dem PASI und dem OSDI 53
Abb. 21: Korrelation zwischen dem PASI und dem SPEED 54
Abb. 22: Korrelation zwischen dem PASI und der MMP-9-Konzentration 55
Abb. 23: Korrelation zwischen dem PASI und der IL-17-Konzentration 55
Abb. 24: Korrelation zwischen dem HSSI und dem OSDI 56
Abb. 25: Korrelation zwischen dem HSSI und dem SPEED 57
Abb. 26: Korrelation zwischen dem HSSI und der MMP-9-Konzentration 58
Abb. 27: Korrelation zwischen dem HSSI und der IL-17-Konzentration 58

1 Einleitung

1.1 Der vordere Augenabschnitt

Das menschliche Auge lässt sich in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt gliedern. Der vordere Augenabschnitt besteht aus der Bindehaut (Konjunktiva), der Hornhaut (Kornea), der Lederhaut (Sklera), der Iris und dem Ziliarkörper, der Linse (Lens) und der Vorderkammer. Hierbei bilden die Bindehaut und die Hornhaut die Augenoberfläche (1).

1.2 Der Tränenfilm

1.2.1 Aufbau, Bildung und Abfluss des Tränenfilms

Der Tränenfilm benetzt die Konjunktiva und die Kornea des Auges. Er besteht aus insgesamt drei Schichten: Einer äußeren Lipidschicht, einer mittleren wässrigen Schicht, sowie einer inneren Muzinschicht (siehe **Tabelle 1**).

Lage	**Schicht** (Konsistenz)	**Produktionsort**	**Aufgabe**
außen	Lipidschicht (ölig)	Meibom-Drüsen, Talg- und Schweißdrüsen am Lidrand	Stabilisierung des Tränenfilms; Schutz vor Verdunstung der wässrigen Schicht
mittig	wässrige Schicht (wässrig)	Hauptträneendrüse, akzessorische Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen)	Spülung, Benetzung und Reinigung der Bindehaut und Hornhaut; Unterstützung der optischen Eigenschaften der Hornhaut; Pufferung der Augenoberfläche; Beteiligung am Stoffwechsel der Hornhaut (Nährstoffversorgung)
innen	Muzinschicht (schleimig)	Becherzellen der Bindehaut und der Hauptträneendrüse	Stabilisierung des Tränenfilms; Umwandlung der hydrophoben Augenoberfläche in hydrophile Oberfläche; ermöglicht die Benetzung der Horn- und Bindehaut mit der wässrigen Schicht

Tabelle 1: Der Aufbau des Tränenfilms

Referenz: (2, 3)
Quelle: Eigene Darstellung

Oberflächlich liegt die dünne Lipidschicht. Sie ist ein öliges Sekret, das vor allem von den Meibom-Drüsen produziert wird. Die Meibomdrüsen sind Talgdrüsen, die parallel angeordnet in der Tarsalplatte des Ober- und Unterlides liegen. Ihre Mündung liegt im Bereich der freien Lidränder (4).

Unterhalb der Lipidschicht befindet sich eine wässrige Schicht. Sie hat den größten Anteil an der Tränenflüssigkeit und wird vor allem von der Haupttränendrüse (Glandula lacrimalis) gebildet, die sich im oberen temporalen Bereich der Orbita befindet. Sie mündet in den oberen Bindehautfornix (obere Umschlagfalte). Zudem sind die akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen) an der Bildung der wässrigen Schicht beteiligt. Diese befinden sich in der oberen Umschlagsfalte der Bindehaut (2, 3).

Die innerste Schicht ist die Muzinschicht oder auch Schleimschicht. Sie besteht aus Glykoproteinen und wird von den Becherzellen der Bindehaut und der Haupttränendrüse produziert (2).

Der Abfluss der Tränenflüssigkeit erfolgt über die Tränenpünktchen (Puncta lacrimalia superius et inferius) im inneren Lidwinkel. Von hier aus gelangt die Flüssigkeit über die Tränenkanälchen (Canaliculi lacrimales) und den Tränensack (Saccus lacrimalis) in den Tränen-Nasen-Gang (Ductus nasolacrimalis). Dieser mündet unterhalb der unteren Nasenmuschel in die Nase (3).

1.2.2 Funktion des Tränenfilms

Der Tränenfilm, vor allem die wässrige Schicht, ist verantwortlich für die Spülung, Reinigung und Befeuchtung der Hornhaut und Bindehaut. Zudem glättet sie die Hornhautoberfläche und verbessert so die Brecheigenschaften. Über die Tränenflüssigkeit erfolgt ebenfalls die Versorgung des Hornhautepithels mit Nährstoffen (3).

Die äußere Lipidschicht bildet einen dünnen Film über der wässrigen Schicht. Sie verhindert die Verdunstung der wässrigen Schicht und stabilisiert so den Tränenfilm (3).

Die Muzinschicht liegt dem Hornhautepithel auf. Sie ist hydrophil und verhindert somit, dass die wässrige Schicht von dem Hornhautepithel abperlt. Sie stabilisiert daher ebenfalls den Tränenfilm (3).

Der Tränenfilm ist für eine gesunde Augenoberfläche essenziell. Ziel ist es daher die Homöostase des Tränenfilms aufrechtzuerhalten, also die Stabilität des Tränenfilms trotz wechselnder Einflüsse zu bewahren.

1.2.3 Die Regulierung der Tränenflüssigkeitsproduktion

Die Tränenflüssigkeitsproduktion wird über den sekretorischen Reflexbogen reguliert. Der afferente Schenkel des Reflexbogens beginnt an der Kornea. Dort befinden sich verschiedene Rezeptoren. Die Kaltrezeptoren können dabei über die Auskühlung der Augenoberfläche und die Steigerung der Tränenfilmosmolarität eine Austrocknung der Augenoberfläche durch Evaporation detektieren (5, 6).

Die Signale der Kornea werden über den Nervus (N.) trigeminus zum Nucleus salivatorius superior weitergeleitet. Von dort gelangen die sensorischen Informationen als parasympathische Fasern (erstes Neuron) über den N. intermedius des N. facialis als N. petrosus major bis zum Ganglion pterygopalatinum. Hier erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron. Die Erregung wird zunächst über den N. zygomaticus weitergeleitet. Dieser anastomosiert im Verlauf mit dem N. lacrimalis. Über den N. lacrimalis gelangt die Information bis zur Tränendrüse. Dort regt die parasympathische Innervation die Tränensekretion an (7).

Wahrgenommene Veränderungen an der Augenoberfläche haben zusätzlich auch Einfluss auf die Blinzelfrequenz der Augen (8).

1.3 Das Trockene Auge

1.3.1 Definition

Das Trockene Auge ist eine Erkrankung der Augenoberfläche.

Der International Dry Eye Workshop (DEWS), ein internationaler Ausschuss aus Experten auf dem Gebiet des Trockenen Auges, hat 2007 folgende Definition herausgebracht:

> *“Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface” (9).*

„Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen, Sehstörungen, und Träneninstabilität mit möglicher Beschädigung der Augenoberfläche führt. Es wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet“ (9) (Übersetzung nach (10)).

2017 wurde die Definition von dem Dry Eye Workshop II (DEWS II) überarbeitet. Das Trockene Auge ist nun wie folgt definiert:

“Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles” (11).

“Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, charakterisiert durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet von okulären Symptomen, bei der eine Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen“ (11) (Übersetzung nach (12, 13)).

Synonym zu der Bezeichnung *Trockenes Auge* oder *Syndrom des trockenen Auges* wird auch der Begriff *Keratokonjunktivis sicca* genutzt (14).

1.3.2 Epidemiologie

Das Trockene Auge ist eine häufige Augenerkrankung. In einer Studie aus Süddeutschland wurde die Prävalenz des Trockenen Auges zuletzt mit 15 % beschrieben. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt dabei mit dem Alter zu. Frauen sind zudem häufiger betroffen als Männer. So war in der betreffenden Studie die Chance für das Auftreten eines Trockenen Auges um das 1,89-fache höher als bei Männern (15).

1.3.3 Klassifikation und Ätiologie

1.3.3.1 Grundlagen

Das Trockene Auge lässt sich in zwei Hauptformen unterteilen: Das Trockene Auge durch einen Tränenflüssigkeitsmangel („*aqueous-deficient dry eye*“ / ADDE) und das Trockene Auge durch Evaporation („*evaporative dry eye*“ / EDE (siehe **Abb. 1**) (8). Dabei können beide Formen auch gemeinsam auftreten (8, 11, 14).

1.3.3.2 Das Trockene Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel

Das Trockene Auge durch Tränenflüssigkeitsmangel (ADDE) wird durch eine verminderte Flüssigkeitsproduktion der Tränendrüse hervorgerufen. Es lässt sich wiederum in zwei Formen unterteilen: Das Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms (SSDE) und das Nicht-Sjögren-assoziierte Trockene Auge (NSSDE) (9).

1.3.3.2.1 Das Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms

Bei dem Sjögren Syndrom handelt es sich um eine systemische Autoimmunerkrankung. Sie führt zu Entzündungen in exokrinen Drüsen, vor allem den Speichel- und Tränendrüsen. Dort kommt es zu einer Hyposekretion des Speichels und der Tränenflüssigkeit und somit zu einer Xerostomie und einem Trockenem Auge. Tritt das Sjögren-Syndrom alleinig auf, so spricht man von einem primären Sjögren-Syndrom. Tritt das Sjögren-Syndrom im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen auf, so handelt es sich um ein sekundäres Sjögren-Syndrom. Hierbei sind insbesondere Kollagenosen, wie zum Beispiel die rheumatoide Arthritis, die systemische Sklerose und der Lupus erythematodes, sowie Vaskulitiden, wie die Granulomatose mit Polyangiitis, zu nennen.(16, 17)

Die Diagnosestellung eines primären Sjögren-Syndroms erfolgt anhand von Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism-Klassifikation (kurz ACR/EULAR-Klassifikation) (siehe **Tabelle 2**) (18).

ACR/EULAR-Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms	
Voraussetzungen für die Diagnosestellung des primären Sjögren-Syndroms: mindestens ein Einschlusskriterium keine Ausschlusskriterien Score ≥ 4 Punkte Fehlen einer weiteren potenziell assoziierten Erkrankung (z.B. rheumatoide Arthritis)	
Score: **Kriterien**	Punktzahl
Histologie (labiale Speicheldrüse): fokale lymphozytäre Sialadenitis + Fokus-Score ≥ 1	3
Autoantikörper-Nachweis: Anti-SSA (Ro) positiv	3
Augenbefund: pathologische Fluoreszein / Lissamingrün-Färbung an mindestens einem Auge (Ocular staining score ≥ 5 oder van Bijsterveld score ≥ 4)	1
Augenbefund: Schirmer-Testung ≤ 5mm/5min. an mindestens einem Auge	1
Speicheldrüsenbefund: unstimulierte gesamte Speichelflussrate ≤ 0,1 ml/min	1
Ein- und Ausschlusskriterien	
Einschlusskriterien: Symptome einer Augen- oder Mundtrockenheit seit mindestens drei Monaten Gefühl von Sand in den Augen Häufiges Trinken, um das Schlucken von Nahrungsmitteln zu unterstützen pathologischer ESSDAI-Fragebogen **Ausschlusskriterien:** Z.n. Kopf- oder Halsbestrahlung Aktive Hepatitis C-Infektion Erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS) Sarkoidose Amyloidose Graft-versus-host-Erkrankung IgG4-assoziierte Erkrankungen	

Tabelle 2: ACR/EULAR-Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms

ACR/EULAR-Klassifikation = American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism-Klassifikation; ESSDAI = EULAR Primary Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; Fokus-Score: siehe (19); Ocular staining score siehe (20); van Bijsterveld score siehe (21); ESSDAI siehe (22).
Referenz: (18)
Quelle: Eigene Darstellung

1.3.3.2.2 Das Nicht-Sjögren-assoziierte Trockene Auge

Davon zu unterscheiden ist das NSSDE. Dieser Art des Trockenen Auges fehlen die „*charakteristischen systemischen autoimmunen Merkmale*" des Sjögren-Syndroms (9) (Übersetzung nach (10)). Auch hier liegt eine Fehlfunktion der

Tränendrüsen vor. Es gibt verschiedene Ursachen, die die Fehlfunktion begründen können: Das „*intrinsische Tränendrüsendefizit“*, das „*altersbezogene Trockene Auge“*, die „*inflammatorische Tränendrüseninfiltration“,* eine „*Tränendrüsenobstruktion“*, „*Hyposekretorische Zustände“* (z.B. durch eine Blockierung des sekretorischen Reflexbogens) sowie weitere Ursachen, wie z.B. der *Diabetes mellitus* (8) (eigene deutsche Übersetzung).

Dem *intrinsischen Tränendrüsendefizit* wird die kongenitale Alakrimie zugeordnet (8). Als kongenitale Alakrimie bezeichnet man eine angeborene Unfähigkeit der Tränenflüssigkeitsbildung. Diese tritt vor allem Rahmen eines Triple-A-Syndroms (auch Allgrove-Syndrom) auf. Das Triple-A-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch eine Mutation im AAAS-Gen verursacht wird (23). Es ist durch eine Achalasie der Kardia des Magens, einen Morbus Addison und die kongenitale Alakrimie gekennzeichnet (24). Da das Triple-A-Syndrom zudem mit einer autonomen Neuropathie assoziiert wird, wird es auch als „*4A*“-Syndrom bezeichnet (25). Man nimmt an, dass die Alakrimie durch eine gestörte autonome Innervation der Tränendrüse und eine daraus resultierende Tränendrüsenatrophie bedingt ist (26).

Das *altersbezogene Trockene Auge* ist die häufigste Ursache des NSSDE. Mit zunehmendem Alter lässt sich ein vermehrtes Auftreten von Pathologien der Tränendrüse nachweisen, die zu einer Tränendrüsendysfunktion führen können. Histopathologisch zeigen sich eine diffuse Fibrose, sowie paraduktale Blutgefäßverluste, azinäre Zellatrophien und erweiterte Drüsenausführungsgänge (27, 28).

Die *inflammatorische Tränendrüseninfiltration* stellt einen weiteren Grund für eine Tränendrüsendysfunktion und somit das Auftreten eines NSSDE dar. Das Eindringen von Entzündungszellen kann dabei verschiedene Ursachen haben: Virale Erkrankungen, wie z.B. eine HIV-Infektion, Sarkoidose, Lymphome, oder auch Strahlenschädigungen (8).

Die *Tränendrüsenobstruktion* wird vor allem durch eine vernarbende Konjunktivitis hervorgerufen, z.B. im Rahmen einer chronischen Graft-versus-host-Reaktion, eines Stevens-Johnson-Syndroms, eines Schleimhautpemphigoids, einer chemischen/physikalischen Schädigung oder

eines Trachoms. Bei der vernarbenden Konjunktivitis können auch die Meibomdrüsen mitbetroffen sein (8).

Die Tränenflüssigkeitsproduktion wird neuronal über einen trigeminal-parasympathischen Reflexbogen reguliert (siehe Kapitel 1.2.3). Dabei registrieren Rezeptoren der Kornea Veränderungen an der Augenoberfläche und passen die Tränensekretion durch die Tränendrüse an. Störungen in dem Reflexbogen führen zu *hyposekretorischen Zuständen*. Ist die Afferenz des Reflexbogens gestört, so wird die Tränendrüse nicht mehr ausreichend zur Tränensekretion angeregt. Dies kann bei der Anwendung von Lokalanästhetika-Augentropfen (29), oder auch bei einer Schädigung des N. trigeminus, z.B. durch refraktive Chirurgie oder eine neurotrophe Keratitis, der Fall sein (30-35). Auch bei einem Diabetes mellitus kann die Sensorik gestört sein (36, 37).

Der Reflexbogen kann auch auf Höhe der Efferenz gestört sein. Mögliche Ursachen hierfür sind eine Schädigung des Parasympathikus oder auch pharmakologische Einflüsse (8). Eine Schädigung des Parasympathikus kann z.B. im Rahmen einer chirurgischen Versorgung eines Vestibularisschwannoms (Akustikusneurinoms) auftreten. Im Rahmen dieser Operation konnte ein gehäuftes Auftreten von Beeinträchtigungen des N. intermedius nachgewiesen werden (38). Pharmakologisch können verschiedenste Medikamente die Tränensekretion hemmen. Hierzu gehören unter anderem Antidepressiva, Antipsychotika, Anticholinergika, Parkinson-Medikamente, Antihypertensiva und Antihistaminika (39, 40).

Die Familiäre Dysautonomie ist eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung. Im Rahmen dieser Erkrankung ist sowohl die Innervation der Augenoberfläche als auch die Innervation der Tränendrüse gestört. Somit liegt bei der Erkrankung eine afferente und efferente Blockade vor (8).

1.3.3.2.3 Das Trockene Auge durch Evaporation

Ein EDE entsteht durch Tränenflüssigkeitsverlust von der Augenoberfläche bei normaler Tränenflüssigkeitssekretion durch die Tränendrüse (9). Das EDE lässt sich in zwei Unterformen unterteilen: das „*lid-related evaporative dry eye*“ (auch intrinsisches EDE) und das „*ocular surface-related evaporative dry eye*“ (8).

1.3.3.2.3.1 Das Augenlid-bedingte evaporative Trockene Auge

Bei dem Augenlid-bedingten EDE (auch intrinsisches EDE) liegt der Grund für den übermäßigen Tränenflüssigkeitsverlust im Bereich der Augenlider. Die intrinsische Form kann dabei durch eine Meibomdrüsen-Dysfunktion, eine Störung der Augenlidbewegung und des Lidschlusses sowie durch eine reduzierte Lidschlagrate bedingt sein (8, 9).

Die **Meibomdrüsen-Dysfunktion (MGD)** ist ein Sammelbegriff für verschiedene Störungen der Meibomdrüsenfunktion. Er wurde 2011 von dem *International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction* wie folgt definiert:

> *"Meibomian gland dysfunction (MGD) is a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion. It may result in alteration of the tear film, symptoms of eye irritation, clinically apparent inflammation and ocular surface disease" (41).*
>
> *„Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD) ist eine chronische, diffuse Abnormalität der Meibom-Drüsen, die gemeinhin durch eine Obstruktion der Drüsenausführungsgänge und/oder qualitative/quantitative Veränderungen des Drüsensekretes charakterisiert ist. Dies kann zu Veränderungen des Tränenfilms, Symptomen von Augenreizung, klinisch erkennbarer Entzündung und Augenoberflächenerkrankungen führen" (41) (Übersetzung nach (42)).*

Die MGD ist dabei der am häufigsten auftretende Grund für ein EDE (43, 44). Die Evaporation wird hierbei durch die MGD-bedingte dünnere Lipidschicht an der Tränenfilmoberfläche verursacht. Insbesondere ein hohes Lebensalter und ein Androgenmangel, beispielsweise durch eine antiandrogene Therapie, begünstigen die Entstehung einer MGD (45-47).

Eine MGD kann verschieden imponieren. Die MGD wurde von Nelson et al. zunächst in zwei Formen unterteilt: die „*vermindert fördernde Form"* und die „*vermehrt fördernde Form"* (41) (Übersetzung nach (42)). Bei der *vermehrt fördernden Form* produzieren die Meibomdrüsen übermäßig viel öliges Sekret. Die MGD wird dann als *hypersekretorische MGD* bezeichnet. Diese Form kann im Rahmen einer seborrhoischen Dermatitis oder Rosazea auftreten (48). Die *vermindert fördernde Form* kann zum einen durch eine Obstruktion oder eine

Hyposekretion der Meibomdrüsen bedingt sein. Die Obstruktion kann durch narbige Veränderungen verursacht werden. Die Öffnungen der Meibomdrüsen sind dabei nach posterior Richtung tarsaler Bindehaut verschoben. Auslöser der narbigen Veränderungen stellen das „*vernarbende[n] Schleimhautpemphigoid[,] das Trachom, das Erythema exsudativum multiforme und die Atopie*“ dar (41) (Übersetzung nach (42)). Die Meibomdrüsen-Obstruktion kann zum anderen auch ohne narbige Veränderungen entstehen. Diese tritt vor allem bei folgenden Erkrankungen auf: „*beim Sjögren-Syndrom, der seborrhoischen Dermatitis, der Acne rosacea, der Atopie und bei Psoriasis*“ (41) (Übersetzung nach (42). Die *vermindert fördernde Form* der MGD durch Hyposekretion ist durch eine Atrophie der Meibomdrüsen charakterisiert und tritt gehäuft bei Kontaktlinsenträgern auf (41).

1.3.3.2.3.2 Das Augenoberflächen-bedingte evaporative Trockene Auge

Das Augenoberflächen-bedingte EDE kann durch verschiedene störende Einflüsse an der Augenoberfläche bedingt werden. Hierzu zählen allergische Augenerkrankungen, wie z.B. die allergische Konjunktivitis, eine durch Vitamin-A-Mangel hervorgerufene Xerophthalmie, topisch applizierte Medikamente und Kontaktlinsen. Diese führen über eine Tränenfilminstabilität zu einer verstärkten Evaporation (8, 9).

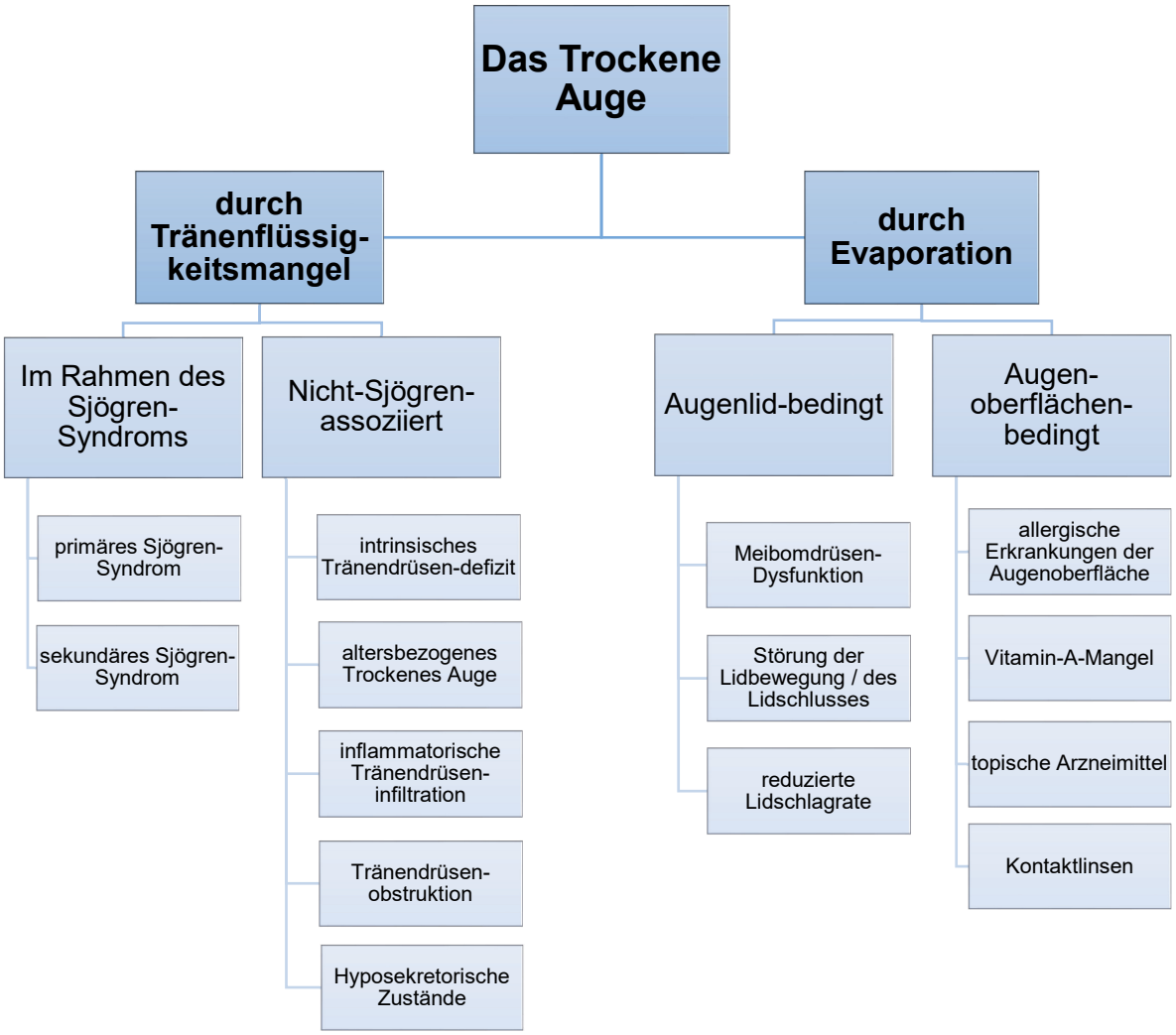

Abb. 1: Ursachen des Trockenen Auges

Quelle: Eigene Darstellung nach Inhalten des DEWS II Pathophysiologie-Report (8)

1.3.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Trockenen Auges stellt einen „*Vicious Circle*“ dar und wird von Bron et al. folgendermaßen beschrieben (8):

Die erhöhte Osmolarität der Tränenflüssigkeit ist ein entscheidender Zustand in der Pathogenese des Trockenen Auges. Sowohl bei dem EDE als auch bei dem ADDE entsteht eine Tränenhyperosmolarität. Beim EDE entsteht die Hyperosmolarität durch die übermäßige Verdunstung der Tränenflüssigkeit, häufig durch eine ausgedünnte Lipidschicht des Tränenfilms bei MGD. Die ADDE ist durch eine verringerte Flüssigkeitssekretion der Haupttränendrüse charakterisiert. Auch bei dieser Form kommt es über eine Evaporation zur Entstehung der Hyperosmolarität. Dies lässt sich damit begründen, dass durch die verringerte Flüssigkeitssekretion weniger Tränenflüssigkeit die

Augenoberfläche benetzt. Eine normale Rate an Evaporation bei verringerter Menge an Tränenflüssigkeit bedingt dann die Hyperosmolarität (9). Die Tränenhyperosmolarität ist ein Reiz für die Epithelzellen der Augenoberfläche. Sie führt über eine Aktivierung von *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-Signalwegen zu einer Erhöhung der Konzentration von Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9) und inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin (IL)-1 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) (49-53). Durch die Zytokine kommt es zusätzlich zur Einwanderung und Aktivierung von Entzündungszellen. Das Trockene Auge ist demnach durch ein entzündliches Geschehen charakterisiert. Durch das entzündliche Geschehen und auch durch die Tränenhyperosmolarität an sich kommt es zum Untergang der Epithelzellen der Augenoberfläche (54). Typisch sind dabei punktförmige Schädigungen an der Augenoberfläche. Da auch die Becherzellen zugrunde gehen, kommt es zu einer verringerten Muzinproduktion und somit einer Tränenfilminstabilität. Dies verstärkt die Evaporation und somit die erhöhte Osmolarität der Tränenflüssigkeit. Somit beginnt der Teufelskreis von vorne (8).

1.3.5 Schwierigkeiten der Klassifikation

Wie bereits in Kapitel 1.3.3.1 beschrieben, treten das ADDE und EDE oft gemeinsam auf. So geht das Sjögren-Syndrom, das klassischerweise dem ADDE zugeordnet wird, auch mit einer MGD einher (55-57). Die Ursache des Trockenen Auges lässt sich zu Beginn der Erkrankung oft gut einem Tränenfüssigkeitsmangel oder einer Evaporation zuordnen. Im Verlauf der Erkrankung tritt bei einem ADDE auch eine evaporative Komponente auf und umgekehrt. So tritt, wie in Kapitel 1.3.4 beschrieben wird, im Verlauf eines Trockenen Auges eine Tränenfilminstabilität auf. Diese wiederum führt zu einer Evaporation. Demzufolge entsteht auch bei dem ADDE eine evaporative Komponente. Beim EDE kann bei länger bestehender Erkrankung ebenfalls ein Mangel an Tränenflüssigkeitssekretion auftreten. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn die Korneasensibilität eingeschränkt ist und somit die adäquate Stimulierung der Tränendrüse gestört ist (8).

Daher wird in dem von Craig et al. vorgestellten Klassifikationsschema des DEWS II Report keine klare Abgrenzung in das ADDE und EDE vorgenommen (11). Es wird betont, dass es häufig zu Überschneidungen kommt. Die

Klassifizierung in ein ADDE oder EDE erfolgt anhand der prädominanten Ätiologie, also der Ursache für den Beginn der Erkrankung (11).

1.4 Bedeutung der Osmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration der Tränenflüssigkeit in der Diagnostik des Trockenen Auges

Wie bereits in Kapitel 1.3.4 beschrieben, ist die **Tränenfilmosmolarität** ein wichtiger Bestandteil in der Pathogenese des Trockenen Auges. Eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit entsteht durch die Evaporation des wässrigen Teils des Tränenfilms und findet sich sowohl beim ADDE als auch beim EDE (8). Die Tränenfilmosmolarität gilt für sich allein betrachtet als bestes Verfahren zur Diagnose eines Trockenen Auges (58). Sie korreliert mit dem Schweregrad des Trockenen Auges (58, 59).

Die **Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)** ist ein proteolytisches Enzym. Es spaltet Moleküle, die zu der Integrität der Hornhautbarriere beitragen. Hierzu gehören unter anderem Galectin-3, ein Molekül der Glykokalyx, und Occludin, ein tight junction-Protein (60, 61). Eine erhöhte Konzentration von MMP-9 führt demzufolge zu einer Störung der Hornhautbarriere (62, 63). Wie bereits in Kapitel 1.3.4 beschrieben, induziert eine Tränenhyperosmolarität eine verstärkte MMP-9 Bildung. So konnte bei Patienten mit einem Trockenen Auge eine erhöhte Produktion von MMP-9 nachgewiesen werden (64, 65). Die Messung der MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit wird heutzutage ebenfalls zur Diagnostik eines Trockenen Auges angewendet (66, 67).

Die Pathogenese des Trockenen Auges ist durch ein entzündliches Geschehen charakterisiert (siehe Kapitel 1.3.4). Zytokin-vermittelt kommt es zur Aktivierung und Einwanderung von Entzündungszellen. Im Rahmen dessen werden unter anderem TH17-Zellen aktiviert, die **Interleukin-17A** (IL-17A, umgangssprachlich auch oft als IL-17 abgekürzt) produzieren (8, 68, 69). IL-17 führt über eine Hochregulierung der MMP-3 und MMP-9 Produktion zu einer Schädigung der Hornhautbarriere (70). IL-17 konnte bereits in erhöhter Konzentration in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit einem Trockenem Auge nachgewiesen werden (71-74). IL-17 wird als neuer Biomarker zur Diagnostik des Trockenen Auges diskutiert (73). IL-17 ist zudem ein relevantes Zytokin in der Pathogenese der Psoriasis und Acne inversa (siehe Kapitel 1.5.1.2 und Kapitel 1.5.2.2).

1.5 Das Trockene Auge bei Patienten mit Hauterkrankungen

1.5.1 Das Trockene Auge bei Patienten mit Psoriasis

1.5.1.1 Überblick

Die Psoriasis (PSO), ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut und teilweise auch der Gelenke. Die PSO wird multifaktoriell verursacht. Hierbei spielen eine genetische Prädisposition, sowie Umwelteinflüsse und Infektionen als Triggerfaktoren eine wesentliche Rolle (75).

Die Prävalenz der PSO wird laut Michalek et al. mit 0,09 % in Tansania bis 5,1 % in den United States of America angegeben (76-78). In Deutschland wird die Prävalenz auf 2,53 % geschätzt (79).

Die PSO ist durch das Auftreten von erythematosquamösen Plaques, mit Schuppen überzogene und leicht erhabene rote Plaques, charakterisiert. Diese finden sich klassischerweise streckseitig an den Extremitäten, an der behaarten Kopfhaut und retroauriculär, am Bauchnabel und in der Lumbosakralregion. Je nach Lokalisation und Morphologie der Effloreszenzen lassen sich verschiedene Verlaufsformen unterscheiden. Die Psoriasis vulgaris, auch Plaque-Psoriasis, ist gekennzeichnet durch das Auftreten von erythematösen und schuppenden Plaques an oben genannten Prädilektionsstellen. Eine PSO, die ausschließlich die Kopfhaut betrifft, wird als Psoriasis capitis bezeichnet. Ein Befall der Nägel wird Nagel-Psoriasis genannt. Weitere mögliche Manifestationsformen sind unter anderem die Psoriasis inversa mit Effloreszenzen an den Beugeseiten und intertriginösen Hautstellen oder die Psoriasis guttata, die durch tröpfchenförmige Effloreszenzen charakterisiert ist. Bei der Psoriasis pustulosa zeigen sich multiple Pusteln, diese können generalisiert oder z.B. lokalisiert palmoplantar auftreten. Bei Befall des gesamten Integuments liegt eine psoriatische Erythrodermie vor. Die PSO kann neben der Haut auch die Gelenke befallen und wird dann als Psoriasis-Arthritis bezeichnet (75, 80).

1.5.1.2 Pathogenese

Die PSO ist eine Autoimmunerkrankung, an deren Pathogenese sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind. Sie beginnt mit der Aktivierung dendritischer Zellen durch Autoantigene wie antimikrobielle Peptide, Melanozytenantigene oder körpereigener DNA. Die dendritischen

Zellen setzen proinflammatorische Zytokine frei. Diese führen zur Aktivierung von T-Zellen. Unter anderem setzen die dendritischen Zellen das IL-23 frei. Es aktiviert Typ17-T-Helferzellen (TH17-Zellen), die daraufhin IL-17 produzieren. Hierdurch kommt es zu einer entzündungsinduzierten Aktivierung und übermäßigen Proliferation der Keratinozyten. Dieser als IL-23/IL-17-Achse bezeichnete Ablauf hat sich als besonders relevant in der Pathogenese der PSO erwiesen und dient in der Klinik bereits als therapeutischer Ansatzpunkt. Neben den TH17-Zellen haben jedoch auch weitere Komponenten des Immunsystems, u.a. $CD8^+$-Zellen und neutrophile Granulozyten einen Anteil an der Pathogenese. Die gesteigerte Proliferation der Keratinozyten führt zu den charakteristischen Effloreszenzen der PSO (81, 82).

1.5.1.3 Assoziierte Erkrankungen

Die PSO wurde klassischerweise als eine Erkrankung angesehen, die Haut, Nägel und Gelenke betrifft. Heutzutage wird die PSO als eine „*chronisch-entzündliche Systemerkrankung*“ angesehen, die mit diversen Komorbiditäten assoziiert sein kann (83). Insbesondere wurde hierbei ein gehäuftes Auftreten eines metabolischen Syndroms, kardiovaskulärer Erkrankungen, psychischer Erkrankungen und chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen nachgewiesen (84-88). Auch eine mögliche Augenbeteiligung bei PSO-Erkrankten ist bereits bekannt. Der Prozentanteil der PSO-Patienten mit einer Augenbeteiligung wurde oftmals auf 10 % geschätzt, neuere Untersuchungen weisen jedoch auf eine deutlich höhere Prävalenz, zum Teil bis über 80 %, hin (89-93). Hierbei sind vor allem folgende Augenerkrankungen zu nennen: Blepharitis, Konjunktivitis, eine Hornhautbeteiligung (z.B. Erosionen und Ulzerationen) und Uveitis. (89, 90, 93-96). Des Weiteren konnte bei PSO-Patienten auch ein gehäuftes Auftreten von Tränenfilmveränderungen im Sinne eines Trockenen Auges nachgewiesen werden (90, 91, 93, 95, 97-99).

1.5.2 Das Trockene Auge bei Patienten mit Acne Inversa

1.5.2.1 Überblick

Die Acne inversa (AI), auch Hidradenitis suppurativa, ist ebenfalls eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut.

Die Angaben über die Häufigkeit der AI variieren in verschiedenen Studien. Aktuell wird die Prävalenz der AI in Europa auf 1 % geschätzt (100). Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer (101).

Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten von Knoten und Abszessen, die ein eitriges Sekret abgeben. Im Verlauf entstehen zudem Fistelgänge und Vernarbungen. Die Hautveränderungen finden sich vorwiegend an intertriginösen Bereichen, wie den Achselhöhlen, der Perianal-, Inguinal- und Glutealregion, sowie den Hautstellen unter und zwischen den Brüsten und am äußeren Genital. Auch der Nacken, das Gesäß und die Oberschenkel können betroffen sein. Die AI ist mit starken Schmerzen verbunden und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (101, 102).

1.5.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese ist bis jetzt noch nicht ausreichend geklärt. Es bestehen Analogien zu der Histopathologie der Acne vulgaris. Anders als der Name Hidradenitis suppurativa suggeriert, sind die apokrinen Schweißdrüsen jedoch nicht das zentrale Element in der Pathogenese, sondern erst sekundär von der Entzündung betroffen (103). Der primäre Focus der Erkrankung sind die Terminalhaarfollikel. Histologisch lässt sich initial eine Hyperkeratose am Infundibulum der Terminalhaarfollikel nachweisen. Zudem kommt es zu einer Follikelepithelhyperplasie und einer perifollikulären Entzündung. Interfollikulär kommt es zu einer psoriasiformen Hyperplasie (103, 104). Die Ansammlung von Zellmaterial in den Haarfollikeln führt zur Okklusion der Follikel. Durch die Retention des Inhaltes kommt es nachfolgend zur Dilatation und zuletzt zur Ruptur des Follikels. Die Ruptur wird dabei auch durch die mechanische Reibung in den inversen Arealen begünstigt. Durch die Follikelruptur werden Keratinfasern und Bakterien freigesetzt. Diese führen zu einer Entzündungsreaktion. Es entstehen schmerzhafte Knoten und Abszesse. Durch eine Chronifizierung des Entzündungsgeschehens bilden sich im Verlauf Fistelgänge. Über diese können weitere Bakterien eindringen, sodass die Entzündung aufrechterhalten wird (105).

Die genauen Ursachen für die oben beschriebenen Vorgänge sind weitestgehend ungeklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus.

Faktoren, die zu der Entstehung einer AI beitragen sind: Genetik, Bakterien, fehlregulierte Immunantwort und Umweltfaktoren wie Rauchen und Übergewicht.

Die Genetik spielt insbesondere bei familiären Formen eine entscheidende Rolle. Sie folgen einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster und werden mit Mutationen in Genen des ɣ-Sekretase-Komplexes in Zusammenhang gebracht (106-108). Die ɣ-Sekretase ist dabei ein Enzym, das den Notch-Signalweg hochreguliert (109). Dieser Signalweg reguliert unter anderem die Zelldifferenzierung und Immunfunktion (110-112). Abseits der autosomal-dominant vererbten familiären Formen wird jedoch ebenfalls ein genetischer Einfluss vermutet (105). Das Mikrobiom der Haut ist bei AI-Patienten verändert. In den Hautläsionen der AI-Patienten lassen sich unter anderem Staphylococcus lugdunensis und anaerobe Bakterien nachweisen (113). Die Bedeutung von Bakterien in der Pathogenese der AI wird zudem dadurch unterstützt, dass eine systemische antibiotische Behandlung, z.B. durch eine Kombination aus Rifampicin und Clindamycin, zu einer Besserung des Hautbefundes führt (114).

Weiterhin liefern Studienergebnisse Hinweise auf ein fehlreguliertes Immunsystem. So konnten erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, u.a. IL-17, IL-1ß und TNF-α, in der läsionalen und periläsionalen Haut von AI-Patienten nachgewiesen werden (115-117). Die IL-17-Konzentration war sogar in nicht betroffener Haut der AI-Patienten erhöht (115). Eine erhöhte Konzentration von TNF-α und IL-17 konnten zusätzlich auch im Serum nachgewiesen werden (118, 119). Eine gezielte Blockade des TNF-α konnte sich bereits als Therapie der AI etablieren (120-122). Erste Berichte über die Behandlung mit dem IL-17-Inhibitor Secukinumab liefern ebenfalls vielversprechende Ergebnisse (123-127). Das Medikament Secukinumab, ein IL-17A-Inhibitor, wird zudem aktuell in einer Phase 3-Studie erprobt (128). Die nachgewiesenen immunologischen Veränderungen in der Haut und dem Serum von AI-Patienten und die therapeutische Wirkung von Biologicals sprechen für einen wesentlichen Einfluss in der Pathogenese der AI.

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen das Übergewicht und der Nikotinkonsum (100, 129-131).

1.5.2.3 Assoziierte Erkrankungen

Heutzutage wird auch die AI als eine Systemerkrankung angesehen. Sie kann mit verschiedenen Komorbiditäten einhergehen. Besonders häufig geht die AI dabei mit einem metabolischen Syndrom einher (132, 133). Weitere mit der AI assoziierte Erkrankungen sind: Spondylarthropathien (134), psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen (135, 136), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (137, 138) und Pyoderma gangraenosum (139, 140). Auch tritt die AI gehäuft mit anderen Erkrankungen, denen eine follikuläre Okklusion zugrunde liegt, auf. Hierzu gehören die Acne conglobata, der Pilonidalsinus und eine Dissecting cellulitis of the scalp (141). Nach längeren Verläufen können unter anderem Plattenepithelkarzinome als Komplikation entstehen (142-144).

Es existieren nur wenige Publikationen über ophthalmologische Krankheitsbilder bei AI-Patienten. Fallberichte berichten über eine Assoziation der AI mit einer Mooren-Ulzeration (145, 146), einer interstitiellen Keratitis (147) und einer Beteiligung des Lidrandes durch Befall der Moll-Drüsen (148, 149). Auch konnte in einem Fallbericht ein Mitbefall der periorbitalen Haut mit Fistelbildung bis hin zum Tränensack nachgewiesen werden (150). In einer Studie zeigte sich zudem das Vorkommen der entzündlichen Augenerkrankungen Uveitis, Skleritis und periphere ulzerative Keratitis (151). Soweit bekannt existieren zum jetzigen Stand jedoch keine Publikationen, in denen der Tränenfilm von AI-Patienten untersucht wurde.

1.5.3 Gemeinsamkeiten zwischen der Acne inversa und der Psoriasis

Die Hauterkrankungen PSO und die AI haben einige Gemeinsamkeiten. Sowohl die PSO als auch die AI sind entzündliche Erkrankungen mit einem chronischen Verlauf. Bei beiden Erkrankungen ist die Fehlregulierung des Immunsystems wesentlich an der Pathogenese beteiligt (siehe Kapitel 1.5.1.2 und Kapitel 1.5.2.2). So konnte bei beiden Erkrankungen eine Hochregulierung des IL-23/Th17-Signalwegs nachgewiesen werden (82, 117, 152). Ebenfalls spielt TNF-α in beiden Pathogenesen eine wesentliche Rolle (119, 153, 154). Die Bedeutung von TNF-α und des IL-23/TH17-Signalwegs in der Pathogenese der AI und der PSO wird durch die erfolgreiche Nutzung von Biologicals zusätzlich verdeutlicht. So werden TNF-α-Inhibitoren in beiden Erkrankungen eingesetzt (120-122, 155-157). Auch gegen IL-23 bzw. IL12/23 oder IL-17 gerichtete Medikamente zeigen

bei der PSO eine sehr gute Wirkung (158-161). Erste Berichte deuten auch bei der AI auf eine gute Wirkung von IL-17-Inhibitoren und IL12/23-Inhibitoren hin (123-127, 162-164).

Zudem konnte bei beiden Erkrankungen eine Fehlregulierung des Notch-Signalweges nachgewiesen werden (165).

1.6 Ziele der Arbeit

Tränenfilmveränderungen bis hin zum Trockenen Auge treten häufig auf und können durch viele Faktoren bedingt sein. Wie bereits in Kapitel 1.5.1.3 beschrieben, konnte bei der PSO bereits ein gehäuftes Auftreten von Tränenfilmveränderungen und einem Trockenen Auge nachgewiesen werden. Bei der AI wurde der Tränenfilm bis jetzt hingegen noch nicht erforscht. Aufgrund der Gemeinsamkeiten der beiden Erkrankungen in der Pathogenese liegt allerdings die Vermutung nahe, dass auch die AI mit Tränenfilmveränderungen einhergehen kann. Ziel der Arbeit war es daher, den Tränenfilm und die Symptome eines Trockenen Auges erstmalig bei Patienten mit einer AI-Erkrankung zu untersuchen und die Ergebnisse mit den Ergebnissen von PSO-Patienten und einer hautgesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Da in dieser Studie zudem die MMP-9- und IL-17-Konzentration als moderne diagnostische Mittel zur Diagnostik des Trockenen Auges angewendet wurden, galt es zudem, diese neuen Laborparameter mit etablierten Parametern (hier mit der Tränenfilmosmolarität) zu vergleichen.

Konkret ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Korreliert die Tränenfilmosmolarität mit der MMP-9- und IL-17-Konzentration?
2. Unterscheiden sich die Ergebnisse der unterschiedlichen Messverfahren zur Detektion eines Trockenen Auges zwischen dem Kollektiv an AI-Patienten, PSO-Patienten und der Kontrollgruppe?
3. Korreliert die Krankheitsaktivität der beiden Hauterkrankungen mit den Veränderungen der Tränenfilmparameter?
4. Gibt es Unterschiede in der Prävalenz des Trockenen Auges zwischen dem Kollektiv an AI-Patienten, PSO-Patienten und der Kontrollgruppe?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Querschnittsstudie, die an der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wurde. Die revidierten Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden befolgt. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hat der Durchführung der Studie zugestimmt (Studiennummer 5940R, Registrierungs-ID: 2017044219).

2.2 Patienten und Kontrollprobanden

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 71 Probanden untersucht. Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv. Die Probanden unterteilten sich in 20 AI-Patienten und 20 Patienten mit einer PSO. Die Studiengruppen wurden aus der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert. Als Kontrollgruppe (Healthy) wurden 31 hautgesunde Probanden eingeschlossen. Weitere demographische Daten sind der **Tabelle 3** zu entnehmen.

Vergleichsgruppen	**Probanden-anzahl**	**Geschlecht** (m:w)	**Alter** Mittelwert / Median (Spannweite)
Acne inversa	20	3:17	41,50 / 39,50 (20 – 62)
Psoriasis	20	7:13	44,65 / 48,50 (22 – 69)
Kontrollgruppe	31	13:18	37,35 / 24,00 (18 – 72)

Tabelle 3: Demographische Daten

Quelle: Eigene Darstellung

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Die in **Tabelle 4** beschriebenen Einschlusskriterien waren für die Teilnahme an der Studie erforderlich.

	Einschlusskriterien
1.	Mindestalter 18 Jahre
2.	In der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf gesicherte klinische Diagnose einer Acne inversa oder Psoriasis vulgaris beziehungsweise Psoriasis capitis oder hautgesunde Probanden

Tabelle 4: Einschlusskriterien

Quelle: Eigene Darstellung

2.3.2 Ausschlusskriterien

Die in **Tabelle 5** gelisteten Kriterien führten zum Ausschluss von der Studie.

	Ausschlusskriterien
1.	Fehlende Einwilligung
2.	Fehlende Einwilligungsfähigkeit
3.	Aktive Augenerkrankungen (z.B. Infektionen, Allergien)
4.	Voroperationen an den Augen innerhalb des letztes Jahres
5.	Anwendung von Tränenersatzmitteln innerhalb der letzten 8 Stunden
6.	Benutzung von Kontaktlinsen innerhalb der letzten 8 Stunden
7.	Anwendung anderer Augentropfen innerhalb der letzten 4 Wochen
8.	Nicht therapierte weitere systemische Erkrankungen
9.	Bekanntes Sjögren-Syndrom

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

Quelle: Eigene Darstellung

2.4 Geräte und Chemikalien

2.4.1 Geräte und Materialien

Im Rahmen der Studie wurden folgende Untersuchungsgeräte aus der Ambulanz der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet:

- Autorefraktionsmessgerät ARK-560A® (OCULUS Optikgeräte GmBH, Wetzlar, Deutschland / NIDEK CO., LTD., Gamagori, Japan)
- LipiView® Ocular Surface Interferometer (TearScience®, Morrisville, North Carolina, USA)
- OCULUS Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
- TearLab™ Osmolarity System (Tearlab Corporation, San Diego, California, USA)
- Spaltlampe BM900 (Haag-Streit Holding AG, Köniz, Schweiz)

Zudem wurden als Materialien genutzt:

- *Schirmer tear test stripes* (Haag-Streit UK, Harlow, UK)
- Eppendorf Tubes®, Safe-lock Tubes 2,0 ml (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
- Bacillol® AF Flächendesinfektion (PAUL HARTMANN AG, Heidenheim, Deutschland)
- *Medical Examination Gloves Nitrile, Powderfree* (Art. No. 290418) (ABENA A/S, Aabenraa, Dänemark)

Als Fragebögen nutzten wir den:

- Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) (TearScience®, Morrisville, North Carolina, USA / Johnson & Johnson VISION, Jacksonville, Florida, USA)
- Ocular Surface Disease Index© (OSDI©) (Allergan, Dublin, Irland)

2.4.2 Chemikalien

Für die Untersuchung der Augenoberfläche wurde folgender Farbstoff verwendet:

- Fluoreszein SE Thilo® (Alcon®, Vernier-Geneva, Schweiz)

Für die Laboruntersuchungen wurden verwendet:

- ELISA-Kits
    - Human IL-17A ELISA Kit (Affimetrix/eBioscience, Santa Clara, California, USA / Thermo Fisher Scientific/Invitrogen™, Waltham, Massachusetts, USA)
    - Human MMP-9 ELISA-Kit (Affimetrix/eBioscience, Santa Clara, California, USA / Thermo Fisher Scientific/Invitrogen™, Waltham, Massachusetts, USA)
- AESKU.Reader (AESKU.DIAGNOSTICS GmbH & Co. KG, Wendelsheim, Deutschland)

2.5 Software

- SPSS 25.0.0.2 (IBM, Armonk, NY, USA)
- Microsoft Office Excel (Microsoft Office 365 ProPlus) (Microsoft, Redmond, Washington, USA)

2.6 Methoden

2.6.1 Ablauf der Untersuchung

Zu Beginn wurde der Patient über die Studie, die Untersuchungen und daraus resultierende mögliche Komplikationen aufgeklärt. Das Einverständnis des Probanden wurde eingeholt. Anschließend erfolgte eine kurze Anamnese mit Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.3). Bei den Studiengruppen (Studiengruppe I: Patienten mit AI; Studiengruppe II: Patienten mit PSO) erfolgte dann die Beurteilung der Krankheitsaktivität mithilfe von entsprechenden dermatologischen Scores. Hierfür wurde eine klinische Ganzkörperuntersuchung durchgeführt. Im Anschluss wurden symptomorientierte Fragebögen zur Beurteilung der Beschwerden eines Trockenen Auges angewendet. Um eine Beeinflussung durch vorherige Untersuchungen auszuschließen, wurde die Tränenfilmosmolarität zu Beginn gemessen. Anschließend wurde der korrigierte Visus und die Refraktion beider Augen mit Hilfe eines Autorefraktometers ermittelt. Nachfolgend wurde die Lipidschichtdicke des Tränenfilms gemessen. Das Ausmaß der Tränensekretion wurde danach mithilfe eines Schirmer-I-Tests ermittelt. Hierbei wurden die Schirmer-Streifen für spätere Laboruntersuchungen in Eppendorf-Tubes im Gefrierschrank bei -22 °C untergebracht. Im Anschluss wurde die Tränenmeniskushöhe und Tränenfilmaufrisszeit an beiden Augen bestimmt und eine nicht-invasive Meibographie durchgeführt. Zum Schluss erfolgte nach Applikation von Fluoreszein-Augentropfen eine Beurteilung des vorderen Augenabschnittes mithilfe einer Spaltlampe. Hierbei lag der Fokus auf strukturellen Veränderungen der Kornea im Sinne einer Keratokonjunktivitis sicca.

Im Folgenden sind die Untersuchungsmethoden in der Reihenfolge der Untersuchung im Rahmen der Studie näher beschrieben. Mit Ausnahmen, die dem weiteren Text zu entnehmen sind, wurde erst das rechte Auge und dann das linke Auge untersucht.

2.6.2 Beurteilung der Krankheitsaktivität

2.6.2.1 Beurteilung der Krankheitsaktivität der Acne inversa

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität der AI wurde mit dem Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI) vorgenommen. Der HSSI ist ein Score, der

2010 von Grant et al. präsentiert wurde (166). Er wurde seitdem mehrfach in Studien angewandt (167-169) .

Der HSSI berücksichtigt AI-typische Hauterscheinungen und Symptome. Insgesamt werden fünf verschiedene Kategorien beurteilt: Die Anzahl an betroffenen Körperstellen, die betroffene Körperoberfläche, die Anzahl an Läsionen, die Anzahl an Kleiderwechseln durch Ausfluss von Sekret aus den Läsionen und der mit der visuellen Analogskala ermittelte Schmerz im Bereich der betroffenen Areale. Insgesamt werden je Kategorie null bis vier Punkte vergeben. Nur bei der Anzahl an Kleiderwechseln sind maximal drei Punkte möglich. Zum Schluss werden die Einzelpunktzahlen zu einer Gesamtpunktzahl von maximal 19 Punkten zusammenaddiert. Anhand der Punktzahl lässt sich die Krankheitsaktivität in drei Schweregrade unterteilen: mild (0 – 7 Punkte), moderat (8 – 12 Punkte), schwer (> 13 Punkte) (siehe **Abb. 1**) (166).

Score/category	No. of sites	Body surface area (%)*	No. of lesions (erythematous, painful)	Drainage (No. of dressing changes/working/leisure h)†	Pain (VAS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1	1	1-2		
2	2	2-3	2-3	1	2-4
3	3	4-5	4-5	>1	5-7
4	≥4	>5	>5		8-10

VAS, Visual analog scale.
Sites: left armpit, right armpit, left side of chest, right side of chest, left side of groin, right side of groin, perianal area, sacral area, and perineal area.
Composite scoring (0-19): mild (0-7), moderate (8-12), and severe (>13).
Sample score: 3 sites (3) + 2% body surface area (2) + 4 lesions (3) + 1 dressing change (2) + VAS 10 (4) = 14.
*Palm of hand = 1% of body surface area.
†Interferes with daily activities.

Abb. 2: Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)

Quelle: Crant et al. 2010 (166). Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

2.6.2.2 Beurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis

Die Ausprägung der PSO wurde mithilfe des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) quantifiziert. Bei dem PASI handelt es sich um einen standardisierten Score, der 1978 von Fredriksson und Petersson entwickelt wurde (170). Dieser klassifiziert die Erkrankungsschwere anhand des Hautbefunds. Hierbei kann je nach Schweregrad eine Punktzahl von 0 bis 72 erreicht werden. Der PASI ist auch heute noch der Score, der am häufigsten bei PSO-Patienten angewendet wird (171).

Der PASI wurde, wie im Folgenden beschrieben, ermittelt (171):

Der Körper wurde in vier Körperregionen unterteilt (Kopf und Hals, Arme, Rumpf und Beine). Kopf und Hals machen hierbei 10 %, die obere Extremität 20 %, der Rumpf 30 % und die unteren Extremitäten 40 % der Körperoberfläche aus. In jeder Körperregion wurden die Läsionen bezüglich der Rötung, Induration (Dicke) und Schuppung beurteilt. Hierbei wurden für die drei Ausprägungen jeweils ein Grad von null (= nicht vorhanden) bis vier (= sehr stark) vergeben. Zudem wurde für jede Körperregion die betroffene Fläche ermittelt und je nach Ausmaß ein Grad von null (keine Hautbeteiligung) bis sechs (90 – 100 % der Fläche betroffen) der Region als sogenannter „*Area Score*“ zugeteilt (171).

Die Punktzahl des PASI wurde anschließend mit folgender Berechnung berechnet (siehe **Formel 1**):

Score für	
Score für den Kopf & Hals	Grad an Rötung + Induration + Schuppung (0-12) x Area Score (0-6) x **0,1**
Score für die oberen Extremitäten	Grad an Rötung + Induration + Schuppung (0-12) x Area Score (0-6) x **0,2**
Score für den Rumpf	Grad an Rötung + Induration + Schuppung (0-12) x Area Score (0-6) x **0,3**
Score für die unteren Extremitäten	Grad an Rötung + Induration + Schuppung (0-12) x Area Score (0-6) x **0,4**
Berechnung der Gesamtpunktzahl des PASI	Score für den Kopf & Hals + Score für die oberen Extremitäten + Score für den Rumpf + Score für die unteren Extremitäten

Formel 1: Berechnung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Referenz: (171).
Quelle: Eigene Darstellung

Eine einheitliche Zuordnung der Punktzahlen zu Schweregraden existiert nicht. Am geläufigsten ist die Einteilung der PSO in einen milden Schweregrad mit unter zehn Punkten und einen moderaten bis schweren Schweregrad ab einer Punktzahl von zehn (81, 172).

2.6.3 Untersuchungen zur Evaluation des Trockenen Auges

2.6.3.1 Symptomorientierte Fragebögen

2.6.3.1.1 Ocular Surface Disease Index (OSDI) - Fragebogen

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) ist ein Fragebogen, der in den 1990er Jahren von der Firma Allergan Inc. (Irvine, CA, USA) entwickelt wurde. Dieser besteht aus zwölf Fragen und ermöglicht eine schnelle Bewertung des

Ausmaßes an Symptomen und Funktionseinschränkungen aufgrund eines Trockenen Auges. Die Reliabilität, Validität, Sensitivität und Spezifität dieses Fragebogens wurde untersucht und mit „*good to excellent*“ bewertet (173).

Die ersten fünf Fragen erfragten hierbei mögliche Symptome, danach folgten vier Fragen zu Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten. Zum Schluss wurden Beschwerden abhängig von Klimabedingungen erfragt. Beurteilt wurden hierbei die letzten sieben Tage bis zum Untersuchungstermin. Der Proband konnte bei jeder Frage aus fünf Antwortmöglichkeiten auswählen: *Immer* (= vier Punkte), *Meistens* (= drei Punkte), *Die Hälfte der Zeit* (= zwei Punkte), *Manchmal* (= ein Punkt), *Nie* (= null Punkte). Waren die Beschwerden oder die beschriebenen Umstände innerhalb der Woche nicht aufgetreten, so blieb die betreffende Frage unbeantwortet. Anschließend wurde die Punktzahl des OSDI mit folgender Formel berechnet (siehe **Formel 2**):

$$\textbf{OSDI} = \frac{\textbf{Summe der Punktzahlen aller beantworteten Fragen x 25}}{\textbf{Anzahl der beantworteten Fragen}}$$

Formel 2: Berechnung des OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Referenz: (174)
Quelle: Eigene Darstellung.

Hierbei waren Punktzahlen zwischen 0 (keine Symptome) und 100 (sehr starke Symptome) möglich.

2.6.3.1.2 Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) - Fragebogen

Der Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) ist ein neuerer Fragebogen, der von der Firma TearScience® (Morrisville, North Carolina, USA) entwickelt wurde (174). Auch der SPEED-Fragebogen wurde bereits in Studien evaluiert. Hierbei konnte eine gute Reproduzierbarkeit des SPEED und auch eine Korrelation zwischen OSDI und SPEED nachgewiesen werden (174, 175).

Er besteht aus acht Fragen (siehe Anhang). In den ersten vier Fragen wurde die Häufigkeit von Symptomen erfragt. Der Proband wählte dabei zwischen vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten: *Regelmäßig* (= drei Punkte), *Häufig* (= zwei Punkte), *Manchmal* (= ein Punkt), *Nie* (= null Punkte). In den darauffolgenden vier weiteren Fragen wurde der Schweregrad typischer Symptome eines Trockenen Auges erfragt. Hierfür standen fünf Antwortmöglichkeiten von *Unerträglich – Starke Beeinträchtigung im täglichen*

Leben (= vier Punkte) bis *Keine Probleme* (= null Punkte) zur Auswahl. Anschließend wurden alle Punktwerte zusammenaddiert. Es waren Punktzahlen von 0 (keine Symptome) bis 28 (sehr starke Symptome) möglich. Der SPEED ist somit im Vergleich zum OSDI kürzer und einfacher anzuwenden (174).

2.6.3.2 Bestimmung der Tränenfilmosmolarität

Die Osmolarität beschreibt die Konzentration von osmotisch aktiven Teilchen in einer Lösung und in wird in Osmol/L angegeben. Die Osmolarität des Tränenfilms gilt als der beste Marker zur Erfassung eines Trockenen Auges (58). Die Tränenfilmosmolarität wurde im Rahmen der Studie mithilfe des *Tearlab TM Osmolarity System* der Tearlab Corporation (San Diego, California, USA) gemessen. Die Bestimmung der Tränenfilmosmolarität wird bei diesem System mithilfe einer „*temperaturkorrigierten Impedanzmessung*“ vorgenommen (176).

Das System besteht aus drei verschiedenen Bestandteilen: Dem Lesegerät, zwei Stiften (siehe **Abb. 3**) und den Einweg-Testkarten (siehe **Abb. 4**).

Abb. 3: Tearlab TM Osmolarity System

Tearlab TM Osmolarity System (Tearlab Corporation, San Diego, CA, USA). Man sieht das Lesetool, mit zwei aufgesetzten Stiften. Quelle: Eigene Darstellung

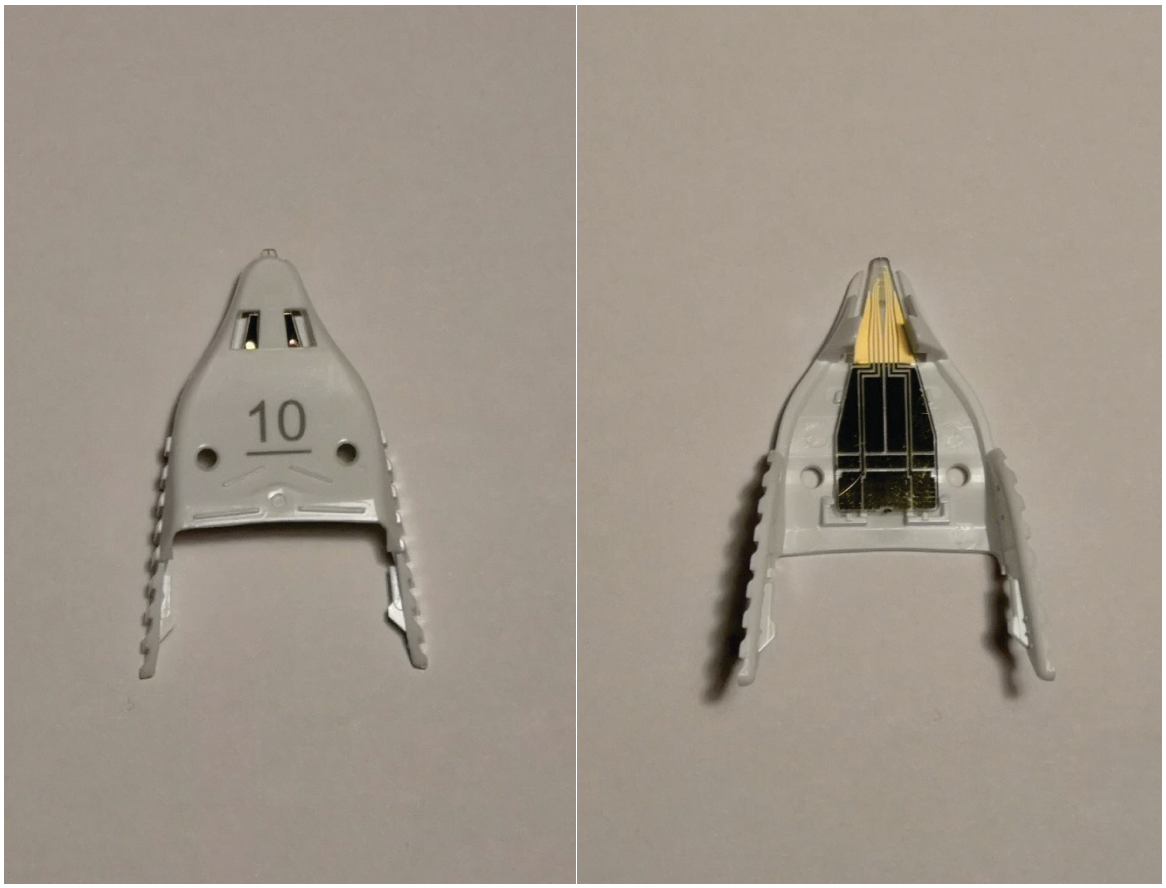

Abb. 4: Einweg-Testkarte des Tearlab ™ Osmolarity System

Tearlab ™ Osmolarity System (Tearlab Corporation, San Diego, CA, USA). Quelle: Eigene Darstellung

Vor der Untersuchung wurde ein Stift aus dem Lese-Tool entnommen und eine Einweg-Testkarte auf den Stift aufgesetzt. Anschließend wurde die Schutzhülle der Testkarte entfernt. Der Proband wurde gebeten, das Kinn zu heben und Richtung Decke zu blicken. Die Spitze der auf dem Stift aufgesetzten Testkarte wurde oberhalb des unteren Augenlieds positioniert und dann behutsam Richtung Tränenmeniskus abgesenkt. Sobald die Testkarte Kontakt mit der Tränenflüssigkeit hatte, wurde etwas Tränenflüssigkeit (50 Nanoliter) passiv aufgesogen und ein Signalton als Zeichen für eine erfolgreiche Tränenprobenentnahme ertönte. Der Stift wurde dann auf das Lesegerät aufgesetzt. Auf dem Display des Lesetools wurde die Osmolarität anschließend in Milliosmol pro Liter (mosmol/l) angezeigt (176).

Die Untersuchung wurde bei den Probanden an einem Auge durchgeführt.

2.6.3.3 Refraktions- und Visusbestimmung

Die Refraktions- und Visusbestimmung erfolgte mithilfe eines Autorefraktionsmessgerät des Typen ARK-560A® der Firma OCULUS/NIDEK

(OCULUS Optikgeräte GmBH, Wetzlar, Deutschland / NIDEK CO., LTD., Gamagori, Japan). Hierzu wurde der Proband gebeten sich ohne Brille vor dem Messgerät hinzusetzen, Kinn und Stirn auf die Kinn- und Stirnstütze zu legen und geradeaus in das Gerät zu schauen. Das Messgerät konnte nun automatisch die Refraktion bestimmen und auf Basis der gemessenen Refraktionswerte den korrigierten Nahvisus ermitteln.

2.6.3.4 Bestimmung der Lipidschichtdicke des Tränenfilms

Die Lipidschichtdicke wurde mithilfe *des Lipiview® Ocular Surface Interferometer* der Firma TearScience® (Morrisville, North Carolina, USA) gemessen (siehe **Abb. 5**). Hierfür wurde der Proband gebeten Kinn und Stirn auf den dafür vorgesehen Stützen zu positionieren und in die Kamera zu blicken. Der Proband sollte während der gesamten Messung wie gewohnt weiterblinzeln (177). Für die Messung gab das LipiView® ein Weißlicht ab, das zwischen dem Tränenmeniskus und dem unteren Pupillenrand auf der Hornhaut reflektiert wurde. Die Kamera wurde nun so adjustiert, dass die Reflexion des Weißlichtes auf der Hornhaut am Bildschirm in dem dafür vorgesehenen grün unterlegten Messbereich zu sehen und scharf gestellt war (177). Für die Messung wird ein 20 sek. andauerndes Video aufgenommen. Anhand dieses Videos wird das Interferenzschema des Tränenfilms analysiert und in *interferometric color units* (= ICU) quantifiziert. Ein ICU entspricht hierbei circa einem Nanometer Lipidschichtdicke (178).

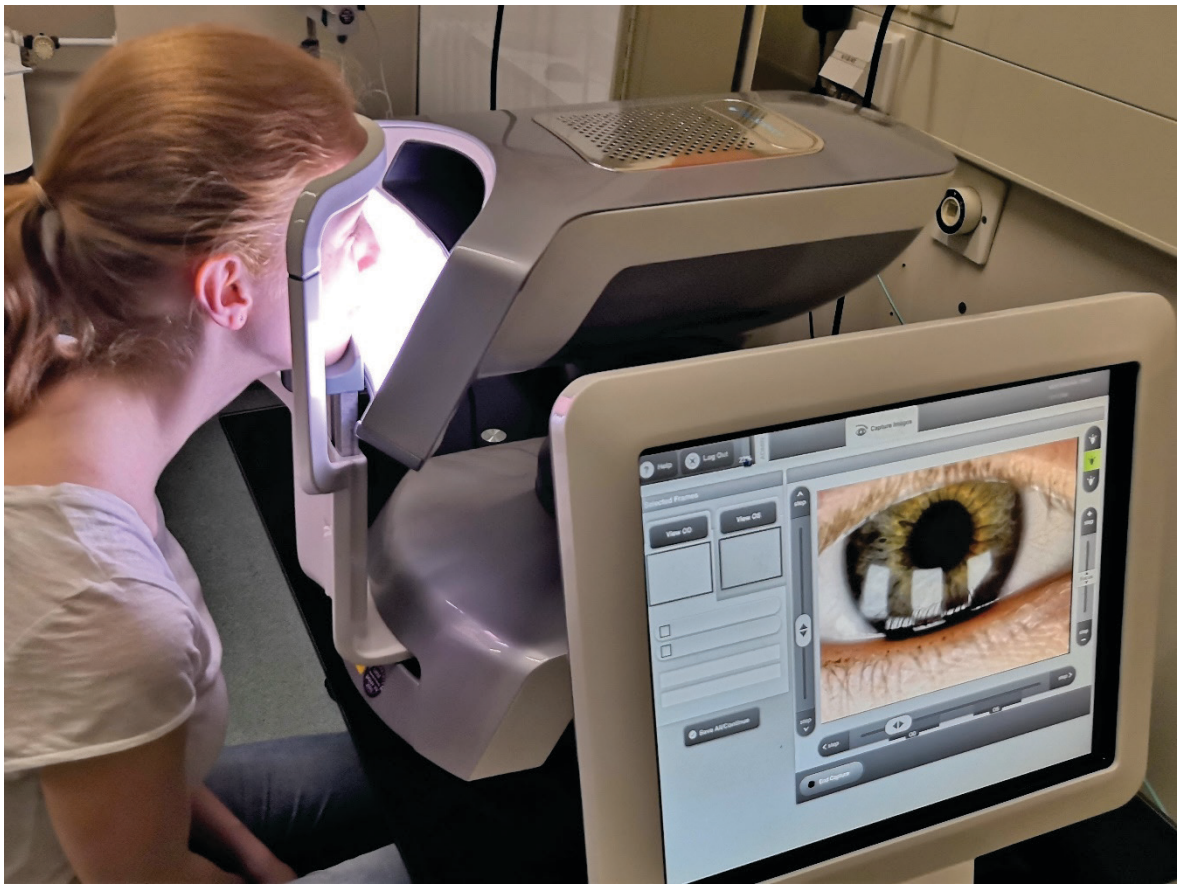

Abb. 5: Bestimmung der Lipidschichtdicke

Bestimmung der Lipidschichtdicke mit dem LIpiView® Ocular Surface Interferometer (TearScience ®, Morrisville, North Carolina, USA).
Quelle: Eigene Darstellung

2.6.3.5 Schirmer-I-Testung

Der Schirmer-Test (siehe **Abb. 6**) ist ein etabliertes Routinediagnostikum in der Ophthalmologie. Bereits 1969 wurde dieser Test von Van Bijsterveld validiert (21). Der Schirmer-I-Test misst die Tränensekretion. Für den Schirmer-I-Test wurden längliche Filterpapierstreifen verwendet. Diese wurden am oberen Ende an der dafür vorgesehenen Stelle geknickt. Das geknickte Ende wurde dann am Bindehautsack des Unterlides im temporalen Drittel eingehakt (179). Im Anschluss sollte der Patient die Augen für fünf Minuten schließen. Der Schirmer-I-Test wurde ohne Anästhesie durchgeführt, sodass der Reiz des Filterpapierstreifens zur reflektorischen Tränensekretion führt (179). Dadurch füllt sich der Streifen vom abgeknickten Ende aus mit Tränenflüssigkeit. Nach den fünf Minuten wird die Länge des befeuchteten Anteils des Streifens abgelesen. Da unbeschriftete Schirmer-Test-Streifen verwendeten wurden, war

die Länge des befeuchteten Anteils mit Hilfe eines Lineals abzumessen. Die maximal mögliche Millimeterzahl betrug 40 Millimeter.

Abb. 6: Schirmer-I-Testung

Schirmer-I-Testung mit unbeschrifteten Schirmer-Test-Streifen (tear test stripes, Haag-Streit UK, Harlow, UK).
Quelle: Eigene Darstellung

2.6.3.6 Bestimmung der IL-17- und MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit

Für die Bestimmung der IL-17- und MMP-9-Konzentration wurden die mit Tränenflüssigkeit getränkten Schirmer-Test-Streifen verwendet. Um einer Verunreinigung der Schirmer-Test-Streifen entgegenzuwirken, wurden daher bei der Durchführung des Schirmer-I-Tests konsequent Handschuhe (medizinische Nitril-Handschuhe) genutzt. Ebenso wurde das Lineal zum Ausmessen des befeuchteten Areals zuvor mit einem Ethanol- und Propanol-haltigen Flächendesinfektionsmittel (Bacillol® AF Flächendesinfektion, PAUL HARTMANN AG, Heidenheim, Germany) behandelt. Unmittelbar nach der Ausmessung der Laufstrecke der Tränenflüssigkeit, wurden die Schirmer-Test-Streifen jeweils einzeln in Eppendorf Tubes® (Safe-lock Tubes 2,0 ml, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) gepackt. Die Eppendorf Tubes® wurden beschriftet und unverzüglich bei -22°C eingefroren.

Die anschließenden Messungen wurden im *Experimental Eye Research Institute* der Augenklinik der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt. Insgesamt wurden 33 Proben von 33 Studienteilnehmern (10 AI-Probanden, 10 PSO-Probanden, 13 Probanden der Kontrollgruppe) untersucht.

Für die Untersuchung wurden die oberen 10 Millimeter der Schirmer-Test-Streifen abgeschnitten. Über Nacht wurden die Streifen bei 4-8 °C in 500 µl *Phosphate buffered saline* (PBS) mit 0,1% Triton X-100 eluiert und somit die Tränenflüssigkeit herausgelöst. Anschließend wurden *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISAs) durchgeführt. Bei dem ELISA handelt es sich um einen Test, der Moleküle, wie zum Beispiel Proteine, mithilfe von Antikörpern nachweist (180, 181).

Für den Nachweis von IL-17 und MMP-9 wurde das "*Sandwich*"-ELISA-Verfahren angewendet (siehe **Abb. 7**). Bei dieser Methode wird das zu untersuchende Molekül in eine Well-Platte gegeben. Der Boden der Well-Platte ist mit einem *Coating*-Antikörper beschichtet. Der *Coating*-Antikörper ist spezifisch für das zu untersuchende Molekül und bindet dieses. Im Anschluss wird die Wellplatte ausgewaschen, sodass nur die gebundenen Antigene verbleiben. Nachfolgend wird ein Detektionsantikörper zugegeben, der das Antigen bindet. Zur Entfernung ungebundener Detektionsantikörper wird eine weitere Waschung durchgeführt. Im letzten Schritt wird ein Substrat zugefügt. Dieses wird durch das an den Detektionsantikörper gebundene Enzym zu einem farbigen Substrat umgesetzt. Die Stärke der Farbentwicklung als Maß für die Konzentration wird mit einem Fotometer gemessen (180).

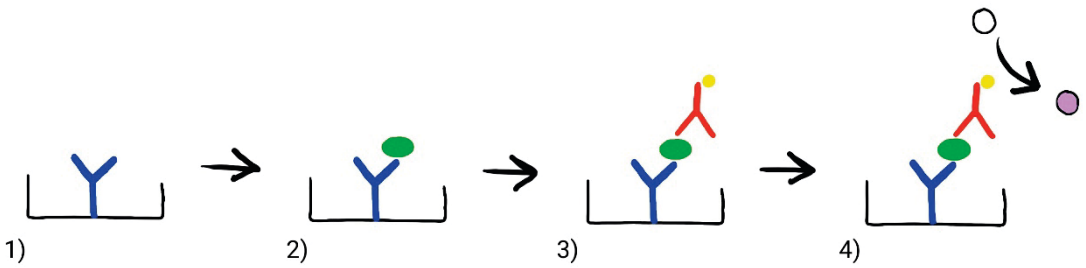

Abb. 7: Prinzip des Sandwich-ELISAs

ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay
1) Eine Wellplatte ist mit einem Coating-Antikörper beschichtet.
2) Das zu untersuchende Molekül bindet nach Zugabe an den Coating-Antikörper. Die Wellplatte wird ausgewaschen, sodass nur gebundene Moleküle verbleiben.
3) Der zugegebene Detektionsantikörper (mit angebundenem Enzym) bindet an das zu

untersuchende Molekül. Es wird eine weitere Waschung durchgeführt, um freie Detektionsantikörper auszuwaschen.
4) Es wird ein Substrat zugefügt. Das an den Detektionsantikörper gebundene Enzym setzt dieses in ein farbiges Substrat um.
Referenz (180)
Quelle: Eigene Darstellung

Für die Messungen der Proben wurden das Human IL-17A ELISA Kit und das Human MMP-9 ELISA-Kit der Firma Affimetrix/eBioscience (Santa Clara, California, USA) und Thermo Fisher Scientific/Invitrogen™ (Waltham, Massachusetts, USA) verwendet. Es wurden die Herstellerprotokolle bei der Durchführung angewendet. Die Farbentwicklung wurde mit dem AESKU.Reader (AESKU.DIAGNOSTICS GmbH & Co. KG, Wendelsheim, Deutschland) mit der Gen5 Data Analysis Software gemessen.

2.6.3.7 Bestimmung der Tränenmeniskushöhe

Die Tränenmeniskushöhe ist die Höhe des Flüssigkeitsspiegels am unteren Lidrand. Im Bereich des Meniskus sammelt sich der größte Anteil der Tränenflüssigkeit (182). Die Messung der Tränenmeniskushöhe ist somit ein geeignetes Testverfahren, um das Tränenflüssigkeitsvolumen zu untersuchen (179). Für die Bestimmung der Tränenmeniskushöhe wurde der Keratograph 5M® der Firma Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) verwendet (siehe **Abb. 8**). Diese Messung und allen weiteren Messungen mit dem Keratograph 5M® wurden mit Infrarot-Licht durchgeführt, um eine Verfälschung der Messwerte bei lichtempfindlichen Patienten durch eine Reizsekretion unter Weißlicht zu verhindern (183).

Der Patient wurde hierfür gebeten Stirn und Kinn auf den dafür vorgesehenen Stützen zu platzieren. Anschließend wurde Tränenmeniskus mit der Kamera des Keratographen scharf gestellt und ein Bild aufgenommen. Am Bildschirm des Keratographen ließ sich mit der Linealfunktion die Tränenmeniskushöhe (in mm) ausmessen (siehe **Abb. 9**).

Abb. 8: Keratograph 5M®

Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH

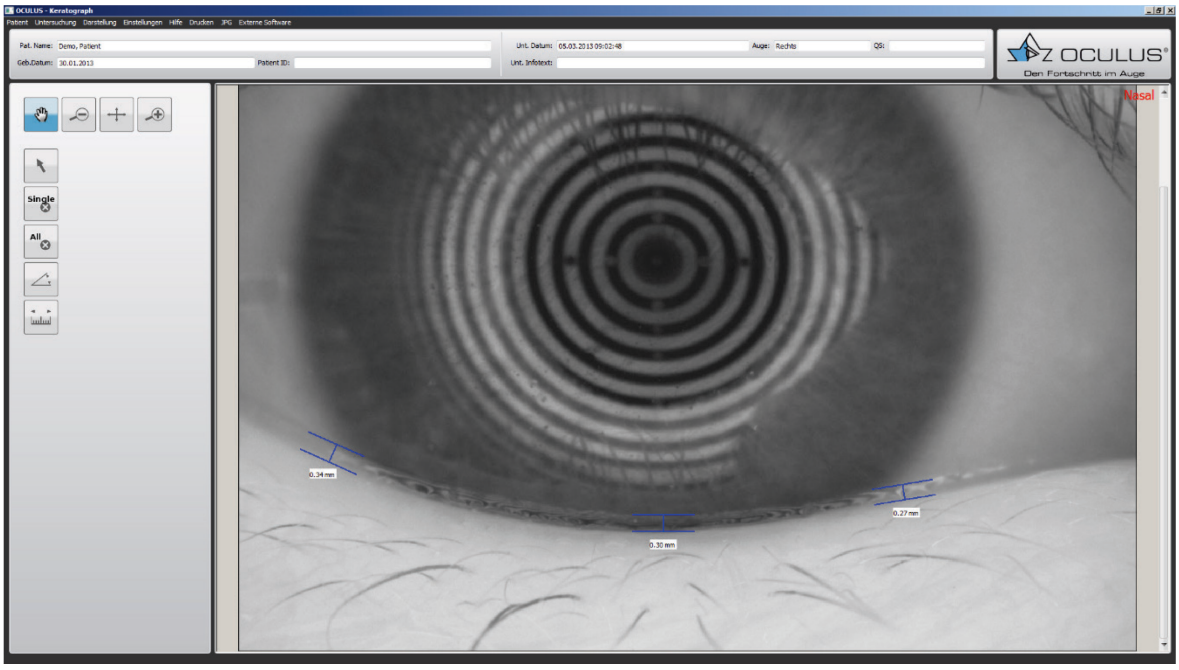

Abb. 9: Bestimmung der Tränenmeniskushöhe

Bestimmung der Tränenmeniskushöhe mit dem Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) unter Infrarot-Beleuchtung.
Nach Aufnahme eines Bildes, wurde die Höhe des Tränenmeniskus mit der Linealfunktion ausgemessen. Die Tränenmeniskushöhe unterhalb der Iris beträgt hier 0,30mm. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH

.

2.6.3.8 Nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT)

Die Tränenfilmaufrisszeit ist ebenfalls eine Routinemethode in der Sicca-Diagnostik. Sie dient der Beurteilung der Tränenfilmstabilität (14, 179). Am weitesten verbreitet ist die Bestimmung der Fluoreszein-Tränenfilmaufrisszeit (FBUT). Hierbei wird die Augenoberfläche mit Fluoreszein benetzt. Der Patient wird anschließend gebeten zu blinzeln. Danach wird das Auge offengehalten und unter blauem Kobaltlicht die Zeit bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms gemessen.

Anstelle der FBUT wurde die moderne nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) angewendet (siehe **Abb. 10**). Hierfür wurde der Keratograph 5M® der Firma OCULUS Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) genutzt. Zu Beginn wurde die Hornhautoberfläche auf dem Monitor scharf eingestellt. Nach der erfolgreichen Positionierung erschien auf dem Bildschirm die Aufforderung zweimal zu blinzeln. Nach dem Blinzeln führte das Gerät automatisch die Messung durch. Der Patient sollte dabei seine Augen so lange wie möglich geöffnet halten (183).

Das Gerät arbeitet hierbei mit Placidoringen, 22 alternierend schwarze und weiße Ringe (siehe **Abb. 11**) (184). Diese werden auf die Kornea projiziert und dort durch den Tränenfilm reflektiert. Der Keratograph erfasst das reflektierte Bild für die Dauer der Messung. Durch das Aufreißen des Tränenfilms kommt es zu Unregelmäßigkeiten in dem reflektierten Bild, die von dem Keratographen erfasst werden (184).

Die Zeit bis zum ersten Aufreißen des Tränenfilms wird als *first non-invasive break-up time* (1. NIBUT) bezeichnet, die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten aller Tränenfilmaufrisse in der Gesamtheit wird als *mean non-invasive break-up time* (MNIBUT) oder auch *NIBUT average* (NIBUT AVG) bezeichnet.

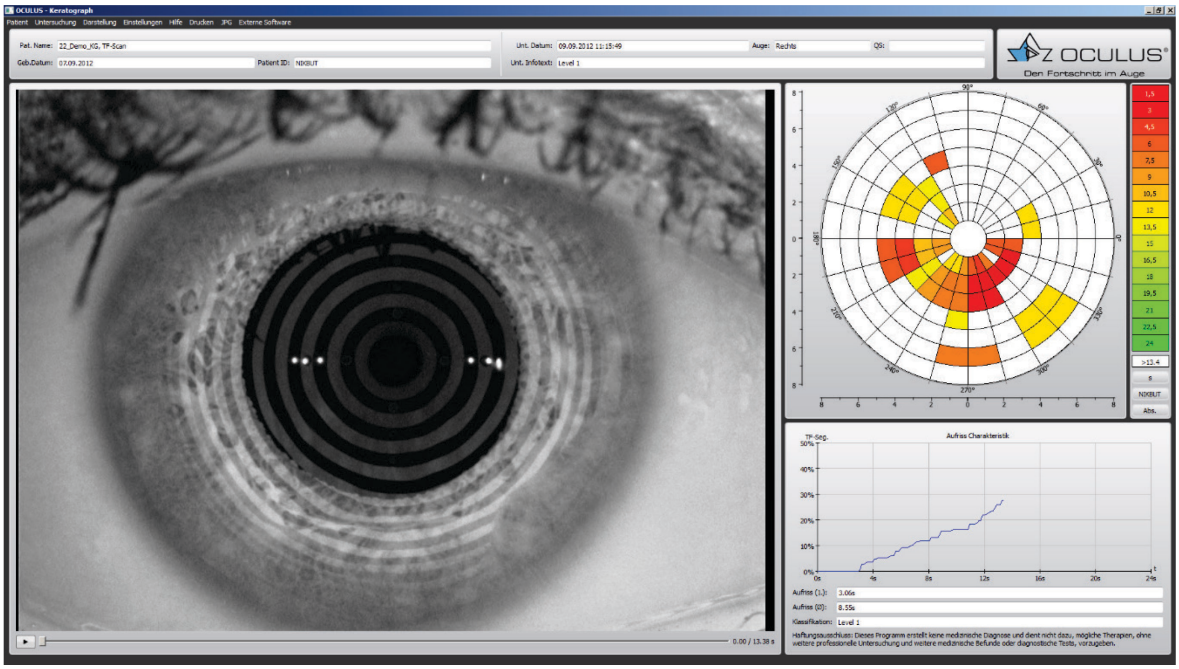

Abb. 10: Bestimmung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT)

Bestimmung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) mit dem Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Nach Scharfstellen der Hornhautoberfläche auf dem Bildschirm wird die Messung automatisch durchgeführt. Die 1. NIBUT beträgt hier 3,06 sek., die mittlere NIBUT 8,55 sek.. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH

Abb. 11: Placidoringe des Keratograph 5M®

Keratograph 5M® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH.

In Studien konnte bereits eine gute Korrelation der NIBUT mit der FBUT, weiteren Tränenfilmparametern, dem OSDI und dem Auftreten eines Trockenen Auges nachgewiesen werden (184, 185).

2.6.3.9 Nicht-invasive Infrarot-Meibographie

Mit der Meibographie wird die Morphologie der Meibomdrüsen dargestellt. Sie ist in Kombination mit weiteren Untersuchungen hilfreich bei der Diagnosestellung einer MGD (186, 187). Es wurden ausschließlich die Meibomdrüsen der Oberlider untersucht. Ursprünglich war die Darstellung der Meibomdrüsen nur mit einer Weißlichtquelle zur Durchleuchtung möglich, die auf das Augenlid aufgesetzt wurde. Für die Studie wurde die Meibo-Scan-Funktion des Keratograph 5M® der Firma OCULUS Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) verwendet. Dieser ermöglicht unter Nutzung einer Infrarotkamera und Infrarotlicht eine Untersuchung der Meibomdrüsen ohne direkten Kontakt zum Augenlid.

Hierfür wurde das Oberlid zunächst mithilfe eines Wattestäbchens ektropioniert. Anschließend wurde die Kamera so positioniert, dass die Meibom-Drüsen in dem rot umrandeten Aufnahmefeld scharf dargestellt wurden. Dann wurde die Aufnahme ausgelöst (siehe **Abb. 12** und **Abb. 13**).

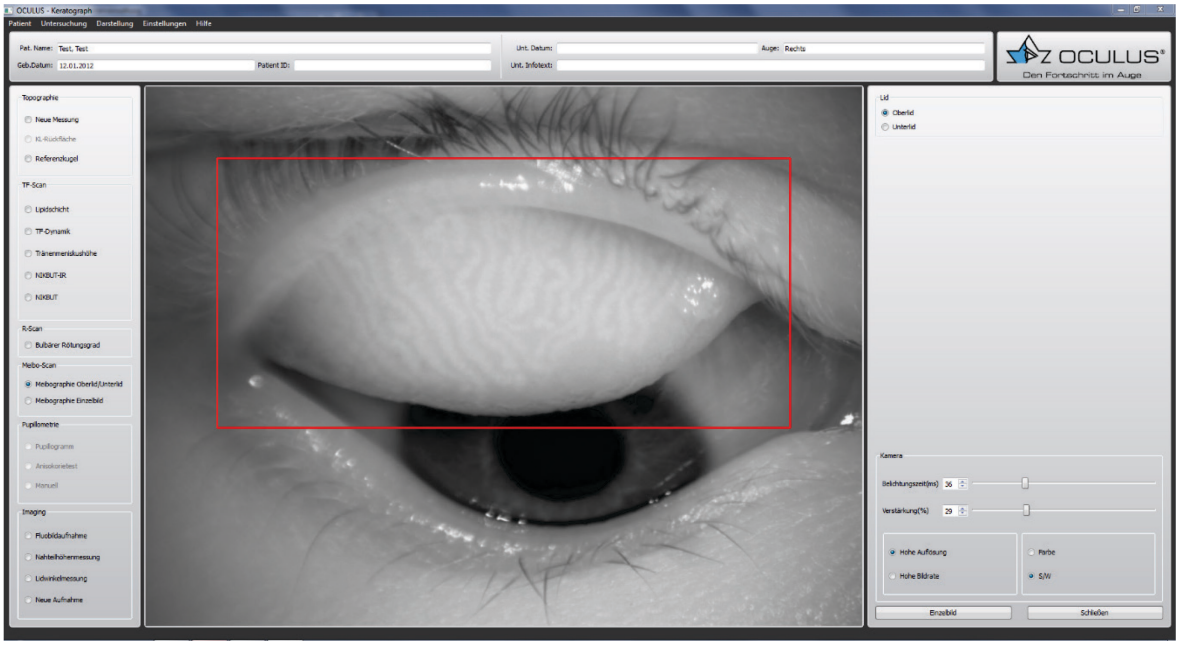

Abb. 12: Nicht-invasive Meibographie im Originalbild

Nicht-invasive Meibographie im Originalbild mit dem Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany.
Das rechte Oberlid wurde ektropioniert. Es zeigt sich mittig ein geringfügiger Meibomdrüsenverlust (< 1/3 des Meibomdrüsenareals). Meiboscore nach Arita et al. (188, 189)*:*

Grad 1.
Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH

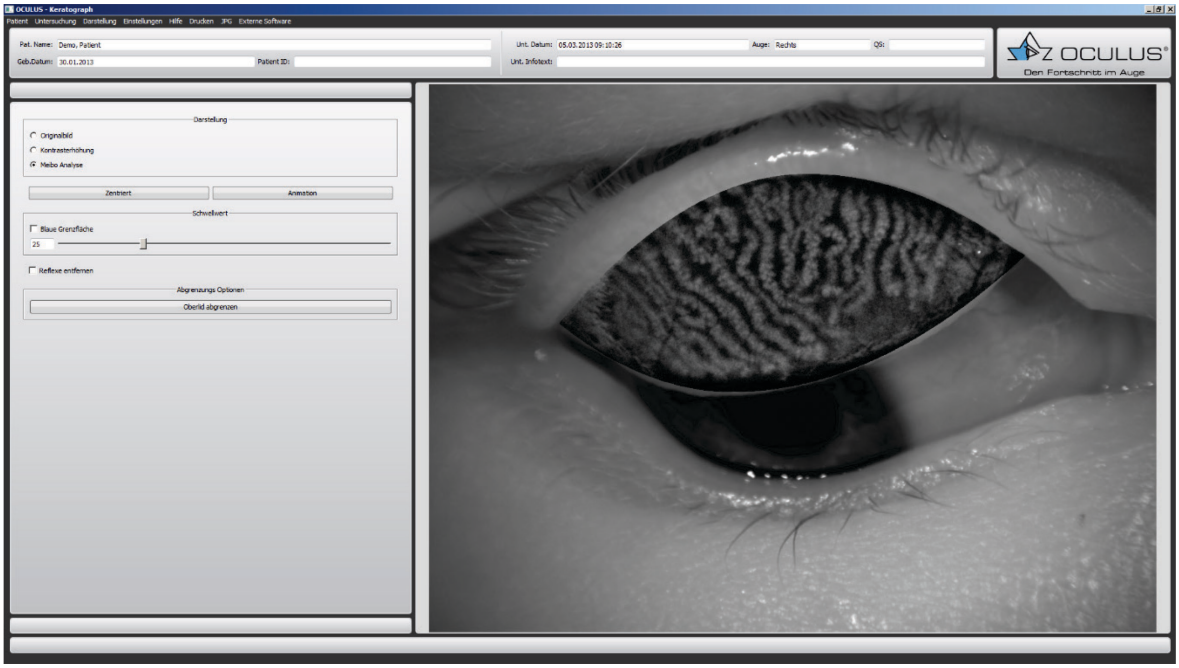

Abb. 13: Nicht-invasive Meibographie in der Darstellungsart „Meibom-Analyse“

Nicht-invasive Meibographie in der Darstellungsart „Meibom-Analyse“, ermittelt durch den Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Das rechte Oberlid wurde ektropioniert. Das zuvor definierte Areal des Oberlides wird hervorgehoben dargestellt. Es zeigt sich ein mittig ein geringfügiger Meibomdrüsenverlust (< 1/3 des Meibomdrüsenareals). Meiboscore nach Arita et al. (188, 189): Grad 1.
Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der OCULUS Optikgeräte GmbH

Zur Beurteilung des Meibomdrüsenausfalls wurde der Meiboscore nach Arita et al. verwendet (188, 189). Hierbei wurden Veränderungen der Meibomdrüsen in vier Grade aufgeteilt: *Grad 0* = kein Meibomdrüsenverlust, *Grad 1* = Verlust von Meibomdrüsen auf weniger als 1/3 des Meibomdrüsengesamtareals, *Grad 2* = Verlust von Meibomdrüsen in 1/3 bis 2/3 des Meibomdrüsengesamtareals, *Grad 3* = Verlust von Meibomdrüsen auf mehr als 2/3 des Meibomdrüsengesamtareals (188, 189). Die Zuordnung zu den einzelnen Graden wurde durch das Abgleichen der einzelnen Bilder mit den im Keratographen hinterlegten Referenzbildern für die einzelnen Grade vorgenommen.

2.6.3.10 Untersuchung der Kornea mittels Fluoreszein-Färbung

Die Applikation von Farbstoffen auf die Augenoberfläche ermöglicht die Darstellung von Erosionen der Augenoberfläche.
Am weitesten verbreitet ist die Anwendung von Fluoreszein-, Bengalrosa- und Lissamingrünfarbstoff (179). Im Rahmen der Studie wurde der Farbstoff Fluoreszein verwendet. Fluoreszein ist ein gut verträglicher Farbstoff, der

vorwiegend für die Beurteilung der Kornea verwendet wird. Eine Untersuchung der Konjunktiva ist nur unter Verwendung eines Barrierefilters möglich (190). Für die Beurteilung der Konjunktiva werden daher bevorzugt Bengalrosa oder Lissamingrün verwendet.

Fluoreszein lagert sich bevorzugt an geschädigten Stellen des Kornea- und Konjunktivaepithels ab. Dort wird das Fluoreszein durch eine beschädigte Glykokalyx sowie durch Unterbrechungen in den *tight junctions* in das Oberflächenepithel aufgenommen (191). Im Rahmen eines Trockenen Auges kommt es überwiegend zu einem "*punctate staining", e*iner punktförmigen Färbung (= Staining) der Kornea und Konjunktiva durch Ablagerungen des Farbstoffes *(179)*.

Für die Messung des Fluoreszein-Stainings wurde dem Studienteilnehmer in den Bindehautsack beider Augen ein kleiner Tropfen Fluoreszein-Lösung geträufelt. Danach sollte der Proband mehrfach blinzeln, um eine gleichmäßige Verteilung der Lösung auf der Augenoberfläche zu gewährleisten. Anschließend wurde die Kornea an der Spaltlampe unter blauem Kobaltlicht beurteilt. Hierbei wurde das Oberlid des Patienten mit einem Wattestäbchen leicht angehoben und fixiert. Die Ausprägung der Korneaschädigung wurde nach dem Oxford Grading System von Bron et al. in fünf Schweregrade unterteilt (190).

Das Oxford-Grading-System ist eine Klassifikation, die den Schweregrad der Konjunktiva- und Korneaschädigung nach der Anzahl der punktförmigen Farbstoffflecken beurteilt. Die Skala unterscheidet zwischen fünf Schweregraden mit logarithmisch ansteigender Anzahl an punktförmigen Farbflecken. Für die Anwendung des Oxford-Grading-Systems gibt es die Panels A – E, die das Aussehen der Kornea und Konjunktiva bei unterschiedlichen Schädigungsgraden aufzeigen. Durch das Abgleichen des in der Spaltlampe sichtbaren Befundes mit den Panels erfolgt die Zuordnung zu den Schweregraden. Beim Oxford Grading System werden die Schweregrade der nasalen und der temporalen Konjunktiva sowie der Kornea separat beurteilt und zu einem Gesamtwert von 0 bis 15 zusammenaddiert. Eine Mitbeurteilung der Konjunktiva wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Statistiksoftware SPSS 25.0.0.2 (IBM, Armonk, NY, USA) nach Beratung und Unterstützung durch einen externen Statistiker durchgeführt.

Die beiden Augen der Studienteilnehmer sind voneinander abhängige Variablen. Daher wurde für die Auswertung pro Proband jeweils nur das „schlechtere“ Auge verwendet. Das „schlechtere“ Auge wurde dabei mithilfe eines Scores definiert. Dieser wurde mit folgenden Messmethoden, die insbesondere das EDE abbilden, ermittelt: MNIBUT, Lipidschichtdicke und Meibographie. Hierbei wurden die Messergebnisse des rechten und linken Auges miteinander verglichen. Das Auge mit dem „schlechteren“ Messwert im betrachteten Tränenfilmparameter erhielt einen Punkt. Hatten beide Augen den gleichen Messwert, so erhielten beide Augen keinen Punkt. Insgesamt waren somit bei drei bewerteten Untersuchungsmethoden 0 – 3 Punkte pro Auge möglich. Hatten beide Augen die gleiche Punktzahl, so wurde das für die Auswertung zu untersuchende Auge nach dem Zufallsprinzip ausgewählt.

Für die Diagnosestellung eines Trockenen Auges wurden die japanischen Kriterien von 2006 in modifizierter Weise angewendet (192, 193).

Die Diagnose eines Trockenen Auges wurde dabei nach folgenden Kriterien gestellt:

1. OSDI ≥ 13 Punkte
2. Erste NIBUT < 10 Sek. oder Schirmer-I-Test < 10 mm
3. Fluoreszein-Staining nach Oxford Grading < 0

Trafen alle drei der oben dargestellten Kriterien zu, so wurde die Diagnose eines „Trockenen Auges“ gestellt. Wenn nur zwei Kriterien erfüllt wurden, lautete die Diagnose „Grenzwertig Trockenes Auge“.

Die einzelnen Studiengruppen wurden je Parameter auf eine Normalverteilung mit dem *Kolmogorov-Smirnov-* und dem *Shapiro-Wilk-Test* getestet. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis galt die Studiengruppe als nicht normalverteilt. Da je Parameter mindestens eine Studiengruppe nicht normalverteilt war, wurden *nicht-parametrische Testverfahren* verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden das Minimum (Min.), Maximum (Max.), der Median, der Mittelwert mit dem Standardfehler (Std.-Fehler) und die Standardabweichung (Std.-Abw.) berechnet. Für den Vergleich der Mittelwerte der drei Studiengruppen wurde zunächst der *Kruskal-Wallis-Test* angewendet. Sollten die Mittelwerte der einzelnen Studiengruppen paarweise miteinander verglichen werden, so wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Um einer alpha-Fehlerkumulierung vorzubeugen, wurde anschließend manuell eine *Bonferroni-Korrektur* der p-Werte vorgenommen.

Für die Beurteilung von Korrelationen wurde der *Spearman-Rangkorrelationskoeffizient* berechnet. Bei normalverteilten Daten wurde zusätzlich der *Pearson-Korrelationskoeffizient* berechnet.

Für die Beurteilung von nicht-intervallskalierten Variablen wurde der *Fisher-Exact-Test* angewendet.

Ein p-Wert ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Berechnung der Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der Konzentration von MMP-9 und IL-17 in der Tränenflüssigkeit der Kohorte dargestellt.

Zwischen der MMP-9-Konzentration und der Tränenfilmosmolarität zeigte sich kein Zusammenhang (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient r_S=-0,046, p=0,779) (**Abb. 14**) (194).

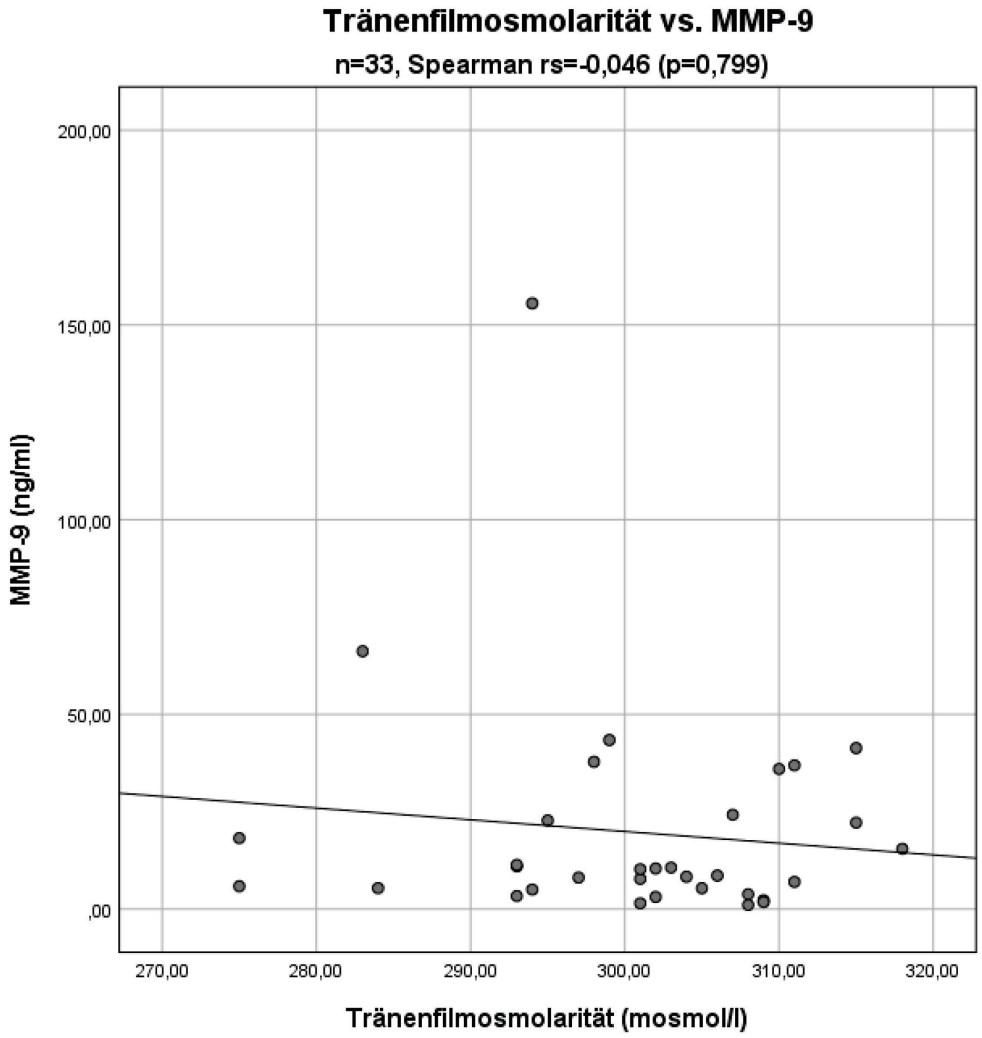

Abb. 14: Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9-Konzentration

MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

Die in **Abb. 15** dargestellte Korrelation zwischen der IL-17-Konzentration und der Tränenfilmosmolarität zeigte einen schwach positiven Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient r=0,179, p=0,319; Spearman rs=0,260, p=0,144). Die Korrelation war hierbei nicht statistisch signifikant (194).

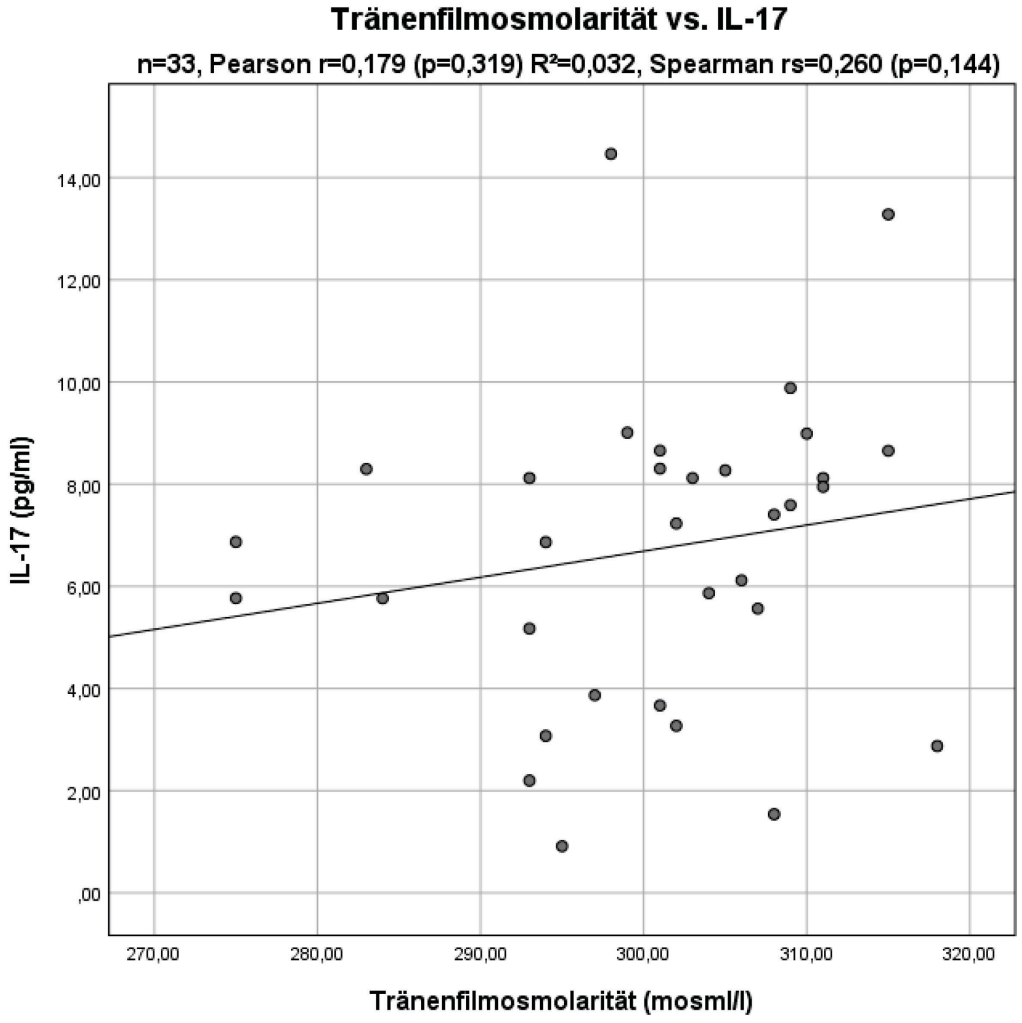

Abb. 15: Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der IL-17-Konzentration

IL-17 = Interleukin-17.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

3.2 Vergleich der Mittelwerte der Tests in den Vergleichsgruppen

3.2.1 Symptomorientierte Fragebögen (OSDI, SPEED)

In **Tabelle 6** sowie in **Abb. 16** und **Abb. 17** ist die deskriptive Statistik der symptomorientierten Fragebögen dargestellt. Hier zeigten sich sowohl im OSDI als auch im SPEED erhöhte Punktzahlen im Mittelwert und Median bei der AI-

und der PSO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die deskriptive Statistik zeigte dabei bei der AI-Gruppe die höchsten Punktzahlen in den symptomorientierten Fragebögen. Die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen waren dabei im Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikant (OSDI p=0,006, SPEED p=0,001) (194).

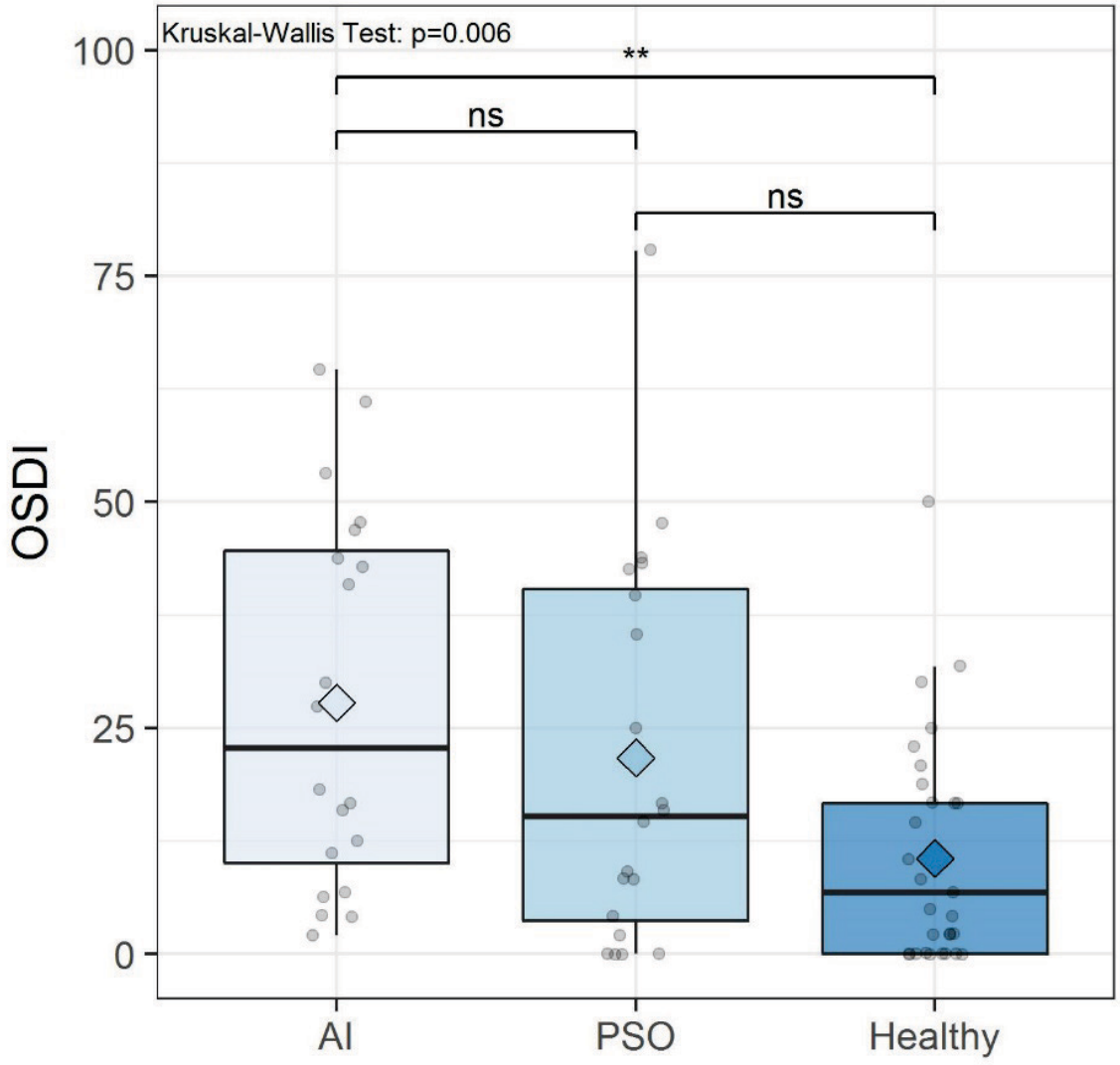

Abb. 16: Darstellung der deskriptiven Statistik des OSDI als Boxplot

*◇= Mittelwert, AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe. Signifikanzniveaus: * = signifikant (p≤0,05), ** = sehr signifikant (p≤0,01), *** = höchst signifikant (p≤0,001). Die p-Werte wurden beim Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt. Die p-Werte beim paarweisen Vergleich der Studiengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als asymptotische Signifikanz (2-seitig), mit anschließender Bonferroni-Korrektur, ermittelt.*
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

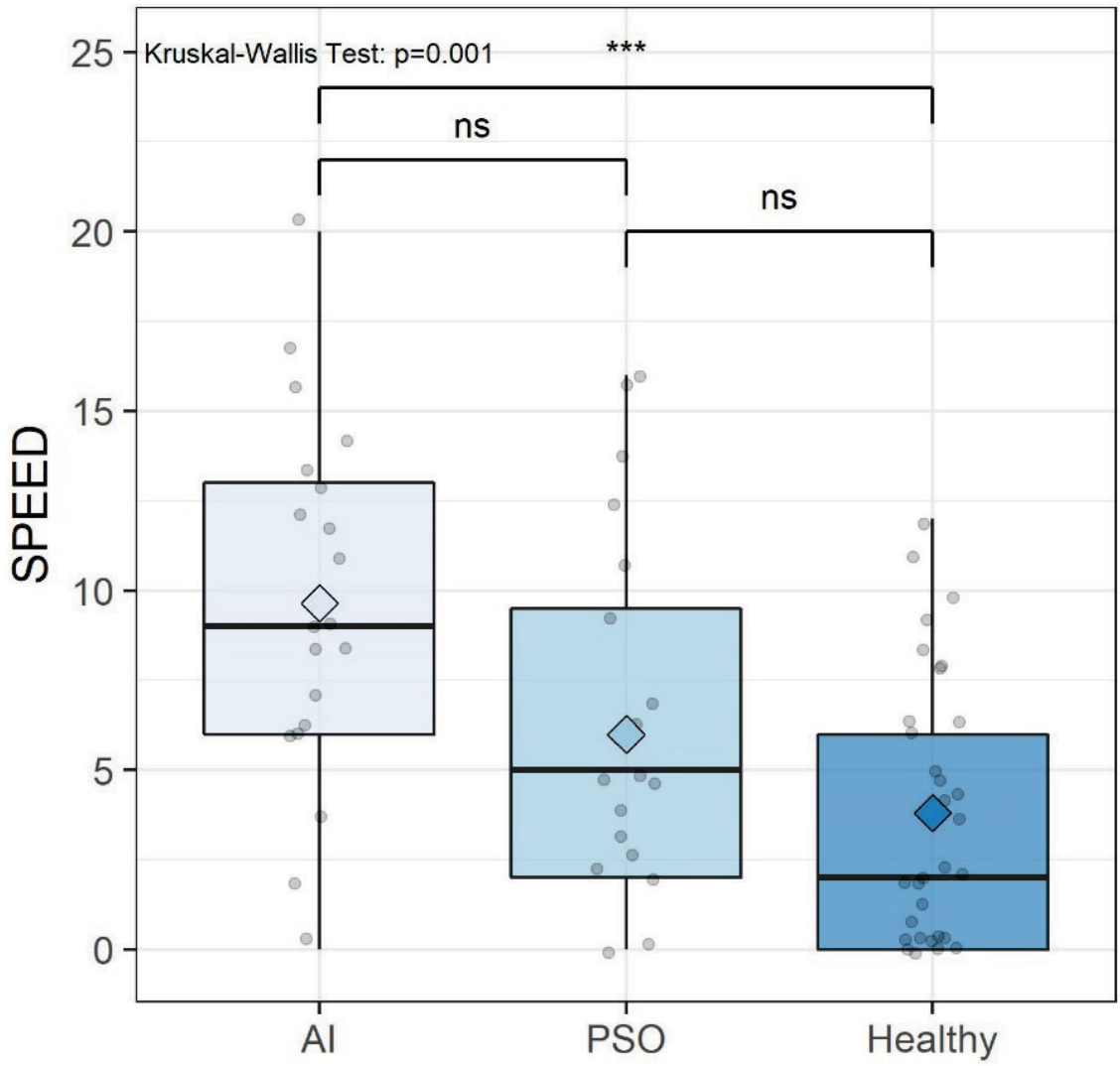

Abb. 17: Darstellung der deskriptiven Statistik des SPEED als Boxplot

◇*= Mittelwert, AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe. Signifikanzniveaus: * = signifikant (p≤0,05), ** = sehr signifikant (p≤0,01), *** = höchst signifikant (p≤0,001). Die p-Werte wurden beim Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt. Die p-Werte beim paarweisen Vergleich der Studiengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als asymptotische Signifikanz (2-seitig), mit anschließender Bonferroni-Korrektur, ermittelt.*
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

Studiengruppe	Mittel-wert	Std.-Fehler des Mittelwerts	Std.-Abw.	Median	Min.	Max.
OSDI (in Punkten) **p=0,006**						
Acne inversa n=20	27,81	4,61	20,61	22,75	2,10	64,60
Psoriasis n=20	21,71	4,85	21,68	15,25	0,00	77,80
Kontrollgruppe n=31	10,59	2,18	12,14	6,80	0,00	50,00
SPEED (in Punkten) **p=0,001**						
Acne inversa n=20	9,65	1,14	5,09	9,00	0,00	20,00
Psoriasis n=20	6,00	1,19	5,31	5,00	0,00	16,00
Kontrollgruppe n=31	3,81	0,67	3,73	2,00	0,00	12,00

Tabelle 6: Deskriptive Statistik + p-Werte des OSDI und SPEED

Std.-Fehler = Standard-Fehler, Std.-Abw.= Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. Die p-Werte wurden mittels Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt.
Quelle: Eigene Darstellung

Im paarweisen Vergleich der Mittelwerte mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich jedoch, dass nur der Unterschied zwischen der AI-Gruppe und der Kontrollgruppe statistisch signifikant ist (siehe **Tabelle 7**).

Paarweiser Vergleich von	p-Wert ohne Korrektur	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
OSDI		
AI vs. PSO	p=0,198	p=0,594
AI vs. Healthy	**p=0,001**	**p=0,003**
PSO vs. Healthy.	p=0,102	p=0,306
SPEED		
AI vs. PSO	p=0,025	p=0,075
AI vs. Healthy	**p=<0,001 (0,000107)**	**p=<0,001(0,000321)**
PSO vs. Healthy.	p=0,163	p=0,489

Tabelle 7: P-Werte des OSDI + SPEED im paarweisen Vergleich

AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe. Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als asymptotische Signifikanz (2-seitig) ermittelt. Um einer alpha-Fehlerkumulierung vorzubeugen, wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.
Quelle: Eigene Darstellung

3.2.2 MMP-9- und IL-17-Konzentration

Bezüglich der Konzentration von MMP-9 und IL-17 zeigten sich in der Tränenflüssigkeit der Probanden unserer zwei Studiengruppen (AI und PSO) jeweils erhöhte Konzentrationen. Die Unterschiede in der IL-17-Konzentration zwischen den Vergleichsgruppen waren hierbei im Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikant (p=0,026) (siehe **Tabelle 8**, **Abb. 18** und **Abb. 19**).

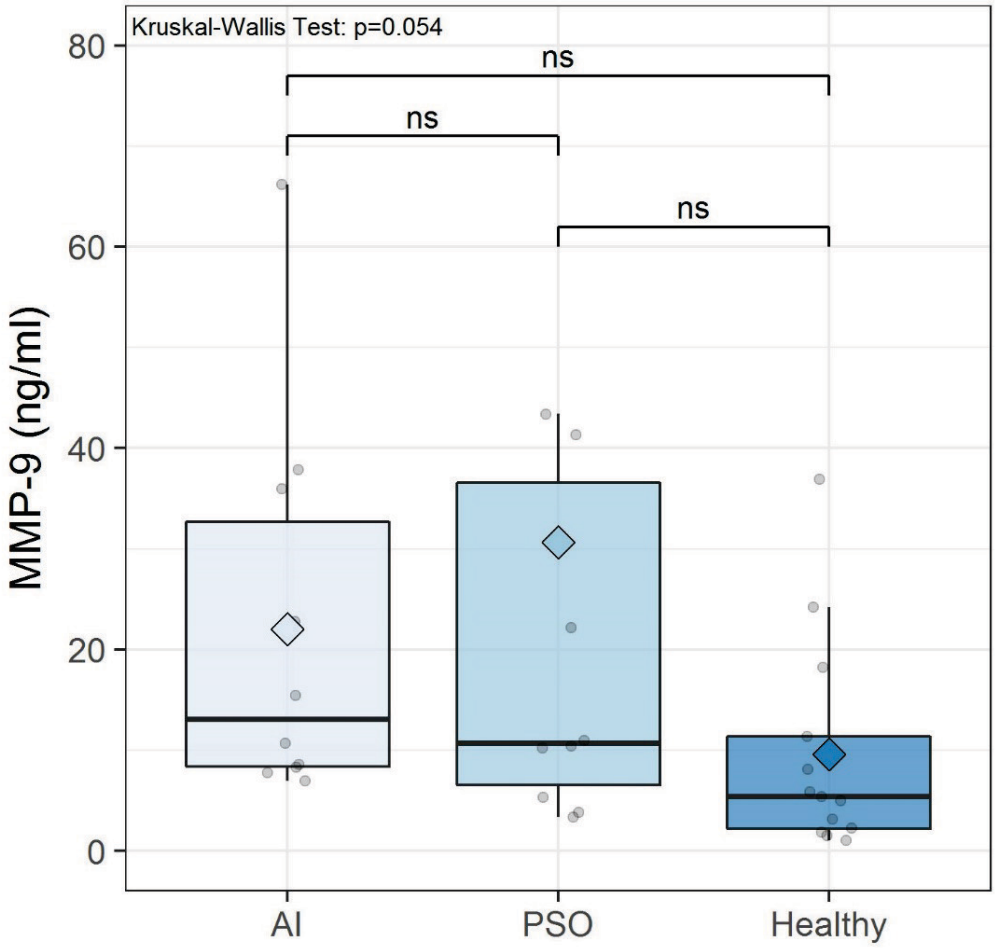

Abb. 18: Darstellung der deskriptiven Statistik und der Signifikanzniveaus der MMP-9-Konzentration als Boxplot

◇= Mittelwert, AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe, MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9. Die p-Werte wurden beim Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt. Die p-Werte beim paarweisen Vergleich der Studiengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als asymptotische Signifikanz (2-seitig), mit anschließender Bonferroni-Korrektur, ermittelt.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

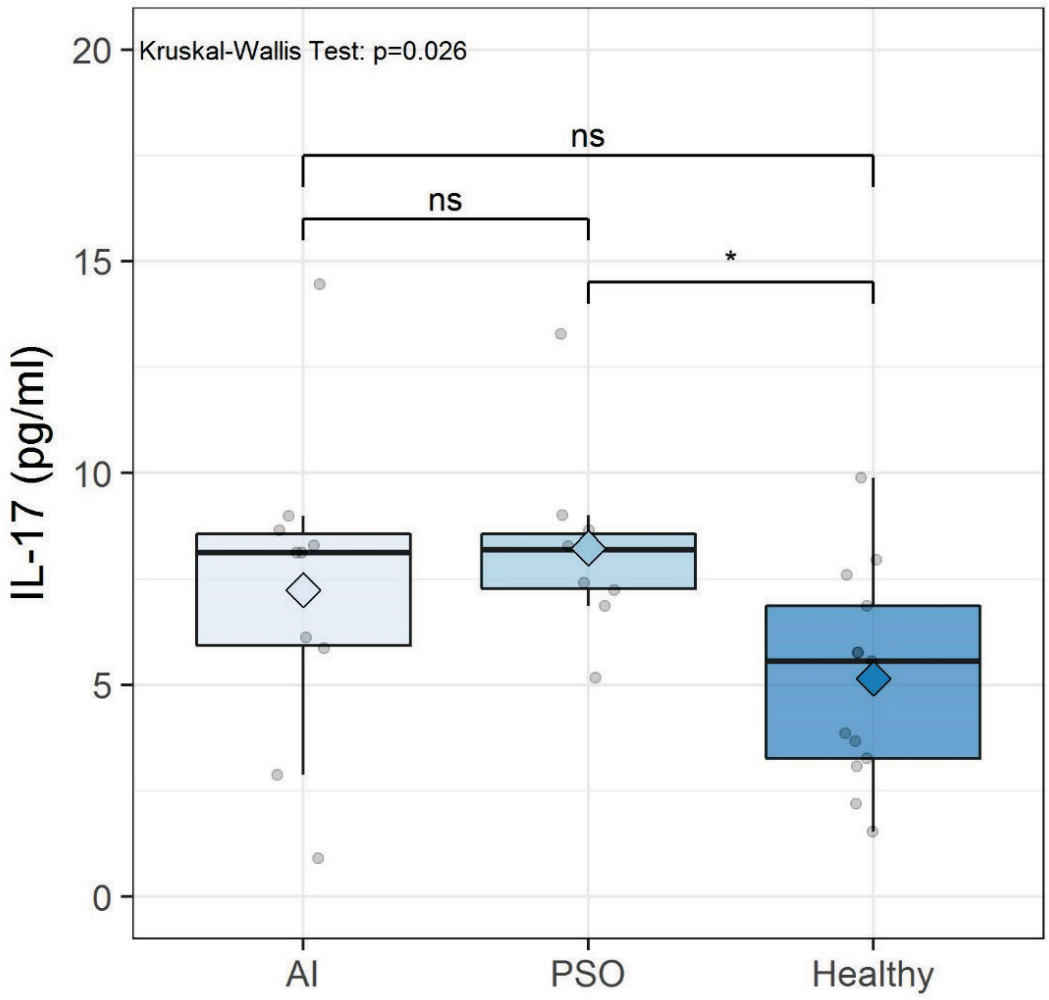

Abb. 19: Darstellung der deskriptiven Statistik und der Signifikanzniveaus der IL-17-Konzentration als Boxplot

◇*= Mittelwert, AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe. IL-17 = Interleukin-17. Signifikanzniveaus: * = signifikant (p≤0,05), ** = sehr signifikant (p≤0,01), *** = höchst signifikant (p≤0,001). Die p-Werte wurden beim Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt. Die p-Werte beim paarweisen Vergleich der Studiengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als asymptotische Signifikanz (2-seitig), mit anschließender Bonferroni-Korrektur, ermittelt.*
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

Studiengruppe	Mittel-wert	Std.-Fehler des Mittelwerts	Std.-Abw.	Median	Min.	Max.
MMP-9 (in ng/ml) **p=0,054**						
Acne inversa n=10	22,05	6,12	19,34	13,06	6,98	66,19
Psoriasis n=10	30,65	14,63	46,27	10,68	3,34	155,53
Kontrollgruppe n=13	9,59	2,98	10,75	5,37	1,07	36,92
IL-17 (in pg/ml) **p=0,026**						
Acne inversa n=10	7,24	1,17	3,68	8,12	0,91	14,46
Psoriasis n=10	8,23	0,66	2,09	8,19	5,17	13,28
Kontrollgruppe n=13	5,15	0,69	2,47	5,56	1,54	9,88

Tabelle 8: Deskriptive Statistik und p-Werte der MMP-9- und IL-17-Konzentration

Std.-Fehler = Standard-Fehler, Std.-Abw.= Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9, IL-17 = Interleukin-17. Die p-Werte wurden mittels Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

In dem paarweisen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test konnte gezeigt werden, dass hierbei nur der Unterschied zwischen der PSO-Gruppe und der Kontrollgruppe signifikant war (p=0,018) (siehe **Tabelle 9**) (194).

Paarweiser Vergleich von	p-Wert ohne Korrektur	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
MMP-9		
AI vs. PSO	p=0,853	p=1,0
AI vs. Healthy	p=0,021	p=0,063
PSO vs. Healthy	p=0,088	p=0,264
IL-17		
AI vs. PSO	p=0,631	p=1,0
AI vs. Healthy.	p=0,088	p=0,264
PSO vs. Healthy	**p=0,006**	**p=0,018**

Tabelle 9: P-Werte von IL-17 und MMP-9 im paarweisen Vergleich

AI = Acne inversa-Gruppe, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe, MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9, IL-17 = Interleukin-17. Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test als exakte Signifikanz ermittelt. Um einer alpha-Fehlerkumulierung vorzubeugen, wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.
Quelle: Eigene Darstellung

3.2.3 Klinische invasive und nicht-invasive Testverfahren

Die deskriptive Statistik der klinischen invasiven (Schirmer-I-Test, Tränenfilmosmolarität, Fluoreszeinstaining) und nicht-invasiven Testverfahren (NIBUT, Meibographie, Tränenmeniskushöhe, Lipidschichtdicke) zeigt folgende Ergebnisse:

Die Maße der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median) zeigten bei der Meibographie, sowie der Messung der Tränenmeniskushöhe, der NIBUT (1. NIBUT, MNIBUT), des Fluoreszein-Stainings und der Tränenfilmosmolarität in der AI- und PSO-Gruppe Veränderungen hin zum Trockenen Auge. Hierbei unterschieden sich, abgesehen von der Tränenfilmosmolarität, die Maße der zentralen Tendenz der PSO-Gruppe stärker von der Kontrollgruppe als die der AI-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren hierbei mit einer Abweichung von der Kontrollgruppe um 2 % (Tränenfilmosmolarität) bis 30 % (1. NIBUT) vergleichsweise gering. Bei der Lipidschichtdicke zeigte die Kontrollgruppe in den Messungen einen geringeren Mittelwert als die AI- und PSO-Gruppe. Im Schirmer-I-Test waren keine relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zu erkennen. Die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in den hier beschriebenen Messungen waren alle nicht statistisch signifikant (siehe **Tabelle 10**) (194).

	Mittel-wert	Std.-Fehler des Mittelwerts	Median	Std.-Abweichung	Min.	Max.
Lipidschichtdicke AVG (in nm) p=0,068						
Acne inversa n=20	75,40	4,36	72,00	19,50	35,00	100,00
Psoriasis n=20	71,95	3,68	69,00	16,45	47,00	100,00
Kontrollgruppe n=31	64,94	3,62	61,00	20,18	32,00	100,00
Lipidschichtdicke Max (in nm) p=0,119						
Acne inversa n=20	87,95	3,34	96,50	14,93	49,00	100,00
Psoriasis n=20	88,90	2,80	94,00	12,53	68,00	100,00
Kontrollgruppe n=31	80,23	3,05	83,00	16,99	44,00	100,00
Lipidschichtdicke Min (in nm) p=0,187						
Acne inversa n=20	69,30	5,11	62,50	22,84	31,00	100,00
Psoriasis n=20	62,80	4,47	62,00	19,98	28,00	100,00
Kontrollgruppe n=31	59,77	3,87	55,00	21,53	27,00	100,00
Meibographie nach Arita (Grad 1 – 3) p=0,797						
Acne inversa n=17	0,94	0,18	1,00	0,75	0,00	2,00
Psoriasis n=20	1,05	0,18	1,00	0,83	0,00	3,00
Kontrollgruppe n=29	0,90	0,15	1,00	0,82	0,00	3,00
Schirmer-I-Test (in mm) p=0,600						
Acne inversa n=20	25,15	2,76	22,00	12,33	0,00	40,00
Psoriasis n=20	28,30	3,07	36,50	13,75	1,00	40,00
Kontrollgruppe n=31	26,35	2,26	30,00	12,58	4,00	40,00
Tränenmeniskushöhe (in mm) p=0,228						
Acne inversa n=20	0,32	0,02	0,33	0,08	0,21	0,46
Psoriasis n=20	0,28	0,02	0,28	0,07	0,16	0,43

Kontrollgruppe n=31	0,33	0,02	0,32	0,11	0,21	0,65
1. NIBUT (in sek.) p=0,107						
Acne inversa n=18	8,24	1,06	7,55	4,51	1,91	16,82
Psoriasis n=19	7,02	1,27	4,59	5,55	2,10	23,32
Kontrollgruppe n=30	10,00	1,13	7,03	6,20	2,29	21,86
MNIBUT (in sek.) p=0,347						
Acne inversa n=20	12,37	0,98	12,88	4,39	3,49	17,84
Psoriasis n=20	11,54	1,10	10,52	4,94	4,06	23,32
Kontrollgruppe n=30	13,49	1,01	14,22	5,55	4,97	21,86
Fluoreszein-Staining (Grad 0 – 4) p=0,270						
Acne inversa n=20	0,05	0,05	0,00	0,22	0,00	1,00
Psoriasis n=20	0,15	0,08	0,00	0,37	0,00	1,00
Kontrollgruppe n=30	0,03	0,03	0,00	0,18	0,00	1,00
Tränenfilmosmolarität (in mosmol/l) p=0,584						
Acne inversa n=10	302,90	3,06	303.50	9,67	283,00	318,00
Psoriasis n=10	302,50	2,62	301,50	8,28	293,00	315,00
Kontrollgruppe n=13	297,31	3,50	301,00	12,61	275,00	311,00

Tabelle 10: Deskriptive Statistik und p-Werte der konservativen Testverfahren und der Tränenfilmosmolarität

Std.-Fehler = Standard-Fehler, Std.-Abw.= Standardabweichung. Min. = Minimum, Max. = Maximum. Die p-Werte wurden mittels Kruskal-Wallis-Test als asymptotische Signifikanz ermittelt.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

3.3 Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den Testergebnissen

3.3.1 Korrelation zwischen dem PASI und den Testergebnissen

3.3.1.1 PASI und die symptomorientierten Fragebögen (OSDI, SPEED)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Berechnung der Korrelation zwischen dem PASI und den symptomorientierten Fragebögen (OSDI und SPEED) dargestellt. Hierbei ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem OSDI und SPEED, sowie der Krankheitsaktivität der PSO, gemessen anhand des PASI, nachweisen (OSDI: p=0,400), SPEED: p=0,984) (siehe **Abb. 20** und **Abb. 21**) (194).

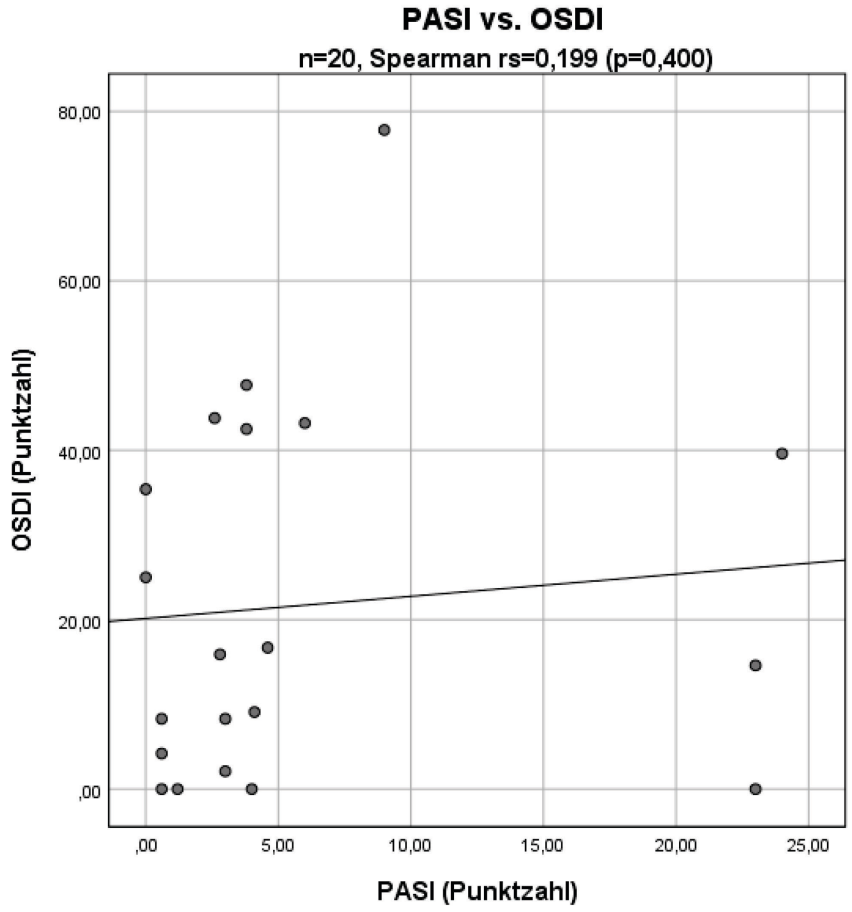

Abb. 20: Korrelation zwischen dem PASI und dem OSDI

PASI = Psoriasis Area and Severity Index, OSDI = Ocular Surface Disease Index. Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

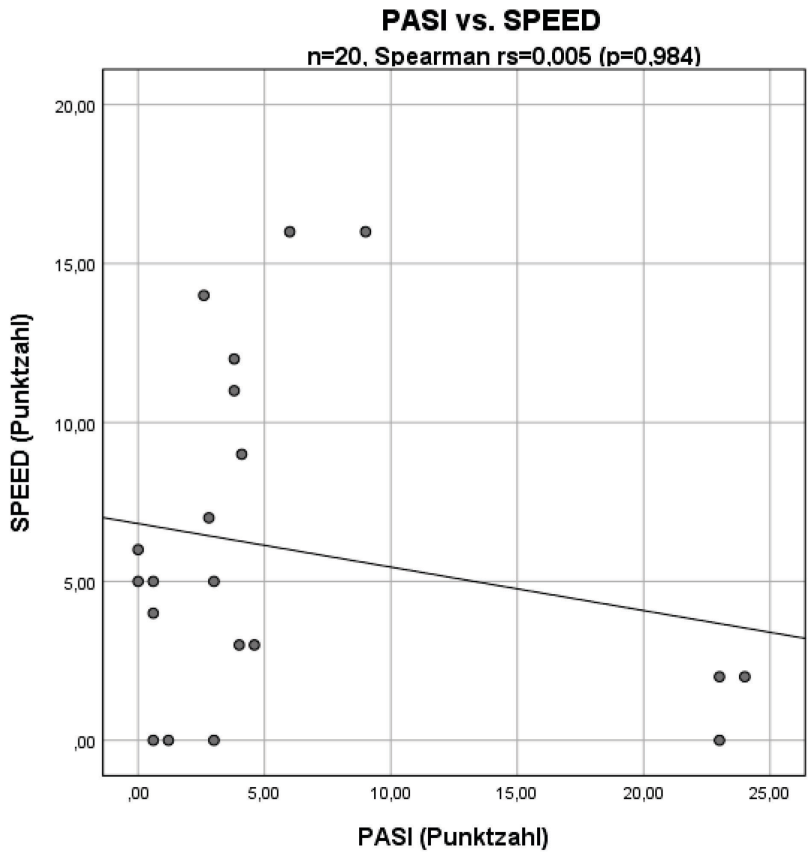

Abb. 21: Korrelation zwischen dem PASI und dem SPEED

PASI = Psoriasis Area and Severity Index, SPEED = Standard Patient Evaluation of Eye Dryness.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

3.3.1.2 PASI und die MMP-9- und IL-17-Konzentration

In **Abb. 22** und **Abb. 23** wird das Ergebnis der Korrelationsberechnung zwischen der Punktzahl des PASI und der MMP-9- und IL-17-Konzentration dargestellt. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der PSO, gemessen mithilfe des PASI, und der MMP-9- und IL-17-Konzentration in der Tränenflüssigkeit (MMP-9: p=0,802, IL-17: p=0,649).

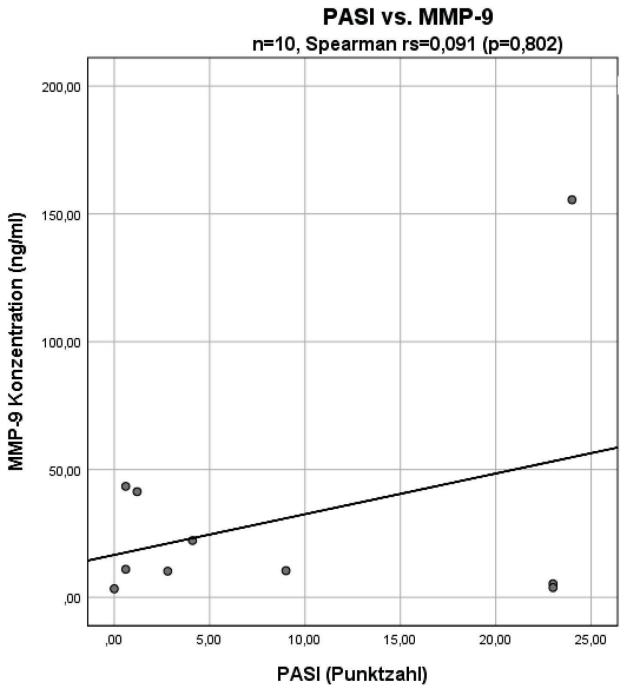

Abb. 22: Korrelation zwischen dem PASI und der MMP-9-Konzentration

PASI = Psoriasis Area and Severity Index, MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9. Quelle: Eigene Darstellung

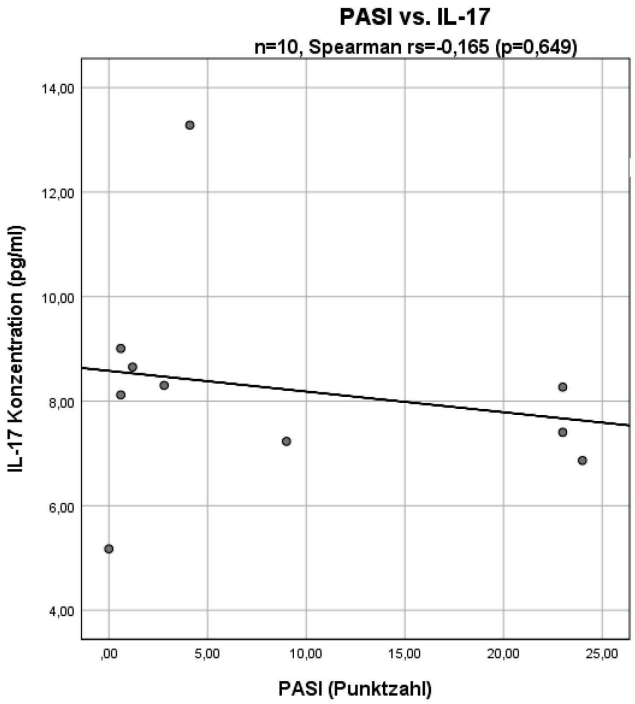

Abb. 23: *Korrelation* zwischen dem PASI und der IL-17-Konzentration

PASI = Psoriasis Area and Severity Index, IL-17 = Interleukin-17. Quelle: Eigene Darstellung

3.3.2 Korrelation zwischen dem HSSI und den Testergebnissen

3.3.2.1 HSSI und die symptomorientierten Fragebögen (OSDI, SPEED)

Zwischen dem HSSI und den symptomorientierten Fragebögen zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation (OSDI: p=0,770, SPEED: p=0,408) (siehe **Abb. 24** und **Abb. 25**). Während sich beim OSDI eine positive Korrelation andeutete, fielen bei der AI-Gruppe mit zunehmender Krankheitsaktivität die Punktzahlen im SPEED sogar leicht ab (194).

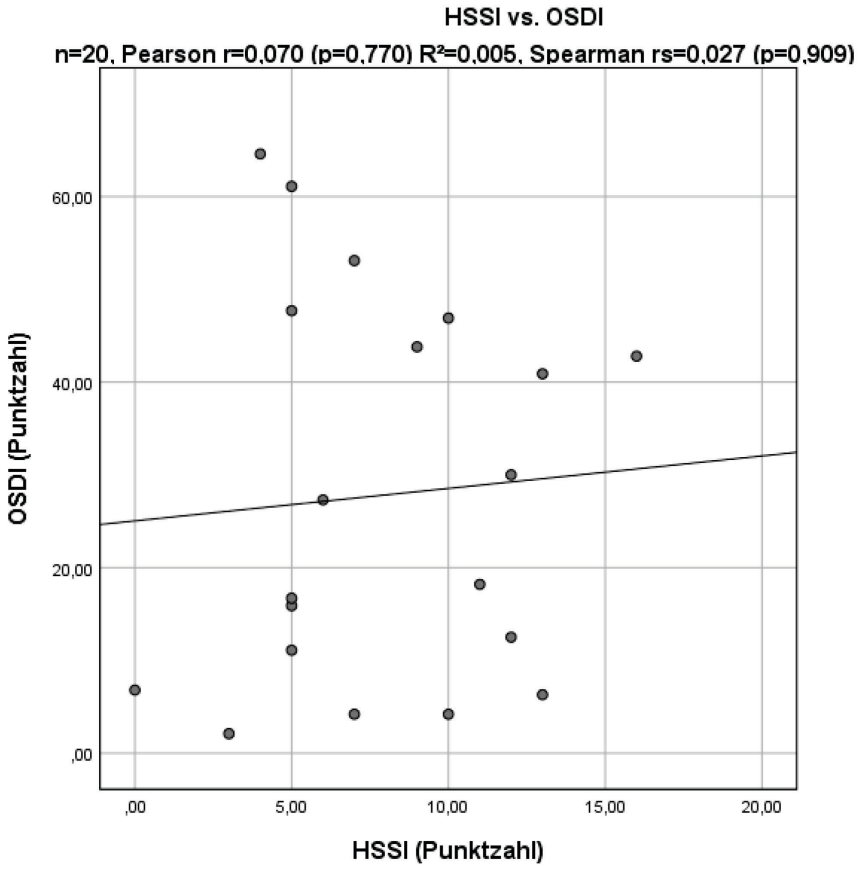

Abb. 24: Korrelation zwischen dem HSSI und dem OSDI

HSSI = Hidradenitis Suppurativa Severity Index, OSDI = Ocular Surface Disease Index. Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

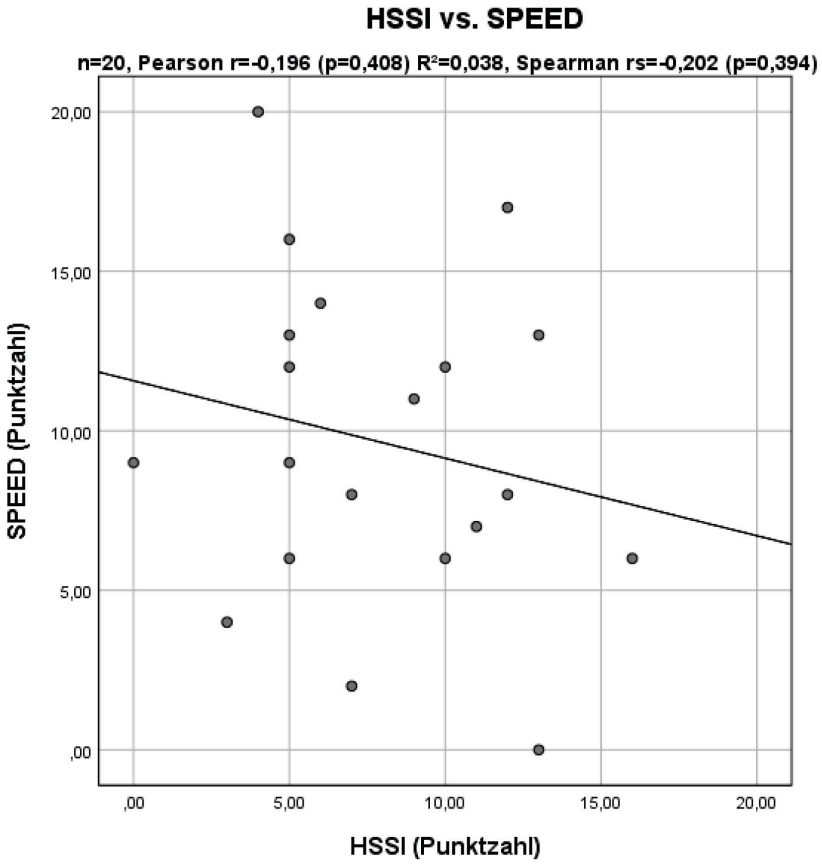

Abb. 25: Korrelation zwischen dem HSSI und dem SPEED

HSSI = Hidradenitis Suppurativa Severity Index, SPEED = Standard Patient Evaluation of Eye Dryness.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

3.3.2.2 HSSI und die MMP-9- und IL-17-Konzentration

Zwischen dem HSSI und der MMP-9- und IL-17-Konzentration ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang aufzeigen (MMP-9: p=0,690, IL-17: p=0,310) (siehe **Abb. 26** und **Abb. 27**).

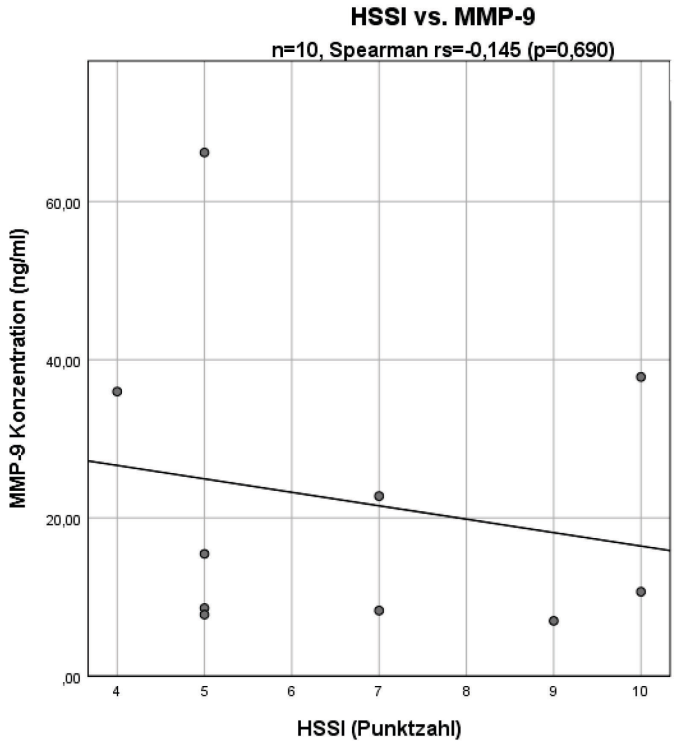

Abb. 26: Korrelation zwischen dem HSSI und der MMP-9-Konzentration

HSSI = Hidradenitis Suppurativa Severity Index, MMP-9 = Matrix-Metalloproteinase-9. Quelle: Eigene Darstellung

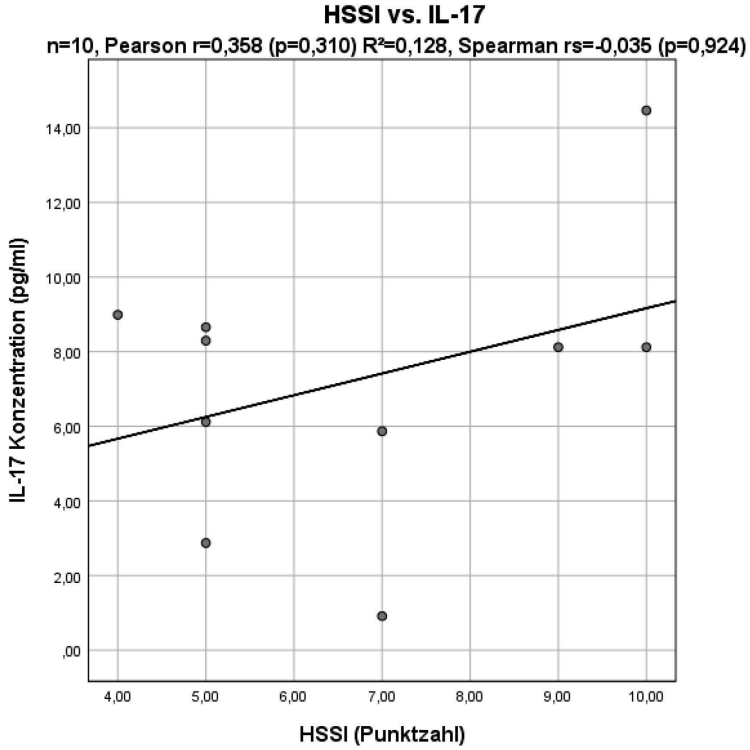

Abb. 27: Korrelation zwischen dem HSSI und der IL-17-Konzentration

HSSI = HIdradenitis Suppurativa Severity Index, IL-17 = Interleukin-17. Quelle: Eigene Darstellung

3.4 Diagnose des „Trockenen Auges“ oder „Grenzwertig Trockenen Auges“ in den Studiengruppen

Der Anteil an Probanden mit der Diagnose „Grenzwertig Trockenes Auge“ oder „Trockenes Auge“ war in den Studiengruppen unterschiedlich Der Anteil an Diagnosen eines „Trockenen Auges“ war in allen Studiengruppen am geringsten. Mit 5,0 % der Probanden hatte die PSO-Gruppe den höchsten Prozentsatz an Diagnosen eines „Trockenen Auges“. Ein „Grenzwertig Trockenes Auge“ konnte hingegen häufiger festgestellt werden. Hier hatten die AI-, sowie die PSO-Gruppe mit 50,0 % und 45,5 % einen deutlich höheren Anteil als die Kontrollgruppe mit 22,6 % Diagnosen eines „Grenzwertig Trockenen Auges“. Mit 74,2 % hatte die Kontrollgruppe die meisten Probanden ohne die Diagnose eines „Trockenen Auges“ oder „Grenzwertig Trockenen Auges“ (siehe **Tabelle 11**) (194).

Der höhere Anteil an Diagnosen eines „Grenzwertig Trockenen Auges“ bei der AI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war hierbei statistisch signifikant (p=0,043). Bezüglich der Diagnose eines „Trockenen Auges“ ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der AI-Gruppe und Kontrollgruppe nachweisen (p=0,608). Die Unterschiede im Anteil an Diagnosen eines „Grenzwertig Trockenen Auges“ oder „Trockenen Auges“ zwischen der AI-Gruppe und der PSO-Gruppe sowie zwischen der PSO-Gruppe und der Kontrollgruppe waren nicht statistisch signifikant (siehe **Tabelle 12**) (194).

Studiengruppe	Kein Trockenes Auge	Grenzwertig Trockenes Auge	Trockenes Auge	Gesamt
Acne inversa	10 50,0%	10 50,0%	0 0,0%	20 100,0%
Psoriasis	10 50,0%	9 45,0%	1 5,0%	20 100,0%
Kontroll-gruppe	23 74,2%	7 22,6%	1 3,2%	31 100,0%
Gesamt	43 60,6%	26 36,6%	2 2,8%	71 100,0%

Tabelle 11: Diagnose des "Trockenen Auges" oder "Grenzwertig Trockenen Auges" in den Studiengruppen

Die Diagnose wurde in modifizierter Weise anhand der Japanischen Kriterien (192, 193) gestellt.
3 Kriterien: 1. OSDI ≥ 13 Punkte, 2. 1. NIBUT < 10 Sek. oder Schirmer-I-Test < 10 mm, 3. Fluoreszein-Staining nach Oxford > 0. 2 Punkte = „Grenzwertig trockenes Auge“, 3 Punkte = „Trockenes Auge“.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

Paarweiser Vergleich von	p-Wert
Grenzwertig Trockenes Auge	
AI vs. PSO	0,500
AI vs. Healthy	**0,043**
PSO vs. Healthy	0,085
Trockenes Auge	
AI vs. PSO	0,500
AI vs. Healthy	0,608
PSO vs. Healthy	0,635

Tabelle 12: P-Werte des Anteils an Diagnosen eines „Grenzwertig Trockenen Auges“ oder „Trockenen Auges“

AI = Acne inversa, PSO = Psoriasis-Gruppe, Healthy = Kontrollgruppe. Die p-Werte wurden mittels Fisher-Exact-Test als exakte Signifikanz (1-seitig) ermittelt.
Quelle: Eigene Darstellung
Referenz: (194)

4 Diskussion

4.1 Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration

Wie in den Kapiteln 1.3.4 und 1.4 beschrieben, sind die Tränenfilmosmolarität, die Protease MMP-9 und das Zytokin IL-17 an der Pathogenese des Trockenen Auges beteiligt. Eine erhöhte Konzentration von MMP-9, IL-17 und eine Tränenfilmhyperosmolarität lässt sich zudem bei Patienten mit einem Trockenen Auge nachweisen (58, 64, 67, 71-74). Eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit tritt dabei bereits am Anfang der Krankheitsentstehung auf (8).

In experimentellen Studien konnte eine durch Hyperosmolarität bedingte Steigerung der MMP-9-Produktion nachgewiesen werden (49-52). Daher wäre daher eine positive Abhängigkeit zwischen der MMP-9-Konzentration und der Tränenfilmosmolarität zu erwarten. Soweit bekannt liegen nur zwei Untersuchungen vor, die die Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der Konzentration an MMP-9 in der Tränenflüssigkeit von Probanden untersuchen. VanderMeid et al. konnten in einer Untersuchung an 30 Untersuchten eine positive Korrelation nachweisen (195). In einer Studie von Schargus et al. ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht reproduzieren (196). Mit insgesamt 33 Proben wurde in der hier vorliegenden Studie eine im Vergleich zu den beiden anderen Studien höhere Anzahl an Proben untersucht. Jedoch ließ sich in der hier vorgestellten Untersuchung keine Korrelation zwischen MMP-9 und der Tränenfilmosmolarität nachweisen (siehe Kapitel 3.1). Weitere Untersuchungen mit noch größeren Fallzahlen wären daher sinnvoll.

Wie bereits in diesem Kapitel beschrieben, ist die IL-17-Konzentration in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit einem Trockenen Auge erhöht. Studien belegen zudem, dass die IL-17-Konzentration in der Tränenflüssigkeit mit den Ergebnissen von klinischen Untersuchungsverfahren korreliert und die IL-17-Konzentration somit den Schweregrad eines Trockenen Auges widerspiegelt (73, 74). Soweit bekannt wurde bis jetzt noch nicht die Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der IL-17-Konzentration untersucht. Da jedoch beide Parameter mit dem Schweregrad des Trockenen Auges korrelieren, liegt die Vermutung nahe, dass auch beide Parameter miteinander korrelieren können (58, 59, 73, 74). Die durchgeführte Korrelationsanalyse zeigt mit einem Pearson-

Korrelationskoeffizient von r=0,179 (p=0,319) nur einen schwach positiven und nicht statistisch signifikanten Zusammenhang. Für eine nähere Beurteilung einer möglichen Korrelation wären daher auch hier Untersuchungen mit höheren Fallzahlen notwendig. Abschließend ist allerdings noch zu betonen, dass eine statistisch signifikante Korrelation allein noch keine eindeutigen Aussagen über eine mögliche Kausalität zulässt. Sinnvoll zur Abklärung einer Kausalität wären daher zusätzliche experimentelle Studien.

4.2 Vergleich der Mittelwerte der Tests in den Vergleichsgruppen

4.2.1 Symptomorientierte Fragebögen (OSDI, SPEED)

Bei den symptomorientierten Fragebögen OSDI und SPEED ergaben sich statistisch signifikant höhere Punktzahlen in der AI-Gruppe im Vergleich zur Studiengruppe (AI 27,81 ± 20,61; Healthy 10,59 ± 12,14; p=0,003) (siehe **Tabelle 6** und **Tabelle 7**). Bis dato existieren keine Studien, die das Auftreten von Trockenen Augen oder Symptomen eines Trockenen Auges bei AI-Erkrankten untersucht haben. Daher wurde im Rahmen dieser Studie das erste Mal nachgewiesen, dass Symptome eines Trockenen Auges bei AI-Patienten gehäuft auftreten. Die Symptome gelten als sehr wichtiges Kriterium in der Diagnostik eines Trockenen Auges (179, 192, 193). Das Auftreten von Symptomen ist daher als das erste Zeichen für ein mögliches Trockenes Auge zu werten.

Die Punktzahlen der symptomorientierten Fragebögen waren bei der PSO-Gruppe weniger stark erhöht als bei der AI-Gruppe (PSO 21,71 ± 21,68). Die Unterschiede zwischen der PSO-Gruppe und der Kontrollgruppe waren bei der in dieser Studie untersuchten Fallzahl daher nicht statistisch signifikant (PSO n=20, Healthy n=31) (p=0,306) (siehe **Tabelle 6** und **Tabelle 7**). Es existieren jedoch Studien, die bereits erhöhte Punktzahlen des OSDI bei PSO-Patienten nachweisen konnten (98, 99, 197). Bei Demirci et al. zeigte sich bei einer ebenfalls eher kleinen Studiengruppe (PSO n=30, Healthy n=30) ein größerer Unterschied in der OSDI-Punktzahl der PSO-Gruppe (38,9 ± 1,1) im Vergleich zur Kontrollgruppe (4,2 ± 0,3) (p<0,001) (98). Eine ähnlichere Relation zwischen der OSDI-Punktzahl bei PSO-Patienten und der Kontrollgruppe zeigte sich bei Aragona et al. und Omar and Helaly (99, 197). Deren Ergebnis zeigte eine statistische Signifikanz. Im Vergleich zu der hier beschriebenen Untersuchung

wurden die Studien von Aragona et al. und Omar and Helaly jedoch mit größeren Fallzahlen durchgeführt (Aragona: PSO n=66, Healthy n=28; Omar and Helaly PSO n=100, Healthy n=100). Der Grund für die fehlende statistische Signifikanz in den hier dargestellten Ergebnissen könnte daher in einer unzureichend hohen Fallzahl liegen.

4.2.2 MMP-9- und IL-17-Konzentration

MMPs sind proteolytische Enzyme. Sie bauen unter anderem Proteine der extrazellulären Matrix ab und sind somit am Gewebsumbau beteiligt (198). Zudem sind MMPs durch die Aktivierung von Zytokinen an der Regulierung von entzündlichen Prozessen involviert (199). MMPs sind an der Pathogenese vieler Erkrankungen, unter anderem auch Augenerkrankungen, beteiligt (200). Eine erhöhte Konzentration von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit wird dabei mit dem einer Störung der Hornhautbarriere bis hin zum Auftreten von Ulzerationen in Verbindung gebracht (62, 201, 202).

Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, kommt es bei Patienten mit einem Trockenen Auge zu einer erhöhten Produktion von MMP-9 (64, 65). Aufgrund dessen wird die MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit zur Diagnostik des Trockenen Auges angewendet (66, 67). Auch in der Pathogenese der AI und PSO ist MMP-9 relevant. So konnte eine erhöhte Produktion von MMP-9 in der Haut und im Serum von PSO-Patienten bereits nachgewiesen werden (203-206). Auch in der Haut von AI-Patienten ist eine erhöhte Produktion von MMP-9 bekannt (207).

Soweit bekannt existieren jedoch keine Studien, die die MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit von AI- und PSO-Patienten untersucht haben. Bei PSO-Patienten ist ein gehäuftes Auftreten eines Trockenen Auges bereits bekannt und, wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, gilt die erhöhte Punktzahl in den symptomorientierten Fragebögen der AI-Patienten als erstes Zeichen für ein Trockenes Auge. Aufgrund der erhöhten Konzentration von MMP-9 in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit einem Trockenen Auge und der hier beschriebenen Assoziation von MMP-9 mit den von uns untersuchten Hauterkrankungen, liegt die Vermutung nahe, dass die MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit unserer Studiengruppen auch erhöht sein kann. Die vorgenommenen Untersuchungen zeigen jedoch, dass in unseren

Studiengruppen die Konzentration von MMP-9 im Vergleich zu der Studiengruppe zwar erhöht ist, die Unterschiede dabei aber nicht statistisch signifikant sind. Das Hornhautstaining, als Marker für eine Schädigung der Hornhaut, und die erhöhte MMP-9-Konzentration gelten als erst spät auftretendes Zeichen des Trockenen Auges (196). Die fehlende statistisch signifikante Erhöhung der MMP-9-Konzentration legt also nahe, dass die untersuchten Studiengruppen nicht an einer schweren Form des Trockenen Auges mit Schädigung der Augenoberfläche leiden.

IL-17A ist das bekannteste Zytokin der IL-17-Familie und wird häufig als IL-17 abgekürzt. Es wird vorwiegend von TH-17-Zellen produziert (208, 209). Als proinflammatorisches Zytokin ist es an der Bekämpfung von pathogenen Erregern beteiligt. Über die Induktion von Signalwegen führt es dabei zur Produktion von weiteren Zytokinen, antimikrobiellen Peptiden und Chemokinen. Zudem führt IL-17A zur Bildung von MMPs, unter anderem auch das bereits oben behandelte MMP-9. Neben der physiologischen Funktion wird IL-17 jedoch auch mit Entzündungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht (210).

Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, lässt sich bei Patienten mit einem Trockenen Auge auch eine erhöhte Konzentration von IL-17 in der Tränenflüssigkeit nachweisen (71-74). Daher lässt sich die Bestimmung von IL-17 ebenfalls in der Diagnostik des Trockenen Auges einsetzen. Kapitel 1.5.1.2 und 1.5.2.2 zeigen zudem die Relevanz von IL-17 in der Pathogenese der AI und der PSO. So konnte im Serum und der Haut von PSO-Patienten eine erhöhte Expression von IL-17 nachgewiesen werden (211-215). Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit einer AI-Erkrankung reproduziert werden (115, 117, 118).

Auch die Konzentration von IL-17 wurde bis jetzt noch nicht in der Tränenflüssigkeit von AI- und PSO-Patienten untersucht. Die Untersuchungen zeigen für die AI-Gruppe keine statistisch signifikante Erhöhung der IL-17-Werte in der Tränenflüssigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,264$). Die IL-17-Werte in der PSO-Gruppe sind mit einer Konzentration von 8,23 ± 2,09 pg/ml jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,15 ± 2,47 pg/ml) statistisch signifikant erhöht ($p=0,018$). Da bei PSO-Patienten bereits ein vermehrtes Auftreten eines

Trockenen Auges bekannt ist, verdeutlicht dieses Ergebnis die Relevanz der IL-17-Tränenflüssigkeitskonzentration in der Diagnostik des Trockenen Auges. Da weitere klinische Testverfahren keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigen und IL-17, wie in Kapitel 1.3.4 und 1.4 beschrieben, als Teil des inflammatorischen Geschehens in der Pathogenese des Trockenen Auges bereits früh in Erscheinung tritt, lässt sich zudem vermuten, dass IL-17 als Parameter bereits frühe Formen des Trockenen Auges detektieren kann. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass IL-17 auch einen wesentlicher Bestandteil der Pathogenese der PSO darstellt (siehe Kapitel 1.5.1.2) und somit die nachgewiesene Konzentrationserhöhung auch hierdurch mitbeeinflusst gewesen sein kann.

Wie bereits von Schargus et al. beschrieben, können die IL-17-Werte in verschiedenen Untersuchungen stark voneinander abweichen (194). So konnten Lee et al. bei einem SSDE eine Konzentration von 13220 ± 12700 pg/ml, beim NSSDE eine Konzentration von 3990 ± 5180 pg/ml und bei der Kontrollgruppe eine Konzentration von 2780 ± 3510 pg/ml ermitteln. In anderen Studien fielen die Konzentrationen geringer aus (siehe **Tabelle 13**). Grund hierfür können die unterschiedlichen angewendeten Messverfahren sein.

IL-17-Konzentration der Tränenflüssigkeit (Mittelwert und Std.-Abw. in pg/ml)			
Referenz	**Kontrollgruppe**	**NSSDE**	**SSDE**
Lee et al.(72)	2780 ± 3510	3990 ± 5180	13220 ± 12700
Liu et al.(73)	454,67 ± 37,70	1545,26 ± 91,95	7539,50 ± 568,36
Kang et al.(71)	45,35 ± 57,46	422,98 ± 389.77	530,43 ± 446,32

Tabelle 13: IL-17-Konzentration in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit einem Trockenen Augen und der Normalbevölkerung

Std.-Abw. = Standard-Abweichung, pg/ml = Pikogramm / Milliliter, NSSDE = Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge, SSDE = Trockenes Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms. Quelle: Eigene Darstellung

4.2.3 Klinische invasive und nicht-invasive Testverfahren

Im Rahmen der Studie wurde eine Vielzahl an Testverfahren zur Detektion eines Trockenen Auges angewendet. Hierzu zählen die Lipidschichtdicke, die Meibographie, der Schirmer-I-Test, die Tränenmeniskushöhe, die NIBUT, das Fluoreszein-Staining und die Tränenfilmosmolarität. Bei der AI-Gruppe zeigten sich dabei, bis auf die Lipidschichtdicke, leichte Veränderungen hin zum Trockenen Auge (siehe Kapitel 3.2.3). Verglichen mit der in dieser Studie

untersuchten PSO-Gruppe waren die Maße der zentralen Tendenz bei der AI-Gruppe, bis auf die Lipidschichtdicke und die Schirmer-I-Testung, etwas weniger stark in Richtung eines Trockenen Auges ausgeprägt. Sowohl die Ergebnisse zwischen der PSO-Gruppe und der AI-Gruppe und zwischen der AI-Gruppe und der Kontrollgruppe waren jedoch nicht statistisch signifikant. Wie bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben, existieren bis dato jedoch keine Studien über das Auftreten eines Trockenen Auges oder Tränenfilmveränderungen bei Patienten mit einer AI-Erkrankung. Daher lassen sich die Ergebnisse der AI-Gruppe nicht mit vorbestehender Literatur vergleichen. Die leichten Veränderungen, wenn auch nicht statistisch signifikant, können in Kombination mit der in Kapitel 3.2.1 dargestellten vermehrt auftretenden Sicca-Symptomatik auf ein vermehrtes Auftreten eines Trockenen Auges hindeuten. Für eine genauere Beurteilung sind jedoch weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen notwendig.

Im Gegensatz dazu liegen zu Tränenfilmparametern bei PSO-Patienten einige Studien vor. Hierbei wurden verschiedenste Messverfahren zur Detektion eines Trockenen Auges angewandt. Besonders häufig konnte im Rahmen dieser Studien eine reduzierte Tränenfilmaufrisszeit im Vergleich zur Normalpopulation nachgewiesen werden (90, 97, 98, 197, 216-219). Ebenso häufig wurde die Tränensekretion mit Hilfe einer Schirmer-I-Testung in Studien bei PSO-Patienten untersucht. Die Ergebnisse bezüglich einer relevanten Reduktion der Tränensekretion waren hierbei jedoch uneinheitlich. Einige Studien konnten eine reduzierte Tränenflüssigkeits-Laufrate in der Testung nachweisen (90, 99, 197, 216, 218). Andere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren (93, 97, 98, 217, 219). Vereinzelt wurde in den Studien auch das Hornhaut-Staining untersucht. Hierbei zeigten sich in zwei Studien, die die Hornhaut mittels Fluoreszein untersuchten, statistisch signifikante Veränderungen an der Augenoberfläche (98, 197). Her et al. konnten in ihrer Studie jedoch keine statistisch signifikanten Auffälligkeiten finden (97). Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen MGD liegen nur wenige vor. Zudem sind auch hier die Ergebnisse bezüglich eines gehäuften Auftretens einer MGD uneinheitlich (97, 197, 219). Die Tränenfilmosmolarität von PSO-Patienten wurde bisher nur in einer Studie ermittelt. In dieser Studie konnte eine statistisch signifikant erhöhte Tränenfilmosmolarität im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (98). Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass die Studien ein gehäuftes

Auftreten eines Trockenen Auges bei PSO-Patienten aufzeigen, dabei jedoch nicht alle Tränenfilmparameter klassische Veränderungen zeigen müssen. Am häufigsten konnten die Studien eine reduzierte Tränenfilmaufrisszeit nachweisen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen bei der PSO-Gruppe ebenso wie bei der AI-Gruppe nur leichte, statistisch nicht signifikante, Veränderungen. Leichte Veränderungen hin zum Trockenen Auge zeigen sich bei der Meibographie, der Tränenmeniskushöhe, der NIBUT, dem Fluoreszeinstaining und der Tränenfilmosmolarität. Im Vergleich zu den bereits vorliegenden Studien fallen die Unterschiede dabei geringer aus. So konnten Demirci et al.(98) beispielsweise in ihrer Studie mit einer Tränenfilmosmolarität von 309,8 ± 9,4 mosmol/l bei der PSO-Gruppe und 292,7 ± 7,7 mosmol/l in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) im Vergleich zu den in dieser Studie dargestellten Ergebnissen (PSO: 302,50 ± 2,62 mosmol/l, Healthy: 297,31 osmol/l, $p=0,583$) größere Unterschiede feststellen. Auch bei der Tränenfilmaufrisszeit zeigten sich größere Unterschiede (PSO: 8,7 ± 3,6 sek., Healthy: 18,1 ± 2,8 sek. im Vergleich zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie (1. NIBUT, PSO: 7,02 ± 1,27 sek., Healthy: 10,00 ± 1,13 sek. (98). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass in dieser Studie mit der NIBUT ein anderes und moderneres Messverfahren zur Detektion der Tränenfilmaufrisszeit angewendet wurde als die häufig angewendete FBUT. Mit den in dieser Studie ermittelten Mittelwerten der Tränenfilmaufrisszeit vergleichbar sind die Ergebnisse von Her et al. (PSO: 7,4 ± 3,1, Healthy: 10,2 ± 4,0, $p < 0,001$) (97). Da bei Her et al. bei einer etwas höheren Fallzahl ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, lässt sich annehmen, dass bei einer höheren Fallzahl auch in dieser Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis möglich gewesen wäre. In der vorbestehenden Literatur über das Trockene Auge bei PSO-Patienten wurde bis dato die Meibographie nach Arita nicht angewendet. Daher lassen sich die Ergebnisse aus dieser Studie nicht direkt mit vorbestehender Literatur vergleichen. Wie bereits oben beschrieben, sind die Ergebnisse bezüglich einer Meibomdrüsendysfunktion uneinheitlich. Der fehlende Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds in der Meibographie dieser Studie lässt sich somit mit der vorbestehenden Literatur in Einklang bringen. Die Tränenmeniskushöhe gilt als Maß, um das Tränenflüssigkeitsvolumen abzuschätzen und dient somit vor allem zur Detektion

eines ADDE, eines Trockenen Auges durch Tränenflüssigkeitsmangel (179, 220). Aufgrund fehlender vorbestehender Literatur lässt sich die nur geringfügige und statistisch nicht signifikante Veränderung, die in dieser Studie nachgewiesen wurde, nicht mit anderen Studienergebnissen direkt vergleichen. Auch die Lipidschichtdicke wurde in dieser Studie zum ersten Mal bei PSO-Patienten untersucht. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Lipidschichtdicke bei PSO-Patienten nicht verändert ist. Die Ergebnisse des Schirmer-I-Testes zeigen bei der hier untersuchten PSO-Gruppe keine Verringerung der Tränenlaufrate im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da in der Mehrheit der Studien bei PSO-Patienten ebenfalls keine statistisch signifikante Verringerung der Millimeteranzahl im Schirmer-I-Test nachgewiesen werden konnte, ist dieses Ergebnis ebenfalls mit vorbestehender Literatur zu vereinbaren. Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass die Untersuchungsergebnisse zwar keine statistisch signifikanten Veränderungen aufzeigen, sich allerdings in den Maßen der zentralen Tendenz Unterschiede zeigen, die mit den Ergebnissen aus der vorbestehenden Literatur zu vereinbaren sind. Größtenteils fielen die Unterschiede in den Maßen der zentralen Tendenz jedoch kleiner aus, als die Ergebnisse aus der Literatur zu erwarten ließen. Ein möglicher Grund kann hierbei sein, dass im Rahmen dieser Studie Patienten untersucht wurden, die in der Universitätsklinik für Dermatologie und nicht in der Universitätsaugenklinik in Behandlung waren. Augenprobleme könnten daher in dieser Population unterrepräsentiert gewesen sein.

4.3 Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den Testergebnissen

4.3.1 Korrelation zwischen dem PASI und den Testergebnissen

Da sich bei den symptomorientierten Fragebögen (OSDI, SPEED) und den Zytokinauswertungen die größten Unterschiede zwischen den Studiengruppen und der Kontrollgruppe zeigten (die Ergebnisse des OSDIs und SPEEDs waren bei der AI-Gruppe und die Ergebnisse der IL-17 bei der PSO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant) wurden im nächsten Schritt diese Testergebnisse hinsichtlich einer Beeinflussung durch die Krankheitsaktivität untersucht. Bei der PSO-Gruppe wurde zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PASI angewendet. Wie in Kapitel 3.3.1 dargestellt ist, ließ

sich keine Korrelation zwischen dem PASI und den Testergebnissen nachweisen.

In den vorbestehenden Studien über das Auftreten eines Trockenen Auges bei PSO-Patienten wurden teilweise ebenfalls okulären Befunde in Abhängigkeit von dem PASI untersucht. Allerdings wurden andere okuläre Befunde und diagnostische Testverfahren bezüglich einer Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere untersucht als in dieser Studie. So wurde unter anderem der Zusammenhang zwischen PASI und dem Auftreten von okulären Pathologien wie einer Blepharokonjunktivitis oder einer Keratitis untersucht (93, 217). Allerdings wurde hier kein Spearman-Rangkorrelationskoeffizient oder Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet, sondern nur zwischen dem Auftreten von Befunden bei PSO-Patienten mit einem PASI < 10 oder ≥ 10 unterschieden. Während sich bei Erbagci et al. kein Zusammenhang nachweisen ließ, ergaben die Untersuchungen von Cruz et al. unter anderem ein gehäuftes Auftreten einer Keratitis bei einem PASI ≥ 10 (93, 217). Andere Studien untersuchten zudem einzelne Testverfahren des Trockenen Auges wie z.B. Symptomfragebögen, die Tränenfilmaufrisszeit, die Schirmer-I-Testung oder das Fluoreszein-Staining bezüglich einer Korrelation mit dem PASI (90, 97, 99, 216). Jedoch konnte, bis auf die Studie von Omar et al. (99), keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem PASI und den Testverfahren bei PSO-Patienten nachgewiesen werden. In der von Omar et al. 2018 publizierten Studie konnte eine positive Korrelation zwischen PASI und der TBUT (p=0,007), dem Schirmer-I-Test (p=0,002), dem *Rose Bengal Staining* (p=0,003) und auch von dem OSDI (p=0,018) nachgewiesen werden (99). Auffallend in dieser Studie ist dabei die besonders hohe Fallzahl mit n=100 PSO-Patienten, was begründen könnte, warum gerade in dieser Studie statistisch signifikante Korrelationen nachgewiesen werden konnten.

Da in den übrigen Studien andere Testverfahren bezüglich einer Korrelation mit dem PASI untersucht wurden als in dieser Studie, lassen sich nur die Ergebnisse der Studie von Omar et al. mit dem in dieser Studie ermittelten Ergebnis zu der Korrelation zwischen PASI und OSDI vergleichen. Wie bereits oben beschrieben, ließen sich in dieser Studie keine statistisch signifikanten Korrelationen mit dem PASI nachweisen. Ein möglicher Grund für die Divergenz in den Ergebnissen

zwischen Omar et al und dieser Studie bezüglich der Korrelation zwischen OSDI und PASI kann in der geringeren Fallzahl dieser Studie liegen. Bezüglich einer Korrelation zwischen PASI und SPEED; IL-17- und MMP-9-Konzentration in der Tränenflüssigkeit liegen bei PSO-Patienten keine Vergleichsstudien vor. Aufgrund der niedrigen Fallzahl bei der Korrelationsanalyse ist daher eine abschließende Beurteilung bezüglich einer Korrelation dieser Tränenfilmparameter von der Erkrankungsschwere nicht möglich.

4.3.2 Korrelation zwischen dem HSSI und den Testergebnissen

Bei der AI-Gruppe wurde zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der HSSI angewendet. Wie in Kapitel 3.3.2 dargestellt, ließ sich jedoch auch bei der AI-Gruppe keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsaktivität, ermittelt nach dem HSSI, und den Testergebnissen (OSDI, SPEED, MMP-9 und IL-17 in der Tränenflüssigkeit) nachweisen. Bezüglich einer Korrelation zwischen Tränenfilmparametern und der Erkrankungsaktivität liegen keine Voruntersuchungen vor, weshalb ein Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist. Weitere Studien mit größerer Fallzahl wären daher zur genaueren Beurteilung bezüglich einer möglichen Korrelation sinnvoll.

4.4 Diagnose des „Trockenen Auges“ oder „Grenzwertig Trockenen Auges“ in den Studiengruppen

Auf Basis der in dieser Studie vorgenommenen Untersuchungen stellt sich zuletzt die Frage, ob sich in der AI-Gruppe ein vermehrtes Auftreten eines Trockenen Auges nachweisen lässt. Die einzelnen Untersuchungen dieser Studie lieferten bisher uneinheitliche Ergebnisse. Während das Auftreten von charakteristischen Symptomen eines Trockenen Auges nachgewiesen werden konnte (siehe Kapitel 3.2.1), ließen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den Tränenfilmparametern, die auf ein Trockenes Auge hinweisen, nachweisen (siehe Kapitel 3.2.2 und 3.2.3). Da das Auftreten von Symptomen als sehr wichtiges Kriterium in der Diagnostik eines Trockenen Auges angesehen wird, stellt sich nun die Frage, ob sich auf Basis der Ergebnisse die Kriterien eines Trockenen Auges bei den AI-Patienten erfüllen lassen (179, 192, 193). Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, wurde die Diagnosestellung eines Trockenen Auges anhand der japanischen Kriterien von 2006 in modifizierter Weise angewendet. Hierbei wird zwischen einem „Grenzwertig Trockenen Auge“ und einem

eindeutigen „Trockenen Auge“ unterschieden. Der Augenbefund wird dabei als „Grenzwertig Trockenes Auge“ bezeichnet, wenn nur zwei der drei Kriterien erfüllt sind. In diesem Fall kann ebenfalls bereits ein Trockenes Auge vorliegen. Dies wird damit begründet, dass die diagnostischen Tests zum Teil nicht ausreichend genau sind (221). Wie in Kapitel 3.4 dargestellt, ließ sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten der Unterkategorie „Grenzwertig Trockenes Auge“ bei der AI-Gruppe (50 % der Probanden) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (22,6 % der Probanden) nachweisen (p=0,043). Bei der PSO-Gruppe war der Anteil an dem Auftreten eines „Grenzwertig Trockenen Auges“ zwar auch im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant (45 % der PSO-Probanden, p=0,085). Statistisch signifikante Unterschiede in der Unterkategorie „Trockenes Auge“ zeigte sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie lassen sich mit der Studie von Cruz et al. vergleichen (93). In dieser Studie wurden die Japanischen Kriterien von 2006 angewendet, um das Auftreten eines Trockenen Auges bei PSO-Patienten zu untersuchen. In dieser Studie war das „Grenzwertig Trockene Auge“ mit 32,56 % im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Anteil von 13,95 % statistisch signifikant (p=0,0085) erhöht. Auch die Diagnose eines „Trockenen Auges“ konnte bei PSOs-Patienten häufiger nachgewiesen werden (PSO 16,28 % vs. Kontrollgruppe 3,49 %, p=0,0302).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von Cruz et al. zeigten sich in der hier vorgestellten Studie in allen drei Vergleichsgruppen ein höherer Prozentsatz an einem „Grenzwertig Trockenen Auge“. Die Diagnose eines „Trockenen Auges“ wurde hingegen deutlich weniger gestellt. Wie Kapitel 2.7 zu entnehmen ist, basiert die Diagnosestellung eines „Trockenen Auges“ nach den Japanischen Kriterien auf dem Vorliegen von drei Kriterien: einem erhöhten OSDI, einer erniedrigten NIBUT oder einer verringerten Schirmer-Test-Laufrate und einer nachgewiesenen Hornhautschädigung im Fluoreszeinstaining. Wie die bereits zuvor beschriebenen Ergebnisse (siehe Kapitel 3.2.3) zeigen, konnten bei den klassischen Testverfahren (Fluoreszeinstaining, TBUT, Schirmer-I-Testung) nur sehr geringfügige, statistisch nicht signifikante, Veränderungen aufgezeigt werden. Größere Veränderungen zeigten sich vor allem bei der IL-17-Messung

und den Punktzahlen der symptomorientierten Fragebögen. Da jedoch für die Diagnose eines „Trockenen Auges“ nach den Japanischen Kriterien ebenfalls mindestens zwei auffällige Testergebnisse in den klassischen Testverfahren notwendig sind, ist es nicht verwunderlich, dass sich in der hier vorgestellten Studie keine gehäuftes Auftreten eines „Trockenen Auges“ nachweisen ließ. Das statistisch signifikant häufigere Auftreten der Unterkategorie „Grenzwertig Trockenes Auges“ bei der AI-Gruppe lässt sich jedoch als erster Hinweis werten, dass die AI mit Tränenfilmveränderungen und Symptomen im Sinne eines Trockenen Auges einhergehen kann.

Klinisch relevant könnte dies zum Beispiel bei ophthalmologischen Operationen und deren Outcome werden. So empfehlen Rosen et al. vor Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)-Operationen bei AI-Patienten eine Untersuchung auf ein Trockenes Auge (222).

4.5 Limitationen

Die vorgenommene Studie hat Limitationen, die im Folgenden thematisiert werden und bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden sollten.

Im Rahmen der Studie wurden Ausschlusskriterien angewendet, um eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch Risikofaktoren für ein Trockenes Auge möglichst gering zu halten. Probanden mit Systemtherapien und therapierten Systemerkrankungen wurden dabei nicht ausgeschlossen. Studien konnten bereits nachweisen, dass verschiedene Medikamente ein Trockenes Auge begünstigen können (39, 40). Auch gelten verschiedene Erkrankungen (z.B. Diabetes, Rosacea, Schilddrüsenerkrankungen etc.) als mögliche Risikofaktoren für ein Trockenes Auge (223). Beeinflussungen durch etwaige Systemtherapien oder Systemerkrankungen lassen sich daher nicht sicher ausschließen. Auch die Anwendung von Kontaktlinsen kann mit einem Trockenen Auge, insbesondere mit deren Symptomen, einhergehen (223-226). Durch den Ausschluss von Probanden, die in den letzten acht Stunden Kontaktlinsen getragen haben, konnten kurzfristige, reversible Einflüsse der Kontaktlinsen auf den Tränenfilm verhindert werden. Eine Beeinflussung des Tränenfilms bei regelmäßigem Tragen von Kontaktlinsen ist allerdings nicht ausgeschlossen.

Wie in **Tabelle 3** dargestellt, gibt es leichte Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung der Vergleichsgruppen. Dies ist mitunter auf die erkrankungsspezifisch unterschiedliche Geschlechterverteilung und das für die PSO und AI unterschiedlich hohe Erkrankungsalter zurückzuführen. So liegt das mittlere Alter von an AI erkrankten Personen laut der Studie von Revuz et al. bei 39 Jahren (100). Währenddessen betrifft die PSO häufig Personen eines höheren Lebensalters (79). Da die Prävalenz eines Trockenen Auges auch alters- und geschlechtsabhängig ist, lässt sich auch hier eine Beeinflussung nicht ausschließen (siehe Kapitel 1.3.2) (15, 223).

Wie in **Tabelle 4** beschrieben, wurden die AI- und PSO-Patienten aus der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert. In einem Krankenhaus, insbesondere in einer Universitätsklinik mit seiner Vielzahl an Spezialsprechstunden, werden üblicherweise häufiger schwer erkrankte Patienten behandelt als in Praxen. Daher ist es möglich, dass in dieser Studie die Erkrankungsschwere der Probanden überdurchschnittlich hoch ist und somit ein *Selection-Bias* vorliegt. Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, zeigte sich in dieser Studie jedoch keine nachgewiesene Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den dort untersuchten Tränenfilmparametern. Daher sind die Auswirkungen einer gegebenenfalls etwas überdurchschnittlichen Krankheitsaktivität eher als gering einzuschätzen.

Die Fallzahl in den Vergleichsgruppen war mangels ausreichender Verfügbarkeit an Studiengruppenteilnehmern mit 20 Studienteilnehmern in den Studiengruppen und 31 Studienteilnehmern in der Kontrollgruppe vergleichsweise gering. Dies führt dazu, dass für statistisch signifikante Ergebnisse große Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen notwendig sind. Bei einigen Untersuchungsergebnissen dieser Studie (z.B. die MMP-9-Konzentration) zeigten sich zwar Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Der p-Wert lag dabei jedoch > 0,05. Um eine mögliche Veränderung dieser Untersuchungsergebnisse hin zu einem Trockenen Auge näher zu beurteilen, wären daher weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen interessant.

4.6 Schlussfolgerungen

Zum Abschluss der Diskussion gilt es nun die in Kapitel 1.6 formulierten Fragestellungen nochmals aufzugreifen und zu beantworten.

1. Korreliert die Tränenfilmosmolarität mit der MMP-9- und IL-17-Konzentration?

Nein. Im Rahmen dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen der Tränenfilmosmolarität und der MMP-9- und IL-17-Konzentration nachgewiesen werden. MMP-9 und IL-17 als moderne Marker für das Trockene Auge lassen sich demnach nicht 1:1 mit dem etablierten Marker Tränenfilmosmolarität vergleichen.

2. Unterscheiden sich die Ergebnisse der unterschiedlichen Messverfahren zur Detektion eines Trockenen Auges zwischen dem Kollektiv an AI-Patienten, PSO-Patienten und der Kontrollgruppe?

Zum Teil. Es konnten bei der AI-Gruppe statistisch signifikant erhöhte Punktzahlen in den symptomorientierten Fragebögen SPEED und OSDI nachgewiesen werden. Dies spricht für ein vermehrtes Auftreten von Symptomen eines Trockenen Auges bei AI-Patienten und gilt als Hinweis für ein vermehrtes Auftreten eines Trockenen Auges bei Patienten mit einer AI-Erkrankung. Diese Ergebnisse ließen sich jedoch bei den klinischen und laborchemischen Untersuchungen bei der AI-Gruppe nicht reproduzieren. Bei der PSO-Gruppe konnte eine erhöhte IL-17A-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dies verdeutlicht die Relevanz von IL-17A in der Diagnostik des Trockenen Auges.

3. Korreliert die Krankheitsaktivität der beiden Hauterkrankungen mit den Veränderungen der Tränenfilmparameter?

Nein. Bei den von uns untersuchten Tränenfilmparametern (MMP-9 und IL-17) und den symptomorientierten Fragebögen (OSDI und SPEED) ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation nachweisen. Aufgrund vorbeschriebener Literatur bei den PSO-Patienten wäre jedoch eine Korrelation denkbar (siehe Kapitel 4.3.1). Weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen wären daher interessant.

4. Gibt es Unterschiede in der Prävalenz des Trockenen Auges zwischen dem Kollektiv an AI-Patienten, PSO-Patienten und der Kontrollgruppe?

Nicht ganz. Die Untersuchung anhand der Japanischen Kriterien konnte ein statistisch signifikant erhöhte Prävalenz der Kategorie „Grenzwertig Trockenes Auge“ in der AI-Gruppe nachweisen. Diese Kategorie bedeutet, dass zwar noch keine sichere Diagnose eines Trockenen Auges möglich ist, aber trotzdem bereits ein Trockenes Auge vorliegen kann. Dieses Ergebnis ist demnach als weiterer Hinweis für ein gehäuftes Auftreten eines Trockenen Auges bei AI-Patienten. anzusehen. Im klinischen Alltag ist es daher ratsam neben der Behandlung der typischen Hauteffloreszenzen ebenfalls auf mögliche okuläre Beschwerden zu achten.

5 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde. 31. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 5-8.
2. Lang GK. Augenheilkunde. Stuttgart: Gerog Thieme Verlag; 2019. 50-1 p.
3. Sachsenweger M. Duale Reihe - Augenheilkunde. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
4. Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen. Der Ophthalmologe. 2009;106(10):872-83.
5. Hirata H, Meng ID. Cold-sensitive corneal afferents respond to a variety of ocular stimuli central to tear production: implications for dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(8):3969-76.
6. Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(6):3888-92.
7. Aumüller G, Engele J, Kirsch J, Mense S. Duale Reihe - Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
8. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. The ocular surface. 2017;15(3):438-510.
9. The Definition and classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The ocular surface. 2007;5(2):75-92.
10. Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS) (German Translation) 2007 [cited 2019 21.07.]. Available from: http://www.tearfilm.org/dewsreport_German/index.html.
11. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. The ocular surface. 2017;15(3):276-83.
12. Craig JPNJDA, D.T. DEWS II-Bericht Kurzfassung - Übersetzung in DEUTSCH unterstützt von Allergan http://www.tfosdewsreport.org/public/images/DEWSII_korrigiert_Pult_Horwath Wi.pdf: The Ocular Surface; 2017 [cited 2019 21.07.].
13. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II - Definition- und Klassifikation - German translation sponsored by Allergan 2017 [cited 2019 21.07.]. Available from: http://www.tfosdewsreport.org/report-defintions_und_klassifikationsbericht/48_36/de/.
14. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J. 1995;21(4):221-32.
15. Reitmeir P, Linkohr B, Heier M, Molnos S, Strobl R, Schulz H, et al. Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. Age Ageing. 2017;46(3):481-6.
16. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjogren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16047.
17. Ernst D, Witte T. [Sjogren's syndrome]. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(8):544-50.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45.

19. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiodt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjogren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum. 2011;63(7):2021-30.
20. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol. 2010;149(3):405-15.
21. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. Arch Ophthalmol. 1969;82(1):10-4.
22. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1103-9.
23. Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, et al. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. Hum Mol Genet. 1996;5(12):2061-6.
24. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. Lancet. 1978;1(8077):1284-6.
25. Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The "4A" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. Eur J Pediatr. 1995;154(1):18-23.
26. Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Puzzolo D, Micali A, Pisani A, et al. 4A syndrome: ocular surface investigation in an Italian young patient. BMC Ophthalmol. 2014;14:155.
27. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. Br J Ophthalmol. 1984;68(9):674-80.
28. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. Ophthalmology. 1995;102(4):678-86.
29. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? Ophthalmology. 1980;87(9):920-30.
30. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. Cornea. 2001;20(1):30-2.
31. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. Ophthalmology. 2000;107(12):2131-5.
32. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. American journal of ophthalmology. 2001;132(1):1-7.
33. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2000;26(9):1326-31.
34. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. The ocular surface. 2014;12(1):32-45.
35. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. Cornea. 1996;15(2):135-8.
36. Cousen P, Cackett P, Bennett H, Swa K, Dhillon B. Tear production and corneal sensitivity in diabetes. J Diabetes Complications. 2007;21(6):371-3.

37. Murphy PJ, Patel S, Kong N, Ryder REJ, Marshall J. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(6):1737-42.
38. Tamura M, Murata N, Hayashi M, Régis J. Injury of the lacrimal component of the nervus intermedius function after radiosurgery versus microsurgery. Neurochirurgie. 2004;50(2-3 Pt 2):338-44.
39. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. The ocular surface. 2011;9(4):212-26.
40. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. J Ophthalmol. 2012;2012:285851.
41. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(4):1930-7.
42. Finis D, Schrader S, Geerling G. Meibomian gland dysfunction. Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde. 2012;229(5):506-13.
43. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4):1994-2005.
44. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. The ocular surface. 2004;2(2):149-65.
45. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4874-82.
46. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. Cornea. 2006;25(6):651-5.
47. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2006;124(9):1286-92.
48. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. Ophthalmology. 1982;89(10):1173-80.
49. Li D-Q, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(12):4302-11.
50. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res. 2006;83(3):526-35.
51. Luo L, Li D-Q, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(12):4293-301.
52. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. Eye Contact Lens. 2005;31(5):186-93.
53. Li D-Q, Luo L, Chen Z, Kim H-S, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following

hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. Experimental eye research. 2006;82(4):588-96.
54. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li D-Q, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. Investigative ophthalmology & visual science. 2003;44(1):124-9.
55. Kang YS, Lee HS, Li Y, Choi W, Yoon KC. Manifestation of meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome, non-Sjögren's dry eye, and non-dry eye controls. International ophthalmology. 2018;38(3):1161-7.
56. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthalmology. 1998;105(8):1485-8.
57. Wang Y, Qin Q, Liu B, Fu Y, Lin L, Huang X, et al. Clinical Analysis: Aqueous-Deficient and Meibomian Gland Dysfunction in Patients With Primary Sjogren's Syndrome. Frontiers in Medicine. 2019;6(291).
58. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol. 2011;151(5):792-8.e1.
59. Suzuki M, Massingale ML, Ye F, Godbold J, Elfassy T, Vallabhajosyula M, et al. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(9):4557-61.
60. Ochieng J, Fridman R, Nangia-Makker P, Kleiner DE, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG, et al. Galectin-3 is a novel substrate for human matrix metalloproteinases-2 and -9. Biochemistry. 1994;33(47):14109-14.
61. Behzadian MA, Wang XL, Windsor LJ, Ghaly N, Caldwell RB. TGF-beta increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9: possible role of glial cells in endothelial barrier function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(3):853-9.
62. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. Am J Pathol. 2005;166(1):61-71.
63. Pflugfelder S, Fang B, De Paiva C. Matrix metalloproteinase-9 in the pathophysiology and diagnosis of dry eye syndrome. Metalloproteinases In Medicine. 2017;Volume 4:37-46.
64. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(7):3203-9.
65. Aragona P, Aguennouz M, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. Ophthalmology. 2015;122(1):62-71.
66. Sambursky R, Davitt WF, 3rd, Friedberg M, Tauber S. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. Cornea. 2014;33(8):812-8.
67. Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. Ophthalmology. 2016;123(11):2300-8.
68. Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, Goyal S, Zhang Q, Saban DR, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2009;182(3):1247-52.

69. Chauhan SK, Dana R. Role of Th17 cells in the immunopathogenesis of dry eye disease. Mucosal immunology. 2009;2(4):375-6.
70. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher JD, 3rd, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. Mucosal Immunol. 2009;2(3):243-53.
71. Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. Journal of Korean medical science. 2011;26(7):938-44.
72. Lee SY, Han SJ, Nam SM, Yoon SC, Ahn JM, Kim TI, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren syndrome dry eye patients and non-Sjögren syndrome dry eye patients. Am J Ophthalmol. 2013;156(2):247-53.e1.
73. Liu R, Gao C, Chen H, Li Y, Jin Y, Qi H. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. PLoS One. 2017;12(4):e0173301.
74. Tan X, Sun S, Liu Y, Zhu T, Wang K, Ren T, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. Eye (London, England). 2014;28(5):608-13.
75. Mrowietz U, Prinz JC. Psoriasis. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 1-26.
76. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(2):205-12.
77. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. International journal of dermatology. 1996;35(9):633-9.
78. Lima XT, Minnillo R, Spencer JM, Kimball AB. Psoriasis prevalence among the 2009 AAD National Melanoma/Skin Cancer Screening Program participants. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2013;27(6):680-5.
79. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of psoriasis in Germany - Analysis of secondary health insurance data. Gesundheitswesen. 2011;73(5):308-13.
80. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. Lancet (London, England). 2015;386(9997):983-94.
81. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10.
82. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. Pathogenesis of psoriasis. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2016;67(6):422-31.
83. Gerdes S, Mrowietz U, Boehncke WH. Komorbidität bei Psoriasis vulgaris. Der Hautarzt. 2016;67(6):438-44.
84. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013;68(4):654-62.
85. Lai YC, Yew YW. Psoriasis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Analysis Using a National Database. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2016;20(4):327-33.
86. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a

systematic review and meta-analysis. The Journal of investigative dermatology. 2014;134(6):1542-51.
87. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Archives of dermatology. 2010;146(8):891-5.
88. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA dermatology. 2018;154(12):1417-23.
89. Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BC. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. The Journal of dermatology. 2007;34(12):805-10.
90. Kilic B, Dogan U, Parlak AH, Goksugur N, Polat M, Serin D, et al. Ocular findings in patients with psoriasis. Int J Dermatol. 2013;52(5):554-9.
91. Abbagani S, Kamath YS, Nayak S. A Study on Ocular Morbidity among Patients with Psoriasis Visiting a Tertiary Care Hospital in Karnataka, Southern India. Ocular immunology and inflammation. 2017:1-4.
92. Chowdhury B, Pavaiya A, Khurana VK. Ocular Findings in Psoriasis Patients. International Journal of Contemporary Medical Research. 2017;4(10).
93. Cruz N, Brandao LS, Cruz S, Cruz S, Pires CAA, Carneiro FRO. Ocular manifestations of psoriasis. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2018;81(3):219-25.
94. Cram DL. Corneal melting in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1981;5(5):617.
95. Demerdjieva Z, Mazhdrakova I, Tsankov N. Ocular changes in patients with psoriasis. Clinics in dermatology. 2019;37(6):663-7.
96. Boss JM, Peachey RD, Easty DL, Thomsitt J. Peripheral corneal melting syndrome in association with psoriasis: a report of two cases. British medical journal (Clinical research ed). 1981;282(6264):609-10.
97. Her Y, Lim JW, Han SH. Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis. Jpn J Ophthalmol. 2013;57(4):341-6.
98. Demirci G, Erdur SK, Aydin R, Balevi A, Eliacik M, Ozsutcu M, et al. Tear osmolarity and ocular surface parameters in patients with psoriasis. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2017;80(1):1-3.
99. Omar SS, Helaly HA. Prevalence of ocular findings in a sample of Egyptian patients with psoriasis. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2018;84(1):34-8.
100. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;59(4):596-601.
101. Melnik B, Chen W. Akne und Rosazea. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 1-32.
102. Sabat R, Tsaousi A, Rossbacher J, Kurzen H, Fadai T, Schwichtenberg U, et al. [Acne inversa/hidradenitis suppurativa: An update]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2017;68(12):999-1006.
103. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. Br J Dermatol. 2011;164(2):367-71.

104. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. Exp Dermatol. 2010;19(6):533-7.
105. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. Exp Dermatol. 2012;21(10):735-9.
106. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. Br J Dermatol. 2000;142(5):947-53.
107. Zhang C, Wang L, Chen L, Ren W, Mei A, Chen X, et al. Two novel mutations of the NCSTN gene in Chinese familial acne inverse. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(12):1571-4.
108. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science. 2010;330(6007):1065.
109. Pan Y, Lin MH, Tian X, Cheng HT, Gridley T, Shen J, et al. gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. Dev Cell. 2004;7(5):731-43.
110. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. Exp Dermatol. 2013;22(3):172-7.
111. Okuyama R, Tagami H, Aiba S. Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. J Dermatol Sci. 2008;49(3):187-94.
112. Yuan JS, Kousis PC, Suliman S, Visan I, Guidos CJ. Functions of notch signaling in the immune system: consensus and controversies. Annual review of immunology. 2010;28:343-65.
113. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP, Quesne G, Frapy E, Poirée S, et al. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. Emerg Infect Dis. 2014;20(12):1990-8.
114. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. Dermatology (Basel, Switzerland). 2009;219(2):148-54.
115. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2015;173(6):1431-9.
116. Kanni T, Tzanetakou V, Savva A, Kersten B, Pistiki A, van de Veerdonk FL, et al. Compartmentalized Cytokine Responses in Hidradenitis Suppurativa. PLoS One. 2015;10(6):e0130522.
117. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):790-8.
118. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):670-5.
119. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? Acta dermato-venereologica. 2009;89(6):601-3.

120. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF-α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. Ther Adv Chronic Dis. 2019;10:2040622319851640.
121. Fotiadou C, Vakirlis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:367-72.
122. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2011;165(2):391-8.
123. Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. Br J Dermatol. 2018;179(1):182-5.
124. Giuseppe P, Nicola P, Valentina C, Elena C, Salvatrice C, Rosario G, et al. A Case of Moderate Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis Treated with Secukinumab. Ann Dermatol. 2018;30(4):462-4.
125. Jørgensen AR, Yao Y, Thomsen SF. Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. Case Rep Dermatol Med. 2018;2018:8685136.
126. Marasca C, Megna M, Balato A, Balato N, Napolitano M, Fabbrocini G. Secukinumab and hidradenitis suppurativa: Friends or foes? JAAD Case Rep. 2019;5(2):184-7.
127. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Abdat R, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2019;181(3):609-11.
128. Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) [Internet]. Novartis Pharmaceuticals. 2018 [cited 21.03.2020].
129. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. Dermatology (Basel, Switzerland). 1999;198(3):261-4.
130. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Acne Inversa. PloS one. 2012;7:e31810.
131. Vossen A, van der Zee HH, Onderdijk AJ, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa is not associated with the metabolic syndrome based on body type: A cross-sectional study. The Journal of dermatology. 2017;44(2):154-9.
132. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. PLoS One. 2012;7(2):e31810.
133. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. J Am Acad Dermatol. 2014;71(6):1144-50.
134. Schneider-Burrus S, Witte-Haendel E, Christou D, Rigoni B, Sabat R, Diederichs G. High Prevalence of Back Pain and Axial Spondyloarthropathy in Patients with Hidradenitis Suppurativa. Dermatology (Basel, Switzerland). 2016;232(5):606-12.
135. Kurek A, Johanne Peters EM, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(8):743-9, -50.

136. Shavit E, Dreiher J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(2):371-6.
137. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, Del Marmol V, Horváth B, Boer J, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):49-53.
138. Chen W-T, Chi C-C. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatology. 2019;155(9):1022-7.
139. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. Arch Dermatol. 2010;146(11):1265-70.
140. Ah-Weng A, Langtry JA, Velangi S, Evans CD, Douglas WS. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. Clinical and experimental dermatology. 2005;30(6):669-71.
141. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):491-3.
142. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. Int Wound J. 2017;14(2):435-8.
143. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. Dermatology (Basel, Switzerland). 2010;220(2):147-53.
144. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol. 2001;137(6):730-4.
145. Meskin SW, Carlson EM. Mooren's-type ulceration associated with severe hidradenitis suppurativa: a case report and literature review. Ocular immunology and inflammation. 2011;19(5):340-2.
146. Wilson SE, Lee WM, Murakami C, Weng J, Moninger GA. Mooren-type hepatitis C virus-associated corneal ulceration. Ophthalmology. 1994;101(4):736-45.
147. Alzaga Fernandez AG, Demirci H, Darnley-Fisch DA, Steen DW. Interstitial keratitis secondary to severe hidradenitis suppurativa: a case report and literature review. Cornea. 2010;29(10):1189-91.
148. Sachs DD, Gordon AT. Hidradenitis suppurativa of glands of Moll. Arch Ophthalmol. 1967;77(5):635-6.
149. Mastrota KM. Hidradenitis suppurativa masquerades as blepharitis Optometry Times: MJH Life Sciences; 2018 [cited 2020 05.04.2020]. Available from: https://www.optometrytimes.com/blepharitis/hidradenitis-suppurativa-masquerades-blepharitis.
150. Hassan AS, Saldana M, Wearne M. Hidradenitis suppurativa of the periorbital skin with lacrimal sac and ethmoidal involvement. Orbit. 2014;33(5):382-4.
151. Saygın D, Syed AU, Lowder CY, Srivastava S, Maya JJ, Hajj-Ali RA. Characteristics of inflammatory eye disease associated with hidradenitis suppurativa. Eur J Rheumatol. 2018;5(3):165-8.

152. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2018;201(6):1605-13.
153. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol. 1994;96(1):146-51.
154. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. Br J Dermatol. 2011;164(6):1292-8.
155. Campa M, Ryan C, Menter A. An overview of developing TNF-α targeted therapy for the treatment of psoriasis. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(10):1343-54.
156. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005;366(9494):1367-74.
157. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):106-15.
158. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-17.
159. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008;371(9625):1665-74.
160. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1190-9.
161. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.
162. Takeda K, Kikuchi K, Kanazawa Y, Yamasaki K, Aiba S. Ustekinumab treatment for hidradenitis suppurativa. The Journal of dermatology. 2019;46(12):1215-8.
163. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(7):720-2.
164. Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(7):911-4.
165. Frew JW. We need to talk about Notch: Notch dysregulation as an epiphenomenon in inflammatory skin disease. Br J Dermatol. 2019;180(2):431-2.
166. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. J Am Acad Dermatol. 2010;62(2):205-17.

167. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. Int J Dermatol. 2010;49(8):950-5.
168. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. Br J Dermatol. 2014;171(1):170-4.
169. Yildiz H, Senol L, Ercan E, Bilgili ME, Karabudak Abuaf O. A prospective randomized controlled trial assessing the efficacy of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hidradenitis suppurativa. Int J Dermatol. 2016;55(2):232-7.
170. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.
171. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73.
172. Ku SH, Kwon WJ, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. The Association between Psoriasis Area and Severity Index and Cardiovascular Risk Factor in Korean Psoriasis Patients. Ann Dermatol. 2016;28(3):360-3.
173. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol. 2000;118(5):615-21.
174. Finis D, Pischel N, Konig C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, et al. [Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine]. Ophthalmologe. 2014;111(11):1050-6.
175. Ngo W, Situ P, Keir N, Korb D, Blackie C, Simpson T. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. Cornea. 2013;32(9):1204-10.
176. Corporation T. Tearlab (R) Osmolaritätssystem - Bedienerhandbuch. 2017.
177. Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. Am J Ophthalmol. 2013;155(6):1104-10.e2.
178. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. Cornea. 2013;32(12):1549-53.
179. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. The ocular surface. 2017;15(3):539-74.
180. Müller-Esterl W. Biochemie - Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler. Berlin: Springer Spektrum; 2018.
181. Berg J, Tymoczko J, Stryer L. Stryer Biochemie. Berlin Heidelberg: Springer Spektrum; 2013.
182. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom. 1985;104 (Pt 4):374-80.
183. OCULUS, inventorBenutzerhandbuch Keratograph 5M (BH/77000/0117/de).
184. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. Cornea. 2013;32(5):716-21.

185. Bhandari V, Reddy JK, Relekar K, Ingawale A, Shah N. Non-invasive assessment of tear film stability with a novel corneal topographer in Indian subjects. Int Ophthalmol. 2016;36(6):781-90.
186. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology. 2009;116(11):2058-63.e1.
187. Finis D, Ackermann P, Pischel N, Konig C, Hayajneh J, Borrelli M, et al. Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non-contact Infrared Meibography. Curr Eye Res. 2015;40(10):982-9.
188. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. Ophthalmology. 2008;115(5):911-5.
189. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Shirakawa R, Tokoro H, Amano S. Objective image analysis of the meibomian gland area. Br J Ophthalmol. 2014;98(6):746-55.
190. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003;22(7):640-50.
191. Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. Progress in retinal and eye research. 2015;44:36-61.
192. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. The ocular surface. 2017;15(1):65-76.
193. Shimazaki S. Definition and diagnosis of dry eye 2006. J Eye. 2006;24:181-4.
194. Schargus M, Langhorst CA, Joachim S, Frings A, Krause K, Reifenberger J, et al. Hidradenitis Suppurativa is Associated with Symptoms of Keratoconjunctivitis Sicca. Curr Eye Res. 2020:1-8.
195. VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang JZ. Correlation of tear inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases with four dry eye diagnostic tests. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(3):1512-8.
196. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. Cornea. 2015;34(7):739-44.
197. Aragona E, Rania L, Postorino EI, Interdonato A, Giuffrida R, Cannavo SP, et al. Tear film and ocular surface assessment in psoriasis. Br J Ophthalmol. 2018;102(3):302-8.
198. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. J Pathol. 2003;200(4):448-64.
199. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. Genes Dev. 2000;14(2):163-76.
200. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. Progress in retinal and eye research. 2002;21(1):1-14.
201. Geerling G, Joussen AM, Daniels JT, Mulholland B, Khaw PT, Dart JK. Matrix metalloproteinases in sterile corneal melts. Ann N Y Acad Sci. 1999;878:571-4.
202. Singh A, Maurya OP, Jagannadhan MV, Patel A. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) activity in corneal ulcer and ocular

surface disorders determined by gelatin zymography. J Ocul Biol Dis Infor. 2012;5(2):31-5.
203. Altrichter S, Boodstein N, Maurer M. Matrix metalloproteinase-9: a novel biomarker for monitoring disease activity in patients with chronic urticaria patients? Allergy. 2009;64(4):652-6.
204. Starodubtseva N, Sobolev V, Soboleva A, Nikolaev A, Bruskin S. Genes expression of metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9, and MMP-12) associated with psoriasis. Genetika. 2011;47:1254-61.
205. Lee SE, Lew W. The Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-9 Messenger RNA in the Non-lesional Skin of Patients with Large Plaque Psoriasis Vulgaris. Annals of dermatology. 2009;21(1):27-34.
206. Suomela S, Kariniemi AL, Snellman E, Saarialho-Kere U. Metalloelastase (MMP-12) and 92-kDa gelatinase (MMP-9) as well as their inhibitors, TIMP-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions. Exp Dermatol. 2001;10(3):175-83.
207. Witte-Handel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mossner R, Shomroni O, et al. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. The Journal of investigative dermatology. 2019;139(6):1294-305.
208. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. 2005;6(11):1133-41.
209. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nature Immunology. 2005;6(11):1123-32.
210. Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. Cell Mol Immunol. 2010;7(3):164-74.
211. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. Clinical and experimental dermatology. 2010;35(6):645-9.
212. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.
213. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat Immunol. 2007;8(9):950-7.
214. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med. 2006;203(12):2577-87.
215. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;304(6):465-9.
216. Campanati A, Neri P, Giuliodori K, Arapi I, Carbonari G, Borioni E, et al. Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement. Int Ophthalmol. 2015;35(3):331-40.
217. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. Acta Med Okayama. 2003;57(6):299-303.

218. Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. Cornea. 1999;18(5):544-8.
219. Zengin N, Tol H, Balevi S, Gunduz K, Okudan S, Endogru H. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. Acta Ophthalmol Scand. 1996;74(4):358-60.
220. Mainstone J, Bruce A, Golding T. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. Current eye research. 1996;15:653-61.
221. Shimazaki J. Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(14):DES7-DES12.
222. Rosen DB, Moshirfar M, Heiland MB, Ronquillo YC, Hoopes PC. Should Patients with Hidradenitis Suppurativa Undergo LASIK? Ophthalmol Ther. 2019;8(3):353-9.
223. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. The ocular surface. 2017;15(3):334-65.
224. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. Am J Ophthalmol. 2014;157(4):799-806.
225. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. Br J Ophthalmol. 2014;98(12):1712-7.
226. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. Clin Exp Optom. 2015;98(1):45-53.

6 Anhang

SPEED Ergebnis/Punkte (Häufigkeit + Schweregrad) =_____

SPEED (Standard **P**atient **E**valuation **E**ye **D**ryness) Fragebogen

Name: _____, _____ **Datum:**___/___/_____
(Nachname) (Vorname)

Geburtsdatum: ___/___/_____ **Geschlecht:** M W

Wie oft leiden Sie an Symptomen trockener Augen?

Symptome	**Nie (0)**	**Manchmal (1)**	**Häufig (2)**	**Regelmäßig (3)**
Trockenheit, Sandkorngefühl				
Augenschmerzen, Irritationen				
Augenbrennen, übermäßiger Tränenfluss,				
müde Augen				

Wie schwerwiegend sind Ihre Symptome?

Symptoms	**Keine Probleme (0)**	**Erträglich– nicht perfekt aber nicht störend (1)**	**Missbehaglich – irritierend beeinflusst aber nicht meinen Tagesablauf (2)**	**Unangenehm– irritierend- beeinflusst meinen Tagesablauf (3)**	**Unerträglich – Starke Beeinträchtigung im täglichen Leben (4)**
Trockenheit, Sandkorngefühl					
Augenschmerzen, Irritationen					
Augenbrennen, übermäßiges Tränen					
Müde Augen					

SPEED-Fragebogen

SPEED (Standard Patient Evaluation Eye Dryness) Fragebogen (TearScience®, Morrisville, North Carolina, USA / Johnson & Johnson VISION, Jacksonville, Florida, USA). Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Tearscience® / Johnson & Johnson VISION.

7 Danksagung

Herrn PD Dr. Schargus und Herrn Dr. Frings danke ich vielmals für die engagierte Betreuung im Rahmen meiner Doktorarbeit. Besonders hervorzuheben ist das unermüdliche Interesse meine Doktorarbeit weiter voran zu bringen und die kompetente Unterstützung, auf die ich mich jederzeit, ob tagsüber oder nachts, verlassen konnte. Insbesondere danke ich auch für das Vertrauen und die Unterstützung, die es mir ermöglicht haben, mein Forschungsthema auf der DOG 2018 vorzustellen.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. Geerling, dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Er hat mir die Durchführung der Studie in seiner Klinik ermöglicht und mit seinen hilfreichen Vorschlägen bei der Auswertung der Studie mitgeholfen.

Mein herzliches Dankeschön gilt zudem Frau PD Dr. Reifenberger, die mich als Zweitbetreuerin mit wertvollen Ratschlägen zur Erstellung der Dissertation unterstützt hat.

Auch danke ich Frau Dr. Frings, die mich in die Anwendung der dermatologischen Scores eingeführt hat und mir durch die kritische Durchsicht von Teilen meiner Arbeit sehr weitergeholfen hat.

Besonders danken möchte ich zudem Frau PD Dr. Joachim, die die Untersuchungen der IL-17- und MMP-9-Konzentration ermöglicht hat.

Von ganzem Herzen möchte ich außerdem meinem Freund Stefan danken. Er hat mich während meiner Promotion immer unterstützt und mir durch die äußerst sorgfältige Durchsicht meiner Arbeit sehr bei der Fertigstellung und Verbesserung der Dissertation geholfen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern, denen diese Schrift auch gewidmet ist, von ganzem Herzen danken. Sie haben mich auf meinem gesamten Lebensweg unterstützt und gefördert. Sie haben mir das Medizinstudium ermöglicht und sind bis heute ein großer Rückhalt für mich.