

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

Prävalenz von Motilitätsstörungen bei Patienten mit vernarbendem Schleimhautpemphigoid

Dissertation

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

vorgelegt von

Yi Ming Emily Loi

2026

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Zweitgutachter: PD Dr. med. Stephan Meller

Für meine Familie, die mich auf jedem meiner
Wege begleitet und stets unterstützt hat.

Zusammenfassung

Schleimhautpemphigoid (SHP) ist eine seltene vernarbende Autoimmunerkrankung. Eine okuläre Beteiligung kann zu Fornixtiefenverkürzung, Symblepharonbildung und Oberflächenkeratinisierung und letztlich Erblindung führen. Während Lidfehlstellungen bekannte Komplikationen sind, wurden Störungen der Bulbus- und Lidmotilität sowie der Lidstellung bislang nicht systematisch untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und das Ausmaß dieser Störungen sowie deren Zusammenhang mit dem Krankheitsstadium nach Foster und mit den Biomarkern der Augenoberfläche zu analysieren.

In dieser prospektiven Studie wurden 40 Augen von 20 Patienten mit okulärem SHP in einer universitären Kohorte untersucht. Die okuläre Motilität wurde mittels Kestenbaum-Limbustest bestimmt. Die Lidparameter (Lidspaltenhöhe und -weite, Marginal-Reflex-Distance 1 (MRD1), Levatorfunktion, Lagophthalmus, „Scleral show“) sowie die klinischen Biomarker der Augenoberfläche wurden standardisiert gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Spearman-Korrelationen, Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests.

Die Prävalenz der Störung der okulären Motilität war 95 % (38/40 Augen). Nur 5 % der Patienten beklagten Doppelbilder. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der okulären Motilitätsstörungen und dem Stadium nach Foster (Spearman $\rho = 0,67$; $p < 0,001$). Die Prävalenz der Störung der Lidstellung und -motilität betrug 80 % (32/40 Augen). Vor allem der MRD 1 und die Levatorfunktion zeigten signifikanten negativen Korrelationen mit dem Stadium nach Foster (Spearman $\rho = -0,53$; $p < 0,001$ und $\rho = -0,50$; $p = 0,001$). Ein Zusammenhang zwischen Motilitätsstörungen und Biomarkern der Augenoberfläche konnte nicht nachgewiesen werden.

In dieser Kohorte waren die Störungen der okulären Motilität und der Lidparameter hochprävalent und korrelierten mit dem Foster-Stadium. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz der frühen Diagnosestellung und Therapie des okulären SHP. Die fehlende Korrelation mit den Biomarkern der Augenoberfläche legt nahe, dass diese Störungen primär Ausdruck der strukturellen Vernarbung und nicht der akuten entzündlichen Aktivität sind. Störungen der Bulbus- und Lidmotilität sowie der Lidstellung könnten zukünftig potentiell als Parameter in erweiterte Staging-Systeme des okulären SHP aufgenommen werden.

Summary

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a rare cicatrizing autoimmune disease. Ocular involvement can lead to fornix shortening, symblepharon formation, and surface keratinization, resulting in blindness. While eyelid malpositions are known complications, ocular bulbus and eyelid motility have not been systematically investigated. This study aimed to investigate the prevalence and extent of these disorders and their correlation with Foster disease stage and ocular surface biomarkers.

In this prospective study, 40 eyes of 20 patients with ocular MMP were examined. Ocular motility was assessed using the Kestenbaum limbus test. Eyelid parameters (palpebral fissure, marginal reflex distance 1 (MRD 1), levator function, lagophthalmos, scleral show) and clinical biomarkers of the ocular surface were measured in a standardized manner. Statistical analyses included Spearman's correlation, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney U-tests.

The prevalence of ocular motility disorders was 95% (38/40 eyes), though only 5% of patients reported diplopia. A significant correlation was found between the extent of ocular movement deficits and Foster stage ($p = 0.67$; $p < 0.001$). The prevalence of eyelid motility disorders or malpositions was 80% (32/40 eyes). MRD 1 and levator function showed significant negative correlations with the Foster stage ($p = -0.53$; $p < 0.001$ and $p = -0.50$; $p = 0.001$). No significant correlation was found between motility disorders and ocular surface biomarkers.

In this university cohort, ocular and lid motility disorders as well as eyelid malpositions were highly prevalent and correlated with the disease stage according to Foster. These findings highlight the importance of early diagnosis and treatment of ocular MMP. The absence of correlation with ocular surface biomarkers suggests that ocular and lid motility, as well as eyelid malpositions, primarily reflect chronic structural scarring rather than inflammatory activity. In the future, ocular motility, eyelid motility, and malpositions could potentially be integrated as functional biomarkers into extended staging systems for ocular MMP.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BP180	Bullöse-Pemphigoid-Antigen 2
BP230	Bullöse-Pemphigoid-Antigen 1
C3	Komplementfaktor 3
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
g	Gramm
GEE	Generalized Estimating Equation
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
IgA, IgG	Immunglobulin A / G
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMP	Mucous Membrane Pemphigoid
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
MNIBUT	Mittlere nicht-invasive Break-up-Time
MRD	Marginal-Reflex-Distance
mOsm/L	Milliosmol pro Liter

NC16A	16. Nicht-kollagene Domäne A
ng	Nanogramm
NIBUT	Nicht-invasive Break-up-Time
OSDI	Ocular Surface Disease Index (©)
p.o.	per os
SHP	Schleimhautpemphigoid

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Zielantigene der dermo-epidermalen Junctionszone	2
Abbildung 2:	Stadieneinteilung nach Foster	5
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der Stufentherapie	8
Abbildung 4:	Messung der Fornixtiefe	13
Abbildung 5:	Messung der Lidspaltenweite mit einem Lineal	14
Abbildung 6:	Darstellung des Marginal-Reflex-Distance 1	15
Abbildung 7:	Darstellung zur Messung der Levatorfunktion	16
Abbildung 8:	Limbustest nach Kestenbaum	18
Abbildung 9:	Tearlab TM Osmolarity System der Tearlab Corporation (San Diego, California, USA)	20
Abbildung 10:	Schirmer-1-Test	21
Abbildung 11:	Bildschirmfoto mit dem Keratograph 5M® der Firma Oculus Optikgeräte GmbH zur Bestimmung der Tränenmeniskushöhe ...	22
Abbildung 12:	Bestimmung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrissszeit mit dem Keratograph 5M®	23
Abbildung 13:	Meibographie mit dem Keratograph 5M® der Firma OCULUS Optikgeräte GmbH	25
Abbildung 14:	Oxford-Schema zur Klassifizierung der Hornhaut- und Bindehautstippung	26
Abbildung 15:	Schematische Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Stadien nach Foster bezogen auf die Augen (n=40) als Balkendiagramm	30
Abbildung 16:	Korrelation zwischen Summe der Bewegungsdefizite und dem Stadium nach Foster	32

Abbildung 17: Korrelation zwischen der Abduktionseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster	34
Abbildung 18: Korrelation zwischen der Adduktionseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster	35
Abbildung 19: Korrelation zwischen der Hebungseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster	36
Abbildung 20: Korrelation zwischen der Senkungseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster	37
Abbildung 21: Korrelation zwischen MRD 1 (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster	38
Abbildung 22: Korrelation zwischen der Levatorfunktion in mm und dem Foster-Stadium.....	39
Abbildung 23: Korrelation zwischen Fornixtiefe oben (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster	41
Abbildung 24: Korrelation zwischen Fornixtiefe unten (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster	42
Abbildung 25: Korrelation zwischen dem Visus in LogMAR und dem klinischen Stadium nach Foster	43
Abbildung 26: Korrelation zwischen OSDI (Punkte) und dem klinischen Stadium nach Foster	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung nach Foster.....	5
Tabelle 2:	Deskriptive Statistik der Summe der Bewegungsdefizite (mm) aufgeteilt nach Foster.....	32
Tabelle 3:	Deskriptive Statistik des Abduktionsdefizits (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	33
Tabelle 4:	Deskriptive Statistik des Adduktionsdefizits (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	35
Tabelle 5:	Deskriptive Statistik der Hebungseinschränkung (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	36
Tabelle 6:	Deskriptive Statistik der Senkungseinschränkung (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster.....	37
Tabelle 7:	Deskriptive Statistik der MRD 1 (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	38
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik der Levatorfunktion (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	39
Tabelle 9:	Übersicht der Stadieneinteilung nach Foster bzw. nach Mondino	40
Tabelle 10:	Deskriptive Statistik der Fornixtiefe oben (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	41
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik der Fornixtiefe unten (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	42
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik des Visus (LogMAR) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	43
Tabelle 13:	Deskriptive Statistik des OSDI (Punkte) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster	45

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1. Das okuläre Schleimhautpemphigoid	1
1.1.1. Definition und Epidemiologie.....	1
1.1.2. Pathogenese	2
1.1.3. Klinisches Bild	3
1.1.4. Differentialdiagnosen	5
1.1.5. Diagnostik	6
1.1.6. Therapie.....	7
1.2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	10
2 Patienten und Methoden	12
2.1. Ethikvotum.....	12
2.2. Patientenkohorte	12
2.3. Ablauf	12
2.3.1. Anamnese.....	13
2.3.2. Inspektion der Augen	13
2.3.3. Untersuchung der okulären Adnexe mit Maßzahlen	14
2.3.4. Untersuchung der okulären Motilität mittels Limbustests nach Kestenbaum.....	17
2.3.5. Hornhautsensibilität.....	19
2.3.6. Untersuchungen zur Evaluation des trockenen Auges.....	19
2.4. Statistische Auswertung	27
2.4.1. Definition von okulären Motilitätsstörungen.....	27
2.4.2. Definition von Störungen der Lidmotilität bzw. -stellung	28
3 Ergebnisse	29
3.1. Prävalenz von Störungen der okulären Motilität sowie der Lidstellung und -motilität	29
3.1.1. Prävalenz der Foster-Stadien 1-4 in unserer Patientenkohorte ...	29
3.1.2. Prävalenz von Störungen der okulären Motilität.....	30

3.1.3.	Prävalenz von Störungen der Lidstellung und -motilität	30
3.2.	Korrelation der Motilitätseinschränkung mit dem Stadium der Erkrankung	31
3.2.1.	Korrelation der okulären Motilitätseinschränkung mit dem Stadium nach Foster	31
3.2.2.	Störungen der Lidstellung und -motilität in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster	37
3.2.3.	Ausmaß der Fornixtiefe und Symblepharonbildung in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster.....	40
3.2.4.	Visus (LogMAR) in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster.....	43
3.3.	Korrelation der Störungen der okulären Motilität bzw. der Lidstellung und -motilität mit anderen klinischen Biomarker von Augenoberflächenstörungen	44
3.3.1.	Korrelation von klinischen Biomarkern der Augenoberfläche mit dem Stadium nach Foster	44
4	Diskussion	46
4.1.	Prävalenz von Störungen der okulären und Lidmotilität und mögliche Zusammenhänge.....	47
4.1.1.	Prävalenz von okulären Motilitätsstörungen.....	47
4.1.2.	Prävalenz von Störungen der Lidmotilität bzw. -stellung	48
4.2.	Ausmaß der Störungen der okulären und Lidmotilität und mögliche Zusammenhänge.....	49
4.3.	Korrelation der Störungen der okulären Motilität bzw. der Lidstellung und -motilität mit anderen klinischen Biomarkern von Augenoberflächenstörungen und mögliche Zusammenhänge	51
4.4.	Therapeutische Implikationen.....	53
4.5.	Limitationen	54
4.6.	Zusammenfassung und Ausblick	55
5	Literaturverzeichnis	57

In der folgenden Dissertationsschrift wird auf die gleichzeitige Verwendung von Personenbezeichnungen verzichtet und zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Sofern nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich sämtliche Personenbezeichnungen auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Das okuläre Schleimhautpemphigoid

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Schleimhautpemphigoid (SHP) gehört zur Gruppe der Pemphigoid-Erkrankungen und stellt nach dem bullösen Pemphigoid und dem Pemphigus vulgaris die dritthäufigste blasenbildende Autoimmundermatose in Europa dar. Pathogenetisch liegt der Erkrankung eine Autoantikörperbildung gegen Strukturproteine der dermoepidermalen Junktionszone zugrunde, die vorwiegend die Schleimhäute betrifft und durch eine ausgeprägte Vernarbungstendenz gekennzeichnet ist. Die Mundschleimhaut sowie die okuläre Oberfläche zählen zu den am häufigsten betroffenen Arealen, doch auch Pharynx, Genital- und Nasenschleimhäute können involviert sein. (1,2)

Ist bei der Erkrankung nur eine einzige Schleimhaut betroffen, zum Beispiel die an den Augen, wird sie als okuläres SHP bezeichnet. (3) Unbehandelt führt das okuläre SHP aufgrund der voranschreitenden Vernarbung zu einer Symblepharon- und Ankyloblepharonbildung, einer konsekutiven Lidfehlstellung mit Trichiasis sowie zu einer Keratinisierung der Hornhaut und Hornhautulzera, was häufig in einer ausgeprägten Visusreduktion bis hin zur Erblindung resultieren kann. (4,5)

In Deutschland liegt die Inzidenz des SHP bei etwa 2,0 Fällen pro Million Einwohner und Jahr, die Prävalenz bei etwa 24,6 Fällen pro Million Einwohner. Die Erkrankung manifestiert sich überwiegend zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit einer Prädilektion für das weibliche Geschlecht. Bei Kindern tritt sie nur in Einzelfällen auf. (5–7)

1.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese des SHP ist noch nicht vollständig geklärt. Die Bindung von Autoantikörpern an Strukturproteine der Basalmembranzzone, die eine zentrale Rolle bei der Verankerung des Epithels an der darunterliegenden Basallamina spielen, löst eine Komplementaktivierung aus. Daraufhin infiltrieren Entzündungszellen wie neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen sowie T-Zellen die obere Lamina propria. Die aus diesen Zellen freigesetzten reaktiven Sauerstoffspezies und Proteasen führen zu einer Degradation der Basalmembranproteine und resultieren letztlich in einer ausgeprägten Vernarbung der Augenoberfläche. (1)

Die meisten Patienten (ca. 75 %) weisen Autoantikörper gegen das hemidesmosomale Protein Bullöse-Pemphigoid-Antigen 2 (BP180) auf, das auch als Typ-XVII-Kollagen bezeichnet wird. Dabei werden überwiegend C-terminale Abschnitte des Proteins und nur bei etwa 50 % die immundominante 16. nicht-kollagene Domäne (NC16A) durch Autoantikörper erkannt, was einen wichtigen Unterschied zum bullösen Pemphigoid darstellt. Etwa 20 % der Patienten weisen Autoantikörper gegen Laminin 332 auf, bei denen vermehrt, in ca. 25-30 % der Fälle, eine Assoziation zu Malignomen beobachtet wird. Weitere Zielantigene sind, wie in der Abbildung (Abb.) 1 gelb markiert, das Bullöse-Pemphigoid-Antigen 1 (BP230), das $\alpha 6\beta 4$ -Integrin sowie das Typ-VII-Kollagen. (2,8–11)

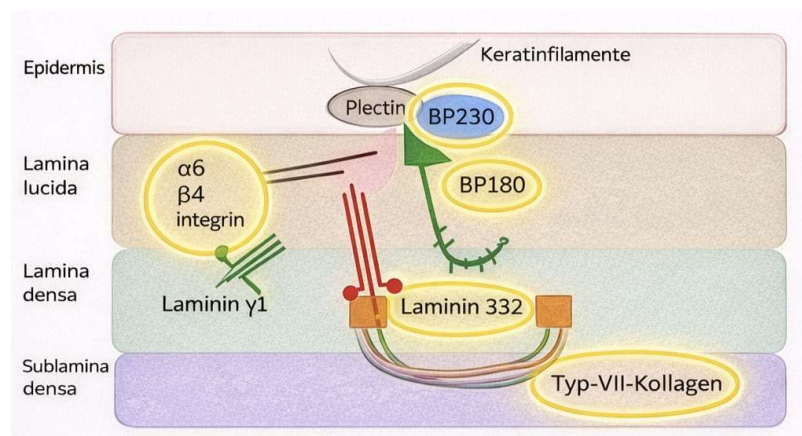


Abb. 1 Schematische Darstellung der Zielantigene der dermoepidermalen Junctionszone: Gelb markiert sind die Zielantigene des SHP. Eigene Darstellung in Anlehnung an Holtsche et al.(2)

1.1.3 Klinisches Bild

Das klinische Bild des SHP ist variabel, da prinzipiell alle Schleimhäute mit geschichtetem Plattenepithel betroffen sein können. Am häufigsten sind die Mundschleimhaut (85 %) und die Konjunktiva (65 %) involviert, gefolgt von der Haut (25–30 %), der Nasenhöhle (20 %), des Pharynx (20 %), des Larynx (20 %), der Anogenitalregion (20 %) und dem Ösophagus (5–15 %). (2)

Läsionen in der Mundhöhle reichen von asymptomatischen Erosionen über eine desquamative Gingivitis bis hin zu schmerzhaften Ulzera. Nasenbluten und hämorrhagische Krusten weisen auf eine Nasenbeteiligung hin. Die Beteiligung von Pharynx, Larynx und Ösophagus kann mit Odynophagie und Dysphagie einhergehen. Bei Erosionen der Genitalschleimhaut treten schmerzhafte Miktionsbeschwerden auf. Mit Ausnahme der Mundschleimhaut heilen die betroffenen Areale häufig narbig ab. (1,2)

Das okuläre SHP ist durch die progrediente Vernarbung und Schrumpfung der Bindehaut mit konsekutiver Bildung konjunktivaler Strikturen und Symblephara gekennzeichnet. In nahezu 90 % der Fälle manifestiert sich die Erkrankung bilateral, wobei die Ausprägung seiten- und zeitdifferent auftreten kann. (1,5,7)

Zur klinischen Beurteilung des okulären Krankheitsstadiums haben sich die Stadieneinteilungen nach Mondino und Foster etabliert, die sich an morphologischen Kriterien orientieren. Die Klassifikation nach Mondino basiert auf dem prozentualen Verlust der Fornixtiefe (12): Das Stadium 1 ist mit einem Fornixtiefenverlust von 0-25%, das Stadium 2 mit einem Verlust von 25-50%, das Stadium 3 mit einem Verlust von 50-75% und das Stadium 4 mit einem Verlust von 75-100% sowie mit einer Keratinisierung gekennzeichnet. Die Stadieneinteilung nach Foster erfolgt in die Stadien 1 bis 4 nach der morphologischen Ausprägung der Erkrankung von subepithelialen Narben, über einen Fornixtiefenverlust und eine Symblepharonbildung hin, bis zu einer Ankyloblepharonbildung und Keratinisierung der Augenoberfläche. In Tabelle 1 sowie Abb. 2 wird die Stadieneinteilung nach Foster dargestellt. Hervorzuheben ist, dass das Krankheitsstadium nicht zwangsläufig mit der aktuellen Krankheitsaktivität korreliert. Trotz klinisch scheinbar ruhigem Befund kann die subepitheliale Fibrose subklinisch fortschreiten und zu einer Stadienprogression führen. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität eignen sich

die Evaluation der konjunktivalen Hyperämie sowie die Fornixtiefmessung als objektive Verlaufsparemeter. (13,14)

Die Symptome zu Beginn der Erkrankung sind meist unspezifisch. Oft klagen die Patienten über Fremdkörpergefühl und Beschwerden eines trockenen Auges mit brennenden oder tränenden Augen. Der krankheitsbedingte Untergang konjunktivaler Becherzellen sowie die Fibrosierung mit Obstruktion der Meibomdrüsen, der Ausführungsgänge der Tränendrüse sowie der akzessorischen Tränendrüsen führen zu einer Störung des quantitativen und qualitativen Tränenfilms.(15) Die subepitheliale Fibrosierung im Stadium 1 nach Foster ist anfangs möglicherweise nur subtil in Form feiner weißer Striae im unteren Fornix oder beim unbedingt durchzuführenden Ektropionieren des Oberlides subtarsal erkennbar, sodass zu Beginn häufig eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion mit Blepharitis sowie eine Sicca-Symptomatik im Vordergrund stehen und das okuläre SHP erst in späteren Stadien erkannt wird. Im Verlauf führt die rezidivierende chronische Entzündung der Augen jedoch zu subtarsalen Bindehautnarben und zu einer Abflachung der Plica semilunaris sowie des Karunkels. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es meist zu einer Verkürzung der Fornices, die das Stadium 2 nach Foster markiert. Im Stadium 3 zeigen sich bereits eine Symblepharonbildung sowie Veränderungen der Lider mit Trichiasis und Entropium. Sekundär können die Lidveränderungen zu Hornhautkomplikationen mit Erosiones und Ulcera führen. Die Entzündung der Augenoberfläche wird zusätzlich durch die qualitative und quantitative Tränenfilmstörung verstärkt. Im Verlauf kommt es zu einer Keratitis superficialis punctata, potenziellem Untergang der Limbusstammzellen, Keratinisierung der Hornhaut, rezidivierenden Hornhauterosiones, vermehrter Neovaskularisationen und zunehmender Visusminderung. (2,5,16,17) Im Endstadium kann die Erkrankung zur vollständigen Keratinisierung der Augenoberfläche, Ankyloblepharon, einem kompletten Verlust der Bulbusmotilität (sog. „Frozen Globe“) und zur Erblindung führen. (15)

Stadium	Befunde zur Stadieneinteilung nach Foster
1	Subepitheliale Fibrose
2	Verkürzung des inferioren Fornix
3	Bildung von Symblephara
4	Ankyloblepharon, Keratinisierung der Augenoberfläche, „Frozen Globe“ (15)

Tabelle 1 Stadieneinteilung nach Foster (1)

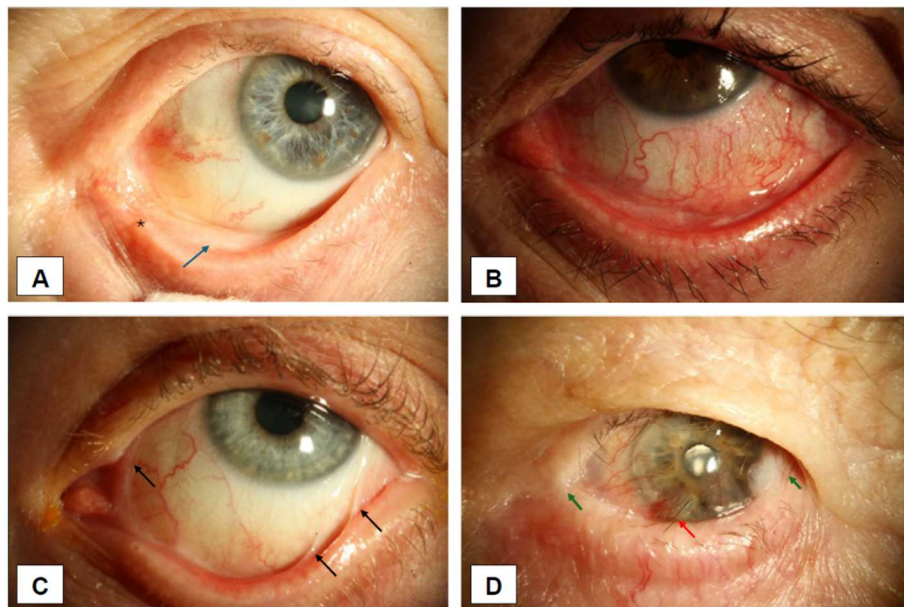


Abb. 2 Stadieneinteilung nach Foster: A: Stadium 1 mit subepithelialer subtarsaler Fibrose. Die narbigen Strikturen sind mit blauem Pfeil markiert. Im unteren Tränenpünktchen wurde iatrogen ein Punctum-Okkluder eingesetzt (mit * markiert); B: Stadium 2 mit verkürzter Fornixtiefe; C: Stadium 3 mit Symblepharonbildung (Markierung mit schwarzen Pfeilen); D: Stadium 4 mit Ankyloblepharonbildung und Keratinisierung der Oberfläche. Die Verwachsungen der Lidränder vom Ober- und Unterlid sind mit grünen Pfeilen markiert. Zudem zeigte sich bei dem Patienten eine Trichiasis (roter Pfeil). Quelle: Eigene Abbildungen

1.1.4 Differentialdiagnosen

Andere blasenbildende Autoimmunerkrankungen wie das Pemphigus vulgaris, das bullöse Pemphigoid und lineare Immunglobulin A (IgA)-Dermatosen können

ähnliche Symptome verursachen und zählen zu den wichtigen Differentialdiagnosen. (3)

Zudem können andere Erkrankungen wie das Stevens-Johnson-Syndrom, eine atopische Keratokonjunktivitis, eine infektiöse Konjunktivitis (durch z.B. Trachom oder Chlamydieninfektionen) oder toxisch bzw. traumatisch bedingte Konjunktivitiden zu einer vernarbenden Konjunktivitis führen und müssen differentialdiagnostisch vom okulären SHP unterschieden werden. Ein klassisches Beispiel für eine medikamenten-induzierte Vernarbung der Konjunktiva ist das Antiglaukomatosa-bedingte Pseudopemphigoid. Die Kombination aus einer sorgfältigen klinischen, serologischen sowie histopathologischen Abklärung ist essenziell für die differentialdiagnostische Abgrenzung des okulären SHP. (2,18)

1.1.5 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose des okulären SHP wird zunächst klinisch gestellt. Neben der klinischen Inspektion ist eine sorgfältige Anamnese essenziell. Erfragt werden sollten der Zeitpunkt des Symptombeginns, das Vorliegen von Läsionen anderer Schleimhäute (z. B. Hautveränderungen, Aphthen, Stomatitis, Miktionsbeschwerden), der Gewichtsverlauf sowie die aktuelle und frühere Medikamenteneinnahme.

Die klinische Untersuchung sollte immer durch spezifische Diagnostik ergänzt werden. Als Goldstandard für die Diagnose des okulären SHP gilt die direkte Immunfluoreszenz (DIF) an Konjunktivalbiopsien zum Nachweis von linearen Ablagerungen von IgG, IgA, und dem Komplementfaktor 3 (C3) an der Basalmembranzzone. Dabei wird eine Gewebeprobe von reizfreier Bindehaut und/oder der nicht betroffenen Mundschleimhaut entnommen. Die Biopsie einer Blase bzw. Läsion kann ansonsten zu einer falsch positiven bzw. falsch negativen Reaktivität führen, da Ig/C3 sich unspezifisch ablagern bzw. proteolytisch abgebaut werden. (1,5)

Die Sensitivität der DIF von Bindehautbiopsien beträgt etwa 20-87 %. Damit ist sie geringer als beim SHP mit extraokulärer Manifestation. Bei negativer DIF trotz

fortbestehendem hochgradigem Verdacht auf ein okuläres SHP wird eine erneute Bindehautbiopsie empfohlen. (19,20)

Serologische Tests sind aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität allein nicht ausreichend, aber als ergänzende Diagnostik sinnvoll. (21,22) Dabei wird die indirekte Immunfluoreszenz unter Verwendung von humaner Spalthaut zum Screening von IgG- und IgA-Autoantikörpern verwendet. ELISA-Verfahren („enzyme-linked immunosorbent assay“) werden ebenfalls zum Nachweis zirkulierender Autoantikörper gegen BP180, NC16A, BP230, Laminin 332 und Typ-VII-Kollagen im Serum verwendet. Ebenfalls können mittels Immunoblots Serumautoantikörper gegen beispielsweise zelluläre und rekombinante Formen von BP180 und Laminin 332 nachgewiesen werden. (8,23,24) Die Wahrscheinlichkeit einer negativen DIF und Serologie bei einer rein isolierten okulären Manifestation ist jedoch höher als bei extraokulärer Beteiligung. (25,26)

Die Kombination aus histopathologischer Untersuchung und DIF erhöht die Zuverlässigkeit der Diagnose und sollte vor Beginn einer langfristigen immunmodulatorischen Therapie durchgeführt werden. (27)

Trotz negativer DIF und negativer Serologie kann bei hochgradigem klinischem Verdacht und nach klinisch und mittels Routinehistologie erfolgtem Ausschluss ophthalmologischer Differentialdiagnosen die Diagnose des okulären Pemphigoids gestellt werden. (1,2)

1.1.6 Therapie

Die Therapie des okulären SHP ist komplex und erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in Abhängigkeit zu der Symptomatik und zu den betroffenen Organsystemen. Zentrales Therapieprinzip ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität durch systemische Immunsuppressiva bzw. Immunmodulatoren. Eine rein topische entzündungshemmende Therapie kann zwar die sekundäre Sicca-Symptomatik lindern, vermag jedoch den progredienten Verlauf des SHP nicht aufzuhalten. Deshalb ist auch bei isoliert okulärem SHP eine systemische Immunsuppression obligat. Die volle Wirkung der Systemtherapie ist in der Regel nach zwei bis drei

Monaten zu erwarten. Das Risiko von Therapierückfällen kann durch ein frühzeitiges Einleiten der systemischen Medikation verringert werden. Operative Korrekturen von Vernarbungen oder Lidfehlstellungen sollten möglichst nur bei strenger Indikation im entzündungsfreien Intervall durchgeführt werden. Die Schwierigkeit besteht auch darin, dass trotz Hemmung der inflammatorischen Aktivität der Erkrankung, die konjunktivale Vernarbung weiter fortschreiten kann. (5,28,29)

Die S2k-Leitlinie zum Schleimhautpemphigoid (30) empfiehlt in Anlehnung an die europäischen S3-Leitlinie je nach Schweregrad und Aktivität der okulären Erkrankung eine schrittweise Eskalation der Therapie in vier Stufen, wie in Abb.3 dargestellt (31):

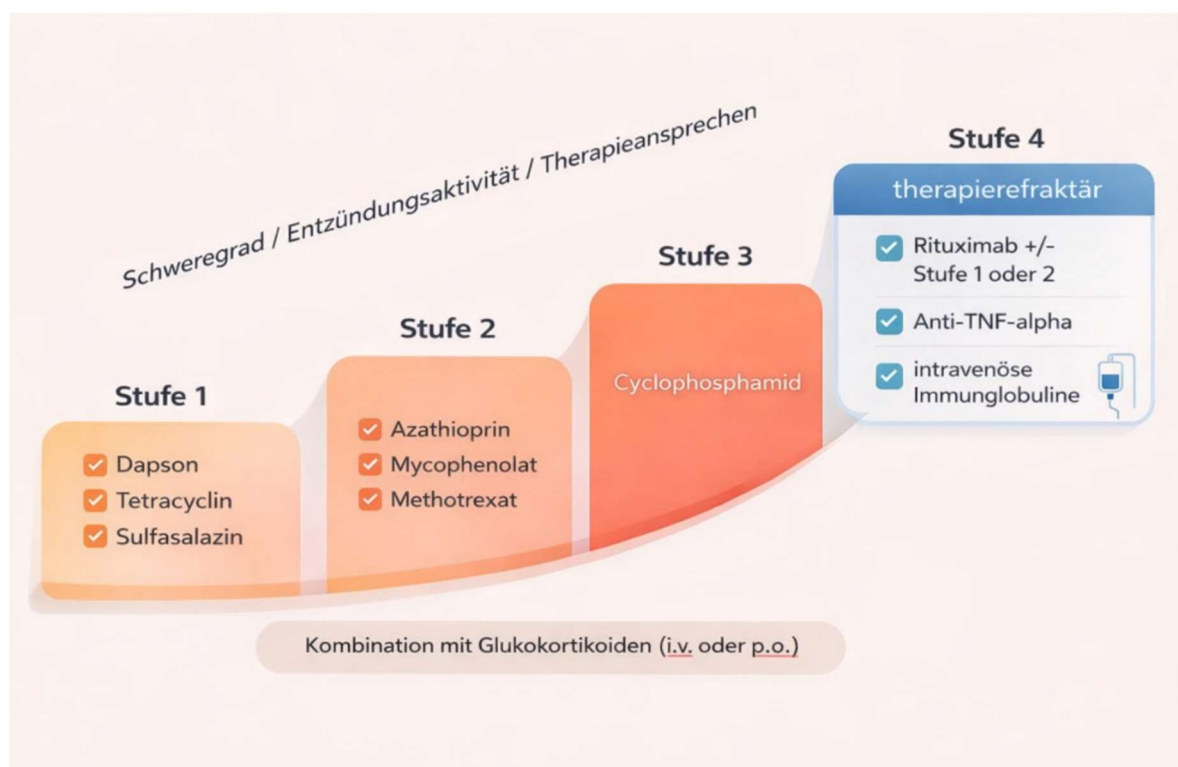


Abb. 3 Schematische Darstellung der Stufentherapie: Angelehnt an die S2k-Leitlinie zum Schleimhautpemphigoid (30) erfolgt die Therapie des Schleimhautpemphigoids in 4 Stufen: 1) Mild, 2) Moderat, 3) Schwer und 4) Therapierefraktär. Je nach Schweregrad der Erkrankung und Therapieansprechen werden die Therapiestufen auf- oder absteigend angewendet. Bei besonders schwerer Ausgangssituation können bereits Medikamente einer hohen Stufe direkt eingesetzt werden. (32) Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an die S2k-Leitlinie (30)

In der Stufe 1 (Mild) wird das sulfonhaltige Immunsuppressivum Dapson in der Dosierung von 50-150 Milligramm (mg)/Tag verwendet. Dafür muss vor Therapiebeginn ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden. Als „off-label“ Therapie kann in derselben Stufe Tetracycline wie beispielsweise Doxycyclin mit 200 mg/Tag oder Sulfasalazin gegeben werden. (28)

In der 2. Stufe (Moderat) oder bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung wird Azathioprin in einer Dosierung von 2–2,5 mg/Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG)/Tag eingesetzt. Bei Verwendung von Azathioprin sollte die Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität bestimmt werden. Bei Unverträglichkeit oder weiterem Fortschreiten der Erkrankung kann in derselben Stufe eine Therapie mit Mycophenolate (z.B. 2 Gramm (g)/Tag Mycophenolatmofetil oder 1440 mg/Tag Mycophenolsäure) oder Methotrexat (z.B. 15 – 20 mg/Woche) eingeleitet werden. Bei allen drei Medikationen handelt es sich um ein „off-label-use“. Da die volle Wirkung der Immunsuppressiva erst nach sechs bis acht Wochen eintritt, sollte in der initialen Phase diese Therapie mit oralen systemischen Kortikosteroiden (z.B. 1-1,5 mg/kg KG/Tag Prednisolon per os (p.o.) und anschließend ausschleichender Dosierung) oder alternativ mit intravenöser (i.v.) Gabe von Dexamethason (500-1000 mg) an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen kombiniert werden. (28,30)

Bei starker Entzündungsaktivität oder rasch progredientem Krankheitsverlauf wird in der Stufe 3 (Schwer) eine „off-label“ Therapie mit Cyclophosphamid (1-2 mg/kg KG p.o./Tag oder 500-1000 mg i.v. alle vier Wochen) in Kombination mit oraler oder i.v. Kortikosteroidgabe empfohlen. (33)

In therapierefraktären Fällen können „off-label“ der Anti-CD20-Antikörper Rituximab und i.v. Immunglobuline eingesetzt werden. In einer Langzeitbeobachtung von Ma, L. et al. (34) erreichten 76,5 % der behandelten Patienten durch eine i.v. Immunglobulin-Monotherapie eine Remission. Die Behandlung wurde in monatlichen Zyklen mit einer Dosis von 2 g/kg in drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

Die zusätzliche topische Therapie bei Augenbeteiligung besteht aus der Applikation von unkonservierten Benetzungsmitteln zur Pflege der Augenoberfläche. Eine ergänzende unkonservierte topische Glukokortikosteroidgabe oder Cyclosporin- oder Tacrolimushaltige Augentropfengabe können in Erwägung gezogen werden.

Bei schwerer Oberflächenstörung können Eigenserumtropfen zur Stabilisierung des Epithels angewendet werden. (5,29)

Chirurgische Eingriffe wie Kataraktoperationen zur Visusverbesserung können das Risiko eines erneuten Aktivitätsschubs der Entzündung erhöhen und sollten daher möglichst in entzündungsarmen und unter größtmöglicher Vermeidung eines Bindehauttraumas durchgeführt werden. Andere okuläre Manifestationen, die als Folge der Erkrankung auftreten, wie beispielsweise Trichiasis, Entropium oder ausgeprägte Symblepharon sollten jedoch nicht vernachlässigt werden, um nachfolgende Komplikationen wie persistierende Epitheldefekte, Hornhautulzera und schlimmstenfalls eine Perforation mit einem entsprechenden Visusverlust zu vermeiden. Sie müssen womöglich mit operativen Eingriffen behoben werden, wie beispielsweise durch eine chirurgische Korrektur der Lidfehlstellung oder das Aufnähen eines Amniontransplantates bei persistierenden Epitheldefekten. Bei kompletter Keratinisierung bzw. Eintrübung der Hornhaut mit Visusverlust und reduzierter Prognose einer Hornhauttransplantation kann auch eine Versorgung mittels Osteo-Odonto- bzw. Osteo-Tibia-Keratoprothesen in Erwägung gezogen werden. (1,2,5,34)

1.2 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Das vernarbende SHP mit okulärer Beteiligung führt durch die fortschreitende Vernarbung der Bindehaut über Fornixverkürzung, Symblepharon- und Ankyloblepharonbildung bis hin zu einer vollständigen Keratinisierung der Augenoberfläche. Dadurch kann es zu einer zunehmenden Einschränkung der Bulbusmotilität mit Doppelbildwahrnehmung kommen, bis hin zum kompletten Motilitätsverlust im Sinne eines „Frozen Globe“ im Stadium 4 nach Foster. Ebenso können sekundäre Lidfehlstellungen und ein gestörter Lidschluss zu schweren Hornhautveränderungen mit einer Visusminderung und zu einer Sicca-Symptomatik führen. Obwohl diese funktionellen Konsequenzen klinisch seit langem bekannt sind, wurden Häufigkeit und Ausmaß der Motilitätsstörungen bei Patienten mit okulärem SHP bislang nicht systematisch quantifiziert.

Ziel der Arbeit ist es deshalb, im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie folgende Fragestellungen zu beantworten:

- 1) Wie hoch ist die Prävalenz von Störungen der okulären Motilität und Lidstellung sowie -motilität in einer universitär betreuten Kohorte von Patienten mit vernarbendem Schleimhautpemphigoid?
- 2) Korreliert das Ausmaß dieser Störungen mit dem klinischen Stadium der Erkrankung nach Foster?
- 3) Korrelieren diese Störungen mit anderen klinischen Biomarkern von Augenoberflächenstörungen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die folgende Arbeit liegt ein positives Votum der **Ethikkommission** an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Nr. 2024-3124) vor. Die Grundsätze der Erklärung von Helsinki wurden eingehalten.

2.2 Patientenkohorte

Für diese Arbeit wurden 20 Patienten, entsprechend 40 Augen, mit okulärem SHP untersucht. Es wurden Patienten rekrutiert, die sich im Rahmen unserer Pemphigoidsprechstunde regulär vorstellten. Einschlusskriterien waren:

- Einwilligung
- Volljährigkeit
- Die Diagnose aller untersuchten Patienten wurde histologisch mittels DIF und/oder serologisch bestätigt.

Ausschlusskriterien waren Patienten mit folgenden anderen möglichen auslösenden Grunderkrankungen oder Komorbiditäten:

- Okuläre Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)
- Stevens-Johnson-Syndrom
- Trachom
- Membranöse, pseudomembranöse oder lignöse Konjunktivitis
- Sarkoidose

Andere okuläre Komorbiditäten stellten kein Ausschlusskriterium dar.

2.3 Ablauf

Alle Daten wurden im Rahmen der regulären augenärztlichen Versorgung in der Pemphigoidsprechstunde der Klinik für Augenheilkunde erhoben.

2.3.1 Anamnese

Bei allen Patienten wurden allgemeine und ophthalmologische Vorerkrankungen, insbesondere zur Identifikation der Ausschlusskriterien, sowie die aktuelle topische und systemische Medikation erhoben. Alle Patienten wurden explizit nach der Wahrnehmung von Doppelbildern befragt.

2.3.2 Inspektion der Augen

Zu Beginn jeder Untersuchung erfolgten eine gründliche Inspektion der Augen und eine Spaltlampenuntersuchung. Insbesondere wurde auf eine konjunktivale Injektion sowie Fibrose, Fornixtiefe, subtarsale und bulbäre Bindehautvernarbungen, Symblepharonbildung und Hornhautoberflächenstörungen geachtet, um jeweils jedes einzelne Auge in das richtige Erkrankungsstadium nach Foster einzuteilen. Das Vorhandensein von Symblephara oben bzw. unten wurde als 0 %, < 50 % oder > 50 % der Lidspaltenlänge dokumentiert. Für die Fornixtiefenmessung wurde das Auge mit einem Lokalanästhetikum betäubt und anschließend ein Messspatel mittig jeweils in die obere bzw. untere konjunktivale Umschlagsfalte der bulbären und palpebralen Konjunktiva geführt und abgelesen (Abb.4). Es erfolgte bei jedem Patienten das Ektropionieren der Augenlider, um die subtarsale Bindehaut zu beurteilen.



Abb. 4 Messung der Fornixtiefe: Nach lokaler Betäubung mit Conjunccain® EDO® 0,4 mg/1 Milliliter (ml) wurde ein Messstab bis zum Anschlag in die konjunktivale Umschlagsfalte des oberen und unteren Fornix eingeführt und die Tiefe in Millimetern abgelesen. Quelle: Eigene Abbildung.

2.3.3 Untersuchung der okulären Adnexe mit Maßzahlen

2.3.3.1 Lidspaltenweite

Zu der Untersuchung und Funktionsprüfung der Lider gehört die Messung der vertikalen und horizontalen Lidspaltenweite jedes einzelnen Auges. Für diese Untersuchungen wurde ein Lineal mit Millimeterskala verwendet. In Primärposition wurde das Lineal auf Pupillarebene gehalten und der Abstand zwischen dem Ober- und Unterlid für die vertikale Lidspaltenhöhe abgemessen (Abb. 5). Für die horizontale Lidspaltenhöhe wurde der Abstand in Primärposition zwischen dem äußeren und dem inneren Lidwinkel gemessen.



Abb. 5 Messung der Lidspaltenweite mit einem Lineal: A: Der Abstand zwischen dem Rand des Oberlides und des Unterlides wird für die vertikale Lidspaltenweite gemessen. B: Für die horizontale Lidspaltenweite wird der Abstand zwischen dem medialen und lateralen Lidwinkel gemessen. Quelle: Eigene Abbildung

2.3.3.2 Lidrand-Reflex-Abstand

Der Lidrand-Reflex-Abstand bzw. Marginal-Reflex-Distance (MRD) wurde gemessen, indem die Augen der Patienten im Geradeausblick mit einer Diagnostikleuchte angeleuchtet wurden und der Abstand zwischen Lidrand sowie der Lichtreflexion der Hornhaut mittels eines Lineals in Millimetern (mm) gemessen wurde. Der Abstand zwischen dem oberen Augenlidrand und der Lichtreflexion

bildet den MRD 1 (Abb. 6), während der Abstand zwischen dem unteren Augenlidrand und der Lichtreflexion auf der Hornhaut den MRD 2 darstellt. Die Bestimmung des MRD ist besonders wichtig, um Lidfehlstellungen, insbesondere eine Ptosis, sowie prä- und postoperative Befunde nach okuloplastischer Chirurgie zu beurteilen.

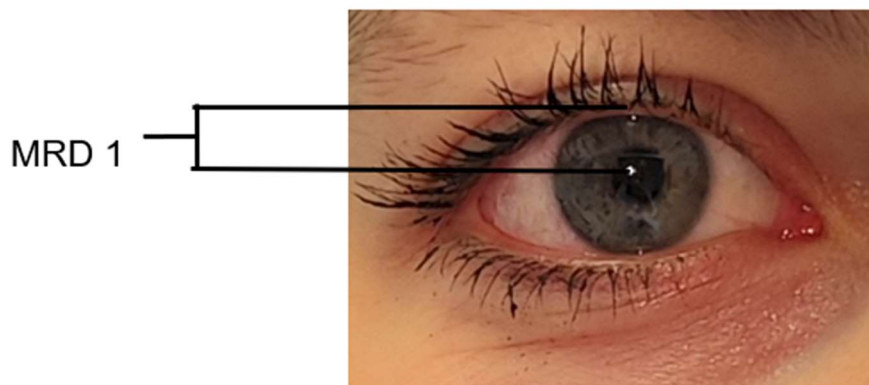


Abb. 6 Darstellung des Marginal-Reflex-Distance 1: Der MRD 1 ergibt sich aus dem Abstand zwischen dem oberen Augenlid und der Lichtreflexion, die auf der Hornhaut sichtbar ist. Quelle: Eigene Darstellung

2.3.3.3 Levatorfunktion

Die Levatorfunktion beschreibt die Fähigkeit des Musculus levator palpebrae das obere Augenlid aktiv zu heben. Bei jedem Patienten wurde die Levatorfunktion mittels Lineals in mm gemessen. Dabei wurde der Daumen des Untersuchers fest auf die Stirn über der Augenbraue des Patienten platziert, um die Funktion des Musculus frontalis auszuschalten. Wie in Abb. 7 dargestellt blickt der Patient initial erst nach unten und anschließend so weit wie möglich nach oben. Das Ausmaß dieser Exkursionsfähigkeit wurde als Levatorfunktion dokumentiert.



Abb. 7 Darstellung zur Messung der Levatorfunktion: Mit dem Daumen wird die Funktion des Musculus frontalis ausgeschaltet. Mit einem Lineal wird die Strecke der Lidanhebung erfasst. Quelle: Eigene Darstellung

2.3.3.4 Sichtbare Sklera bzw. „Scleral show“

Als „Scleral show“ wird das Sichtbarwerden der Sklera zwischen dem Augenlid und dem Limbus bezeichnet. Bei allen Patienten wurde der Abstand zwischen dem oberen Augenlid und dem Limbus für die obere „Scleral show“ bzw. zwischen dem unteren Augenlid und dem Limbus für die untere „Scleral show“ mittels eines Lineals in mm gemessen.

2.3.3.5 Lagophthalmus

Jeder untersuchte Patient wurde aufgefordert die Lider zu schließen. Mittels eines Lineals in mm wurde der Abstand zwischen dem Ober- und Unterlid gemessen. Ein unvollständiger Lidschluss wurde als Lagophthalmus dokumentiert.

2.3.4 Untersuchung der okulären Motilität mittels Limbustests nach Kestenbaum

Die okuläre Motilität bzw. monokuläre Exkursionsfähigkeit eines einzelnen Auges in den vier Blickrichtungen Abduktion, Adduktion, Hebung und Senkung wurde bei jedem Patienten mit dem Limbustest nach Kestenbaum untersucht. Das Partnerauge wird abgedeckt. Wie in Abb. 8 dargestellt, wird ein Lineal mit einer Millimeterskala in horizontaler Richtung vor und unter den Hornhautrand zur Messung der horizontalen Exkursionsstrecke gehalten. Zunächst wurde die Position des medialen Limbus in Primärposition und bei maximaler Abduktion abgelesen. Die Differenz davon ergibt die Abduktionsfähigkeit. Dementsprechend ergibt sich das Adduktionsvermögen aus der Differenz der Position des lateralen Limbus in Primärposition und bei maximaler Adduktion. Für die Bestimmung des Hebungs- und Senkungsvermögens wird das Lineal in vertikaler Richtung angelegt und die Position des unteren bzw. oberen Limbus bei Bewegung beobachtet. Dokumentiert wurde das Ausmaß des Bewegungsdefizits, das als Abweichung von der Norm in mm angegeben wurde. Wenn beispielsweise die Abduktionsfähigkeit nur 8 mm beträgt, wird ein Abduktionsdefizit von 1 mm notiert, da der Normwert 9 mm beträgt. Zusätzlich wurde die Summe der Bewegungsdefizite berechnet, also der summierte Beweglichkeitsverlust des Auges in den Blickrichtungen Abduktion, Adduktion, Hebung und Senkung.

Sämtliche Motilitätsmessungen wurden von erfahrenen, vollständig ausgebildeten Orthoptistinnen durchgeführt, um eine standardisierte Erhebung zu gewährleisten.

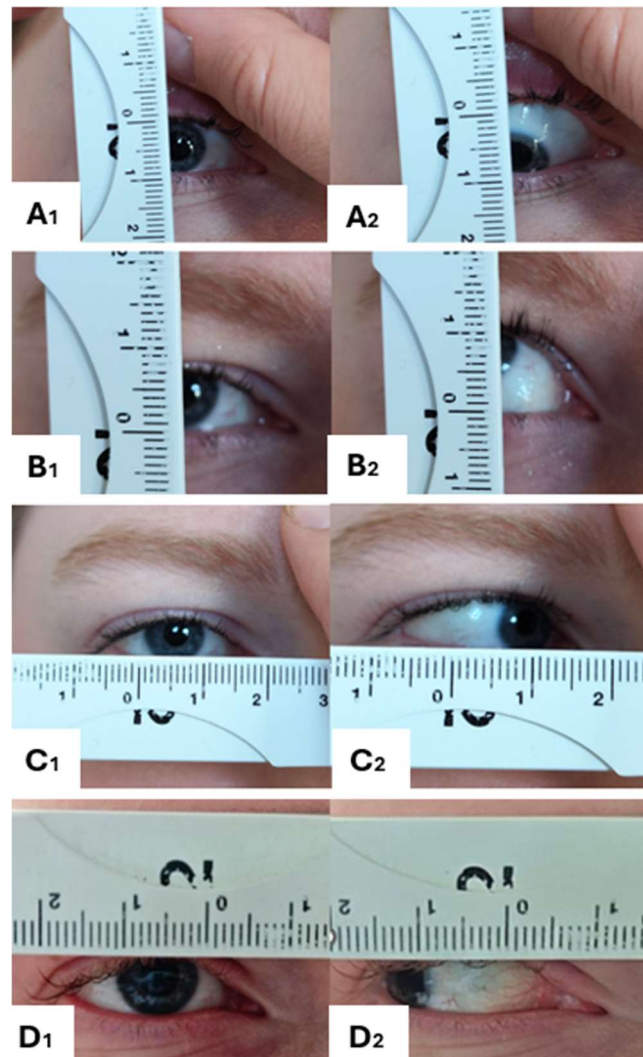


Abb. 8 Limbustest nach Kestenbaum: Mithilfe eines Lineals als Maßstab wird die Bewegungsstrecke des Bulbus in den vier Blickrichtungen Senkung (A), Hebung (B), Adduktion (C) und Abduktion (D) gemessen, während das Partnerauge abgedeckt ist.

A1: Das Auge befindet sich in der Primärposition und ein vertikal ausgerichtetes Lineal wird am oberen Limbus angelegt, um die Ausgangsposition für die Messung der Senkung zu erfassen. A2: Der Patient blickt maximal nach unten. Die zurückgelegte Exkursionsstrecke wird am Lineal abgelesen.

B1: Für die Messung der Exkursionsfähigkeit nach oben (Hebung) wird die Position des unteren Limbus in Primärposition abgelesen. B2: Der Patient blickt maximal nach oben, wodurch sich die Position des unteren Limbus nach oben verschiebt. Die Bewegungsstrecke wird am Lineal abgelesen.

C1: Das Lineal wird horizontal ausgerichtet und die Position des temporalen Limbus wird in Primärposition erfasst. C2: Bei maximaler Adduktion des Auges wird die neue Position des temporalen Limbus als Exkursionsstrecke für die Adduktion abgelesen.

D1: Für die Messung der Abduktion wird das Lineal horizontal ausgerichtet und die Position des nasalen Limbus wird in Primärposition notiert. D2: Die Position des nasalen Limbus in maximaler Abduktion wird anschließend abgelesen und als Bewegungsstrecke dokumentiert.

2.3.5 Hornhautsensibilität

Zur Messung der Hornhautsensibilität wurde die Luneau-Anästhesiometrie verwendet, wobei durch die gezielte Variation der Länge feiner Nylon-Monofilamente präzise Druck auf die Hornhaut ausgeübt und die jeweilige Sensibilität in Abhängigkeit der Länge erfragt wurde. Die Hornhaut wurde in fünf Abschnitte – temporal oben, nasal oben, temporal unten, nasal unten und zentral – aufgeteilt, an denen die Messung mittels Luneau-Anästhesiometrie durchgeführt wurde.

2.3.6 Untersuchungen zur Evaluation des trockenen Auges

2.3.6.1 Ocular Surface Disease Index © (OSDI)

Die Symptome des trockenen Auges wurden mittels eines standardisierten Fragebogens, dem sogenannten OSDI-Fragebogen, erhoben. Anhand von 12 Fragen wird der Schweregrad des trockenen Auges, die Symptome und Funktionsprobleme sowie die Umweltauslöser für die vergangene Woche erfasst. Als Antwortmöglichkeiten standen 0 Punkte bei fehlenden Beschwerden bis 4 Punkte bei starken Beschwerden zur Verfügung.

Der OSDI-Score wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{OSDI} = \frac{\text{Summe der Punktzahlen für alle beantworteten Fragen} \times 25}{\text{Anzahl aller beantworteten Fragen}}$$

Als Ergebnis können Werte zwischen 0 und 100 resultieren. Je höher der Wert ausfällt, desto ausgeprägter sind die subjektiven Beschwerden. Anhand dieser Ergebnisse können die Patienten in die vier Gruppen eingeteilt werden: 1) normal, 2) mild, 3) moderat und 4) schwer. (35)

2.3.6.2 Bestimmung der Tränenfilmosmolarität

Die Tränenfilmosmolarität wurde bei jedem Patienten mithilfe des Tearlab TM Osmolarity System der Tearlab Corporation (San Diego, California, USA) gemessen. Wie in Abb. 9 zu sehen ist, besteht das Gerät aus drei Hauptbestandteilen: dem Lesegerät, den zwei Stiften und den Einweg-Testkarten. Für die Messung wird eine Einweg-Testkarte auf den Stift aufgesetzt. Nach Entfernung der Schutzhülle wird die Spitze der Testkarte mit dem Stift in den Tränenmeniskus oberhalb des unteren Augenlides aufgesetzt. Ein Signalton ertönt, sobald 50 Nanoliter Tränenfilm passiv auf die Testkarte aufgesogen wurden. Der Stift wird anschließend wieder an das Lesegerät geschlossen und auf dem Display erscheint die gemessene Tränenfilmosmolarität. (36,37)



Abb. 9 Tearlab TM Osmolarity System der Tearlab Corporation (San Diego, California, USA): Die zwei Stifte sind rechts und links mit A bzw. B gekennzeichnet. In der Mitte sieht man das Lesegerät, das die Tränenfilmosmolarität in mOsm/L anzeigt. Quelle: Eigene Abbildung

2.3.6.3 Schirmer-1-Test

Der Schirmer-Test ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren zur Messung der wässrigen Tränenfilmproduktion. Dafür wird ein 5 mm breites und 35 mm langes Filterpapier verwendet. An dem oberen Ende wird das Filterpapier 5 mm abgeknickt und am temporalen Drittel des unteren Bindehautsacks und Unterlid eingehakt (Abb. 10). Die Patienten werden gebeten die Augen zu schließen. Nach fünf Minuten kann das Filterpapier wieder entfernt und die Länge des befeuchteten Anteils abgelesen werden. Beim Schirmer-1-Test wird kein Lokalanästhetikum verwendet, sodass die Reflexsekretion durch den Stimulationsreiz des Filterpapierstreifens gemessen wird. Die basale Tränensekretion wird mit dem Schirmer-2-Test gemessen, indem das Auge vor Testbeginn mit einem Lokalanästhetikum unempfindlich auf mechanische Reizung durch den Filterpapierstreifen gemacht wird. (38,39)



Abb. 10 Schirmer-1-Test: A) Ohne Lokalanästhetikum werden standardisierte Filterstreifenpapiere mit Millimetermaß in den äußeren Lidwinkel des rechten und linken Auges gehängt. Nach fünf Minuten wird das Papier entfernt und die Länge des befeuchteten Papiers gemessen. B) Filterpapierstreifen, nachdem er nach fünf Minuten aus dem Bindehautsack entfernt wurde. Das Filterpapier wurde in diesem Fall bis 25 mm befeuchtet. Quellen: Eigene Abbildung

2.3.6.4 Untersuchung der Tränenmeniskushöhe

Im Bereich des Meniskus des unteren Lidrandes sammelt sich der größte Anteil des Gesamtränenvolumens an. Die Höhe dieses Flüssigkeitsspiegels wird als

Tränenmeniskushöhe bezeichnet und ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Tränenvolumens. Sie spielt eine zentrale Rolle bei der Versorgung, dem Schutz durch kontinuierliche Benetzung und der Diagnostik der Augenoberfläche. Die Messung der Tränenmeniskushöhe wurde mit dem Keratograph 5M® der Firma Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) durchgeführt.

Nach Fokussierung des Tränenmeniskus erfolgt eine Aufnahme, in der sich mittels Linealfunktion die Tränenmeniskushöhe in mm ausmessen lässt (Abb. 11). Gemessen wurde die temporale, zentrale und nasale Flüssigkeitshöhe. Anschließend wurde daraus der Durchschnittswert gebildet. (40,41)

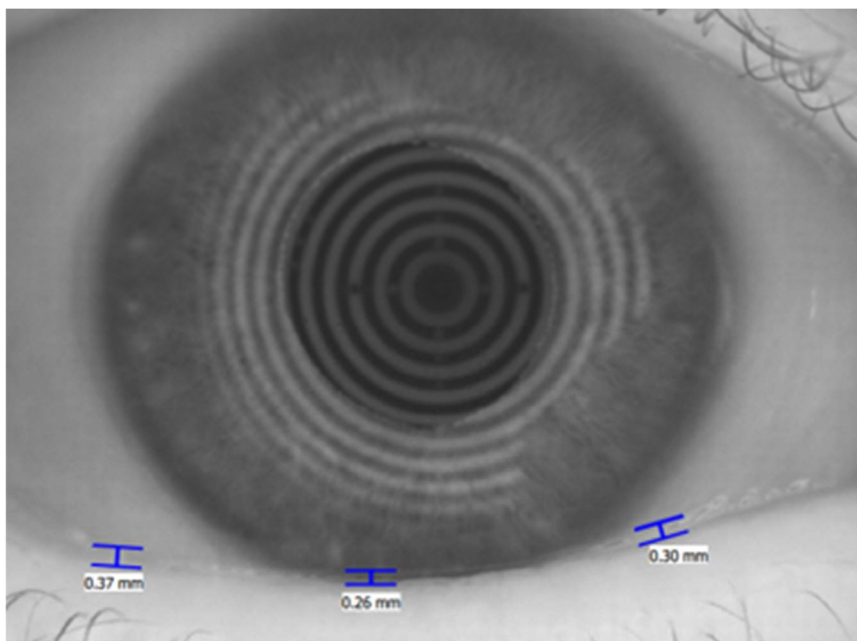


Abb. 11 Bildschirmfoto mit dem Keratograph 5M® der Firma Oculus Optikgeräte GmbH zur **Bestimmung der Tränenmeniskushöhe**. Die Tränenmeniskushöhe wurde temporal, zentral und medial gemessen und abschließend der Durchschnittswert berechnet.

Quelle: Eigene Abbildung

2.3.6.5 Messung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT)

Die nicht-invasive Tränenfilmaufrisszeit (NIBUT) ist ein wichtiges objektives Maß für die Stabilität des Tränenfilms. Die Zeitspanne zwischen einem vollständigen Lidschlag und dem ersten Auftreten einer Unterbrechung im Tränenfilm wird als NIBUT bezeichnet. Für die Messung wurde der Keratograph 5M® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) genutzt (Abb. 12). Die Hornhautoberfläche wird fokussiert und die Patienten wurden nach initialem zweimaligem Blinzeln aufgefordert, die Augen so lange wie möglich geöffnet zu halten. Die Placidoringe des Geräts werden dabei auf die Hornhaut projiziert und durch den Tränenfilm reflektiert. Das Aufreißen des Tränenfilms führt zu Unregelmäßigkeiten in dem reflektierten Bild, die vom Keratographen erfasst werden. (42)

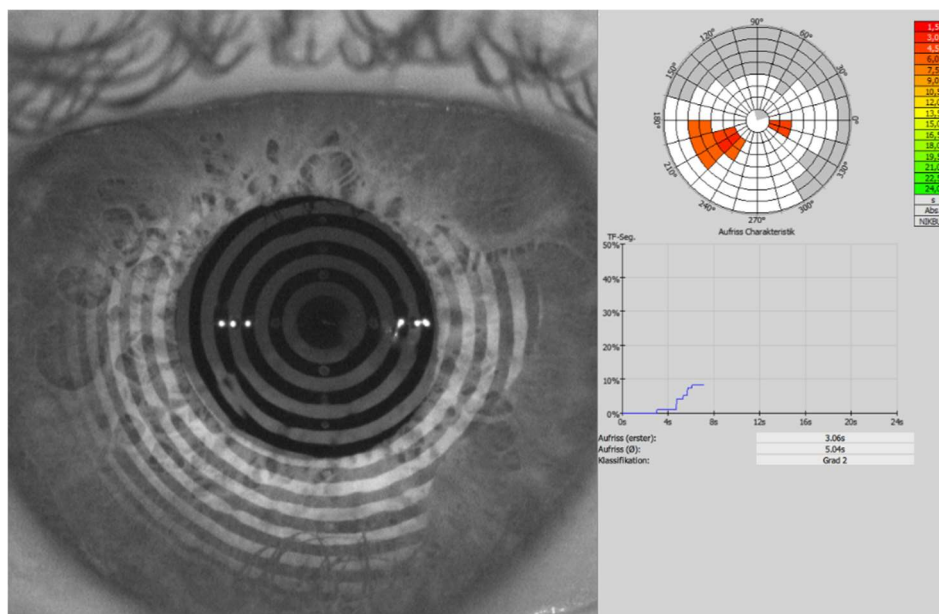


Abb. 12 Bestimmung der nicht-invasiven Tränenfilmaufrisszeit mit dem Keratograph 5M®: Nach zweimaligem Blinzeln wird die Aufnahme automatisch ausgelöst. In diesem Fall beträgt die 1. NIBUT 3,06 Sekunden und der MNIBUT 5,04 Sekunden. Quelle: Eigene Darstellung

2.3.6.6 Infrarot-Meibographie

Mittels nicht-invasiver Infrarot-Meibographie (Keratograph 5M®, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) lassen sich die Meibomdrüsen der Ober- und Unterlider darstellen und beurteilen. (43) Mithilfe eines Wattestäbchens werden die Lider ektropioniert und nach der Fokussierung auf die Meibomdrüsen erfolgt eine Infrarot-Aufnahme. Die Abb. 13 zeigt ein Beispiel einer Aufnahme.

Durch anschließendes Abgleichen dieser Aufnahmen mit den in der Hersteller-Software hinterlegten Referenzbildern erfolgte eine Einteilung des sogenannten Meiboscores nach Arita et al. in die vier Grade. (44) Jeder der vier Grade beschreibt den Anteil des Meibomdrüsenverlustes. Es liegt Grad 0 vor, wenn kein Meibomdrüsenverlust vorhanden ist. Ein Meibomdrüsenverlust von weniger als einem Drittel der Fläche wird als Grad 1 bezeichnet. Grad 2 beschreibt einen Meibomdrüsenverlust zwischen ein Drittel und zwei Dritteln der Fläche. Grad 3 liegt bei einem Meibomdrüsenverlust von über zwei Dritteln der Fläche vor.

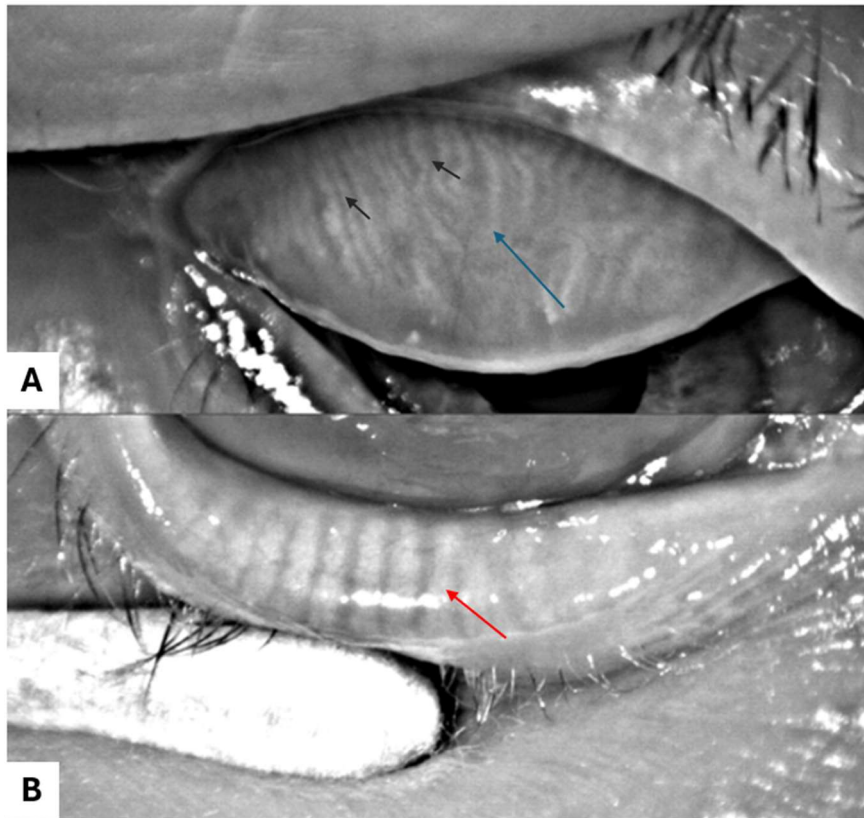


Abb. 13 Meibographie mit dem Keratograph 5M® der Firma OCULUS Optikgeräte GmbH:

A: Das Bild zeigt eine Meibographie des Oberlides nach dem Ektropionieren. Die Meibomdrüsen sind als parallel verlaufende, längliche, vertikal orientierte, streifenförmige Strukturen erkennbar (schwarze Pfeile). Im mittleren Bereich zeigen sich diskrete Unregelmäßigkeiten mit leichten segmentalen Unterbrechungen, die auf einen Meibomdrüsenverlust hinweisen (blauer Pfeil). B: Das Bild zeigt eine Meibomgraphie des Unterlides nach Eversion. Es stellt sich eine regelmäßige Drüsenarchitektur (roter Pfeil) ohne deutliche Verkürzung oder Atrophien dar. Die aufgenommenen Bilder werden mit den Referenzbildern verglichen, um eine Einteilung von Grad 0-3 zu bestimmen.
Quelle: Eigene Abbildung

2.3.6.7 Fluoreszeinfärbung der Hornhaut

Die Hornhaut-Stippung als wichtiges Maß für die Augenoberfläche wurde mittels Fluoreszeinfärbung der Hornhaut erhoben. Für die Untersuchung wurde ein 1 mg Natrium Fluoreszein-Filterpapier angefeuchtet und an die Bindehaut des Unterlides des Patienten gehalten. Der Farbstoff verteilt sich über die gesamte Hornhautoberfläche nach mehreren Blinzeln. Die Beurteilung erfolgt unter der Spaltlampe unter Verwendung von blauem Kobaltlicht. Zur Klassifizierung der

Hornhautschädigung wird das Oxford-Schema angewendet. Es verwendet sechs standardisierte Referenzbilder, die als Panel A bis E bezeichnet werden (siehe Abb. 14). Sie stellen unterschiedliche Grade nach der Anzahl der punktförmigen Farbstoffanfärbungen auf der Hornhaut dar. Diese Referenzbilder werden mit dem vorliegenden klinischen Bild der untersuchten Patienten an der Spaltlampe verglichen, sodass die Zuordnung in die Schweregrade 0 bei keiner oder minimaler punktförmigen Färbung bis hin zu 5 bei sehr ausgeprägter Stippung mit massiver epithelialer Beteiligung erfolgen kann. Das Oxford-Schema kann ebenfalls zur Beurteilung der konjunktivalen Stippung angewendet werden. (45)

Panel	Grad	Kriterien
	0	Gleich oder weniger als Panel A
	I	Gleich oder weniger als Panel B, größer als A
	II	Gleich oder weniger als Panel C, größer als B
	III	Gleich oder weniger als Panel D, größer als C
	IV	Gleich oder weniger als Panel E, größer als D
>E	V	Größer als Panel E

Abb. 14 Oxford-Schema zur Klassifizierung der Hornhaut- und Bindehautstippung: Links sind die Referenzbilder (A-E) und rechts die Grade (0-5) dargestellt. (46)

2.3.6.8 Lissamingrünfärbung der Bindehaut

Zur Beurteilung der konjunktivalen Schädigung bzw. Stippung wurde das Anfärben der Bindehaut mit dem Farbstoff Lissamingrün verwendet. Nach Anfeuchten wurde das Filterstreifenpapier, das 1,5 mg Lissamingrün enthielt, an die Bindehaut der

Unterlider sanft angefärbt. Nach einer Minute Wartezeit wurde der Patient an der Spaltlampe untersucht und die nasale sowie temporale Bindehaut auf ihre Anfärbung beurteilt. Wie die korneale Stippung kann der Schweregrad ebenfalls nach dem Oxford-Schema von Grad 0 bis Grad 5 unter Abgleich der Referenzbilder beurteilt werden. (45)

2.3.6.9 Bestimmung von MMP-9 mittels InflammDry® Test

Die Matrix-Metallproteinase-9 (MMP-9) ist ein Enzym, das bei Entzündungsprozessen auf der Augenoberfläche vermehrt gebildet wird und signifikant bei Patienten mit trockenem Auge erhöht ist. Eine erhöhte MMP-9-Konzentration (> 40 Nanogramm (ng)/mL) kann mittels InflammDry® Schnelltest, einem Immunoassay in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen werden. (47)

2.4 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung und -aufbereitung zur statistischen Analyse erfolgte mit Excel (Microsoft, Version 2511). Die statistische Auswertung nichtparametrischer Daten mittels Spearman-Korrelationen, Kruskal-Wallis-Tests und Mann-Whitney-U-Tests wurde mit R (Version 4.5.1; R Core Team, 2025, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Darstellung der Daten erfolgt deskriptiv mit den einzelnen Messpunkten und dem Median-Werten der jeweiligen Stadien. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

2.4.1 Definition von okulären Motilitätsstörungen

Für die statistische Auswertung wurde für die Störung der okulären Motilität das Vorliegen mindestens einer Abweichung von den in der Literatur angegebenen Normwerten im Limbustest nach Kestenbaum und/oder Vorhandensein von Doppelbildern definiert. Dies war der Fall, wenn die Abduktion, Adduktion und/oder Senkung unter 9 mm und/oder die Hebung unter 5 mm lag. (48,49)

2.4.2 Definition von Störungen der Lidmotilität bzw. -stellung

Für die weitere statistische Auswertung wurde eine Störung der Lidstellung und -motilität das Vorliegen eines Lagophthalmus und/oder einer Abweichung der von den in der Literatur angegebenen Normwerten definiert: Eine MRD 1 unter 4 mm (50), eine reduzierte Levatorfunktion < 14 mm (51,52) oder eine vorhandene „Scleral show“.

3 Ergebnisse

Von 20 untersuchten Patienten waren 11 (55 %) weiblich und 9 (45 %) männlich. Das mittlere Alter betrug $71,5 \pm 13,2$ Jahre.

3.1 Prävalenz von Störungen der okulären Motilität sowie der Lidstellung und -motilität

3.1.1 Prävalenz der Foster-Stadien 1-4 in unserer Patientenkohorte

In unserer Patienten-Kohorte (11 (55 %) Patienten weiblich und 9 (45 %) Patienten männlich; mittleres Alter $71,5 \pm 13,2$ Jahre) wurden beide Augen von 20 Patienten untersucht. Bezogen auf die Auswertung je Auge ($n=40$) nach Foster fielen 10 % ($n=4/40$) in Stadium 1, 15 % ($n=6/40$) in Stadium 2, 57,5 % ($n=23/40$) in Stadium 3 und 17,5 % ($n=7/40$) in Stadium 4. Die Abb. 15 fasst die Häufigkeitsverteilung der Stadien nach Foster bezogen auf die Augen schematisch zusammen.

Bei der Stadieneinteilung je Patient ($n=20$) wurde jeweils das höhere Stadium eines Auges für die Bewertung herangezogen. Hier ergab sich folgende Verteilung: 10 % der Patienten ($n= 2/20$) fielen in Stadium 1, 10 % ($n= 2/20$) in Stadium 2, 60 % ($n= 12/20$) in Stadium 3 und 20 % ($n= 4/20$) in Stadium 4. Bei 15 % der Patienten ($n= 3/20$) zeigten das rechte und das linke Auge unterschiedliche Krankheitsstadien nach Foster auf.

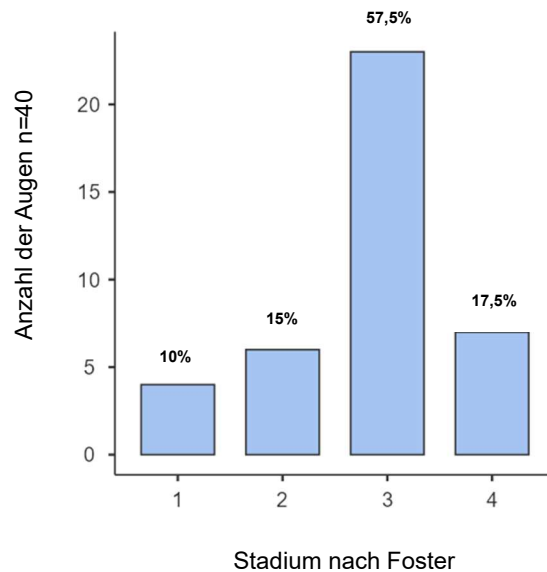


Abb. 15 Schematische Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Stadien nach Foster bezogen auf die Augen (n=40) als Balkendiagramm: Auf der y-Achse ist die Anzahl der Augen (n=40) und auf der x-Achse das Stadium nach Foster von 1 bis 4 angegeben. Am häufigsten liegt ein Stadium 3 vor.

3.1.2 Prävalenz von Störungen der okulären Motilität

Bei den von uns untersuchten Augen mit okulärem SHP betrug die Prävalenz von Störungen der okulären Motilität 95 % (38/40; KI-95 %: 83,5-98,6) in Bezug auf die Anzahl an Augen. Allerdings gaben lediglich 5 % aller Patienten (n= 1/20) Doppelbilder an.

3.1.3 Prävalenz von Störungen der Lidstellung und -motilität

Die Prävalenz der Störung der Lidstellung und -motilität lag bei unserer Kohorte bei 80 % der Augen (32/40; KI-95 %: 65,2-89,5). Von den 40 Augen der untersuchten 20 Patienten hatten 0 % (n=0/40) ein Lagophthalmus, 75 % (n=30/40) eine

reduzierte MRD 1, 30 % (n=12/40) eine reduzierte Levatorfunktion von unter 14 mm sowie 17,5 % (n=7/40) eine vorhandene „Scleral show“ inferior oder superior. Bezogen auf die Zahl der untersuchten Patienten wiesen 90 % (n=18/20) der Patienten an mindestens einem Auge eine Störung der Lidstellung und -motilität auf. In der Anamnese gaben 45 % (n=9/20) der Patienten an, früher bereits einmal mit einer Entropiumkorrektur sowie 35 % (n=7/20) mit einer Wimpernepilation versorgt worden zu sein.

3.2 Korrelation der Motilitätseinschränkung mit dem Stadium der Erkrankung

3.2.1 Korrelation der okulären Motilitätseinschränkung mit dem Stadium nach Foster

Zwischen dem Auftreten einer Störung der okulären Motilität (ja/nein) und dem klinischen Stadium nach Foster zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($U = 35$, $p = 0,861$).

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Bewegungsdefizits und dem klinischen Stadium nach Foster ($p = 0,67$ ($p < 0,001$); siehe Abb. 16).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	3,75	3,88	1,03	3,00	5,00
2	6	1,75	2,33	2,50	0,00	6,50
3	23	6,00	5,96	3,59	0,00	12,0
4	7	18,0	16,5	3,89	9,50	20,5

Tabelle 2 Deskriptive Statistik der Summe der Bewegungsdefizite (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

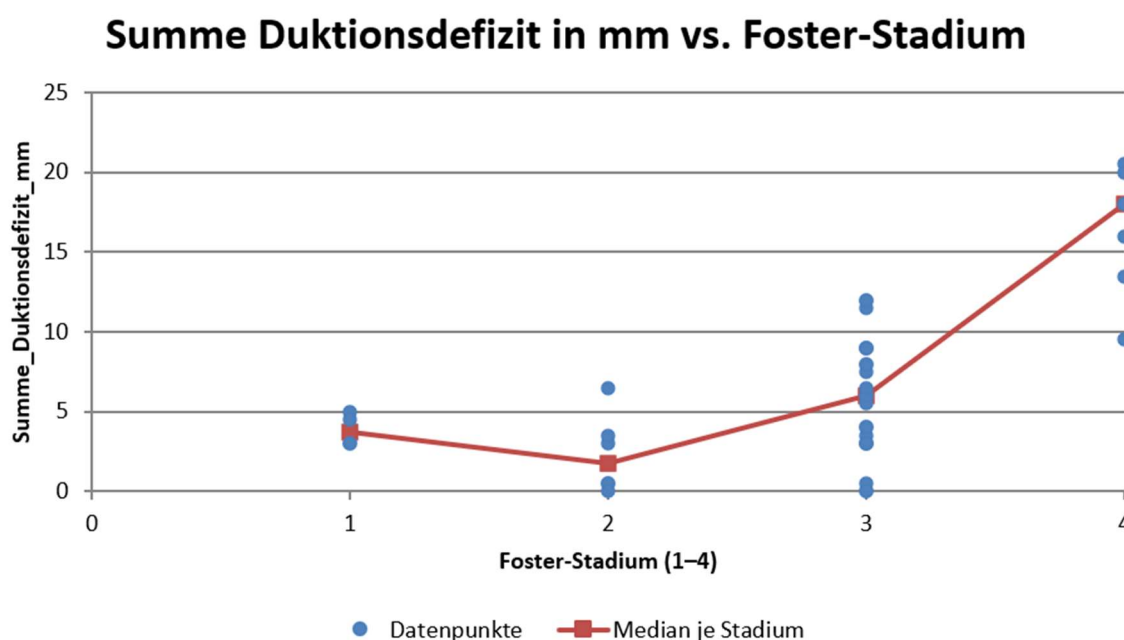


Abb. 16 Korrelation zwischen der Summe der Bewegungsdefizite und dem Stadium nach Foster: Dabei ist das Foster-Stadium von 1-4 auf der x-Achse und die Summe der Bewegungsdefizite in Millimetern auf der y-Achse dargestellt. Die blauen Punkte stellen die einzelnen Messwerte des Duktionsdefizites pro Auge im entsprechenden Stadium dar. Die rote Linie stellt den Median des Duktionsdefizits pro Stadium dar. In den Stadien 1 und 2 liegen die Bewegungsdefizite überwiegend im niedrigen Bereich, während sich ab Stadium 3 eine deutliche Zunahme der Werte und im Stadium 4 eine weitere Zunahme der Summe der Duktionsdefizite mit teilweisen Medianwerten von über 15 mm zeigen. Mit zunehmendem Foster-Stadium nahm das Ausmaß der okulären Motilitätseinschränkung zu (Spearman-Korrelation: $p = 0,67$ ($p < 0,001$)).

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Summe der Bewegungsdefizite zwischen den einzelnen Krankheitsstadien ($p < 0,001$), was die Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen zusätzlich unterstützt.

Werden die einzelnen Bewegungsrichtungen Abduktion, Adduktion, Hebung und Senkung getrennt betrachtet, zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

Zwischen der Abduktionseinschränkung, die in mm angegeben wurde, und dem Stadium nach Foster zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (Spearman-Korrelation: $\rho = 0,645$; $p < 0,001$). Die Abduktionseinschränkung nahm mit den höheren Stadien zu (Abb. 17).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	1,00	1,13	0,25	1,00	1,50
2	6	0,50	0,667	0,816	0	2,00
3	23	2,00	1,83	1,19	0	4,00
4	7	4,00	4,43	1,30	2,50	6,00

Tabelle 3 Deskriptive Statistik des Abduktionsdefizits (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

Abduktionseinschränkung in mm vs. Foster-Stadium

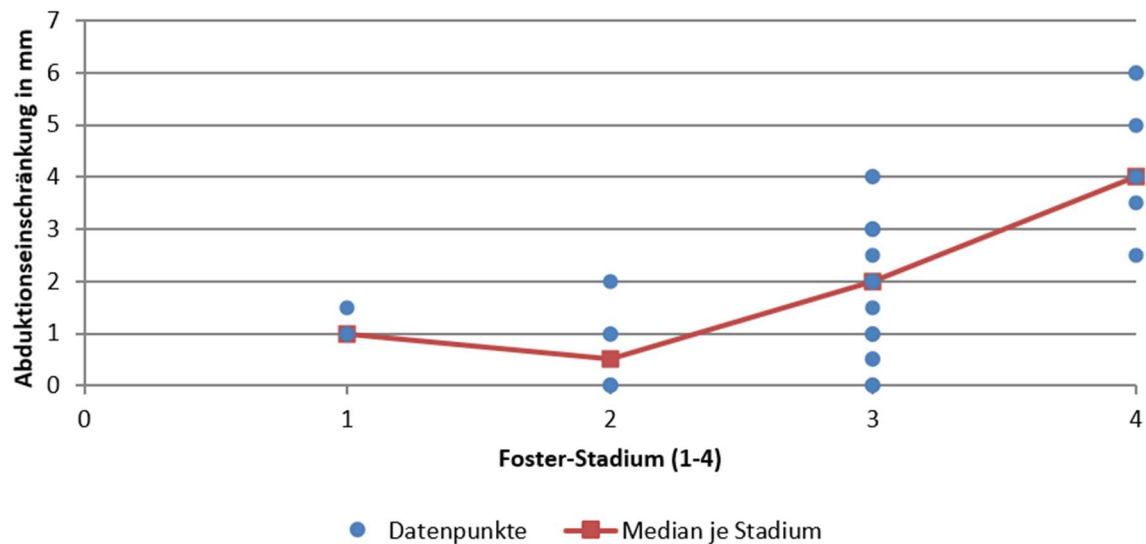


Abb. 17 Korrelation zwischen der Abduktionseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster: Dabei ist das Foster-Stadium von 1-4 auf der x-Achse und die Abduktionseinschränkung in Millimetern auf der y-Achse dargestellt. Die rote Linie stellt den Median des Abduktionsdefizits pro Stadium dar. In den Stadien 1 und 2 liegen die Bewegungsdefizite überwiegend im niedrigen Bereich, während sich ab Stadium 3 eine deutliche Zunahme der Werte und im Stadium 4 eine weitere Zunahme des Abduktionsdefizites mit dem höchsten Medianwert zeigen.

Bezüglich der Adduktionseinschränkung in mm ergab die Spearman-Korrelationsberechnung einen Wert von $p = 0,467$ ($p = 0,002$). Sie zeigte somit einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen der Adduktionseinschränkung und dem klinischen Stadium nach Foster auf. Mit zunehmendem Krankheitsstadium nahm die Einschränkung in der Adduktion zu (Abb. 18).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	1,00	1,25	0,500	1,00	2,00
2	6	0,750	0,833	0,683	0,00	2,00
3	23	2,00	1,65	1,30	0,00	4,00
4	7	4,00	3,79	1,87	1,00	6,00

Tabelle 4 Deskriptive Statistik des Adduktionsdefizits (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

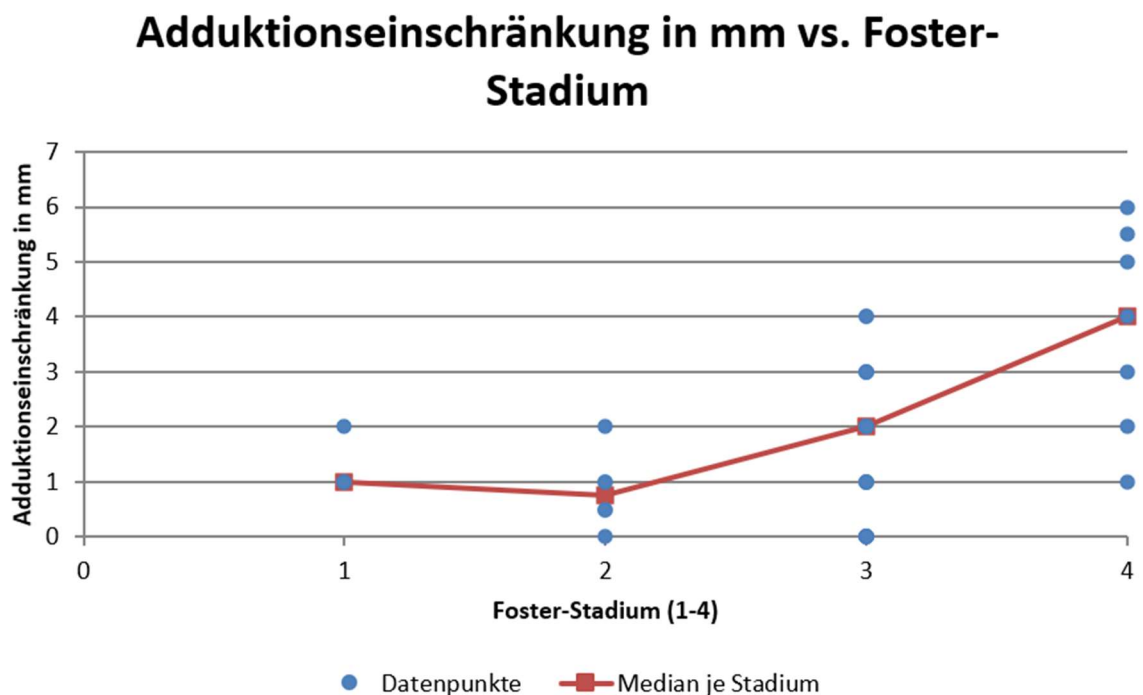


Abb. 18 Korrelation zwischen der Adduktionseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster: Dabei ist das Foster-Stadium von 1-4 auf der x-Achse und die Adduktionseinschränkung in Millimetern auf der y-Achse dargestellt. Die rote Linie stellt den Median des Adduktionsdefizits pro Stadium dar. In den Stadien 1 und 2 liegen die Adduktionsdefizite überwiegend im niedrigen Bereich, während Stadium 3 und 4 deutlich höhere Medianwerte zeigen.

Die Hebungseinschränkung, angegeben in mm, zeigte einen positiven signifikanten Zusammenhang mit dem klinischen Stadium nach Foster (Spearman-Korrelation $\rho = 0,616$; $p < 0,001$). Mit zunehmendem Erkrankungsstadium nimmt auch das Hebungsdefizit zu (Abb. 19).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	6	0,00	0,250	0,418	0,00	1,00
3	23	0,00	0,261	0,423	0,00	1,00
4	7	2,50	2,79	1,07	2,00	5,00

Tabelle 5 Deskriptive Statistik der Hebungseinschränkung (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

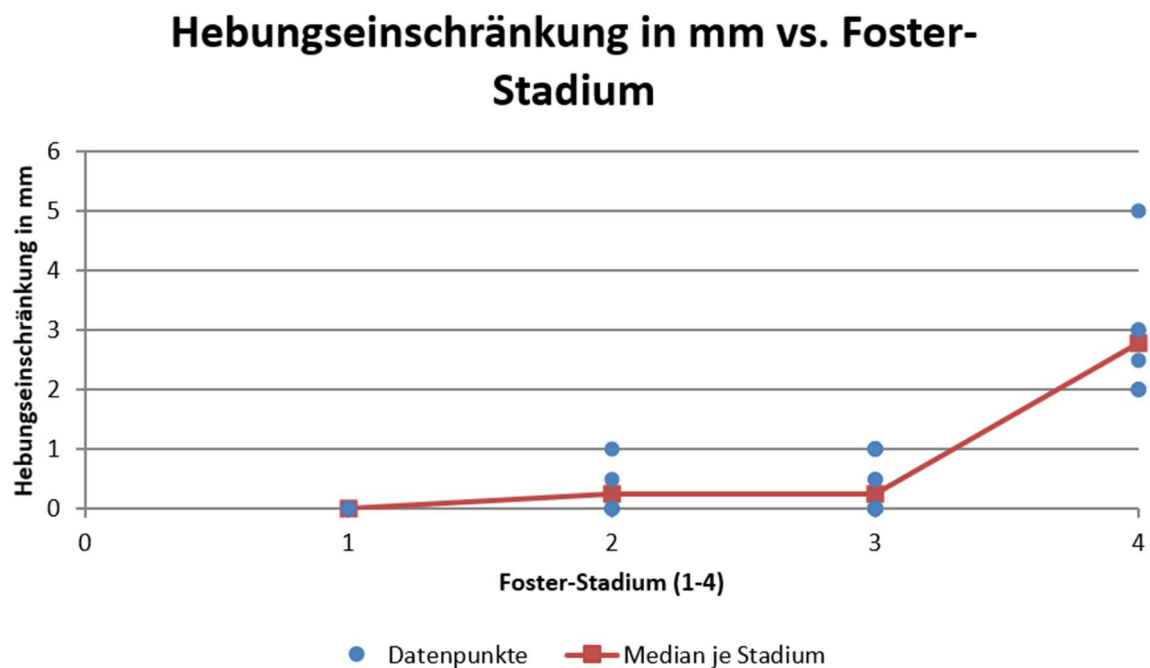


Abb. 19 Korrelation zwischen der Hebungseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster: Auf der x-Achse ist das Foster-Stadium von 1-4 und auf der y-Achse die Hebungseinschränkung in Millimetern dargestellt. Während in den Stadien 1-3 die Hebung maximal 1 mm eingeschränkt ist, zeigen sich im Stadium 4 deutlich stärkere Hebungseinschränkungen mit dem höchsten Median-Wert.

Die Spearman-Korrelationsberechnung ergab einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen der Senkungseinschränkung und dem Stadium nach Foster ($p = 0,594$; $p < 0,001$). Mit zunehmendem Erkrankungsstadium nahm auch das Senkungsdefizit zu (Abb. 20).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	1,50	1,50	0,577	1,00	2,00
2	6	0,500	0,583	0,665	0,00	1,50
3	23	2,50	2,22	1,42	0,00	4,00
4	7	6,00	5,50	2,14	1,00	7,00

Tabelle 6 Deskriptive Statistik der Senkungseinschränkung (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

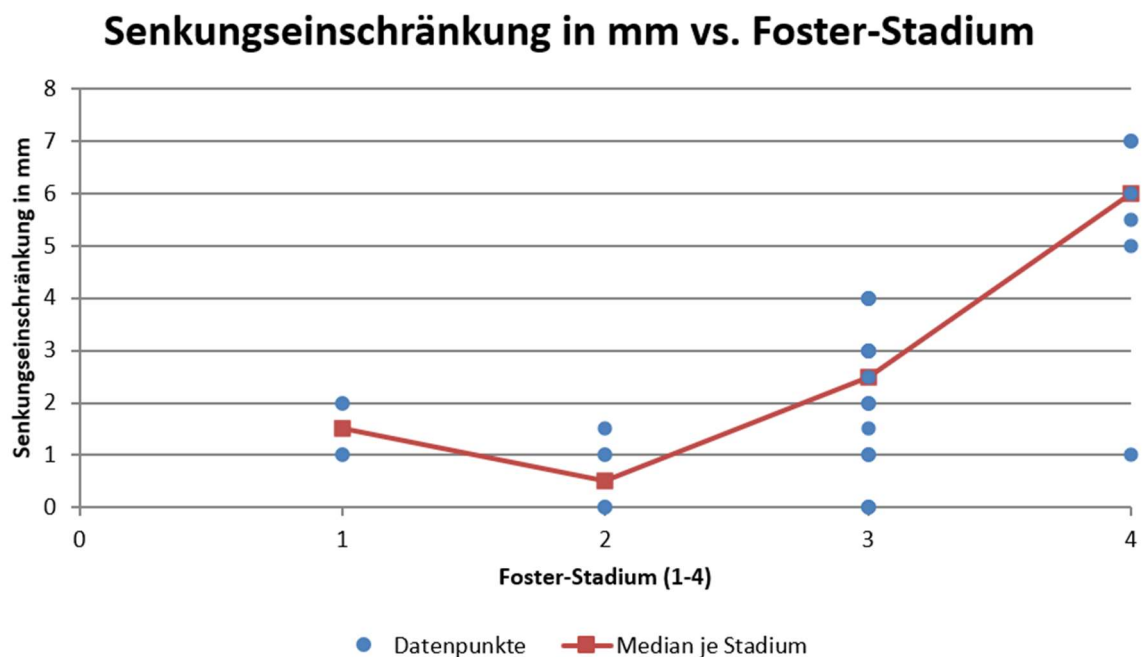


Abb. 20 Korrelation zwischen der Senkungseinschränkung in mm und dem Stadium nach Foster: Das Erkrankungsstadium nach Foster 1-4 ist auf der x-Achse, während die Senkungseinschränkung in Millimetern auf der y-Achse dargestellt wird. Die Messwerte eines einzelnen Auges werden als blaue Punkte im entsprechenden Stadium abgebildet. Vor allem in den fortgeschrittenen Stadien 3 und 4 zeigen sich vermehrte Senkungsdefizite.

3.2.2 Störungen der Lidstellung und -motilität in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster

Es bestand zwischen dem Vorliegen einer Störung der Lidstellung und -motilität und dem Stadium nach Foster eine signifikante positive Korrelation (Spearman's $\rho =$

0,43; $p = 0,006$). Höhere Erkrankungsstadien nach Foster gingen tendenziell mit häufigerem Auftreten einer Störung der Lidstellung und -motilität einher.

Betrachten wir nur die MRD 1, so zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der MRD 1 und dem klinischen Stadium nach Foster (Spearman-Korrelation $\rho = -0,53$, $p < 0,001$). Bei fortgeschrittenem Stadium ist eine kleinere MRD 1 vorhanden (Abb. 21).

Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test bestätigte erneut den signifikanten Zusammenhang zwischen der MRD 1 und dem Foster-Stadium ($p = 0,010$).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	3,50	3,50	0,577	3	4
2	6	4,00	3,17	1,33	1	4
3	23	2	2,52	0,947	1	4
4	7	2	1,57	0,535	1	2

Tabelle 7 Deskriptive Statistik der MRD 1 (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

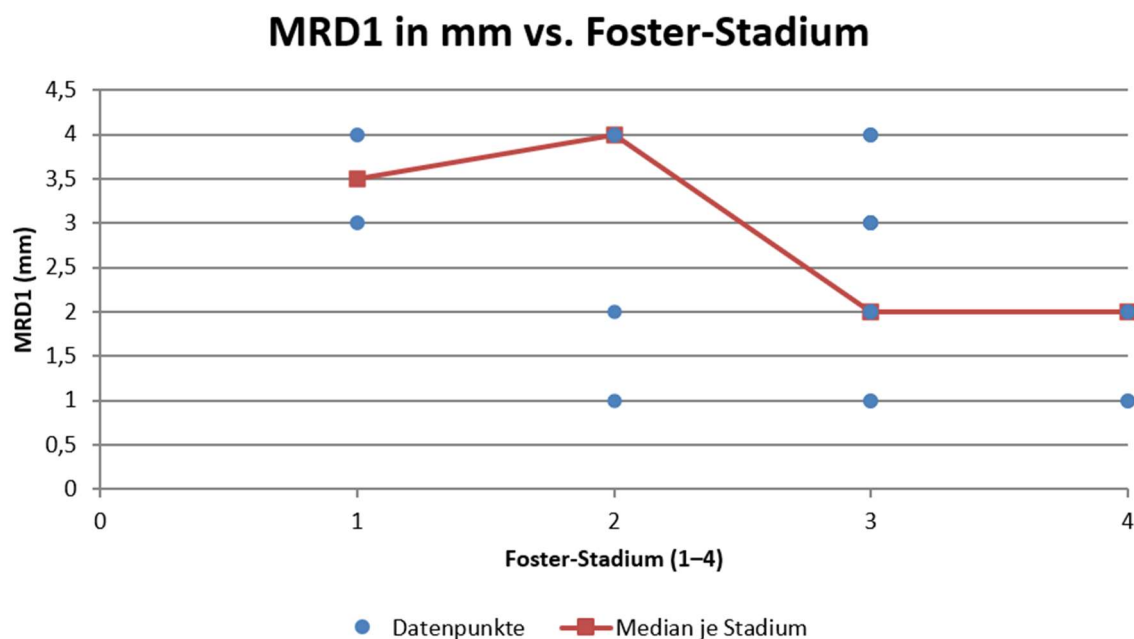


Abb. 21 Korrelation zwischen der MRD 1 (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster: Auf der x-Achse wird das klinische Stadium nach Foster von 1-4 und auf der y-Achse die MRD 1 in Millimetern dargestellt. Jeder blaue Punkt steht für den individuellen Messwert eines Auges. Die rote Linie verbindet den Median des MRD 1-Werts in jedem Stadium. Bei niedrigen Stadien (1-2) liegen die MRD 1-Werte im Mittel höher. In den Stadien 3-4 sinken die Werte deutlich ab. Je weiter die Erkrankung des okulären SHP ist, desto kleiner ist die MRD 1 bzw. desto kleiner wird die Lidöffnung.

Zwischen der Levatorfunktion und dem Erkrankungsstadium nach Foster zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang (Spearman-Korrelation $\rho = -0,50$, $p = 0,001$). Es lag eine schlechtere Levatorfunktion in höheren Stadien vor (Abb. 22). Der signifikante Zusammenhang wird auch in der Kruskal-Wallis-Testung ($p = 0,002$) bestätigt.

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	16	16,3	1,50	15	18
2	6	15,5	15,5	1,64	13	18
3	23	15	15,4	2,10	10	19
4	7	12	11,6	1,90	8	13

Tabelle 8 Deskriptive Statistik der Levatorfunktion (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

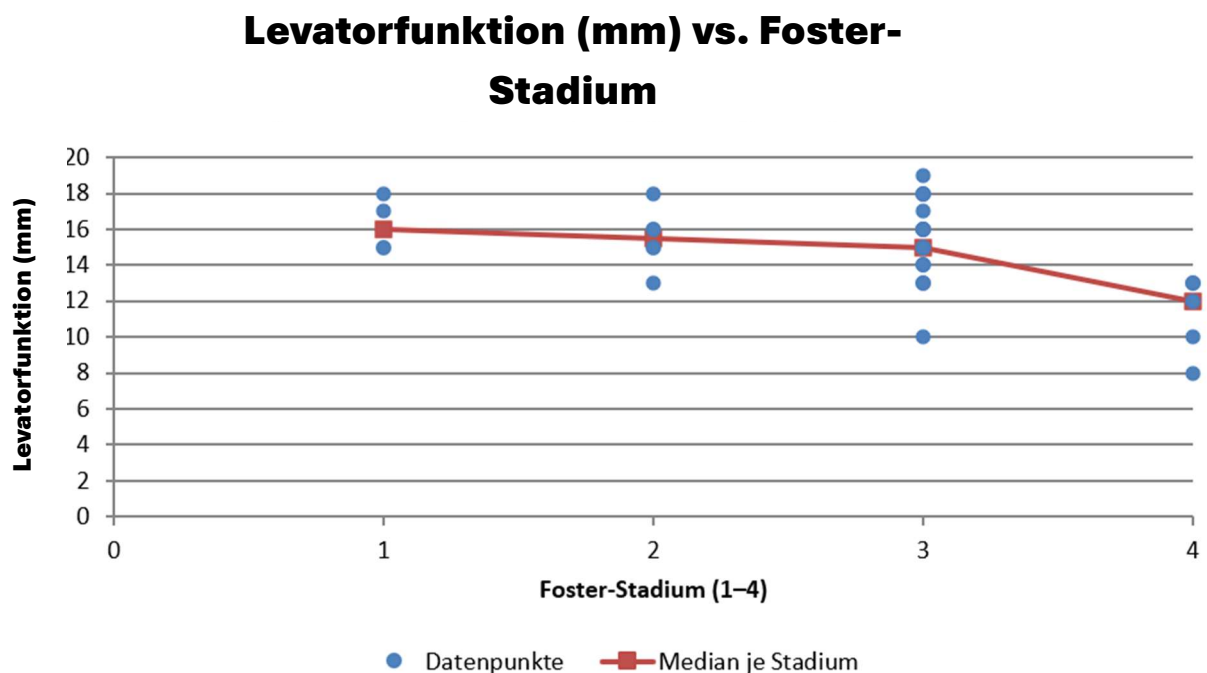


Abb. 22 Korrelation zwischen der Levatorfunktion in mm und dem Foster-Stadium: Das Stadium nach Foster von 1-4 wird auf der x-Achse und die Levatorfunktion (mm) auf der y-Achse dargestellt. Jeder blaue Punkt stellt einen Messwert für jedes einzelne Auge dar. Die rote Linie verbindet den Median-Wert der Levatorfunktion in jedem Stadium. Der Median-Wert ist im Stadium 4 am niedrigsten.

3.2.3 Ausmaß der Fornixtiefe und Symblepharonbildung in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster

Unsere Fragestellungen entstanden aus dem Gedanken, inwieweit es durch die Vernarbungsprozesse bei dem okulären SHP von subkonjunktivaler Fibrose über Fornixverkürzung bis hin zu Symblepharonbildung, es zu einer Störung der okulären Bulbusmotilität und der Lidstellung bzw. -motilität kommt. Daher haben wir unter anderem den Zusammenhang zwischen Fornixtiefe bzw. Symblepharonbildung separat betrachtet.

Stadieneinteilung nach Foster bzw. Mondino		
	Befunde zur Stadieneinteilung nach Foster	Verlust der Fornixtiefe in % zur Stadieneinteilung nach Mondino
Stadium I	Chronische Konjunktivitis mit subepithelialer Fibrose	0-25
Stadium II	Verkürzung der unteren Fornix	25-50
Stadium III	Bildung von Symblepharon	50-75
Stadium IV	Ankyloblepharonbildung, Keratinisierung der Augenoberfläche	75-100

Tabelle 9 Übersicht der Stadieneinteilung nach Foster bzw. nach Mondino

Bei der Berechnung der Spearman-Korrelation ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fornixtiefe unten/oben in Millimetern mit dem Stadium nach Foster ($\rho = -0,68/-0,61$, $p < 0,001/< 0,001$). Wie bei der Erkrankung des okulären SHP zu erwarten war, zeigte sich eine deutliche Verkürzung der Fornixtiefe in höheren Stadien (Abb. 23 und Abb. 24).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	16,0	16,3	1,26	15,0	18,0
2	6	17,0	17,2	1,72	15,0	20,0
3	23	14,0	12,9	4,28	5,0	22,0
4	7	10,0	9,43	4,54	4,0	15,0

Tabelle 10 Deskriptive Statistik der Fornixtiefe oben (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

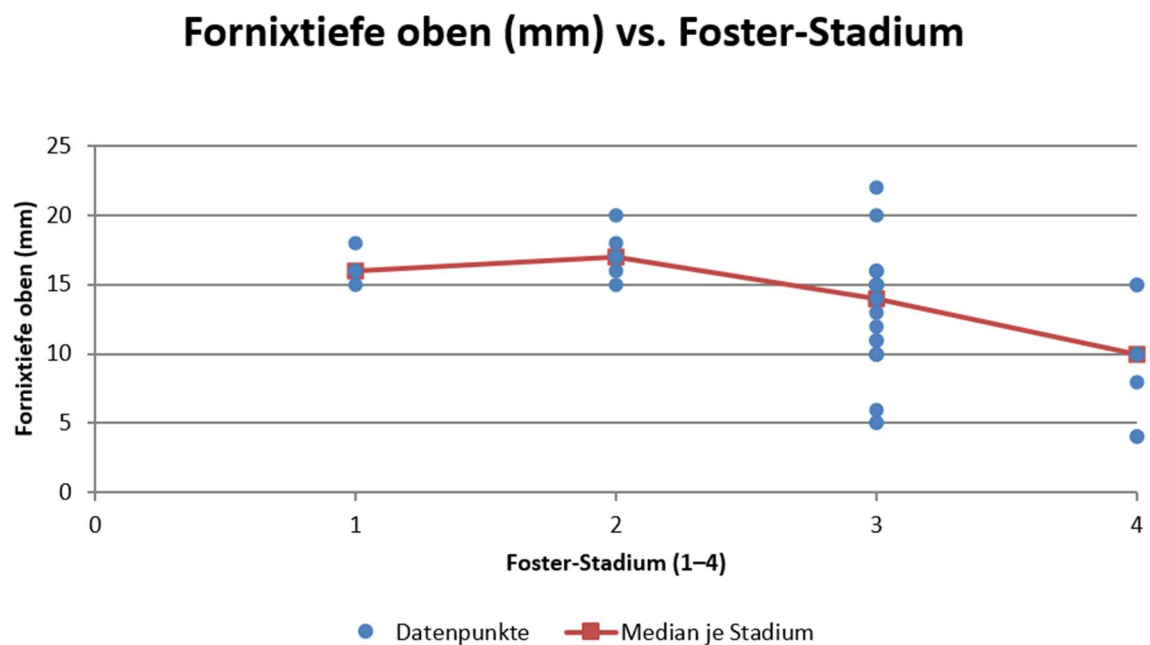


Abb. 23 Korrelation zwischen der Fornixtiefe oben (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster: Auf der x-Achse wird das klinische Stadium nach Foster von 1-4 und auf der y-Achse die obere Fornixtiefe in Millimetern dargestellt. Jeder blaue Punkt steht für den individuellen Messwert eines Auges. Die rote Linie verbindet den Median der oberen Fornixtiefe in jedem Stadium. Vor allem in den fortgeschrittenen Stadien 3 und 4 zeigen sich deutlich niedrigere Fornixtiefenwerte.

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median (mm)	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
1	4	10,0	9,50	1,91	7	11
2	6	7,00	7,33	1,86	5	10
3	23	5,00	5,22	2,71	1	10
4	7	0,00	1,43	1,99	0	5

Tabelle 11 Deskriptive Statistik der Fornixtiefe unten (mm) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

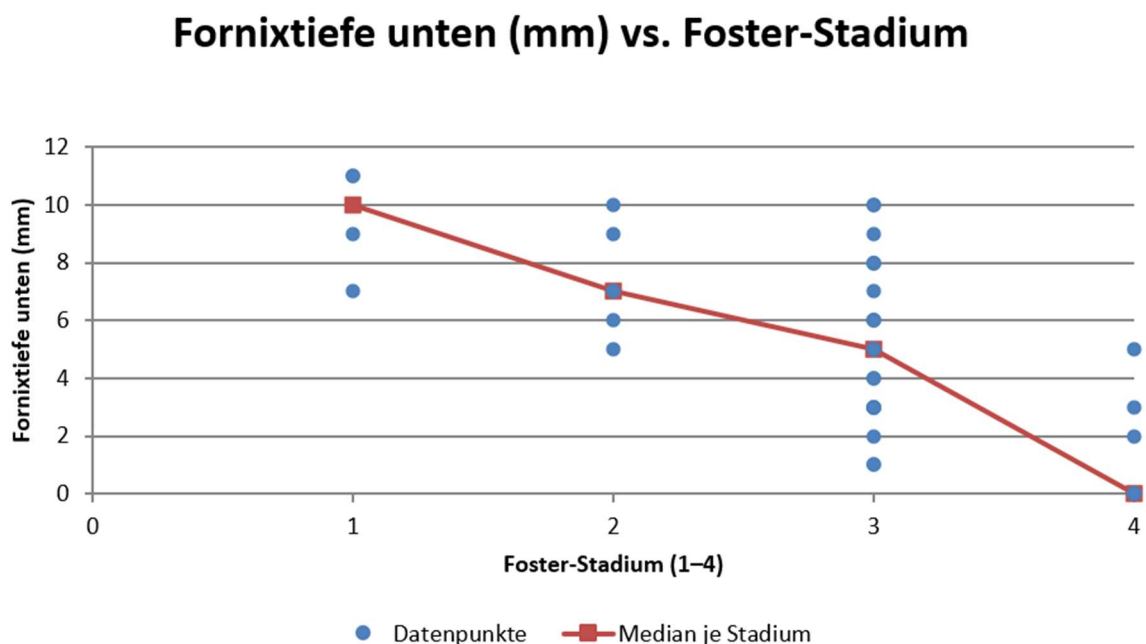


Abb. 24 Korrelation zwischen der Fornixtiefe unten (mm) und dem klinischen Stadium nach Foster: Auf der x-Achse wird das klinische Stadium nach Foster von 1-4 und auf der y-Achse die untere Fornixtiefe in Millimetern dargestellt. Die Messwerte eines einzelnen Auges sind mit einem blauen Punkt abgebildet, während die rote Linie den Medianwert der unteren Fornixtiefe eines einzelnen Stadiums verbindet. Mit fortgeschrittenem Stadium ist der Medianwert kleiner.

Die multivariante Analyse unter Verwendung eines linearen Generalized Estimating Equation (GEE)-Modells mit Clustering nach Patienten zeigte sowohl für die konjunktivale Fibrose ($p = 0,01$) als auch die Symblepharonbildung ($p < 0,001$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Erkrankungsstadium nach Foster.

3.2.4 Visus (LogMAR) in Korrelation mit dem klinischen Stadium nach Foster

Mit steigendem Foster-Stadium verschlechterte sich der Visus (Abb. 25), angegeben in logarithm of the Minimum Angle of Resolution (LogMAR), (Spearman's $\rho = 0,75$; $p < 0,001$). Dieser Zusammenhang wird auch in dem Kruskal-Wallis-Test bestätigt ($p < 0,001$).

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Augen)	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
1	4	0,00	0,0250	0,0500	0,00	0,100
2	6	0,00	0,0167	0,0408	0,00	0,100
3	23	0,100	0,143	0,147	0,00	0,600
4	7	1,30	1,33	0,713	0,600	2,30

Tabelle 12 Deskriptive Statistik des Visus (LogMAR) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

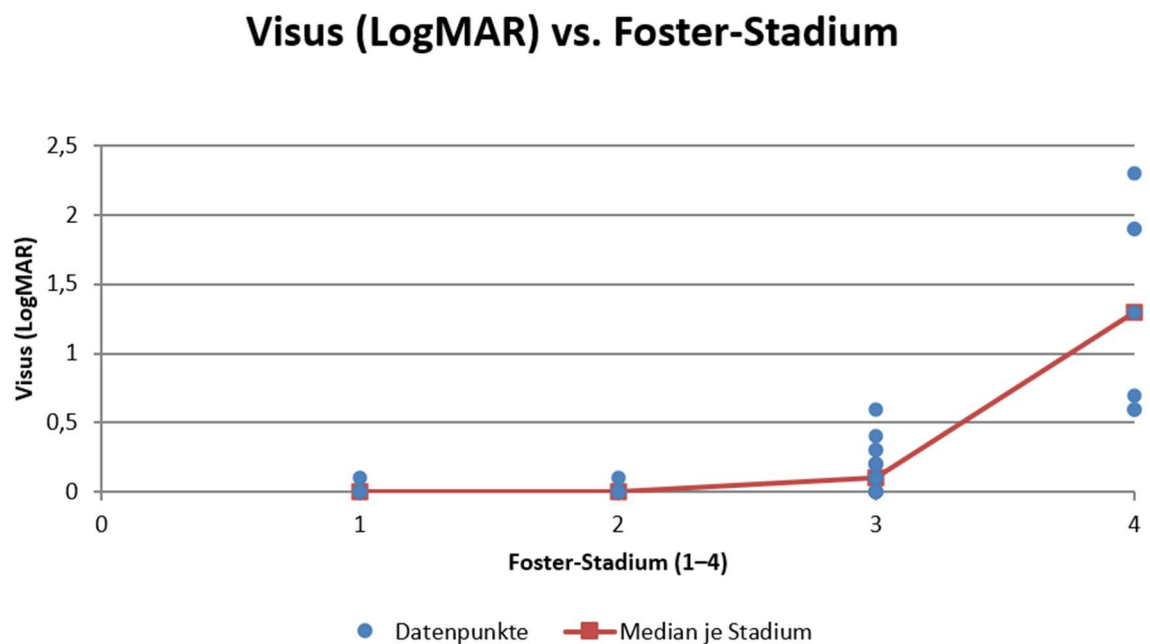


Abb. 25 Korrelation zwischen dem Visus in LogMAR und dem klinischen Stadium nach Foster:

Dargestellt sind das Stadium nach Foster auf der x-Achse und der Visus, angegeben in LogMAR, auf der y-Achse. Mit zunehmendem Foster-Stadium ist ein Anstieg der LogMAR-Werte zu beobachten. Während in den Stadien 1-3 überwiegend niedrige LogMAR-Werte vorliegen, zeigen sich im Stadium 4 deutliche höhere Werte. Dies entspricht einer zunehmenden Visusverschlechterung mit zunehmendem Stadium.

3.3 Korrelation der Störungen der okulären Motilität bzw. der Lidstellung und -motilität mit anderen klinischen Biomarker von Augenoberflächenstörungen

Verglichen wurden die klinischen Biomarker der Augenoberflächenstörung wie das Ergebnis des Schirmer-Tests, der NIBUT, des OSDI, der Tränenfilmosmolarität, des Meibomdrüsenverlusts sowie der Beurteilung der Anfärbung der Augenoberfläche mit Fluoreszein bzw. Lissamingrün nach dem Oxford-Score mit der Störung der okulären Motilität bzw. Störung der Lidstellung und -motilität.

Die Berechnungen der Spearman-Korrelation pro Auge ergaben keine Assoziationen zwischen den klinischen Biomarkern und der Störung der okulären Motilität. Ebenso ergab sich insgesamt kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Biomarkern und der Störung der Lidstellung und -motilität.

Zur Ergänzung wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Es zeigten sich auch da keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Biomarkern der Augenoberfläche und den Gruppen Störung der okulären Motilität sowie Störung der Lidstellung und -motilität.

Zwischen der Hornhautsensibilität und der Störung der okulären Motilität ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p = -0,052$; $p = 0,761$).

Die Ergebnisse des MMP-9 Inflamm-Dry Tests zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Störung der okulären Motilität ($p = 0,146$; $p = 0,383$).

3.3.1 Korrelation von klinischen Biomarkern der Augenoberfläche mit dem Stadium nach Foster

Bei der Auswertung eines möglichen Zusammenhangs wichtiger klinischer Biomarker der Augenoberfläche mit dem Stadium nach Foster zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Schirmer-Tests-1 in mm und dem Foster-Stadium. Ebenfalls konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der NIBUT in Sekunden mit dem Foster-Stadium sowie der Tränenfilmosmolarität und dem klinischen Stadium nach Foster nachgewiesen werden.

Hingegen fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den OSDI-Werten je Patient und dem Foster-Stadium (Spearman-Korrelation $\rho = 0,50$; $p = 0,027$). Wie in Abb. 26 zu sehen, zeigten sich die höchsten OSDI-Werte im Stadium 4. Ein Patient hatte keinen Fragebogen ausgefüllt und wurde daher in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Stadium nach Foster	N(Anzahl der Patienten)	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
1	2	22,5	22,5	14,1	12,5	32,4
2	1	56,3	56,3	n. a.	56,3	56,3
3	12	30,2	32,8	19,2	2,50	70,8
4	4	73,4	68,2	17,8	42,5	83,3

Tabelle 13 Deskriptive Statistik des OSDI (Punkte) aufgeteilt nach dem Stadium nach Foster

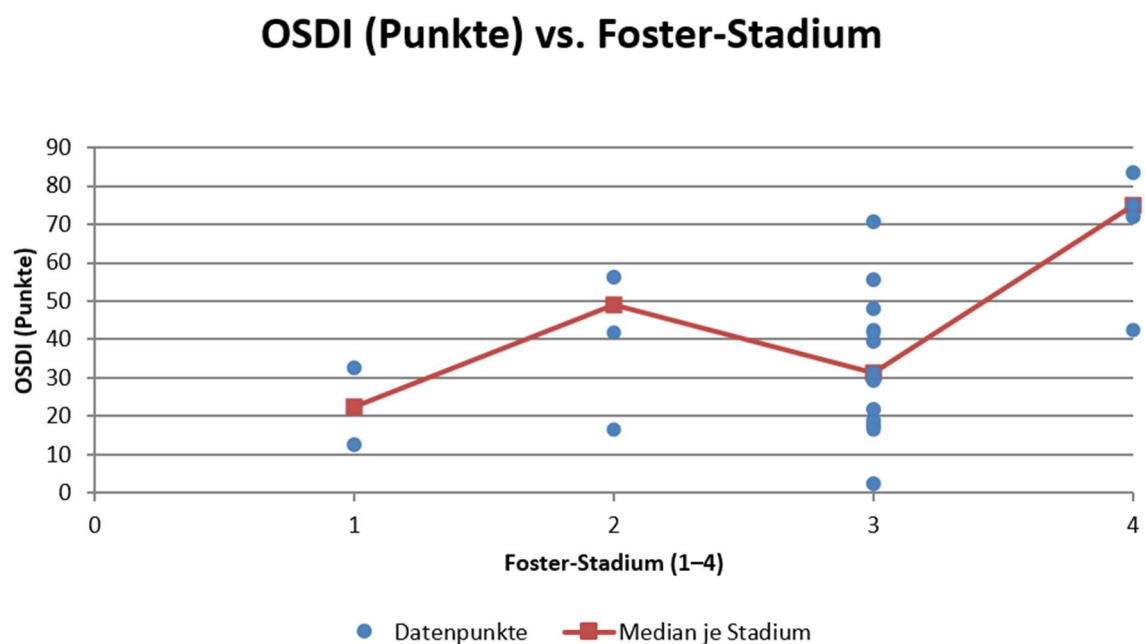


Abb. 26 Korrelation zwischen OSDI (Punkte) und dem klinischen Stadium nach Foster: Das Erkrankungsstadium nach Foster ist auf der x-Achse und der OSDI (Punkte) auf der y-Achse abgebildet. Der Median der OSDI-Werten im Stadium 1 ist am niedrigsten, während er im Stadium 4 am höchsten ist. Im Stadium 3 zeigt sich eine breite Streuung der einzelnen Messwerte pro Auge, die als blaue Punkte gekennzeichnet sind.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit liefert erstmals eine systematische Analyse der Prävalenz und des Ausmaßes von Störungen der okulären Motilität sowie der Lidstellung und -motilität bei Patienten mit okulärem SHP und deren Korrelation mit dem klinischen Schweregrad nach Foster sowie Biomarkern der Augenoberfläche. Während Lidfehlstellungen wie Entropium und Trichiasis in der Literatur als häufige Komplikationen des okulären SHP gut dokumentiert sind, wurden funktionelle Aspekte wie die Bulbusmotilität, die Levatorfunktion oder die Entwicklung einer sekundären Ptosis bislang kaum untersucht. Lediglich einzelne Fallberichte erwähnen okuläre Motilitätseinschränkungen bei Patienten mit okulärem SHP. Eine systematische Quantifizierung fehlte jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt. In systemischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zum okulären SHP werden vorwiegend Komplikationen der Augenoberfläche, immunologische Marker und konjunktivale Vernarbungsprozesse beschrieben. Es fanden sich in der bisherigen Literatur keine Arbeiten, bei denen die Bulbus- oder Lidmotilität formal mit dem klinischen Stadium oder den Biomarkern der Augenoberfläche korrelierten. Die vorliegende Arbeit schließt damit eine wesentliche Forschungslücke in der bisherigen Evidenz. (5,20,53–56)

Die zentralen Befunde dieser Arbeit sind: erstens eine unerwartet hohe Prävalenz okulärer Motilitätsstörungen von 95 % sowie Lidmotilitätsstörungen von 80 %, zweitens eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß dieser Störungen und dem klinischen Erkrankungsstadium nach Foster und drittens das Fehlen einer Assoziation mit konventionellen Biomarkern der Augenoberfläche.

In den folgenden Abschnitten werden die zentralen Ergebnisse im Detail erörtert, in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet und mögliche pathophysiologische Zusammenhänge diskutiert.

4.1 Prävalenz von Störungen der okulären und Lidmotilität und mögliche Zusammenhänge

4.1.1 Prävalenz von okulären Motilitätsstörungen

Die Prävalenz okulärer Motilitätsstörungen war in unserer Kohorte mit 95 % bemerkenswert hoch und übertrifft deutlich die bisherigen Erwartungen, die sich aus vereinzelt Fallberichten ableiten ließen.

Edalat et al. (57) analysierten in einer populationsbasierten Studie anhand der TriNetX-Datenbank 4.052 Patienten mit okulärem SHP und fanden deutlich niedrigere Raten okulärer Komplikationen (Trichiasis 5,5 %, vernarbende Lidfehlstellungen 7,1 %). Diese Diskrepanz erklärt sich durch die Zusammensetzung der Kohorten: In populationsbasierten Registern überwiegen frühe Stadien, während sich in unserer universitären Kohorte 75 % der Augen in den Stadien 3 oder 4 nach Foster befanden. Goldich et al. (58) berichteten ebenfalls aus einem tertiären Zentrum über eine Dominanz fortgeschrittener Stadien mit 65,6 % im Stadium 3 bei Erstvorstellung. Diese Beobachtung deckt sich mit der Meta-Analyse von Bocanegra-Oyola et al. (5), die einen durchschnittlichen Diagnoseverzug von 55,1 Monaten aufzeigte, was die typische Überrepräsentation fortgeschrittener Stadien in Spezialkliniken erklärt.

Klinisch bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen der hohen objektiven Prävalenz von Motilitätseinschränkungen und der niedrigen Rate subjektiv wahrgenommener Doppelbilder (lediglich 5 %). Hierfür lassen sich mehrere Erklärungen anführen. Zum einen dürfte die annähernd symmetrische bilaterale Einschränkung der Motilität eine wesentliche Rolle spielen, da sich in der Literatur in nahezu 90 % der Fälle bilaterale Augenmanifestationen zeigen und auch in unserer Kohorte alle Patienten eine beidseitige Beteiligung aufwiesen. (30) Wenn die Exkursionsfähigkeit beider Augen gleichermaßen eingeschränkt ist, werden Doppelbilder durch die erhaltene Konvergenz sowie Ausrichtung der Sehachsen im zentralen binokularem Sichtfeld vermieden. Zum anderen kann ein abnehmender Visus mit fortgeschrittenem Foster-Stadium für die fehlende Diplopie denkbar sein. Vor allem war im Erkrankungsstadium 4 nach Foster der Visus durch die fortgeschrittene Keratinisierung der Augenoberfläche stark reduziert, sodass binokulare Doppelbilder vermutlich nicht mehr wahrgenommen werden konnten.

4.1.2 Prävalenz der Störung der Lidmotilität bzw. -stellung

Die Prävalenz von Lidmotilitätsstörungen und Lidstellungsstörungen in unserer Kohorte war ebenfalls hoch ausgeprägt. In der Literatur werden bei okulären Schleimhautpemphigoidpatienten die Lidfehlstellung mit Entropium und Trichiasis als einer der häufigsten sekundären Lidveränderungen aufgelistet. (5,59) 9 von 20 Patienten von unserer Kohorte hatten wegen eines Entropiums bereits eine operative Korrektur und 7 von 20 Patienten hatten wegen einer Trichiasis eine Wimpernepilation erhalten.

Die hohe Prävalenz der Störung der Lidmotilität bzw. -stellung in unserer Kohorte spiegelt sich insbesondere in den signifikanten Veränderungen von MRD 1 und Levatorfunktion in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach Foster wider. Zur Erfassung auch milder funktioneller Lidveränderungen wurde in dieser Studie bewusst eine sensitive Schwelle gewählt. Eine MRD 1 unter 4 mm wurde bereits als Abweichung vom typischen Normwert gewertet, obwohl niedrige Werte unter 2,5 mm erst klinische Hinweise auf eine Ptosis liefern. (50) Zusätzlich kann eine reduzierte Lidspaltenhöhe einen Hinweis auf eine Ptosis liefern. Die Normwerte dafür variieren je nach Ethnie, Alter und Geschlecht. In vertikaler Richtung beträgt die Lidspaltenhöhe beim Geradeausblick 7 bis 10 mm. Die Normwerte der horizontalen Lidspaltenweite liegen bei Erwachsenen im Durchschnitt zwischen 28 und 32 mm, wobei Männer tendenziell eine etwas größere Lidspaltenweite als Frauen aufweisen. (60,61) Der Fokus dieser Arbeit lag jedoch darin, frühe Lidveränderungen im Zusammenhang mit narbigen Restriktionen darzustellen und nicht ausschließlich behandlungsbedürftige Ptosen zu erfassen. Die gewählte Schwelle ermöglicht daher eine sensiblere Abbildung subklinischer Lidstörungen.

Das Vorhandensein eines Lagophthalmus wurde als weiteres Kriterium für eine Störung der Lidstellung herangezogen, da ein Lagophthalmus als Folge des okulären SHP entstehen kann. Durch die fortschreitenden Vernarbungsprozesse der Bindehaut und angrenzender Strukturen kann es zu einer Verkürzung und Retraktion der Lider kommen, die den vollständigen Lidschluss stören. Als weitere Kettenreaktion darauf kann es im Verlauf zu einer Expositionskeratitis und damit

progredientem Visusverlust kommen. (62) Allerdings fand sich in unserer Kohorte bei keinem Patienten ein Lagophthalmus.

Bei nur wenigen Patienten war eine vermehrte „Scleral show“ bzw. verstärkte Sichtbarkeit der Sklera durch Lidretraktion nachweisbar. Eine „Scleral show“ kann ein Hinweis auf bestimmte Erkrankungen oder Lidfehlstellungen sein, z.B. bei einem Ektropium. Chronische Entzündungsprozesse und Hautveränderungen im periorbitalen Bereich können zu einer Erschlaffung und Retraktion des Lidapparates führen und somit ein Ektropium mit vermehrter Sichtbarkeit der Sklera begünstigen. Das Geschlecht und Alter spielen keine Rolle für die Ausprägung und das Auftreten dieses Phänomens. (63,64)

4.2 Ausmaß der Störungen der okulären und Lidmotilität und mögliche Zusammenhänge

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme der okulären Motilität mit zunehmendem Foster-Stadium (Spearman $\rho = 0,67$; $p < 0,001$). Pathophysiologisch lässt sich dieser Zusammenhang durch die stadienabhängige Progression der konjunktivalen Vernarbung erklären: von der initialen subepithelialen Fibrose (Stadium 1) über die Fornixverkürzung (Stadium 2) bis hin zur Symblepharon- (Stadium 3) und Ankyloblepharonbildung (Stadium 4). Insbesondere Symblephara und Ankyloblephara, die durch Adhäsionen zwischen palpebraler und bulbärer Konjunktiva entstehen, führen zu einer zunehmenden mechanischen Fixierung des Bulbus. Entsprechend wiesen in unserer Kohorte die Patienten in den Stadien 3 und 4 die ausgeprägtesten Motilitätseinschränkungen auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fornixtiefe selbst ein Kriterium der Stadienklassifikation nach Foster darstellt, sodass die Korrelation zwischen der Fornixtiefe und dem Foster-Stadium teilweise tautologisch ist. Die Korrelation der Motilitätseinschränkung mit dem Foster-Stadium hingegen stellt einen genuinen Befund dar, da die Bulbusmotilität kein Bestandteil der Foster-Klassifikation ist. (2,65)

Bemerkenswert ist, dass das Senkungsdefizit im Vergleich zu den anderen Bewegungsrichtungen tendenziell stärker ausgeprägt war. Diese Beobachtung

steht im Einklang mit der bekannten Prädisposition der subkonjunktivalen Fibrose für den inferioren Fornix. In gesunden kaukasischen Augen beträgt die mittlere obere Fornixtiefe 15,6 mm und die untere 10,9 mm. (66) Dabei können beide Augen eines Patienten jeweils unterschiedlich stark vom okulären SHP betroffen sein und ein unterschiedliches Stadium aufweisen. Die Verkürzung des inferioren Fornix stellt ein frühes charakteristisches Zeichen des okulären SHP dar. Sie reduziert den anatomischen Raum für die Abwärtsbewegung des Bulbus, was die Senkung mechanisch einschränkt. (3,30) Unsere Ergebnisse bestätigen dies: Obwohl sowohl die obere als auch die untere Fornixtiefe mit zunehmendem Erkrankungsstadium abnahmen, war der inferiore Fornix deutlich stärker betroffen und im Stadium 4 praktisch aufgehoben. Nennenswert ist, dass bereits in den Stadien 1 und 2 messbare Motilitätseinschränkungen nachweisbar waren, obwohl die bisherige Literatur Bulbusmotilitätsstörungen vorwiegend als Phänomen des Endstadiums („Frozen Globe“) beschreibt. (15) Unsere Daten zeigen hingegen eine graduell zunehmende Einschränkung über alle Stadien hinweg, was darauf hindeutet, dass die mechanische Fixierung des Bulbus nicht erst durch das Ankyloblepharon, sondern bereits durch die beginnende subkonjunktivale Fibrose und Fornixverkürzung initiiert wird.

Unsere Ergebnisse zeigten zudem, dass die MRD 1 und die Levatorfunktion mit zunehmendem klinischen Stadium nach Foster abnehmen. Sowohl die MRD 1 als auch die Levatorfunktion gehören zu den Parametern einer Ptosis. Nach aktuellem Wissensstand wurde bisher die sekundäre Ptosis nicht als Manifestation des okulären SHP beschrieben. Lediglich in einem Fallbericht über ein Pseudopemphigoid durch eine periokuläre Amyloidose mit einer konjunktivaler Vernarbung und Symblepharonbildung wurde über eine Patientin mit Blepharoptosis als sekundäre Komplikation berichtet (67). Die fibrotischen Vernarbungsprozesse beim okulären SHP wirken vermutlich als mechanische Restriktion, die die volle Entfaltung der Muskelkraft des Musculus levator palpebrae verhindert und somit die Levatorfunktion reduziert. Die abnehmende obere Fornixtiefe und die Vernarbungsprozesse scheinen das Oberlid in einer tieferen Position und damit in einem niedrigen MRD 1 zu halten. Die Interpretation des reduzierten MRD-1-Wertes und der Levatorfunktion als Ptosis-Manifestation sollten jedoch differenziert erfolgen. Die Messungen können durch die Tagesform, den Kooperationsgrad, den Narbenzug oder durch Voroperationen (z.B. die

Entropiumkorrekturen) oder durch altersassoziierte Veränderungen beeinflusst werden. Ein großer Anteil der Patienten dieser Studie hat, wie bereits erwähnt, lidchirurgische Vorbehandlungen erhalten, sodass der Einfluss von postoperativer Anatomie und Vernarbungen auf die gemessenen Lidparameter nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

In diesem Zusammenhang ist die multizentrische Studie von Ruiz-Lozano et al. (68) zu erwähnen, die an 117 Patienten mit okulärem SHP-Risikofaktoren eine Erkrankungsprogression identifizierte. Eine korneale Narbenbildung bei der Erstvorstellung war mit einem deutlich erhöhten Progressionsrisiko assoziiert (adjusted Odds Ratio 11,46). Zudem stellten extraokuläre Hochrisiko-Manifestationen einen starken Prädiktor für eine Stadienprogression dar (adjusted Odds Ratio 34,57; 95-%-KI: 6,57–181,89; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Stadienprogression beim okulären SHP multifaktoriell bedingt ist und die strukturelle Vernarbung – einschließlich der in unserer Arbeit gezeigten Motilitätseinschränkungen – als Ausdruck der kumulativen Krankheitslast betrachtet werden sollte.

4.3 Korrelation der Störungen der okulären Motilität bzw. der Lidstellung und -motilität mit anderen klinischen Biomarkern von Augenoberflächenstörungen und mögliche Zusammenhänge

Als klinische Biomarker der Augenoberfläche wurden der Schirmer-1-Test, die Tränenmeniskushöhe, die NIBUT, der Meibomdrüsenverlust, die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut und die Lissamingrünfärbung der Bindehaut gemessen. Beim Schirmer-1-Test gilt ein Wert unter 10 mm als eine pathologisch verminderte Tränenfilmsekretion. (38) Eine niedrige Tränenmeniskushöhe ist mit einer verringerten Tränenfilmstabilität assoziiert. (40,41) Für die Bestimmung der Stabilität des Tränenfilms ist die NIBUT ein wichtiges Maß, auch wenn sie nur schwach mit den subjektiven Beschwerden (z.B. OSDI-Fragebogen) korreliert. (69,70) Die Lissamingrünfärbung korreliert signifikant mit den Symptomen und anderen klinischen Tests wie dem Schirmer-Test sowie der Fluoreszein-Färbung bei trockenen Augen, wie sich in der Studie von Rodriguez et al. zeigte. (71)

In der systematischen Literaturrecherche fand sich lediglich ein Hinweis auf eine direkte Assoziation zwischen einem Biomarker und der Entwicklung okulärer Komplikationen: Smichowski et al. (13) berichteten, dass der Nachweis von IgA-Ablagerungen in der Bindehautbiopsie ein Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen wie dem Entropium und der Trichiasis sein könnte. Dieser Befund bezieht sich jedoch auf serologisch-histologische Parameter und nicht auf die klinischen Biomarker der Augenoberfläche, die in unserer Arbeit untersucht wurden. Die fehlende Korrelation zwischen unseren klinischen Augenoberflächenparametern und den Motilitätsdefiziten ergänzt dieses Bild und legt nahe, dass für die Prädiktion struktureller Komplikationen immunpathologische Marker möglicherweise geeigneter sind als funktionelle Tränenfilmparameter. Patienten mit okulärem SHP weisen häufig ein schweres Trockenes-Auge-Syndrom auf und haben oft eine Meibomdrüsendysfunktion. (72,73)

Miserocchi et al. (74) beschrieben eine erhöhte Tränenfilmosmolarität bei Patienten mit okulärem Schleimhautpemphigoid, die mit einer Instabilität des Tränenfilms und einer kurzen Break-up-Time assoziiert ist. Die Tränenfilmosmolarität beschreibt die Konzentration gelöster Teilchen im Tränenfilm. Sie spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnose, Klassifikation und Therapieüberwachung des trockenen Auges. Die Einheit wird in mOsm/L angegeben. Als Normwert werden Werte unter 300 mOsm/L angesehen. Eine Hyperosmolarität deutet auf Störungen in der Zusammensetzung des Tränenfilms und damit dessen Instabilität hin. (37)

Darüber hinaus wurden erhöhte MMP-9 Konzentrationen im Tränenfilm von Patienten mit okulärem SHP nachgewiesen, die auf eine neutrophile Entzündungsreaktion auf der okulären Oberfläche hindeuten. (75) Ein erhöhter MMP-9-Spiegel korreliert mit dem Schweregrad der Symptome wie z.B. dem OSDI und mit den Befunden des Schirmer-Tests und der Tränenfilmaufriszeit des trockenen Auges. (76) Die erhöhten MMP-9-Konzentrationen im Tränenfilm stimmen auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein.

Trotz der bekannten Assoziation zwischen dem okulärem SHP und der Augenoberflächenstörung zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen den Motilitätsdefiziten und den klinischen Biomarkern der Augenoberfläche. Dieser Befund lässt sich pathophysiologisch schlüssig erklären: Die Biomarker der Augenoberfläche – wie der Schirmer-Test, die NIBUT und die

Tränenfilmosmolarität – reflektieren primär die akute inflammatorische Aktivität und den epithelialen Stress, während die Motilitätsstörungen Ausdruck der chronischen, kumulativen und strukturellen Vernarbung sind. Es handelt sich somit um zwei pathophysiologisch distinkte Aspekte der Erkrankung. Feng et al. (77) führten die schwere Trockenheit und okuläre Entzündung bei SHP-Patienten vor allem auf die chronische Autoimmunreaktionen gegen die okuläre Oberfläche zurück. Sie fanden erhöhte Zytokinspiegel im Tränenfilm (u. a. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MIP-1 β), die als Ausdruck einer lokalen, neutrophilen Entzündung interpretiert wurden und zur Schädigung von Epithelschichten und Bindehaut führen könnten.

Die in dieser Arbeit festgestellte fehlende Korrelation zwischen der MMP-9 Konzentration im Tränenfilm und den Motilitätsdefiziten könnte diese Annahme unterstützen. Eine hohe MMP-9-Konzentration, die im InflammDry-Test nachgewiesen werden kann, zeigt primär eine akute Entzündungsreaktion an. Sie liefert jedoch keine Hinweise auf fibrotische Umbauprozesse. (78) Diese Erkenntnis ist von klinischer Relevanz in der Hinsicht, dass eine Verbesserung der Augenoberflächenparameter unter Therapie wahrscheinlich nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion der Fibrosierungsprozesse führt. Dies bedeutet jedoch auch, dass es oft trotz stabilen Augenoberflächenparametern zu einer Progression der Vernarbung und damit zu Motilitätseinschränkungen kommt. (15,79) Daher ist eine umfassende Verlaufsbeurteilung sinnvoll, die die Augenoberflächenparameter und strukturelle Veränderungen wie Fornixtiefe und Motilität einschließt.

4.4 Therapeutische Implikationen

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergeben sich unmittelbare therapeutische Implikationen. Die hohe Prävalenz funktioneller Motilitätsstörungen bereits in frühen Krankheitsstadien unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und konsequenten immunsuppressiven Therapie, um die progrediente Fibrose und die daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen aufzuhalten. Die topische Therapie kann zwar eine symptomatische Linderung bewirken, hat aber keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. (30)

Es stellt sich zudem die Frage, ob eine chirurgische Symblepharolyse bei Patienten mit bereits vorhandenen Motilitätsstörungen sinnvoll ist. Chirurgische Eingriffe sollten allerdings aufgrund des Risikos einer postoperativen verstärkten Entzündungsreaktion und erneuten Vernarbung sehr zurückhaltend durchgeführt werden. (1,30) In der Patientenkohorte klagten trotz der hohen Prävalenz der okulären Motilitätsstörung lediglich 5 % über Doppelbilder, sodass sich in dieser untersuchten Kohorte keine operativen Konsequenzen ergaben. Dennoch unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer standardisierten Erfassung der okulären Motilität im Rahmen der Verlaufskontrolle bei Patienten mit okulärem SHP. Denn eine Zunahme der Motilitätseinschränkung kann auf eine Progression der subkonjunktivalen Fibrose hinweisen, selbst wenn die konventionellen Biomarker der Augenoberfläche stabil erscheinen.

4.5 Limitationen

Die begrenzte Fallzahl von 20 Patienten (40 Augen) ist als wesentliche Limitation zu nennen. Sie ist jedoch der Seltenheit der Erkrankung geschuldet, deren okuläre Inzidenz bei lediglich 0,014 neuen Patienten pro Kalenderjahr liegt. (16)

Die ungleichmäßige Verteilung der Foster-Stadien mit einer Unterrepräsentation des Stadiums 1 (nur 4 Augen) bei gleichzeitiger Dominanz des Stadiums 3 stellt eine weitere Limitation dar und könnte die Ergebnisse verzerren. Allerdings spiegelt diese Verteilung den klinischen Alltag wider, in dem das okuläre SHP aufgrund der initial unspezifischen Symptomatik häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird. Bocanegra-Oyola et al. (5) zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass der durchschnittliche Zeitraum bis zur Diagnose des okulären SHP 55,1 Monate beträgt.

Methodisch ist die potenzielle Untersucherabhängigkeit der Motilitätsmessungen zu berücksichtigen. Zudem können eine ausgeprägte Photophobie, Schmerzen und ein Visusverlust der Patienten die standardisierten Messungen erschweren. Bei einzelnen Patienten können altersassoziierte Komorbiditäten wie senile Ptosis als Kofaktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation

besteht in der Wahl des Forschungsdesigns als Querschnittsstudie. Hierbei lassen sich keine Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Motilitätseinschränkungen erlauben. Darüber hinaus wurde keine dem Alter angepasste Kontrollgruppe untersucht, sodass altersbedingte Motilitätseinschränkungen als Kofaktor nicht vollständig ausgeschlossen werden können, auch wenn die Korrelation mit dem Foster-Stadium gegen eine rein altersbedingte Genese spricht.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals eine systematische Quantifizierung von Störungen der okulären Motilität und Lidmotilität bei Patienten mit okulärem SHP vornehmen. Die Ergebnisse belegen eine hohe Prävalenz beider Störungsformen, deren Ausmaß signifikant mit dem klinischen Erkrankungsstadium nach Foster korreliert und mit fortschreitender Erkrankung zunimmt. Dennoch führten diese Störungen nicht zwangsläufig bei den Patienten zu subjektiv störenden Doppelbildern. Dementsprechend ergaben sich in der untersuchten Kohorte keine operativen Konsequenzen. Operationsindikationen sollten bei Patienten mit okulärem SHP generell sehr zurückhaltend gestellt werden, da sie potenziell verstärkte Entzündungsreaktionen hervorrufen könnten.

In dieser Arbeit ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Störungen der okulären Motilität und der Lidmotilität bzw. -stellung mit den klinischen Biomarkern der Augenoberfläche, da sie zwei pathophysiologisch unterschiedlichen Mechanismen der Erkrankung widerspiegeln.

Die etablierten Stadieneinteilungen nach Foster und Mondino beschreiben bislang primär morphologische Veränderungen. (80) Perspektivisch könnte die okuläre Motilität und die Lidmotilität bzw. -stellung als funktionelle Biomarker in erweiterte Staging-Systeme einfließen, um den Grad der subkonjunktivalen Fibrotisierung und Symblepharonbildung über die rein morphologische Inspektion hinaus zu objektivieren. Heyworth et al. (80) überprüften kürzlich die bestehenden Scoring-Systeme für das SHP und identifizierten einen Bedarf an funktionellen Parametern zur Ergänzung der rein morphologischen Stadienklassifikationen. Auch Ruiz-

Lozano et al. (68) forderten ein erweitertes Staging-System, das über die rein morphologische Klassifikation hinausgeht und klinische Risikofaktoren wie die korneale Narbenbildung integriert. Die in unserer Arbeit erhobenen Motilitätsparameter könnten einen solchen funktionellen Baustein darstellen.

Eine weitere interessante Fragestellung für zukünftige Studien ist, ob die okuläre Motilität und die Lidmotilität bzw. -stellung auf eine immunsuppressive Therapie mit einer Verbesserung der Motilität ansprechen und dadurch als Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs dienen könnten.

Langfristig sind hierfür weitere systematische Untersuchungen der Motilität in einer größeren Kohorte notwendig. Eine größere Fallzahl könnte auch die fehlende statistisch signifikante Korrelation zwischen okulärer Motilität, Lidmotilität bzw. -stellung und den klinischen Biomarkern der Augenoberfläche valide überprüfen und bestätigen. Darüber hinaus wäre eine multizentrische prospektive Längsschnittstudie wünschenswert, um den zeitlichen Verlauf der Motilitätsstörungen unter verschiedenen immunsuppressiven Therapieregimen zu evaluieren, den prädiktiven Wert der okulären Motilität für die Krankheitsprogression zu bestimmen und die Erfassung, um standardisierte orthoptische Parameter wie Fusionsbreite und Stereopsis zu ergänzen.

5 Literaturverzeichnis:

1. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Bullous Autoimmune Dermatoses. Dtsch Arztebl Int. 2021 Jun 18. doi:10.3238/arztebl.m2021.0136
2. Holtsche MM, Zillikens D, Schmidt E. Schleimhautpemphigoid. Der Hautarzt. 2018 Jan 14;69(1):67–83. doi:10.1007/s00105-017-4089-y
3. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Sep 10;35(9):1750–64. doi:10.1111/jdv.17397
4. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid. Arch Dermatol. 2002 Mar 1;138(3). doi:10.1001/archderm.138.3.370
5. Bocanegra-Oyola N, Pardo-Pizza D, Cifuentes-González C, Oliver-Hernández MV, Romero-Osorio MJ, Romero-Santos S, et al. Clinical Characteristics of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ocul Immunol Inflamm. 2024 Nov 25;32(10):2388–404. doi:10.1080/09273948.2024.2376746
6. Bertram F, Bröcker E, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2009 May 16;7(5):434–9. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x
7. Hübner F, König IR, Holtsche MM, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases among paediatric patients in Germany. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Nov 29;34(11):2600–5. doi:10.1111/jdv.16467
8. Lee JB, Liu Y, Hashimoto T. Cicatricial pemphigoid sera specifically react with the most C-terminal portion of BP180. J Dermatol Sci. 2003 Jun;32(1):59–64. doi:10.1016/S0923-1811(03)00035-5

9. Leverkus M, Schmidt E, Lazarova Z, Bröcker EB, Yancey KB, Zillikens D. Anti-epiligrin Cicatricial Pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1999 Sep 1;135(9). doi:10.1001/archderm.135.9.1091
10. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *The Lancet*. 2001 Jun;357(9271):1850–1. doi:10.1016/S0140-6736(00)04971-0
11. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *British Journal of Dermatology*. 2019 Jan;180(1):149–56. doi:10.1111/bjd.17202
12. Mondino BJ, Brown SI. Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology*. 1981 Feb;88(2):95–100. doi:10.1016/S0161-6420(81)35069-6
13. Smichowski AM, Ringer A, Virasoro BM, Bertiller E, Kostianovsky A, Munoz SA, et al. AB1486 OCULAR MUCOUS MEMBRANE PEMPFIGOID: A RHEUMATOLOGY MULTICENTER REPORT. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82:1972. doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4684
14. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:527–663. PubMed PMID: 3296406.
15. Roth M, Yaici R, Geerling G. Klinik des okulären Schleimhautpemphigoids. *Die Ophthalmologie*. 2023 May 24;120(5):472–7. doi:10.1007/s00347-023-01854-0
16. Hong GH, Khan IR, Shifera AS, Okeagu C, Thorne JE. Incidence and Clinical Characteristics of Ocular Involvement in Mucous Membrane Pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Jul 4;27(5):821–5. doi:10.1080/09273948.2018.1455879
17. Rübsam A, Klein J, Pleyer U. Das okuläre vernarbende Pemphigoid - aktuelle Aspekte zu Klinik und Therapie einer problematischen Erkrankung. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 Aug 19;230(08):796–803. doi:10.1055/s-0032-1328748

18. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Review of Clinical Features, Immunopathology, Differential Diagnosis, and Current Management. *Semin Ophthalmol*. 2011 Sep 29;26(4–5):270–7. doi:10.3109/08820538.2011.588660
19. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, Daluvoy M, Hall RP, Shieh C. Clinical Implications of Direct Immunofluorescence Findings in Patients With Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:48–55. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.009
20. Dart J, Setterfield J, Groves RW, Mee JB, Diercks GFH, Pas HH, et al. Autoantibody Detection for Diagnosis in Direct Immunofluorescence-Negative Mucous Membrane Pemphigoid. *Ophthalmology*. 2021 Mar;128(3):372–82. doi:10.1016/j.opthta.2020.07.052
21. Sodha D, Patzelt S, Djalilian AR, Jain S, Geerling G, Schmidt E, et al. The Role of Serology in the Diagnosis of Ocular Predominant Mucous Membrane Pemphigoid and the Search for an Ocular-Specific Autoantigen. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Nov 25;32(10):2521–34. doi:10.1080/09273948.2024.2397715
22. Liu Y, Bao L, Sodha D, Li J, Mansini A, Djalilian AR, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid Demonstrates a Distinct Autoantibody Profile from Those of Other Autoimmune Blistering Diseases: A Preliminary Study. *Antibodies*. 2024 Nov 14;13(4):91. doi:10.3390/antib13040091
23. van Beek N, Dähnrich C, Johannsen N, Lemcke S, Goletz S, Hübner F, et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017 May;76(5):889-894.e5. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.002
24. Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, Hashimoto T, Messer G, Brocker EB, et al. Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra- and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180. *British Journal of Dermatology*. 2001 Nov;145(5):778–83. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04471.x

25. Mehra T, Guenova E, Dechent F, Würth F, Zierhut M, Röcken M, et al. Diagnostic relevance of direct immunofluorescence in ocular mucous membrane pemphigoid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015 Dec 27;13(12):1268–74. doi:10.1111/ddg.12716
26. Bernauer W, Elder MJ, Leonard JN, Wright P, Dart JK. The value of biopsies in the evaluation of chronic progressive conjunctival cicatrization. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1994 Sep;232(9):533–7. doi:10.1007/BF00181996
27. Anesi SD, Eggenschwiler L, Ferrara M, Artornsombudh P, Walsh M, Foster CS. Reliability of Conjunctival Biopsy for Diagnosis of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Redetermination of the Standard for Diagnosis and Outcomes of Previously Biopsy-Negative Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Aug 18;29(6):1106–13. doi:10.1080/09273948.2020.1716988
28. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015 Aug 27;13(8):833–44. doi:10.1111/ddg.12606
29. Abbott KS, Palestine AG, Hauswirth SG, Gregory DG, Patnaik JL, Reddy AK. Treatment of Ocular Surface Disease in Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Nov 25;32(10):2479–85. doi:10.1080/09273948.2024.2413892
30. Hofmann SC, Günther C, Böckle BC, Didona D, Ehrchen J, Gaskins M, et al. S2k Guideline for the diagnosis and treatment of mucous membrane pemphigoid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022 Nov 10;20(11):1530–50. doi:10.1111/ddg.14905
31. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021 Oct 26;35(10):1926–48. doi:10.1111/jdv.17395

32. Geerling G, Yaici R, Roth M. Therapie des okulären Schleimhautpemphigoids. *Die Ophthalmologie*. 2023 May 25;120(5):496–501. doi:10.1007/s00347-023-01869-7
33. Viedma-Martínez M, Roman-Cheuque RP, Claudio-Oliva A, Duran-Romero AJ, Millan-Cayetano JF, Jimenez-Gallo D, et al. Intravenous low-dose cyclophosphamide pulses followed by rituximab for ocular mucous membrane pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2024 Dec 23;50(1):169–72. doi:10.1093/ced/llae316
34. Ma L, You C, Hernandez M, Maleki A, Lasave A, Schmidt A, et al. Management of Ocular Cicatricial Pemphigoid with Intravenous Immunoglobulin Monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 May 19;27(4):636–42. doi:10.1080/09273948.2018.1433302
35. Miller KL. Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology*. 2010 Jan 1;128(1):94. doi:10.1001/archophthalmol.2009.356
36. {TearLab Corporation}. TearLab® Osmolaritätssystem - Bedienerhandbuch. 2017.
37. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom*. 2012 Jan 1;95(1):3–11. doi:10.1111/j.1444-0938.2011.00634.x
38. Clinch TE. Schirmer's Test. *Archives of Ophthalmology*. 1983 Sep 1;101(9):1383. doi:10.1001/archopht.1983.01040020385009
39. CHO P, YAP M. Schirmer Test. II. A Clinical Study of Its Repeatability. *Optometry and Vision Science*. 1993 Feb;70(2):157–9. doi:10.1097/00006324-199302000-00012
40. Tiffany JM. The Normal Tear Film. In: *Surgery for the Dry Eye*. Basel: KARGER; 2008. p. 1–20. doi:10.1159/000131066
41. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104 (Pt 4):374–80. PubMed PMID: 3862270.

42. 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 May;32(5):716–21. doi:10.1097/ICO.0b013e3182714425
43. Ngo W, Srinivasan S, Schulze MM, Jones L. Inter- and Intra-Observer Agreement and Repeatability of Imaging the Meibomian Glands with the OCULUS Keratograph 4 and Keratograph 5M . *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun;54.
44. 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 May;115(5):911–5. doi:10.1016/j.ophttha.2007.06.031
45. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640–50. doi:10.1097/00003226-200310000-00008
46. M Rossi GC. Diagnosis and Treatment Methods for Ocular Surface Disease in Glaucoma. *European Ophthalmic Review*. 2014;08(01):40. doi:10.17925/EOR.2014.08.01.40
47. Quidel Corporation. InflammaDry User Instructions [Internet]. 2017 [zitiert am 18.11.2025]. Verfügbar unter: <https://maxanim.com/content/quidel/inflammadry-user-instructions.pdf>
48. Haase W. Messung der maximalen Bewegungstrecken der Bulbi. *Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*. 1976;198(3):291–6. doi:10.1007/BF00410721
49. Kaufmann H. Strabismus. Georg Thieme Verlag; 2020. 252–252 p.
50. Nemet AY. Accuracy of Marginal Reflex Distance Measurements in Eyelid Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015 Oct;26(7):e569–71. doi:10.1097/SCS.0000000000001304
51. Lai HT, Weng SF, Chang CH, Huang SH, Lee SS, Chang KP, et al. Analysis of Levator Function and Ptosis Severity in Involutional Blepharoptosis. *Ann Plast Surg*. 2017 Mar;78(3):S58–60. doi:10.1097/SAP.0000000000001007

52. Kakizaki H, Zako M, Nakano T, Asamoto K, Miyaishi O, Iwaki M. The levator aponeurosis consists of two layers that include smooth muscle. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005 Sep;21(5):379–82. PubMed PMID: 16234705.
53. Singh S, Malhotra R, Watson SL. Mucous membrane grafting for cicatricial entropion repair: review of surgical techniques and outcomes. *Orbit*. 2024 Jul 3;43(4):539–48. doi:10.1080/01676830.2023.2204498
54. Setterfield, Shirlaw, Kerr-Muir, Neill, Bhogal, Morgan, et al. Mucous membrane pemphigoid: a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifies a more severe and persistent disease. *British Journal of Dermatology*. 1998 Apr;138(4):602–10. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02168.x
55. Hwang S, Kuo SC. Corneal perforation in ocular cicatricial pemphigoid: A CARE-compliant case report. *Medicine*. 2021 Dec 23;100(51):e28266. doi:10.1097/MD.00000000000028266 PubMed PMID: 34941105.
56. Razzak A, Ait Ammar H, Bouazza M, Elbelhadji M. Accidental Discovery of Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Cureus*. 2025 Jan;17(1):e77425. doi:10.7759/cureus.77425 PubMed PMID: 39949452.
57. Edalat C, Spangler M, Thorne J, Liberman P, Berkenstock M. Incidence and prevalence of mucous membrane pemphigoid with ocular involvement: a retrospective analysis using the TriNetX database. *Eye*. 2025 Dec 8;39(18):3257–61. doi:10.1038/s41433-025-04040-5
58. Goldich Y, Ziai S, Artornsombudh P, Avni-Zauberman N, Elbaz U, Rootman DS, et al. Characteristics of patients with ocular cicatricial pemphigoid referred to major tertiary hospital. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2015 Apr;50(2):137–42. doi:10.1016/j.jcjo.2014.11.012
59. Choung H, Reshef ER, Tanking T, Freitag SK. A conjunctival-sparing surgical technique for lower eyelid cicatricial entropion repair in ocular cicatricial pemphigoid. *Orbit*. 2020 Jan 2;39(1):23–30. doi:10.1080/01676830.2019.1573434
60. Hall JG. New palpebral fissure measurements. *Am J Med Genet A*. 2010 Jul 25;152A(7):1870–1870. doi:10.1002/ajmg.a.33430

61. Grehn Franz. Augenheilkunde. Springer Berlin / Heidelberg; 2019. 55–55 p.
62. Wang K, Seitzman G, Gonzales JA. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov;29(6):543–51. doi:10.1097/ICU.0000000000000517
63. Mackinnon SE, Fielding JC, Dellon AL, Fisher DM. The Incidence and Degree of Scleral Show in the Normal Population. *Plast Reconstr Surg*. 1987 Jul;80(1):15–20. doi:10.1097/00006534-198707000-00003
64. Kim KH, Baek JS, Lee S, Lee JH, Choi HS, Kim SJ, et al. Causes and Surgical Outcomes of Lower Eyelid Retraction. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2017;31(4):290. doi:10.3341/kjo.2016.0059
65. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournié P, Porterie M, Thevenin A, Astudillo L, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Cohort Study and Literature Review. *Cornea*. 2019 Nov 24;38(11):1406–11. doi:10.1097/ICO.0000000000002080
66. Jutley G, Carpenter D, Hau S, Booth D, Jasim HA, Tay E, et al. Upper and lower conjunctival fornix depth in healthy white caucasian eyes: a method of objective assessment. *Eye*. 2016 Oct 8;30(10):1351–8. doi:10.1038/eye.2016.128
67. Vahdani K, Thaller VT, Albanese G, Dean AF. Periocular Amyloidosis Manifesting as Pseudopemphigoid Treated With Mitomycin C. *Cornea*. 2017 Apr 11;36(4):518–20. doi:10.1097/ICO.0000000000001138
68. Ruiz-Lozano RE, Colorado-Zavala MF, Ramos-Dávila EM, Quiroga-Garza ME, Azar NS, Mousa HM, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Ophthalmology*. 2024 Sep;131(9):1064–75. doi:10.1016/j.ophtha.2024.02.028
69. Acet Y. Topographic tear film trend and new parameters for non-invasive break up time test. *Int J Ophthalmol*. 2022 Dec 18;15(12):1932–9. doi:10.18240/ijo.2022.12.06
70. Fuller DG, Potts K, Kim J. Noninvasive Tear Breakup Times and Ocular Surface Disease. *Optometry and Vision Science*. 2013 Oct;90(10):1086–91. doi:10.1097/OPX.0000000000000023

71. Rodriguez J, Kerti S, Hamm A, Ousler G, Bensinger E, Burnham S, et al. Advantages of Lissamine Green Vital Staining as an Endpoint in Dry Eye Clinical Trials. *Clinical Ophthalmology*. 2024 Aug;Volume 18:2193–203. doi:10.2147/OPTH.S468457
72. Pleyer U. Ocular Mucosal Pemphigoid: Diagnosis, Clinic and Therapy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2025 Jun 16;242(06):653–9. doi:10.1055/a-2566-3860
73. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VPJ, Dart JKG. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye*. 2012 Sep 22;26(9):1199–208. doi:10.1038/eye.2012.119
74. Miserocchi E, Iuliano L, Berchicci L, Bandello F, Modorati G. Tear Film Osmolarity in Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Cornea*. 2014 Jul;33(7):668–72. doi:10.1097/ICO.0000000000000148
75. Arafat SN, Suelves AM, Spurr-Michaud S, Chodosh J, Foster CS, Dohlman CH, et al. Neutrophil collagenase, gelatinase, and myeloperoxidase in tears of patients with stevens-johnson syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):79–87. doi:10.1016/j.optha.2013.06.049 PubMed PMID: 23962653.
76. Sharma J, K. R, Baranwal VK, Parihar AS. TO STUDY THE ROLE OF TEAR FILM MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INFLAMMATORY DRY EYE DISEASE USING POINT TO CARE RAPID MMP-9 IMMUNOASSAY KIT. *Int J Adv Res (Indore)*. 2024 Apr 30;12(04):167–77. doi:10.21474/IJAR01/18536
77. Feng J, Liu Y, Ren Y, Shi W, Kang H, Tan Y, et al. Evaluation of Dry Eye Severity and Ocular Surface Inflammation in Patients with Pemphigus and Pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024 Jan 2;32(1):62–70. doi:10.1080/09273948.2022.2154680
78. Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Ocular Surface Disorders. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2020 Mar;46(2):S57–63. doi:10.1097/ICL.0000000000000668

79. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JKG, Rauz S. Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye*. 2011 Sep 29;25(9):1207–18. doi:10.1038/eye.2011.175
80. Heyworth A, Stark M, Murrell D. Scoring systems for Mucous Membrane Pemphigoid – A review of the literature. *SKINdeep*. 2025 Nov 14;2025(1):1–14. doi:10.1553/skindeep.2025.162540

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Geerling für die Vergabe des interessanten Themas, die Unterstützung sowie für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Düsseldorf anzufertigen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Meller danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dr. med. univ. Mathias Roth für die engagierte und intensive Betreuung dieser Arbeit sowie für die jederzeit hilfreiche Unterstützung und wertvollen Anregungen.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, meinem Bruder sowie meinem Partner für ihre stetige Unterstützung, ihren Rückhalt und ihre Motivation, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abschließend danke ich allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie.