

Diplomarbeit

**Auswirkung der Unterlidplastik nach Hughes auf
die Benetzung des Auges- eine Pilotstudie**

eingereicht von

Eriola Pregja

Geb.Dat.: 07.08.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Österreich

unter der Anleitung von

Priv.-Dozⁱⁿ.Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter
Universitäts-Augenklinik

OÄ Drⁱⁿ. Angelika Klein-Theyer
Universitäts-Augenklinik

Graz, März 2012

.....
(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, März 2012

.....
(Unterschrift)

DANKSAGUNGEN

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau *Priv.-Dozⁱⁿ.Drⁱⁿ. Jutta Horwath-Winter* für die nette und kompetente Betreuung, sehr herzlich bedanken.

Ebenfalls danke ich Frau *OÄ Drⁱⁿ. Angelika Klein-Theyer* für die Zweitbetreuung.

Ein besonderes, ewiges Dankeschön gebührt darüber hinaus meiner wunderbaren *Familie*. Diese Diplomarbeit ist ein Geschenk für meine *Großeltern* und ein Zeichen der Dankbarkeit gegenüber meinen *Eltern*. Ohne ihre Unterstützung wäre mir, weder dieses Studium, noch dessen erfolgreicher Verlauf möglich gewesen.

Ein spezieller Dank gilt auch *meinem Freund*, der mich jederzeit liebevoll unterstützt und laufend motiviert.

Bedanken möchte ich mich auch bei *meinem Cousin Genc*, sowie bei *allen Menschen*, die mir während meines Studiums zur Seite gestanden sind.

Herzlichen Dank !

INHALTVERZEICHNIS

DANKSAGUNGEN.....	III
ABKÜRZUNGEN.....	VI
ZUSAMMENFASSUNG.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 ZIEL UND RELEVANZ DER ARBEIT.....	1
1.2 KERNFRAGE.....	2
2 MEIBOM-DRÜSEN.....	3
2.1 ANATOMIE UND HISTOLOGIE.....	3
2.1.1 Gefäßversorgung.....	5
2.1.2 Innervation.....	5
2.1.3 Hormonregulation.....	6
2.2 PHYSIOLOGIE UND FUNKTION DES MEIBOM-ÖLS.....	8
2.2.1 Ausschüttung.....	10
2.2.2 Verteilung.....	11
2.2.3 Exkretion.....	12
2.2.4 Physikalische Eigenschaften und Zusammensetzung.....	12
2.2.5 Funktionen des Meibom-Öls.....	14
2.3 DYSFUNKTION DER MEIBOM-DRÜSEN.....	15
2.3.1 Definition und Terminologie.....	15
2.3.2 Klassifikation.....	16
2.3.3 Epidemiologie.....	17
2.3.4 Pathophysiologie.....	17
2.3.5 Einflussfaktoren.....	20
2.3.6 Altersveränderungen.....	22
3 DAS TROCKENE AUGE.....	24
3.1 DEFINITION.....	24
3.2 EPIDEMIOLOGIE.....	25
3.3 KLASSIFIKATION.....	25
3.3.1 Tränenflüssigkeitsmangel.....	25
3.3.2 Hyperevaporativ bedingtes Trockenes Auge.....	26

4	DISTICHIASIS	28
5	DER TARSOKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES	29
5.1	DER URSPRÜNGLICHE TARSOKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES.	30
5.2	DER MODIFIZIERTE TARSOKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES.....	30
5.3	VERBESSERUNGEN DER TECHNIK IM LAUFE DER ZEIT ZUR REDUKTION DER KOMPLIKATIONEN.....	31
5.4	LIDSPALTENÖFFNUNG	34
5.5	KOMPLIKATIONEN	34
6	PATIENTINNEN UND METHODEN.....	35
6.1	OCULAR SURFACE DISEASE INDEX©	35
6.2	OSMOLARITÄT DER TRÄNENFLÜSSIGKEIT	37
6.3	LIPIDINTERFERENZ MIT HILFE DES TEARSCOPE PLUS®	37
6.4	SPALTLAMPENUNTERSUCHUNG	39
6.5	TRÄNENFLIMAUFRIBZEIT.....	40
6.6	FLUORESZEINFÄRBUNG DER HORNHAUT	40
6.7	SCHIRMER-TEST	41
6.8	LISSAMINGRÜNFÄRBUNG	43
6.9	IMPRESSIONSZYTOLOGIE.....	43
6.10	MEIBOGRAPHIE.....	45
6.11	TUMORGRÖßE.....	48
6.12	STATISTIK.....	48
7	ERGEBNISSE.....	50
8	SCHLUSSFOLGERUNG UND DISKUSSION.....	53
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	58
	TABELLENVERZEICHNIS	60
	LITERATURVERZEICHNIS.....	61

ABKÜRZUNGEN

MGD	Meibomian gland dysfunction
BUT	Break-up Time
OSDI©	Ocular Surface Disease Index©
Abb.	Abbildung
mm	Millimeter
cm	Centimeter
µm	Mikrometer
MCJ	Muco-cutaneous junction
A.	Arterie
Aa.	Arteriae
M.	Muskulus
SP	Substanz P
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
LJ	Lebensjahr
g/mm ²	Gramm pro Quadratmillimeter
°C	Grad Celsius
IgA	Immunglobulin A
EALT	Eye-Associated Lymphoid Tissue
BHP	Benigne Prostatahyperplasie
PPAR _γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
ADDE	Aqueous Tear-deficient Dry Eye
EDE	Evaporative Dry Eye
SSDE	Sjögren's Syndrome Dry Eye
NSSDE	Non-Sjögren's Syndrome Dry Eye
mOsm/l	Milliosmol pro Liter
MAP-Kinase	Mitogen aktivierte Proteinkinase

NFκB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
α	Alpha
β	Beta
nl	Nanoliter
PAS-Reaktion	Periodic acid-Schiff Reaction
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
IC	Impressionszytologie
sek	Sekunden

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Meibom-Drüsen bilden die Lipide für die äußere Schicht des Tränenfilms und sind damit eine wichtige Komponente für die Integrität der Augenoberfläche. Störungen der Funktion der Meibom-Drüsen führen zu einer mangelhaften oberflächlichen Lipidschicht des Tränenfilms. Dies ist eine der wichtigsten Ursachen für die Entwicklung eines Trockenen Auges und dessen Folgeveränderungen [1].

Der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes ist eine häufig verwendete Methode zur Rekonstruktion großer Unterliddefekte nach Tumorsektion. Die innere Lidlamelle kann durch einen Tarsokonjunktivallappen aus dem Oberlid gedeckt werden [2]. Diese Operationsmethode liefert funktionell und kosmetisch sehr gute Ergebnisse. Allerdings, werden dabei die Meibom-Drüsen an Ober- und Unterlid des betroffenen Auges stark reduziert.

Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkung dieser Operation auf die Benetzung des Auges im Vergleich zum nicht operierten Auge zu untersuchen.

Methode: Es wurde eine Pilotstudie zur Evaluierung der Benetzung des Auges nach einer Unterlidplastik bei 18 PatientInnen durchgeführt. Die subjektiven Beschwerden des Trockenen Auges, die Tränenfilmaufreißzeit, die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut, die Menge und Osmolarität der Tränenflüssigkeit, die Lissamingrünfärbung der Augenoberfläche, das Interferenzmuster der Lipidschicht und die Morphologie der Lidkanten und der Meibom-Drüsen, wurden vom operierten Auge erhoben. Als Kontrolle diente das kontralaterale, nicht operierte Auge desselben/derselben Patienten/Patientin.

Dokumentiert wurden weiters das PatientInnenalter, das Geschlecht, sowie die Größe des Tumors und des Transplantates. Die Daten wurden statistisch ausgewertet und in tabellarischer Form dargestellt.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug im Median 72 (49 - 93) Jahre zum Zeitpunkt der Operation und im Median 77 (51 - 97) Jahre zum Zeitpunkt der Auswertung. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 34 (9 - 69) Monate. Die statistische Auswertung der Daten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem chirurgisch behandelten Auge

und dem nicht operierten Auge im Bezug auf den Verlust der Meibom-Drüsen, die Lidrandveränderungen des Ober- und Unterlides, sowie die Fluoreszeinfärbung der Hornhautoberfläche. Eine klare Tendenz in Richtung eines höheren OSDI©-Scores und verkürzter BUT-Werte in den behandelten Augen wurde festgestellt.

Diskussion: Obwohl der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes zufriedenstellende kosmetische und funktionelle Ergebnisse liefert, zeigen unsere Ergebnisse, dass diese Operationsmethode den Zustand der Augenoberfläche negativ beeinflusst.

ABSTRACT

Purpose: The meibomian glands, which produce the lipids of the external layer of the tear film, are an important component for the integrity of the ocular surface. Meibomian gland dysfunction leads to alterations in the superficial lipid layer of the tear film. This is one of the most important causes in the development of dry eye disease and its consequences [1].

The Hughes flap is a frequently used method for the reconstruction of large lower eyelid defects after tumor resection. The inner lid lamella can be covered by a tarsoconjunctival flap, prepared from the upper eyelid [2]. This surgical technique provides excellent functional and cosmetic results; however, the Meibomian glands in the upper and lower eyelid of the affected eye can be thereby strongly reduced.

The aim of this work was to investigate the effect of this operation concerning lubrication of the eye compared with the unaffected eye.

Methods: A pilot study was done to evaluate the lubrication of the eye after a lower eyelid plastic in 18 patients. The subjective symptoms of dry eye, the tear film Break-up time (BUT), the fluorescein staining of the cornea, the volume and osmolarity of the tear fluid, the lissamine green staining of the ocular surface, the interference pattern of the lipid layer and the morphology of the lid margins and meibomian glands, were determined from the operated eye. The contralateral, unaffected eye of the same patient served as control.

Age and gender of patients, as well as the size of the tumor and the graft were further documented. The data were statistically analysed and represented in tables.

Results: The median age of the patients was 72 (49 - 93) years at the time of surgery and median 77 (51 - 97) years at the time of evaluation. The median follow up time was 34 (9 - 69) months. Statistical analysis of the data revealed a significant difference between the surgically treated lid and the other non operated side regarding Meibomian gland drop-out, increased lid margin abnormalities of the upper and lower eyelid and increased fluorescein staining of the corneal surface. Clear trends could be seen for higher OSDI©-Scores and shortened BUT values in the treated eyes.

Discussion: Although the Hughes flap leads to satisfactory cosmetic and functional results, our results indicate that this procedure has a negative effect on the ocular surface health in the treated eyes.

1 EINLEITUNG

1.1 ZIEL UND RELEVANZ DER ARBEIT

Die Meibom-Drüsen sind große Talgdrüsen, die als separate, einzelne Drüsenstränge in paralleler Anordnung in den Tarsalplatten der Augenlider liegen. Ihr öliges Sekret (Meibum) entsteht durch einen holokrinen Sekretionsmechanismus bei dem die sekretorischen Zellen (Meibozysten) nach der Bildung und Einlagerung von Lipid komplett in das Meibum umgewandelt werden [1].

Das Meibum der Meibom-Drüsen bildet die oberflächliche Lipidschicht des präokulären Tränenfilms. Diese Lipidschicht ist für die Stabilität des Tränenfilms von enormer Bedeutung. Das Meibom-Öl ist auch für die Bildung einer optisch glatten Tränenfilmschicht wesentlich [3]. Ein Mangel der Lipidschicht z.B. durch Obstruktion der Ausführungsgänge der Meibom-Drüsen führt durch vermehrte Verdunstung, zu einer Reduktion von wässrigen Tränen und zu einer erhöhten Osmolarität der verbleibenden Tränenflüssigkeit. Diese Veränderungen resultieren in einer Benetzungsstörung mit verkürzter Tränenfilmaufreißzeit und letztlich Schädigung der Augenoberfläche [4,5,6,7].

Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen sind eine der wichtigsten Ursachen für Benetzungsstörungen der Augenoberfläche und dessen Folgeveränderungen [8]. Auf Englisch wird diese als „Meibomian gland dysfunction“ bezeichnet und als MGD abgekürzt.

Laut Literatur soll in über 75% der PatientInnen mit Trockenem Auge, eine Störung der Lipidphase des Tränenfilms ursächlich sein. Eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen findet man bei 65% der PatientInnen mit Symptomen, wie z.B. Augenreizung, Brennen der Augen, Fremdkörpergefühl, Epiphora [8,9]. Oft findet sich aber auch bei asymptomatischen PatientInnen eine MGD [10,11].

Die häufigste Dysfunktion der Meibom-Drüsen beruht auf einer obstruktiven Störung, hervorgerufen durch verstärkte Verhornung der Ausführungsgänge und/oder ein verdicktes Sekret. Die MGD ist vom Hormonstatus sowie von chemischen und mechanischen Noxen und auch von genetischen Faktoren abhängig [8].

Der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes ist eine häufig verwendete Methode zur Rekonstruktion großer Unterliddefekte nach Tumorresektion [2]. Dazu wird, bei Tumoren am Unterlid, ein Tarsokonjunktivallappen aus dem Oberlid präpariert und in den vorhandenen Defekt eingenäht. Es verbleibt eine Bindehautbrücke zur Blutversorgung, die nach 3- 4 Wochen geöffnet werden kann. Am Oberlid wird ein Tarsusrand von 4 mm stehen gelassen, um die Stabilität des Oberlides nicht zu gefährden.

Diese Operationsmethode liefert funktionell und kosmetisch sehr gute Ergebnisse. Allerdings, fehlen dadurch nicht nur große Anteile der Meibom-Drüsen im Unterlid, sondern es kommt durch die Verlagerung des Tarsokonjunktivallappens in das Unterlid auch zur Reduktion der Meibom-Drüsen des Oberlides.

1.2 KERNFRAGE

Die Auswirkungen des Tarsokonjunktivallappens nach Hughes auf die Benetzung des betroffenen Auges, erhoben an subjektiven Symptomen, Lidkantenmorphologie, Tränenfilmaufreißzeit, Vitalfärbungen, Schirmer-Test, Impressionszytologie, Osmolarität der Tränenflüssigkeit, Interferenzmuster der Lipidschicht und Meibographie wurden in dieser Studie evaluiert.

2 MEIBOM-DRÜSEN

2.1 ANATOMIE UND HISTOLOGIE

Die Meibom-Drüsen sind große Talgdrüsen des Augenlides, die aber nicht mit einem Haarfollikel assoziiert sind. Sie liegen mit zahlreichen separaten Drüsengängen in paralleler Anordnung innerhalb der ganzen Länge der Tarsalplatte von Ober- und Unterlid (**Abb. 1**). Deshalb werden sie auch als Glandulae tarsales bezeichnet. Als Meibom-Drüsen wurden sie nach ihrem Beschreiber, Heinrich Meibom (1638-1700) benannt [1].

Der Tarsus des Ober- und Unterlides weist eine deutlich unterschiedliche Form und Größe auf. Der Tarsus ist eine Kollagenfaserplatte circa 25 mm breit, 1 mm dick, am Oberlid ist er 9 - 11 mm hoch, am Unterlid nur 4 mm. Der obere Rand des Tarsus am Oberlid ist konvex und wird zu den Seiten hin schmaler. Am Unterlid ist der Tarsus bandförmig mit einer gleichmäßigen Ausdehnung von etwa 0.5 cm. An der Hinterfläche befindet sich die festhaftende Konjunktiva. Im Oberlid liegen im Mittel etwa 31 (25 - 40) einzelne Drüsenstränge. Im Unterlid gibt es etwas weniger, im Mittel etwa 26 (20 - 30). Die durchschnittliche Länge der einzelnen Drüsenstränge wird im Oberlid zentral mit etwa 5.5 mm, im Unterlid mit etwa 2 mm Länge angegeben [1].

Es liegen deutlich unterschiedliche Werte bezüglich Länge und Volumen der Meibom-Drüsen in Ober- und Unterlid vor. Bisher wurden vorwiegend die Drüsen des Unterlides untersucht, was vermutlich an der leichteren Zugänglichkeit des Unterlides liegt. Entsprechende funktionelle Untersuchungen für das Oberlid gibt es bisher kaum [1].

Histologisch gesehen sind die Meibom-Drüsen tubuloalveolär verzweigte-Talgdrüsen. Eine einzelne Meibom-Drüse besteht aus einem mehrteiligen Gangsystem mit seitlich abgehenden radiär angeordneten sekretorischen Endstücken (Azini). Der Azinus ist mit sekretorischen Zellen, die als Meibozysten bezeichnet werden, gefüllt. Während der Sekretbildung werden die Meibozysten, mit zunehmender Fetteinlagerung in Vakuolen innerhalb des Zytoplasmas, in Stufen umgebaut. Zuletzt findet eine Auflösung der Zellmembran statt, der gesamte Meibozyst zerfällt und bildet dadurch das Lipidsekret (Meibum). Der Prozess der Sekretbildung ist damit beendet [1].

Eine Schicht von Basalzellen ist am Rand des Azinus zu finden. Da sie ein dauerndes Replikationspotential besitzen, stellen die Basalzellen eine Reservezellpopulation für die Meibozyten dar [12].

Der zentrale Gang (Ductus) hat die Funktion das Sekret der Azini zu sammeln. Er verläuft über die gesamte Länge der einzelnen Meibom-Drüsen. Der Verbindungsgang (Ductulus), der circa 30 bis 50 μm breit und circa 100 bis 150 μm lang ist, leitet das Sekret aus dem Azinus in den zentralen Gang (Ductus). Ab dem Bereich des Ductulus befinden sich einige Keratohyalingranula, die eine Vorstufe der Verhornung sind. Sie sind ein Hinweis dafür, dass das Gangsystem der Meibom-Drüsen eine Potenz zur Verhornung besitzt. Eine übermäßige Verhornung, die als Hyperkeratinisierung bezeichnet wird, führt oft zu einer obstruktiven Störung der Meibom-Drüsen und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MGD [1].

Etwa 0.5 mm vor der Öffnung bildet der Ductus einen von verhorntem Plattenepithel ausgekleideten Ausführungsgang. Das Lumen der Meibom-Drüsen hat einen Durchmesser von etwa 100 μm und liegt in der Epidermis, distal der Marx-Linie [13], die der Haut-Schleimhaut-Grenze (MCJ) entspricht [14].

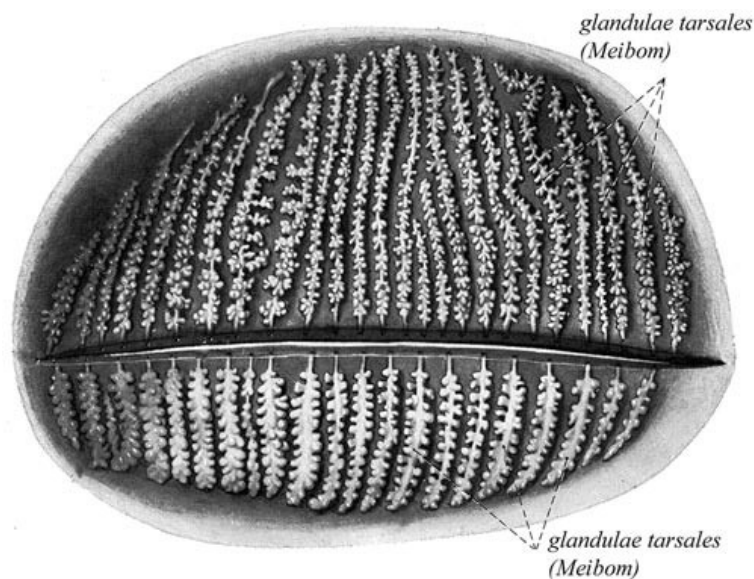


Abbildung 1: Anordnung der Meibom-Drüsen in der Tarsalplatte

aus: Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen, Teil I. Anatomie, Embryologie und Histologie der Meibom-Drüsen. Der Ophthalmologe. 2009 Okt;106: 872-883.

Originalquelle: Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen, 1982. 18. Aufl. S. 215, Abb. 355.

2.1.1 Gefäßversorgung

Die Blutversorgung der Augenlider erfolgt über die Arteriae palpebrales mediales et laterales. Die Aa. palpebrales mediales sind kleine Äste, die aus der A. ophthalmica, einem Gefäßast der A. carotis interna, stammen. Man unterscheidet am oberen Lidrand die A. palpebralis medialis superior und am unteren Lidrand die A. palpebralis medialis inferior. Die Aa. palpebrales laterales entspringen aus der A. lacrimalis, die ebenfalls ein Ast der A. ophthalmica ist [15].

Diese Lidgefäße anastomosieren etwa in der Mitte der Augenlider und bilden zwei Gefäßbögen. Am Oberlid liegt der untere (marginale) Gefäßbogen etwa auf der Höhe der subtarsalen Falte zwischen dem Tarsus und dem M. orbicularis oculi, während der obere (periphere) Gefäßbogen nach dem proximalen Ende der Tarsalplatte zwischen den Fasern des M. levator palpebrae und des M. tarsalis (Müller-Muskel) liegt. Das Unterlid hat eine ähnliche Anordnung bis auf das Fehlen des M. levator palpebrae [1]. Das Äquivalent dafür sind die Unterlidretraktoren.

Äste aus den Gefäßbögen des Lides versorgen neben den Lidmuskeln auch die Meibom-Drüsen und es können sogar auch Gefäßäste aus der Konjunktiva nach Eintritt in die Tarsalplatte zur Versorgung der Meibom-Drüsen beitragen [16]. Sehr viele Kapillaren, die aus Arteriolen innerhalb der Meibom-Drüsen stammen, bilden ein dichtes Netz um die sekretorischen Azini aus [17,18].

2.1.2 Innervation

Die Innervation der Meibom-Drüsen erfolgt über ein dichtes Netz von Nervenfasern, die verschiedene Neurotransmitter enthalten und aus verschiedenen Quellen stammen. Sie haben neben den überwiegend parasymphatischen auch sympathische und sensorische Qualitäten und kommen entsprechend aus unterschiedlichen Kerngebieten (Ganglion pterygopalatinum, Ganglion cervicale superius und Ganglion trigeminale) [1].

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und auch durch Histochemie wurden in den Meibom-Drüsen des Menschen ein dichtes Geflecht von nicht-myelinisierten Nervenfasern um die Azini herum beschrieben [19,20]. Die Nervenfasern zeigen terminale Auftreibungen mit kleinen Vesikeln und darin erhaltener Granula von verschiedenen Neurotransmittern. Ihre Nervenendigungen erreichen aber die Basalmembran nicht und haben somit keine direkten

Kontaktstellen mit der Zielzelle. Sie bilden daher einen Synapsentyp, die man „Synapsen en passant“ nennt. So werden die Neurotransmitter in das Interstitium und damit in der Nähe ihrer Zielzellen ausgeschüttet. Diese Art von Synapsen sind für das autonome Nervensystem charakteristisch [1,21]. Kleine Gefäße, die die Azini netzartig umgeben, sowie ihre Wand, werden ebenfalls durch viele Nervenfasern und Nervenendigungen innerviert [1,17,21].

Die Nervenfasern der Meibom-Drüsen sind beim Menschen positiv auf Acetylcholinesterase, welche den Neurotransmitter Acetylcholin enzymatisch abbaut [20]. Es kommen auch andere Neurotransmitter vor, wie z.B. die Neuropeptide SP und CGRP, die vor allem im sensorischen und weniger im parasympathischen Nervensystem verbreitet sind, sowie das parasympathische VIP [1,22,23].

2.1.3 Hormonregulation

Verschiedene endokrine Hormone, v.a. Geschlechtshormone sind wichtige Regulatoren der Meibom-Drüsen-Funktion. Androgene wirken positiv auf die Funktion der Meibom-Drüsen und haben auch eine entzündungshemmende Wirkung, während Östrogene die Drüsenfunktion negativ beeinflussen [24].

Es wurde beobachtet, dass die Menge von Meibom-Öl auf dem Lidrand, während der Geschlechtsreife, bei Männern höher ist als bei Frauen und sich erst später im höheren Lebensalter, circa ab dem 60. LJ, angleicht [1,8,25].

In Summe spielen alle Sexualhormone eine entscheidende Rolle bei der Funktion der Meibom-Drüsen und je nach Art des Hormons, können diese die MGD und ein Trockenes Auge verhindern oder fördern [21].

2.1.3.1 Androgene

Die Aktivität der Meibom-Drüsen, die Expression ihrer Gene sowie die Sekretproduktion werden durch Androgene gesteuert [26,27]. Androgenrezeptoren wurden in den Kernen von Meibozyten nachgewiesen, sowohl bei Menschen, wie auch bei verschiedenen Tierspezies [26,28]. Innerhalb der Meibom-Drüsen befinden sich auch Enzyme für den Androgenmetabolismus. So findet eine

Aktivierung von Androgenen mit Hilfe von 3- α -Hydroxysteroid Dehydrogenase und 5- α -Reduktase statt, die Testosteron in Dihydrotestosteron umwandeln [28,29]. Androgene wirken fördernd auf die Meibom-Drüsen-Funktion sowie auf die Protein- und Lipidsynthese [30]. Daher führt eine mangelhafte Androgenwirkung wie z.B. die Antiandrogentherapie bei hormonsensiblen Tumoren oder eine periphere Androgeninsensivität durch einen Gendefekt der Androgenrezeptoren, zu einer verminderten Drüsenstimulation. Degenerative Veränderungen der Meibom-Drüsen mit Hyperkeratinisierung der Ausführungsgänge, Veränderungen des Lidrandes, Veränderungen der Zusammensetzung der Meibom-Lipide, Tränenfilminstabilität und Benetzungstörungen der Augenoberfläche sind die Folge [31,32].

2.1.3.2 Östrogene

Östrogene haben generell eine negative Wirkung auf die Größe, Aktivität und Lipidproduktion von Talgdrüsen [33,34]. Sie steuern die Genexpression in den Meibom-Drüsen [30,35]. Die Verwendung von Östrogenen als Hormonersatztherapie bei Frauen in oder nach der Menopause, erhöht die Inzidenz eines Trockenen Auges [36].

Die Östrogen-Behandlung wurde auch eingesetzt, um die Talgdrüsenfunktion und Talgproduktion bei Menschen zu reduzieren [33,34]. Möglicherweise wirken Östrogene auf die Freisetzung von lysosomalen Enzymen in Sebozyten hemmend, was zu einer vorzeitigen Zellzerstörung und verminderten Talgproduktion führt. Andere Mechanismen lassen vermuten, dass Östrogene die Testosteron-Aufnahme reduzieren, die Umwandlung des Testosterons zu Dihydrotestosteron verhindern und den Androgenwirkungen in der Talgdrüse entgegenwirken [37,38].

Diese negative Wirkung von Östrogenen auf Androgene ist dosisabhängig, aber physiologische Konzentrationen von Androgenen reichen aus, um diesen Effekt aufzuheben [35,38]. Weiterhin hängen vermutlich einige Androgen-Wirkungen vom niedrigen Östrogen-Niveau ab [40]. Die Zahl der Östrogenrezeptoren steigt, unabhängig vom Geschlecht, mit zunehmendem Lebensalter deutlich an [41].

2.1.3.3 Gestagene

Gestagene gehören zu der Gruppe der weiblichen Sexualhormone. Progesteron ist das wichtigste physiologische Gestagen. Gestagene werden auch Gelbkörperhormone genannt und zählen zur Klasse der Steroidhormone. In den Meibom-Drüsen des Menschen wurden Rezeptoren für Progesteron nachgewiesen [42,43]. Die Wirkung von Progesteron führt zu Veränderungen in der Morphologie der Meibom-Drüsen [44].

Die Zugabe von Gestagenen zur Östrogen-Hormon-Ersatz-Therapie führt zu einer deutlichen Abnahme der Beschwerden des Trockenen Auges [36], was einen positiven Einfluss auf die Meibom-Drüsen-Aktivität widerspiegelt [21].

2.2 *PHYSIOLOGIE UND FUNKTION DES MEIBOM-ÖLS*

Die Bildung des Meibom-Öls ist ein komplexer Prozess und unterscheidet sich von der Sekretion anderer Talgdrüsen, die mit einem Haarfollikel assoziiert sind. Auffallend ist die lange Strecke von den sekretorischen Azini bis zur Öffnung der Meibom-Drüsen auf dem freien Lidrand. Weiters üben sie ihre Funktion nicht direkt an der Mündungsstelle aus, sondern bilden die stabile Fettschicht des Tränenfilms an der Augenoberfläche [3].

AUSSCHÜTTUNG

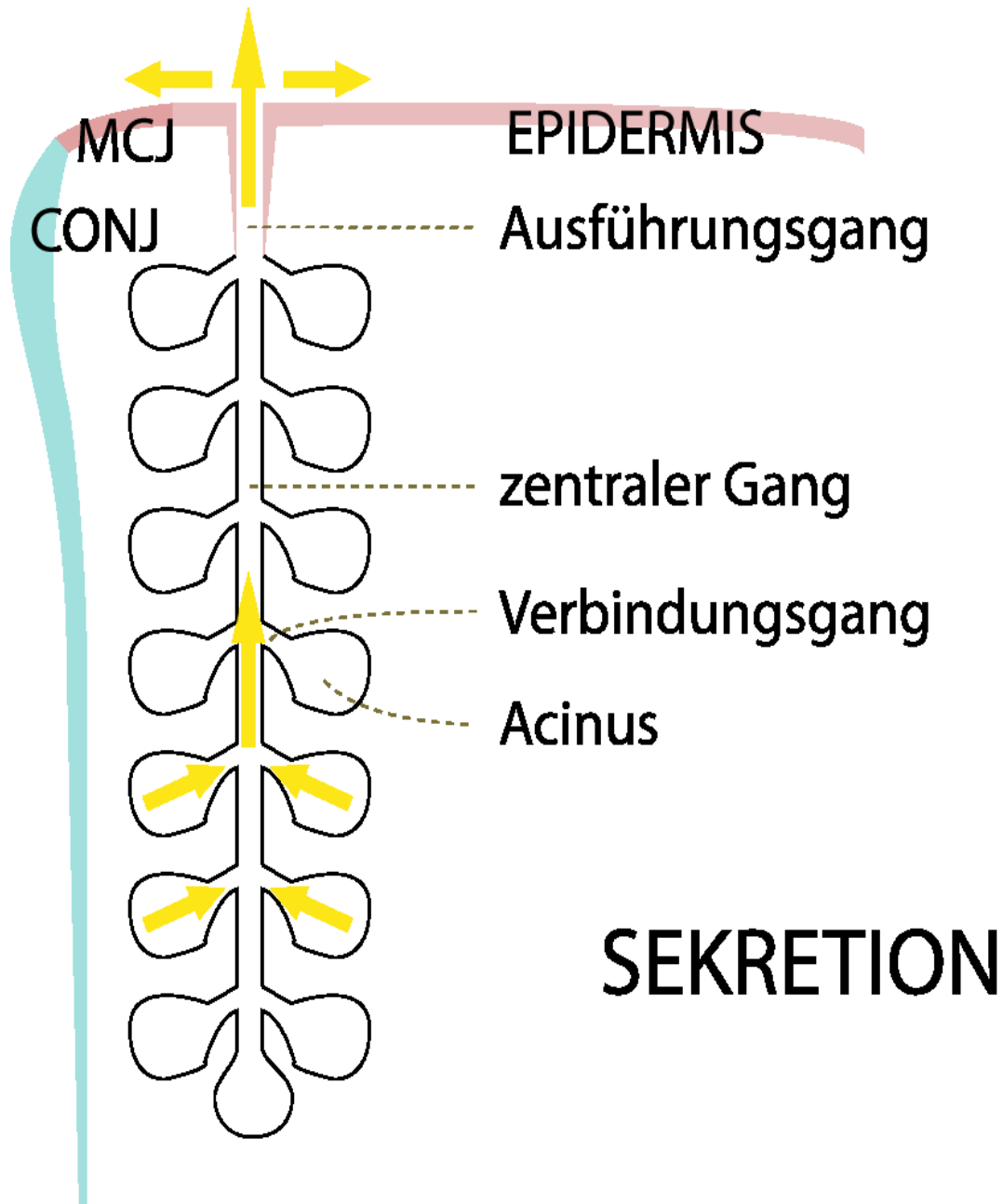


Abbildung 2: Schematischer Aufbau einer Meibom-Drüse in einem Schnitt durch ein Augenlid

aus: Knop E, Knop N. Meibom-Drüsen, Teil II. Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls. *Der Ophthalmologe*. 2009 Okt;106: 884-892.

2.2.1 Ausschüttung

Als Ausschüttung wird der Prozess der Freisetzung des Meibom-Öls auf dem Lidrand bezeichnet, während der Begriff der Sekretion den zellbiologischen Prozess der holokrinen Sekretbildung in den Azini beschreibt (**Abb. 2**) [3].

Zwei Mechanismen sind wichtig für die Ausschüttung des Meibom-Öls:

1. Durch die stetige Produktion neuer sekretorischer Zellen, die später als Ganzes in Sekret umgewandelt werden, entsteht ein Sekretionsdruck. Dieser presst das Meibom-Sekret in die Verbindungsgänge aus und von dort über den zentralen Gang, Richtung Öffnung der Meibom-Drüsen weiter [3].

2. Während dem spontanen oder forcierten Blinzeln, wirken muskuläre Kräfte auf die gesamten Drüsen [45,46]. Die Kontraktion des M. orbicularis oculi könnte zu einer gleichmäßigen Kompression der Meibom-Drüsen führen [3]. Der Riolan-Muskel, Ausläufer des M. orbicularis oculi, umgibt schlingenartig den terminalen Bereich des zentralen Ganges und die distalen Azini, sodass diese beim Lidschlag mit ausgedrückt werden können [47].

Das ausgeschüttete Sekret bildet auf dem Lidrand das sogenannte marginale Reservoir. Dieses ist auf der Haut des hinteren freien Lidrandes beider Augenlider bzw. am distalen Rand des Tränenmeniskus, zu finden und verteilt sich von dort auf den Tränenfilm [3,48]. Das Volumen des Lidrandreservoirs wird mit Hilfe der Meibometrie auf etwa die 30-fache Menge des Meibom-Öls in der Lipidschicht des Tränenfilms geschätzt [49].

Die diagnostische Drüsenexpression der Meibom-Drüsen des unteren Augenlides zeigte, dass auch bei asymptomatischen gesunden Augen, nicht alle Drüsen, sondern durchschnittlich nur 6 bis 10 vom Unterlid, zu einem bestimmten Zeitpunkt flüssiges Sekret freisetzen [46,50].

Blackie und Korb berichteten, dass eine einzige optimal sezernierende Meibom-Drüse ihr Meibom-Öl durch Ausübung einer konstanten Kraft von 1 g/mm² in 8 bis 20 Sekunden freigeben kann und es in etwa zwei Stunden dauert, bis diese wieder Lipid auf dem Lidrand freisetzt [51].

Norn stellte fest, dass nur etwa 45% der Meibom-Drüsen im unteren Augenlid zur selben Zeit aktiv sind [13]. Die Mehrheit der aktiven Drüsen befinden sich im nasalen Drittel und die wenigsten im temporalen Drittel des unteren Augenlides [50]. Die Zahl aktiver Drüsen nimmt mit dem Alter ab, und die Anzahl aktiver Drüsen ist positiv korreliert mit der Fettschichtdicke des Tränenfilms [13].

Außerdem gibt es einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Gesamtmenge aktiver Meibom-Drüsen und ihrem sekretorischen Status, und den subjektiven Beschwerden des Trockenen Auges [50].

2.2.2 Verteilung

Während der Augenöffnung führt das Oberlid eine Aufwärtsbewegung aus, demgegenüber bewegt sich das Unterlid eher nicht. Diese Aufwärtsbewegungen des Oberlides führen zu einer Verteilung der Lipide aus dem marginalen Reservoir in die Lipidschicht des oberflächlichen Tränenfilms [3].

Mit Hilfe der Spaltlampe kann man die Fettschicht grob beurteilen. Informationen über die Dicke der Lipidschicht liefert uns die Interferometrie. Diese Methode beruht auf optischen Prinzipien, um die Tränenfilmfettschicht sichtbar zu machen. Da die Lipidschicht sehr dünn ist, entstehen durch reflektierte Lichtstrahlen an deren Vorder- und Rückseite, Interferenzbilder, die als Spiegelreflexbilder der Tränenfilmfettschicht beobachtet werden können. Technische Geräte, die sogenannten Interferometer, ermöglichen die Darstellung sowie die Beurteilung dieser Interferenzmuster [52].

Die Lipide bewegen sich auf dem Tränenfilm vom Unterlid Richtung Oberlid, deshalb hat die Lipidschicht die Tendenz von unten nach oben dünner zu werden [48]. Im Rahmen eines vollständigen Lidschlusses kommt das Meibom-Öl des Lidrandreservoirs vom Ober- und Unterlid in Kontakt, und daher kann ein Ausgleich der individuellen Sekretionsmengen der Meibom-Drüsen des Ober- und Unterlides erfolgen [3].

Bei etwa 20 Prozent der Lidschläge kommt es zu einem nicht vollständigen Lidschluss [53]. In diesem Fall sind die Meibom-Drüsen des Oberlides von großer Bedeutung, weil die oberflächliche Fettschicht nur aus diesem Lipidreservoir aufgebaut werden kann. Tatsächlich konnte auch bei unvollständigen Lidschlägen ein stabiler Tränenfilmaufbau beobachtet werden [54].

Bei in-vitro-Experimenten mit einem Modell der Lipidschicht konnte gezeigt werden, dass durch Abwärtsbewegungen des Oberlides, die Lipidschicht wieder zusammengesoben und dadurch dicker wird [55].

Beobachtungen an den PatientInnen lassen vermuten, dass eine ziehharmonikaartige Kompression bei der Abwärtsbewegung des Oberlides zu einer Verdickung der Tränenfilmfettschicht führen kann [56]. Ein großer Teil der innerhalb der Lipidschicht komprimierten Lipide entfalten sich erneuert bei der nächsten Aufwärtsbewegung. Ein kleinerer Teil dieser Lipide vermischt sich mit dem Meibom-Öl des Lidrandreservoirs, was zu einer ständigen Erneuerung der oberflächlichen Lipidschicht des Tränenfilms führt [3].

2.2.3 Exkretion

Die oberflächliche Lipidschicht des Tränenfilms wird ständig erneuert und es wird mit jedem Lidschlag ein Teil des Lipids vom Tränenfilm und von der Augenoberfläche abgeschieden [3]. Dieser Prozess wird als Abscheidung beziehungsweise Exkretion bezeichnet [35].

Beobachtungen haben gezeigt, dass während des Lidschlusses sowohl die Lipidschicht zusammengesoben wird, als auch ein Druck auf das Lidreservoir ausgeübt wird, und somit dauernd ein gewisser Teil des Meibom-Öls nach außen abfließt. Deshalb vermutet man, dass ein signifikanter Teil der Exkretion aus der Fettschicht des Tränenfilms kontinuierlich nach vorne über dem Lidrand erfolgt [48].

Die ableitende Tränenwege und der nasale Lidwinkel stellen zwei andere mögliche Wege der Abscheidung dar [3].

2.2.4 Physikalische Eigenschaften und Zusammensetzung

Das Sekret der Meibom-Drüsen ist hauptsächlich ein Lipidgemisch. Diese Lipide sind bei Körpertemperatur flüssig und werden daher als Öl bezeichnet. Das Meibom-Öl ist klar und verhält sich wie eine „nicht-Newtonsche Flüssigkeit“, das bedeutet, dass sie mit zunehmendem Druck bzw. Scherkräften auf der Augenoberfläche dünnflüssiger wird. Die physikalischen Parameter des Meibom-Öls sind stark abhängig von der Temperatur an der Augenoberfläche [3]. Da das Meibum aus verschiedenen Lipiden zusammengesetzt ist, hat es keinen Schmelzpunkt, sondern einen Temperaturbereich, ab dem es flüssig vorliegt und dieser bewegt sich zwischen 19.5 und 32.9°C [57]. Laut Untersuchungen spielt die Temperatur des Augenlides eine wichtige

Rolle für die Abgabe des Meibom-Öls. Diesbezüglich konnte experimentell gezeigt werden, dass infolge einer Absenkung der Lidtemperatur von 7.5°C, eine Verminderung der freigesetzten Öl-Menge um etwa ein Drittel, und einer Erhöhung um 5°C, eine Vermehrung des Lipidreservoirs um ein Drittel resultiert [58]. Es besteht somit ein positiver Zusammenhang zwischen der Sekretionsmenge der Meibom-Drüsen und der Temperatur im Lid. Eine Senkung unter der normalen Temperatur des Augenlides oder der Augenoberfläche sowie die Steigung der Schmelztemperatur durch Veränderungen in der Zusammensetzung des Meibum, können Verstopfungen der Drüsenöffnungen und somit eine Sekretionsstörung des Meibom-Öls verursachen. An den Öffnungen der Meibom-Drüsen ist das verdickte Sekret als Pfropfen (im engl. „pouting“ genannt) zu sehen. Dies ist ein typisches pathologisches Zeichen bei Meibom-Drüsen-Dysfunktion [3,21].

Im Meibom-Öl befinden sich außer Lipiden auch verschiedene Proteine [59]. Sie sind in geringer Konzentration vorhanden, aber ihre physiologische Rolle könnte sehr wichtig sein, da sie allein oder zusammen mit den Proteinen des Tränenfilms in Wechselwirkung mit den Lipiden stehen und so zur Stabilisierung des Tränenfilms beitragen können [60].

Die Lipide des menschlichen Meibum sind im Wesentlichen (60% - 70%) nichtpolar und dazu gehören Wachsester, Cholesterolester sowie Di-Ester. Aber das Meibom-Öl besteht auch aus etwa 16% partiell wasserlösliche Lipiden (polar) und noch andere Bestandteilen [61].

Das Vorkommen von polaren Lipiden, besonders Phospholipiden, im Meibom-Öl ist noch immer nicht eindeutig bestätigt, aber Phospholipide wurden im wässrigen Tränenfilm nachgewiesen [62].

Häufige Proteine des menschlichen Tränenfilms, die in höheren Konzentrationen vorkommen sind Laktoferrin, Lysozym, IgA sowie Lipocalin [63]. Lipocalin hat eine lipidbindende Wirkung und transportiert die Lipide aus dem wässrigen Tränenfilm zur Lipidschicht, und führt dadurch zu einer Stabilisierung des Tränenfilms [64]. Die Bindung zwischen Lipocalin und Lipiden kann auch die Viskosität des Tränenfilms beeinflussen [65].

Es wurde nachgewiesen, dass es zwischen verschiedenen Spezies auch Unterschiede in der Zusammensetzung des Meibom-Öls gibt. Im Meibum des Kaninchens z.B. befinden sich viele Phospholipide. [66].

Der menschliche Tränenfilm weist einige Unterschiede hinsichtlich der Lipidzusammensetzung des Meibum, zwischen Neugeborenen und Kleinkindern, und Erwachsenen auf. Die Stabilität

des Tränenfilms sowie die Fettschichtdicke bei Neugeborenen sind höher als jene des Erwachsenen [67]. Dies wurde auch durch in-vitro-Experimente bestätigt [55]. Jedoch ist die Lipidmenge im Lidrandreservoir beim Neugeborenen geringer. Daher scheint die Stabilität des Tränenfilms vielmehr von der Lipidkomposition als von deren Menge abzuhängen [25].

2.2.5 Funktionen des Meibom-Öls

Die Hauptfunktion des Meibom-Öls ist die Bildung einer optisch glatten, oberflächlichen Tränenfilmschicht, die die Verdunstung der wässrigen Phase von der Augenoberfläche reduziert [48].

Ein Mangel der Lipidschicht durch Obstruktion der Drüsenausführungsgänge führt zu einem Mangel an wässrigen Tränen durch vermehrte Verdunstung und zu einer erhöhten Osmolarität der verbleibenden Tränenflüssigkeit. Daraus resultiert eine Benetzungstörung mit verkürzter Tränenfilmaufreißzeit und Schädigung der Augenoberfläche [4,5,6,7].

Die Lipidschicht verbessert auch die Ausbreitung des wässrigen Tränenfilms auf der Augenoberfläche [68].

Das Meibom-Öl im Lidrandreservoir stellt gleichzeitig eine Barriere dar, die sowohl die Kontaminierung des Tränenfilms mit dem Hauttalg, der zu einem Zusammenbruch des Tränenfilms führen würde, als auch das Überlaufen der normalen Tränenflüssigkeit, das zu einem Mangel der wässrigen Tränenphase auf der Augenoberfläche und eventuell zu einer Mazeration der Haut führen könnte, verhindert [3,5,69,70].

Die Abdichtung der Lidränder bei längerem Verschluss wie z.B. während des Schlafes ist eine andere Funktion [48].

Das Einfangen von Partikeln sowie ein Schutz vor Pollen und Keimen zählen auch zu den Funktionen des Meibom-Öls [48].

2.3 DYSFUNKTION DER MEIBOM-DRÜSEN

2.3.1 Definition und Terminologie

Laut Definition des MGD-Reportes, handelt es sich bei der MGD um eine chronische, diffuse Funktionsstörung der Meibom-Drüsen, die häufig durch eine Obstruktion der Ausführungsgänge und/oder durch qualitative/quantitative Veränderungen des Drüsensekrets gekennzeichnet ist. Diese kann zu Veränderungen des Tränenfilms, Beschwerden und klinisch erkennbarer Entzündung sowie zu Augenoberflächenerkrankung führen [71].

Der Begriff der MGD wurde zuerst in den 80er Jahren von Korb und Henriquez verwendet, um Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen zu beschreiben [10,71].

Die Bezeichnung „ *Meibom-Drüsen Erkrankung/Disease*“ betrifft eine breitere Palette von Erkrankungen bis hin zu Neoplasien und angeborenen Veränderungen. Die wesentliche Rolle, die die Meibom-Drüsen für den Tränenfilm und allgemein für die Augenoberfläche spielen, wird auch durch den Begriff der Dysfunktion bei der MGD weiter betont [71].

Die Bezeichnungen *Meibomitis* oder *Meibomianitis* werden zur Beschreibung einer Untergruppe von Meibom-Drüsen-Erkrankungen verwendet, die mit klinisch sichtbarer Entzündung der Meibom-Drüsen verbunden sind [71].

Die Form der MGD, die mit einer erhöhten Ausschüttung von Lipiden aus dem Lidrandreservoir gekennzeichnet ist, wird als *hypersekretorische MGD* bezeichnet [71].

Der Begriff der *hyposekretorischen MGD* beschreibt eine verminderte Lipid-Sekretion der Meibom-Drüsen [71].

Die *hintere Blepharitis* stellt eine entzündliche Erkrankung des hinteren/inneren Lidrandes dar, eine Ursache dafür kann die MGD sein [71].

Im Anfangsstadium muss die MGD nicht mit klinischen Zeichen einer Blepharitis einhergehen. Dieser Zustand wird als subklinisch bezeichnet. Im weiteren Verlauf entwickeln sich Zeichen wie z.B. Rötung des Lidrandes sowie Veränderungen der Konsistenz und Exprimierbarkeit des Meibomsekrets [71].

Die *vordere Blepharitis* stellt eine Entzündung des äußeren Lidrandes, im Bereich der Wimpern, dar, die aber auch auf den hinteren Lidrand übergehen kann [71].

2.3.2 Klassifikation

Ein neues Klassifizierungssystem wurde von dem internationalen Workshop zum Thema Meibom-Drüsen-Dysfunktion 2011 vorgeschlagen. Die MGD wird dabei nach der Sekretionsmenge der Meibom-Drüsen, in *verminderte-* und *vermehrte Ausschüttung* des Meibom-Öls, eingeteilt [71].

Die Gruppe der verminderten Freisetzung wird weiter in *hyposekretorisch* und *obstruktiv* klassifiziert. Als primär werden solche Formen bezeichnet, bei denen es keine erkennbare Ursache gibt [71].

Bei der hyposekretorischen MGD ist die Lipidsekretion vermindert, aber es besteht keine Obstruktion der Ausführungsgänge [71].

Die obstruktive MGD stellt die häufigste Form der Meibom-Drüsen-Dysfunktion dar [72]. Zu deren Ursachen zählen die Obstruktion der Ausführungsgänge sowie Veränderungen des Meibom-Sekrets. Diese Form der MGD wird weiter in *vernarbend* und *nicht-vernarrend* eingeteilt. Okuläres vernarrendes Pemphigoid, Trachom, Erythema multiforme und die atopische Keratokonjunktivitis zählen zu den Ursachen der vernarbenden obstruktiven MGD. Die nicht-vernarbende Form kann im Rahmen von Sjögren-Syndrom, seborrhoischer Dermatitis, Rosazea, atopischen Erkrankungen und Psoriasis auftreten [71].

Die *Hypersekretorische MGD* ist durch eine vermehrte Freisetzung von Meibom-Lipiden am Lidrand gekennzeichnet [71]. McCulley et. al. berichten, dass diese Form der MGD in 100% der Fälle mit einer seborrhoischen Dermatitis verbunden ist [73]. Man vermutet, dass diese Störung auch im Rahmen anderer Krankheiten wie z.B. atopischer Dermatitis und Rosazea auftritt. Aber es gibt auch einige Fälle ohne Bezug zu anderen Erkrankungen, die zur Untergruppe der *primären/idiopathischen hypersekretorischen MGD* gehören. Es ist nicht eindeutig geklärt, ob eine tatsächliche Hypersekretion der Meibom-Drüsen selbst zu einer erhöhten Lipidsekretion führt, oder ob sie nach einem Sekretstau infolge der Obstruktion entsteht [71].

Die hypersekretorische MGD geht nicht mit einer aktiven Entzündung einher. Man konnte mit Hilfe der Meibographie keine deutlichen Strukturveränderungen der Meibom-Drüsen nachweisen. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen dieser Form der MGD und Akne, da die verstärkte Talgproduktion der ausschlaggebende Faktor in der Akne-Pathogenese ist [71,74].

2.3.3 Epidemiologie

Die obstruktive MGD kommt in der normalen Bevölkerung sehr häufig vor. Bei PatientInnen, die unter Beschwerden wie Fremdkörpergefühl, Bindehautrötung sowie Lichtscheu litten, wurde ein höherer Anteil von obstruktiven Störungen der Meibom-Drüsen nachgewiesen. Etwa die Hälfte dieser PatientInnen wies auch einen zunehmenden Verlust von Drüsenanteilen auf [9,75]. Ein erhöhter Anteil von obstruktiver MGD resultierte ebenfalls bei PatientInnen mit chronischer Blepharitis. Mittels Meibographie stellten Mathers et al. bei 74% dieser PatientInnen einen Ausfall der Meibom-Drüsen fest, wohingegen das gleiche Erscheinungsbild nur bei 20% der normalen Probanden vorkam [76].

Die Prävalenz der Meibom-Drüsen-Dysfunktion ist sehr variabel und wird bei verschiedenen Studien mit etwa 3,5% bis 70% angegeben [77,78]. Sie scheint in der asiatischen Bevölkerung höher zu sein. Folgende Prävalenzzahlen wurden von einzelnen Studien berichtet: 46,2% bei der Bangkok Studie [79], 60,8% bei der Shihpai Eye-Studie [80], bei einer japanischen Studie 61,9% [81] und 69,3% bei der Beijing Eye Studie [82]. Das zeigt einen deutlichen Unterschied zu den berichteten Studienergebnissen in der kaukasischen Bevölkerung. Bei der Salisbury Eye Evaluation Studie lag die Prävalenz bei 3.5% [77] und im Melbourne Visual Impairment Projekt bei 19,9% [78,83]. 33,7% der PatientInnen in der Shihpai Eye Studie litten ständig unter einer oder mehreren Beschwerden, während 61,7% Teleangiektasien und Verstopfung der Drüsenöffnungen als klinische Zeichen einer MGD zeigten [80].

2.3.4 Pathophysiologie

Die Obstruktion des terminalen Gangs stellt den entscheidenden Faktor in der Pathogenese der obstruktiven MGD dar. Dies führt einerseits zu einer Schädigung der Meibom-Drüsen durch die Sekretstase und den Ausfall der Meibom-Drüsen, aber auch zu einer Benetzungsstörung. Durch die Obstruktion wird die Ausschüttung des Meibom-Öls in das Lidrandreservoir vermindert und dadurch nehmen die Dicke der oberflächlichen Lipidschicht und auch die Stabilität des Tränenfilms ab. Anschließend steigt die Verdunstung der wässrig-muzinösen Hauptphase des Tränenfilms stark an, was zur Entstehung eines evaporativen Trockenen Auges führt [75].

Die zu hohe Salz- und Proteinkonzentration des Tränenfilms verursacht ihrerseits eine Erhöhung der Tränenosmolarität. Diese stellt eine Belastung für die Epithelzellen von Bindehaut und Hornhaut dar, da diese Zellen aktiviert und verschiedene Entzündungsmediatoren freigesetzt werden [75,84,85]. Eine dauerhafte Stimulation des Oberflächenepithels kann zu einer Deregulation des Schleimhautimmunsystems der Augenoberfläche („Eye-Associated Lymphoid Tissue“, EALT) führen, die wiederum einen selbstverstärkenden entzündlichen Prozess an der Augenoberfläche bewirkt [86]. Die eigentliche Funktion des EALT ist aber nicht eine Entzündungskaskade auszulösen, sondern die Augenoberfläche vor inflammatorischen Vorgängen zu schützen [87].

Die obstruktive MGD löst eine Reihe von degenerativen Strukturveränderungen innerhalb der Meibom-Drüsen aus. Die Obstruktion wird durch eine verstärkte Verhornung des Gangsystems der Meibom-Drüsen bedingt, wobei die Verhornung selbst der bestimmende Faktor in dem Entstehungsprozess einer MGD ist. Außerdem führt die Obstruktion zu einer Sekretstase im Gangsystem, die eine Viskositätserhöhung des Sekrets zur Folge hat und dadurch die Obstruktion weiter verstärkt (**Abb. 3,4**). Weiterhin bewirkt die kontinuierliche Lipidproduktion eine Erhöhung der Sekretmenge innerhalb der verstopften Meibom-Drüsen [75]. In der Folge steigt der Druck in den Drüsen an, was eine Dilatation des Gangsystems verursacht und die Meibozyten zerstört, die schließlich durch ein mehrschichtiges verhorntes Epithel ersetzt werden [18,75,88].

Auch eine mäßige Dilatation des zentralen Gangs kann zur atrophischen Degeneration der Azini führen, die als Verlust von Drüsenanteilen („gland dropout“) sichtbar wird (**Abb. 5**) [8].

Aber der Meibom-Drüsen-Ausfall steigt auch mit dem Alter bei Normalprobanden an, nicht unbedingt als Reaktion auf die Anwesenheit einer obstruktiven MGD [75].

Verschiedene Bakterien wie z.B. koagulase-negative Staphylokokken, *Propionibacterium acnes* und koryneforme Bakterien kommen auf dem gesunden Lidrand vor. Im Rahmen einer obstruktiven MGD mit Sekretstau wird eine überschießende Vermehrung dieser normalen Bakterienflora beobachtet [89].

Die bakteriellen Enzyme, vor allem Lipasen und Esterasen, können vermutlich die Obstruktion der Ausführungsgänge der Meibom-Drüsen weiter verstärken [75].

Außerdem können Bakterien auch eine Aggregation des Meibom-Sekrets mit luminalen Keratinlamellen zu einem Pfropf in den Meibom-Öffnungen begünstigen [90].

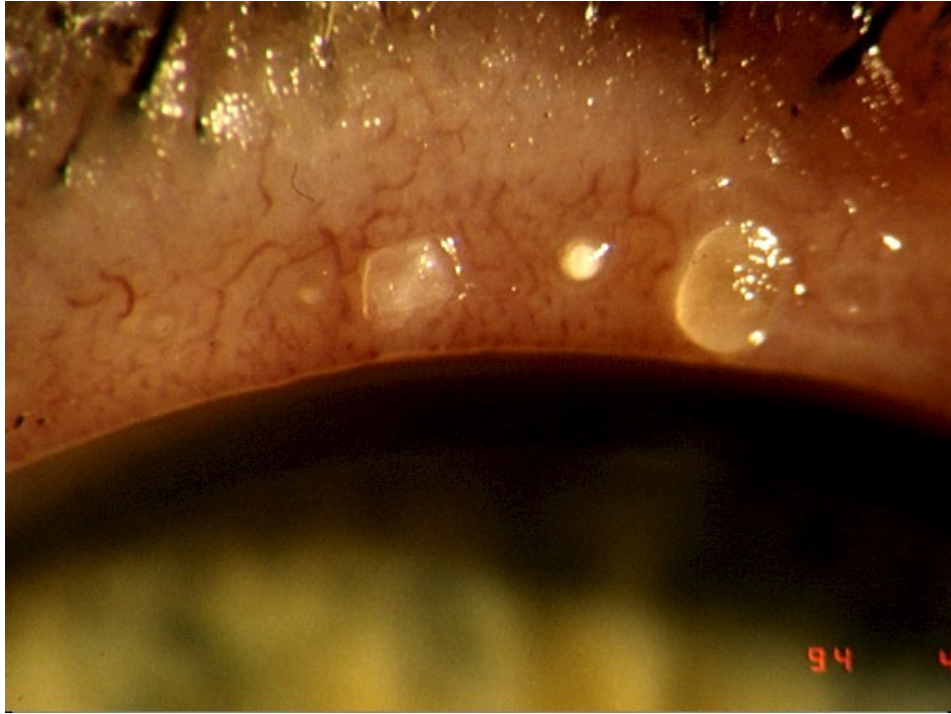


Abbildung 3: Verstopfte Meibom-Drüsen-Öffnungen bei obstruktiver Dysfunktion der Meibom-Drüsen

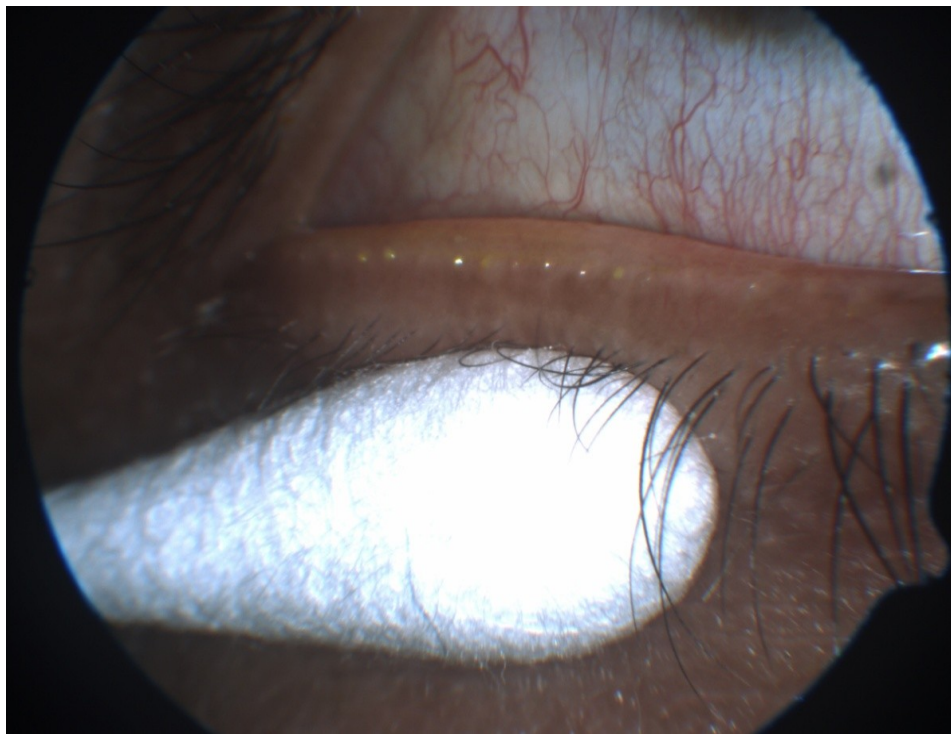


Abbildung 4: Verdicktes Drüsensekret bei obstruktiver Störung der Meibom-Drüsen; deutlich sichtbare Sekretropfen bei Drüsenexpression

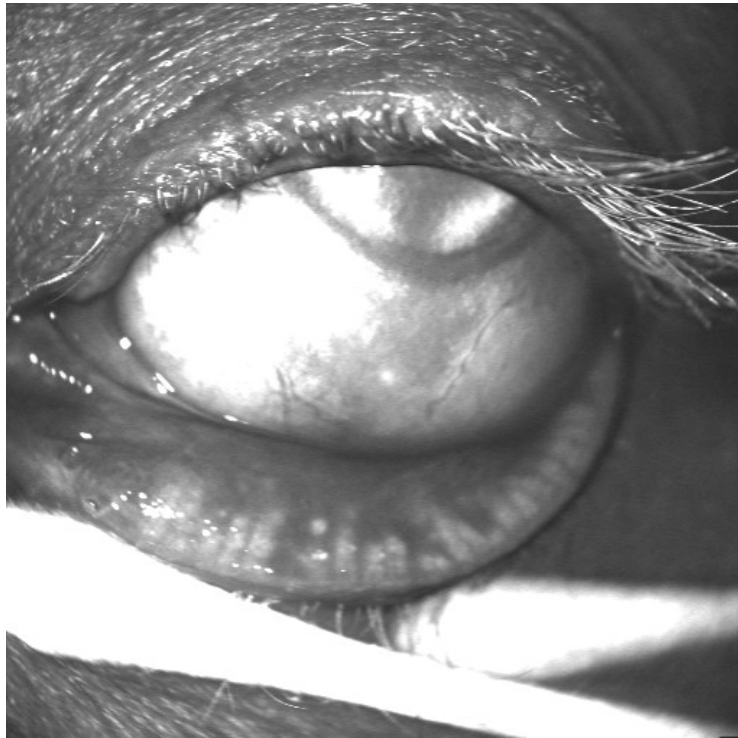


Abbildung 5: Ausfall von Meibom-Drüsen („gland dropout“)

2.3.5 Einflussfaktoren

Die Funktion der Meibom-Drüsen hängt von verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren ab, die auch zur Entstehung einer MGD führen können.

Hier sind einige Faktoren gelistet [3,75,91]:

Ophthalmologische Faktoren:

- Chronische (vordere/hintere) Blepharitis
- Tragen von Kontaktlinsen
- Demodex folliculorum
- Trockenes Auge
- Trachom
- Aniridie

Systemische Faktoren:

- Alter
- Sjögren-Syndrom
- Erhöhter Cholesterinspiegel
- Hypertension
- Psoriasis
- Rosazea
- Ichthyose
- Atopische Erkrankungen
- Chronisch-diskoider Lupus erythematodes
- Stevens-Johnson Syndrom
- Parkinson Syndrom
- Graft versus Host Erkrankung
- Toxische epidermale Nekrolyse

Hormonelle Faktoren:

- Hyperandrogene Störungen (z.B. Akne und seborrhoische Dermatitis)
- Androgenmangel
- Polyzystisches Ovarialsyndrom
- Menopause

Genetische Faktoren

- Ektodermales Dysplasiesyndrom
- Turner Syndrom

Medikamente:

- Antiandrogene
- Antidepressiva
- Antihistaminika
- Retinoide

- Medikamente zur Behandlung von BPH
- Postmenopausale Hormontherapie (z.B. Östrogene und Gestagene)
- ω -3 Fettsäuren (können eine schützende Wirkung haben)

2.3.6 Altersveränderungen

Das Lebensalter hat einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion der Meibom-Drüsen und ihre degenerativen Veränderungen. Die Zahl aktiver Drüsen nimmt mit dem Alter von 20 bis 80 Jahren um etwa die Hälfte ab, und dies zeigt sich auch in einer Verdünnung der Lipidschicht und einer vermehrten Verschiebung der Drüsenöffnungen zum hinteren Lidrand in den Mukosabereich [46].

Das Meibom-Sekret verändert seine Zusammensetzung und es wird opak und dickflüssig [92]. Obstruktionen nehmen zu und es kommt zu einem zunehmenden Verlust von sekretorisch aktiven Drüsenanteilen [93,94].

Weiterhin nehmen degenerative Veränderungen des Lidrandes, die sich negativ auf die Ausschüttung der Meibom-Drüsen auswirken, mit dem Alter zu. Hykin und Bron berichteten über eine Studie mit 80 PatientInnen zwischen 5 und 87 Jahren, wo ein Anstieg der Keratinisierung, Vaskularisation und Teleangiektasien des Lidrandes, eine Abrundung der hinteren Lidkante sowie eine Verdickung des Meibom-Sekrets mit zunehmendem Alter beobachtet wurde [95].

Außerdem wurden auch Änderungen der Meibom-Drüsen-Öffnungen mit dem Alter festgestellt. Insbesondere zeigte die Verstopfung der Drüsenöffnungen eine altersbedingte Prävalenzzunahme im oberen und unteren Augenlid. Die Verstopfung der Öffnungen der Meibom-Drüsen bei asymptomatischen Individuen scheint ein Altersmerkmal, sowie ein frühes Zeichen der MGD zu sein. Mit zunehmendem Alter steigt auch der Verschluss der Drüsenöffnungen in dem oberen Augenlid deutlich an [95].

Eine prospektive Studie von Den et al. zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer anormalen Anatomie des Lidrandes und dem Alter. Neben den anatomischen Veränderungen, wurde auch eine Verbindung zwischen Alter und Meibom-Drüsen-Ausfall festgestellt [96].

In einer Studie mit 398 PatientInnen fanden Hom et al., eine Prävalenz der MGD von 38,9% und einen hoch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von MGD und

höherem Alter. Bei PatientInnen unter 10 Jahren lag die Prävalenz bei 0%, aber 67.2% der PatientInnen über 60 Jahren litten unter Meibom-Drüsen-Dysfunktion [94].

Die Ergebnisse einer anderen Studie zeigten, dass bei den älteren Menschen, ein niedriger Differenzierungsgrad sowie ein verminderter Zellzyklus der Meibozyten beobachtet wurden, die mit der Entwicklung einer MGD verbunden ist [97].

Es lässt sich auch vermuten, dass eine veränderte PPAR γ -Signalisierung zu einer azinären Atrophie und zur Entwicklung einer altersbedingten hyposekretorischen MGD führen kann. Der PPAR γ ist ein Lipid-aktivierter Zellkern-Hormonrezeptor, der sowohl die Lipidsynthese als auch die Zelldifferenzierung steuert [98].

Weiterhin zeigten Sullivan et al. signifikante Veränderungen bezüglich des Profils der polaren und neutralen Lipide des Meibom-Drüsen-Sekrets, zwischen älteren und jüngeren Personen [92].

3 DAS TROCKENE AUGE

3.1 DEFINITION

Das Trockene Auge, das auch als Sicca-Syndrom oder Keratokonjunktivitis sicca bezeichnet wird, hat einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität. Es handelt sich dabei um ein Krankheitsbild, das durch eine unzureichende Benetzung der Augenoberfläche mit Tränenflüssigkeit gekennzeichnet ist [99].

Die Definition des Trockenen Auges hat sich im Laufe der Zeit immer wieder verändert. Eine verbesserte Definition durch neue Erkenntnisse wurde 2007 im Rahmen des International Dry Eye Workshop vorgestellt. So wird das Trockene Auge als eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche bezeichnet, die zu Beschwerden, Sehstörungen und Tränenfilminstabilität mit möglicher Schädigung der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet [100].

PatientInnen klagen oft über vielfältige Beschwerden wie Jucken, Brennen, Kratzen, Stechen, gerötete Augen, Fremdkörpergefühl, Trockenheit sowie Augenrinnen, Lichtempfindlichkeit, Druckgefühl und häufiges Blinzeln. Eine Verschlechterung dieser Beschwerden wird auch durch kalte oder trockene Luft sowie Luftzug oder Wind verursacht. Weiterhin können die Umgebung, Stress, Tageszeit und Tätigkeiten wie z.B. Computerarbeit, Lesen, Fernsehen oder auch Autofahren bei Nacht, Beschwerden des Trockenen Auges auslösen [99].

Eine Vielzahl von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Hautkrankheiten, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Nervenerkrankungen und auch hormonelle Störungen haben Einfluss auf das Trockene Auge. Weitere Risikofaktoren sind u.a. falsche Ernährung, gestörter Tränenabfluss, psychische Belastung, Verletzungen und vermutlich auch Kosmetika [99].

Sowohl die Intensität der Beschwerden als auch das Beschwerdebild kann im Laufe des Tages schwanken und die Betroffenen fühlen sich oft sehr beeinträchtigt in ihrem Alltag [99].

3.2 EPIDEMIOLOGIE

Die Zahl der PatientInnen, die über Trockene Augen klagen, hat in den letzten Jahren stark zugenommen und steigt weiterhin [99].

Die Auswertung von PatientInnendaten zeigte, dass zwei Drittel der Betroffenen Frauen sind und der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr liegt. Bei Männern ist kein Altersgipfel bemerkbar. Vermutlich spielen unter anderem auch hormonelle Einflüsse eine wichtige Rolle für die Entwicklung des Trockenen Auges [99].

Epidemiologische Studien ergeben eine Prävalenzspanne von 5 bis über 35 Prozent in verschiedenen Altersstufen. Laut Daten aus der Women's Health Study, scheint die Prävalenz schwerer Symptome und/oder der klinischen Diagnose des Trockenen Auges bei hispanischen und asiatischen Frauen, im Vergleich zu kaukasischen Frauen, höher zu sein [100].

3.3 KLASSIFIKATION

Das Trockene Auge wird in zwei Hauptkategorien gegliedert; in eine durch *Tränenflüssigkeitsmangel* bedingte Form des Trockenen Auges (ADDE= aqueous tear-deficient dry eye) und in die *evaporative Form* des Trockenen Auges (EDE= evaporative dry eye) [100].

Diese zwei Kategorien schließen sich nicht gegenseitig aus, sie können auch gemeinsam vorhanden sein [100].

3.3.1 Tränenflüssigkeitsmangel

Das hypovolämisch bedingte Trockene Auge wird durch eine zu geringe Produktion von Tränenflüssigkeit verursacht. Auch natürliche Schwankungen der Tränenflüssigkeit sind von Bedeutung. Vor allem bei Müdigkeit und während des Schlafens werden weniger Tränen produziert. Schlafmangel kann eine schlechtere Befeuchtung der Augenoberfläche bewirken. Beim Gähnen jedoch fließen kurzzeitig vermehrt Tränen [99].

Eine Zerstörung oder Dysfunktion der Tränendrüse führt zu einer Verminderung der Tränendrüsensekretion und des Tränenvolumens [101]. Die Entstehung eines Trockenen Auges ist die Folge. Daraus resultiert eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit sowie der Epithelzellen der Augenoberfläche. Dies löst eine Reihe von entzündlichen Vorgängen an der Augenoberfläche aus. Wenn die Tränendysfunktion durch eine Infiltration und Entzündung der Tränendrüse verursacht wird, kann vermutlich ein Übergang der Entzündungsmediatoren in die Tränen und von hier weiter an die Augenoberfläche stattfinden [100].

Das ADDE wird weiter in das *Trockene Auge im Rahmen des Sjögren-Syndroms* (SSDE) und in das *Nicht-Sjögren-Syndrom-assoziierte Trockene Auge* (NSSDE) eingeteilt [100].

Das Sjögren-Syndrom ist eine autoimmunologisch bedingte Erkrankung, die zu einer Schädigung von Tränen- und Speicheldrüsen führt [99]. Weiterhin ist die Häufigkeit von MGD bei PatientInnen mit Sjögren-Syndrom erhöht [102]. Man unterscheidet zwischen einem primären Sjögren-Syndrom, das durch das gleichzeitige Auftreten des Sicca-Syndroms und des trockenen Mundes gekennzeichnet ist, und einer sekundären Form, die zusätzlich mit einer offenkundigen autoimmunen Bindegewebskrankheit assoziiert ist [100].

Wenn ein Tränenflüssigkeitsmangel ohne die charakteristischen Merkmale des Sjögren-Syndroms besteht, wird dies als Nicht-Sjögren-assoziiertes Trockenes Auge bezeichnet. Die verschiedenen Ursachen für die Entstehung eines NSSDE werden in primäre (z.B. altersbedingtes Trockenes Auge, kongenitale Alakrimie, familiäre Dysautonomie) und sekundäre Tränendrüsendefizite (z.B. Tränendrüseninfiltration, Sarkoidose, AIDS, Lymphom), Verschluss der Tränendrüsengänge (z.B. beim Trachom, Schleimhautpemphigoid, Erythema multiforme) und Reflex-Hyposekretion (z.B. beim Tragen von Kontaktlinsen, Diabetes, VII Hirnnervenschaden) eingeteilt. Das altersbedingte Trockene Auge stellt die häufigste Form des Nicht-Sjögren-assoziierten Trockenen Auges dar [100].

3.3.2 Hyperevaporativ bedingtes Trockenes Auge

Bei dieser Form des Trockenen Auges besteht eine normale Tränendrüsensekretion, aber die Tränenverdunstung von der Augenoberfläche ist stark erhöht. Das bedeutet, dass zwar genug Tränenflüssigkeit produziert wird, jedoch weist ihre Zusammensetzung oder die

Augenoberfläche mögliche Veränderungen auf, die zu einer Instabilität des Tränenfilms und zu einer erhöhten Verdunstung führen können [99,100].

Eine wichtige Ursache für das EDE ist die MGD, oder auch alle anderen Formen der hinteren Blepharitis. Weitere intrinsische Ursachen sind Störungen der Lidöffnung und der Lid-/Augapfelkongruität oder -dynamik (z.B. bei Exophthalmus, starker Myopie, Liddeformitäten) und eine geringere Lidschlagrate [100].

Als extrinsische Ursachen werden Störungen und Erkrankungen der Augenoberfläche (z.B. Vitamin A-Mangel, Medikamente), das Tragen von Kontaktlinsen, die allergische Konjunktivitis sowie der oxidativer Stress, angesehen. Außerdem können Umwelteinflüsse wie z.B. eine geringe Luftfeuchtigkeit und eine hohe Luftströmungsgeschwindigkeit einen vermehrten Wasserverlust von der Augenoberfläche fördern [100].

4 DISTICHIASIS

Das Epithel der Drüsengänge besitzt eine gewisse Verhornungskapazität, die im Rahmen pathologischer Prozesse nicht mehr gedrosselt werden kann. Diese Strukturveränderungen wie sie z.B. bei der MGD oder auch bei verschiedenen Entwicklungsstörungen auftreten, können dazu führen, dass aus den Ausführungsgängen der Meibom-Drüsen, feine, wimpernartige Haare herauswachsen. Diese zusätzlichen Wimpern werden als Distichiasis bezeichnet [1,8].

Fehlgeleitete Wimpern können eine Reizung und Schädigung der Augenoberfläche auslösen [103].

Die Distichiasis kann auch ein angeborenes Zustandsbild sein, das autosomal dominant vererbt werden soll [104]. Es wurde berichtet, dass die Distichiasis in Zusammenhang mit anderen genetischen Erkrankungen oder Syndromen wie z.B. Gaumenspalte [105], Trisomie [106], Ektrodaktylie [107] und Uvula bifida, vorkommen kann [108].

Eine Distichiasis wurde auch im Rahmen des hereditären Lymphödems Typ 1 (Meige) und Typ 2 (Nonne-Milroy) beobachtet [109,110].

Die Distichiasis zählt auch zu den Komplikationen, die nach Rekonstruktion großer Liddefekte beim Tarsokonjunktivallappen nach Hughes auftreten können [2].

5 DER TARSKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES

Die Rekonstruktion großer Liddefekte nach Tumorentfernung oder Traumen stellt oft eine Herausforderung dar, da das rekonstruierte Augenlid nicht nur kosmetisch sondern auch funktionell wiederhergestellt werden muss. So soll das Lid eine optimale Höhe, Kontur und Stabilität aufweisen, um den Lidschluss sowie die Benetzung der Augenoberfläche optimal zu gewährleisten, gleichzeitig den Sehvorgang aber nicht beeinträchtigen. Deshalb ist es besonders wichtig die Schichten des Augenlides, nämlich die vordere und hintere Lamelle, erfolgreich wieder aufzubauen [2,111,112].

Die vordere Lamelle besteht aus Haut und Musculus orbicularis oculi, die hintere Lamelle aus Unterlidretraktoren und Tarsus mit anhaftender Konjunktiva [2,111].

Verschiedene Operationsverfahren stehen zur Auswahl, wie z.B. die Operationsmethode nach Tenzel, Hughes, Cutler-Beard, Beyer-Bathrick, Mustarde und Hübner. Mehrere Faktoren wie die Größe des Defektes, Lidspannung, Lidspaltenweite, PatientInnenalter, bestehende andere behandlungsbedürftige Augenerkrankungen, Visus rechts/links, sollen präoperativ beurteilt werden, da sie die Wahl der richtigen Operationsmethode beeinflussen [2].

Ein Tarsokonjunktivallappen nach Hughes ist seit langer Zeit Standard in der okuloplastischen Chirurgie zur Rekonstruktion großer Liddefekte nach Tumorentfernung [113,114]. Diese Operationsmethode wird in 7-10% der Fälle für eine partielle oder totale Lidneubildung eingesetzt [2].

Je nach Art des Tumors wird dieser mit einem unterschiedlich großen Sicherheitsabstand entfernt. Bei einem Größenausmaß von über 10 - 15 mm Substanzdefekt kann die Deckung mittels Hughes-Lappen erfolgen. Dazu wird ein Tarsokonjunktivallappen aus dem evertierten Oberlid präpariert und in den vorhandenen Defekt des Unterlides eingenäht. Für die Blutversorgung verbleibt eine Bindehautbrücke, die nach 3 bis 4 Wochen geöffnet werden kann. Am Oberlid wird ein Tarsusrand von 4 mm stehen gelassen, um die Stabilität des Oberlides nicht zu gefährden.

Zur Bildung der vorderen Lamelle kann je nach Größe des Defektes, entweder ein freies Hauttransplantat oder ein Verschiebelappen aus der Umgebung verwendet werden [2].

Der Hughes-Lappen hat sich im Laufe der letzten 70 Jahre stark weiterentwickelt und damit konnten postoperative Komplikationen deutlich verringert werden [111,114].

5.1 DER URSPRÜNGLICHE TARSOKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES

Im Jahr 1937 beschrieb Hughes eine Operationsmethode zur Lidneubildung nach Tumorresektion. Er spaltete zuerst das Oberlid an der mukokutane Übergangszone (Intermarginal), um einen inneren Lappen, bestehend aus Konjunktiva und Tarsus, sowie einen äußeren Lappen, bestehend aus Unterhautgewebe und Haut, zu präparieren. Dann stellte Hughes beidseits senkrecht den Tarsokonjunktivallappen dar. Der Müller'sche Muskel und die Levatoraponeurose blieben an der Tarsalplatte des Oberlides haften. Der Tarsokonjunktivallappen des Oberlides wurde dann in den Unterliddefekt eingenäht, um die hintere Lamelle des Augenunterlides zu bilden. Die vordere Lamelle wurde durch eine Schiebeplastik (Wangenhaut-) wieder hergestellt [113].

Ein zweiter Eingriff für die freie Transplantation der Oberlidwimpern erfolgte nach 4 Wochen, und ein dritter (nach weiteren 12 Wochen) war für die Lidspalteröffnung erforderlich [113].

Hughes beschrieb auch einen umgekehrten Hughes-Lappen für die Reparatur des Oberlides, wobei das Unterlid als Spender diente [113].

Das Hauptproblem des ursprünglichen Tarsokonjunktivallappens nach Hughes waren die postoperativ aufgetretenen Komplikationen an der Entnahmestelle, wie Oberlidretraktion und Entropium [111].

5.2 DER MODIFIZIERTE TARSOKONJUNKTIVALLAPPEN NACH HUGHES

Hughes veröffentlichte 1976 eine modifizierte Variante seiner ursprünglichen Operationsmethode. Die Schnittlokalisation zur Spaltung des Oberlides sowie die gesamte Spaltungsebene wurden dabei geändert. Anstatt eines Schnittes an der mukokutanen Übergangszone, machte Hughes den Schnitt durch den Tarsus nun am Lidrand. Dadurch wurden einerseits die Wimpernwurzeln nicht beschädigt und es konnte ein dünnerer Tarsokonjunktivallappen präpariert werden. Die Spaltungsebene wurde ebenfalls geändert. Während der Präparation des tarsokonjunktivalen Transpositionsappens, trennte Hughes dieses

Mal die Muskelansätze der Levatoraponeurose und des Müller'sche Muskels vom Tarsus [115]. Diese Änderungen waren gedacht, die häufigsten postoperativen Komplikationen, wie Oberlidretraktion und -entropium zu verhindern [111,115].

5.3 VERBESSERUNGEN DER TECHNIK IM LAUFE DER ZEIT ZUR REDUKTION DER KOMPLIKATIONEN

Ein Tarsokonjunktivallappen wird aus dem evertierten Oberlid präpariert und in den vorhandenen Defekt des Unterlides eingenäht. Die Breite des Lappens kann dabei kleiner als die Größe des Defekts sein. Ein Tarsusrand von mindestens 4 mm wird am Oberlid stehen gelassen, um die Stabilität des Oberlides nicht zu gefährden und somit eine postoperative Lidfehlstellung zu vermeiden (**Abb. 6,7,8**). Für die Blutversorgung verbleibt eine Bindehautbrücke, die nach 3 bis 4 Wochen geöffnet werden kann [2,114,115,116,117].

Zur Bildung der vorderen Lamelle kann je nach Größe des Defektes, entweder ein freies Hauttransplantat oder ein Verschiebelappen aus der Umgebung verwendet werden (**Abb. 9,10**). Die Verwendung eines Vollhauttransplantates führt zu einer deutlichen Verringerung des postoperativen Unterlidektropiums [2,116,118].



Abbildung 6: Präparation des Tarsokonjunktivallappens aus dem evertierten Oberlid; Unteliddefekt nach Tumorexzision

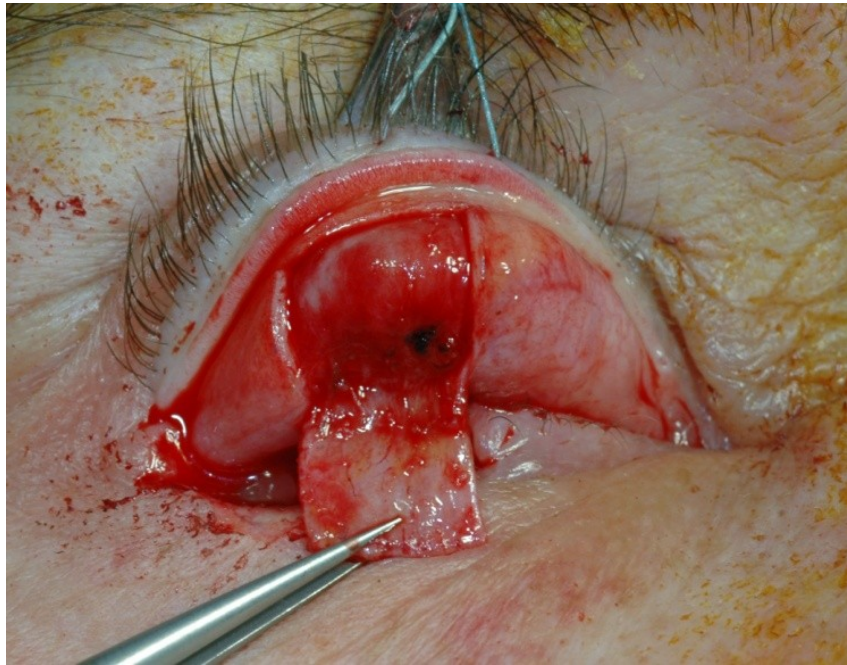


Abbildung 7: Der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes

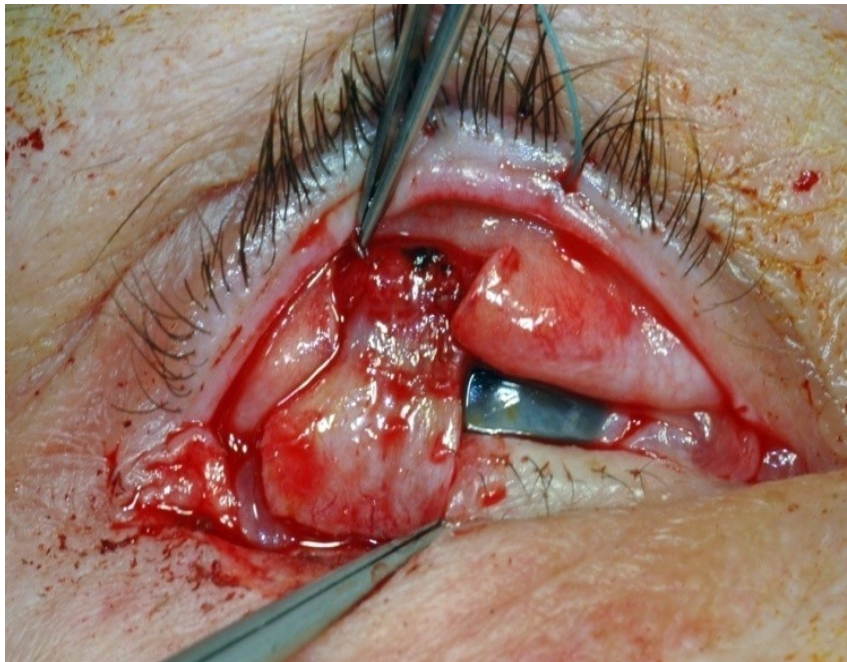


Abbildung 8: Einnähen des Tarsokonjunktivallappens des Oberlides in den Unterliddefekt

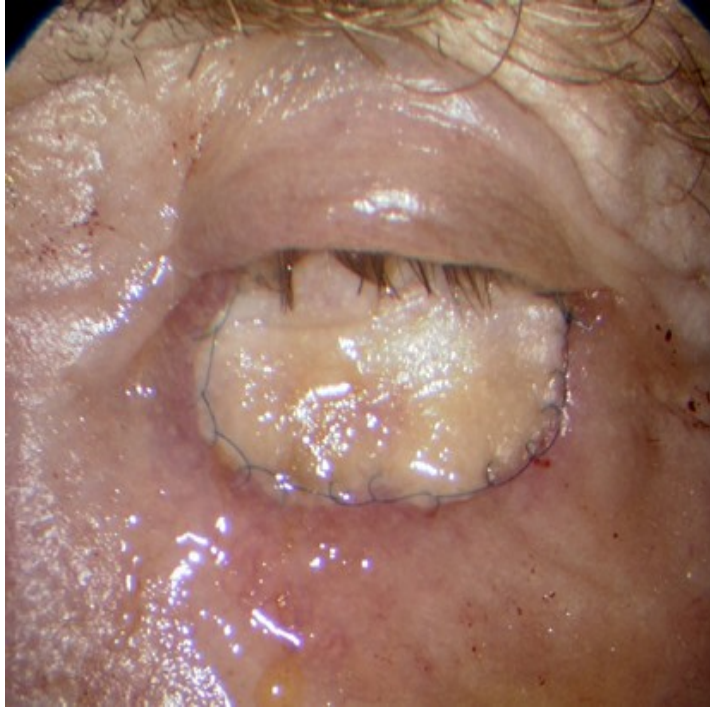


Abbildung 9: Vollendete Operation- Eingenähter Hautlappen

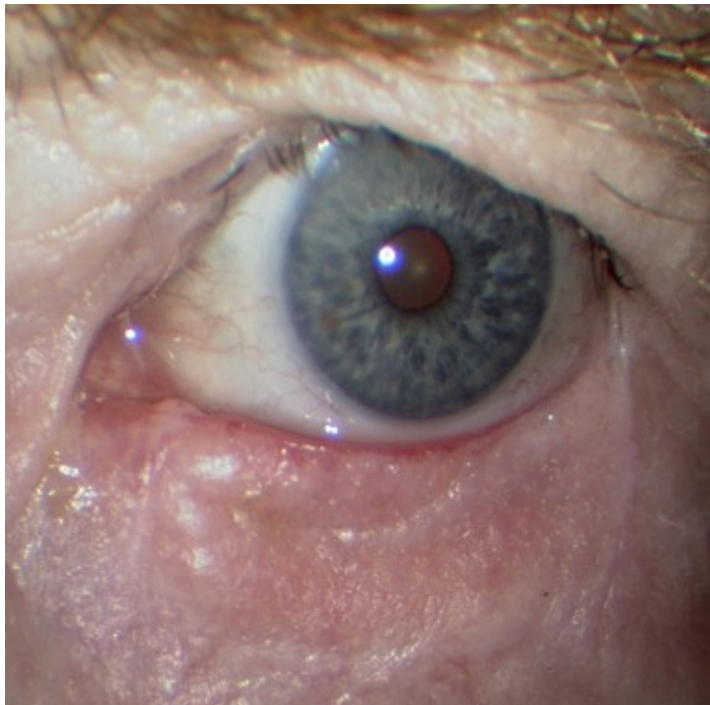


Abbildung 10: Das rekonstruierte Unterlid

5.4 LIDSPALTENÖFFNUNG

Hughes eröffnete die Lidspalte erst nach 3 Monaten [113,115]. Cies und Bartlett berichteten über eine komplikationslose Lappenspaltung nach 3 bis 4 Wochen [114]. Hingegen warteten McCord und Nunery 6 bis 8 Wochen bis zur Durchtrennung des Tarsokonjunktivallappens [117].

Bartley und Putterman beschrieben eine neue Methode zur Verminderung der nach der Lappenspaltung aufgetretenen chronischen Hyperämie des Unterlides. Dementsprechend wurde der Tarsokonjunktivallappen nicht oberhalb, sondern auf gleicher Höhe des neuen unteren Lidrandes durchtrennt und eine spontane Granulation der mukokutanen Übergangszone angestrebt. Dadurch wurde eine sekundäre Wundheilung erreicht, die in einer Minderung der postoperativen Hyperämie resultierte [119].

5.5 KOMPLIKATIONEN

Die postoperativen Komplikationen nach einem Tarsokonjunktivallappen nach Hughes werden in schwerwiegende oder geringe Komplikationen eingeteilt. Eine Komplikation, die einen zweiten chirurgischen Eingriff zur Behandlung erforderlich macht, wird als schwerwiegend bezeichnet [120].

Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählen unter anderem Oberlidretraktion, Wunddehiszenzen, Narbenektropium sowie eine übermäßige Unterlidschlaffheit. Störungen wie Distichiasis, Lidrandkerben, milde Lidretraktion, unvollständiger Lidschluss, Granulationen, Entropium, Epiphora, minimal Ptosis oder Lidrötung, werden als geringe Störungen angesehen [120].

Eine nicht selten aufgetretene Komplikation nach einem Hughes-Lappen ist die Entwicklung hypertropher Lidränder. PatientInnen leiden oft unter Augenreizung und Epiphora. Sowohl die topische als auch die subkutane Steroidtherapie lieferte keine positiven Ergebnissen [121].

6 PATIENTINNEN UND METHODEN

Diese Pilotstudie umfasst 18 PatientInnen (6 Männer und 12 Frauen), die sich einem Hughes-Lappen zur Rekonstruktion der hinteren Lamelle des unteren Augenlides nach Tumorentfernung, zwischen 2005-2010 an der Universitäts-Augenklinik in Graz, unterzogen haben. Die PatientInnen wurden nach einer Zeit von im Median 34 (9 - 69) Monaten nach der Operation untersucht.

Als Ausschlusskriterien galten ein Alter jünger als 18 Jahre, Augenlid- oder Blinkprobleme, ein schweres Trockenes Auge wie z.B. beim Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus erythematoses sowie bei Wegener-Granulomatose, oder eine vorausgegangene LASIK-Behandlung.

Für die Datenanalyse wurden die unten genannten Parameter des operierten Auges untersucht. Das andere nicht operierte Auge diente als Kontrolle.

6.1 OCULAR SURFACE DISEASE INDEX©

Der OSDI© ist ein standardisierter Fragebogen für das Trockene Auge. Dieser ist ein wichtiges und zuverlässiges Instrument, der zur Erkennung eines Trockenen Auges, zur Beurteilung des Schweregrades und dessen Einfluss auf die Sehleistung, sowie zur Evaluierung der Wirksamkeit neuer Therapien, entwickelt wurde. Er besteht aus 12 Fragen, die in drei Gruppen eingeteilt sind. Fünf Fragen gehören zur Gruppe der Beschwerden im Rahmen des Trockenen Auges, vier zu visuellen Problemen und drei andere Fragen zu Umwelteinflüssen [122].

Man kann diese Fragen mit Hilfe einer Skala von 0 bis 4 beantworten, wobei 0 „nie Beschwerden“ und 4 „immer Beschwerden“ bedeutet. Der totale OSDI©-Score wird mittels dieser Formel berechnet: $OSDI© = [(Punkte\ aller\ Fragen) \times 25] / (Anzahl\ der\ beantworteten\ Fragen)$. Die Ergebniszahl variiert zwischen 0 und 100. Der OSDI©-Score korreliert positiv mit der Stärke der Beeinträchtigung, d.h. je höher der Zahl, desto höher ist der Schweregrad des Trockenen Auges [122].

Bei der Untersuchung werden die PatientInnen anhand dieses Fragebogens zu ihren subjektiven Beschwerden und Einschränkungen befragt. Daraus wird der OSDI©-Score für jedes Auge bei jedem/jeder Patienten/Patientin bestimmt und so der subjektive Schweregrad des Trockenen Auges beurteilt.

Ocular Surface Disease Index® (OSDI®)¹ – Translated to German

Stellen Sie Ihrem Patienten die folgenden 12 Fragen und markieren Sie die Zahl, die der Antwort am Nächsten kommt. Füllen Sie dann die Felder A, B, C, D, und E wie beschrieben aus.

HATTEN SIE LETZTE WOCHE FOLGENDE BESCHWERDEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie
1. Lichtempfindliche Augen?	4	3	2	1	0
2. Sandiges Gefühl in den Augen?	4	3	2	1	0
3. Schmerzende, wunde Augen?	4	3	2	1	0
4. Verschwommenes Sehen?	4	3	2	1	0
5. Schwache Sehleistung?	4	3	2	1	0

Summe der Punkte aus den Antworten 1 bis 5 **13**

HATTEN SIE LETZTE WOCHE PROBLEME MIT IHREN AUGEN, DIE SIE BEI FOLGENDEN TÄTIGKEITEN EINGESCHRÄNKT HABEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie	
6. Lesen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
7. Fahren bei Nacht?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
8. Benutzung eines Computers oder eines Bankomaten?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
9. Fernsehen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort

Summe der Punkte aus den Antworten 6 bis 9 **10**

HATTEN SIE LETZTE WOCHE IN FOLGENDEN UMGEBUNGEN EIN UNANGENEHMES GEFÜHL AN DEN AUGEN?

	Immer	Meistens	Zeitweise	Selten	Nie	
10. Windige Umgebungen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
11. sehr trockene Orte mit niedriger Luftfeuchtigkeit?	4	3	2	1	0	Keine Antwort
12. Klimatisierte Umgebungen?	4	3	2	1	0	Keine Antwort

Summe der Punkte aus den Antworten 10 bis 12 **7**

Summe der Punkte aus Feld A,B und C (Punkte aller Fragen)	30
Anzahl der beantworteten Fragen (ohne „Keine Antwort“)	11

Reference
1. Data on file, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch. Ophthalm. 2000;118:615-621

Medizinische Universität Graz
Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, A-8036 Graz

Abbildung 11: Der Ocular Surface Disease Index© (OSDI©)

6.2 OSMOLARITÄT DER TRÄNENFLÜSSIGKEIT

Die Osmolarität des Tränenfilms ist eng mit der Elektrolytkonzentration, die den Wassergehalt der Hornhaut beeinflusst, verknüpft [123]. Beim Trockenen Auge wird in der Regel eine Erhöhung der Tränenosmolarität über 312 mOsm/l beobachtet [124]. Es liegt dabei entweder zu wenig Flüssigkeit für die Menge an Stoffen oder eine zu große Menge an Stoffen für die vorhandene Flüssigkeit vor. Die Tränenfilm-Hyperosmolarität fördert den Flüssigkeitstransport von der Hornhaut in den Tränenfilm. Wenn die Osmolaritätswerte deutlich erhöht sind, scheint dies epitheltoxisch zu wirken [99,123]. Dadurch wird eine Entzündungskaskade, mit Aktivierung von MAP-Kinasen, NF κ B Signalwegen und Freisetzung von Zytokinen, wie Interleukin 1 α und 1 β sowie Tumornekrosefaktor α und Matrix-Metalloproteinasen, ausgelöst. Morphologische und biochemische Veränderungen der Augenoberfläche sowie ein Trockenes Auge sind die Folge [100].

Mit dem sogenannten *TearLab*® (Ocusense, San Diego, CA, USA, TearLab Corporation's common shares), ist es seit kurzer Zeit möglich, eine quantitative Messung der Tränenosmolarität im Rahmen einer schnellen und einfachen Untersuchung, direkt am Auge zu bestimmen [99].

Zuerst wird eine neue Testkarte in die Sonde eingesetzt. Dann wird der Tränenmeniskus über dem unteren Augenlid mit der Spitze des Testchips berührt und somit eine geringe Tränenmenge von circa 50 nl gesammelt. Das Tränenosmolaritätstestergebnis wird nach dem Einlegen der Sonde in den Lese-Tool, auf dem LCD-Display des Gerätes, nach wenigen Sekunden angezeigt. Der TearLab-Messwertebereich liegt zwischen 275 und 400 mOsm/l. Testergebnisse außerhalb dieses Messwertebereichs werden entweder als „Unter Bereich“ oder „Über Bereich“ angegeben [100,125].

6.3 LIPIDINTERFERENZ MIT HILFE DES TEARSCOPE PLUS®

Das Tearscope Plus® besitzt eine Kaltlichtquelle, die bei der Untersuchung zwischen der Spaltlampe und dem Auge des/der Patienten/Patientin eingebracht wird.

Diese Untersuchungstechnik ermöglicht es, durch ein interferometrisches Messprinzip, den Tränenfettfilm zu beurteilen. Weiters kann ebenfalls die Hornhautoberfläche genauer untersucht werden und auch die nichtinvasive Tränenfilmaufreißzeit bestimmt werden [99].

Wenn Lichtstrahlen an der Vorder- und Rückseite dünner Schichten reflektiert werden, treten Interferenzen auf. So kann man aus den Eigenschaften der Interferenzbilder, Rückschlüsse auf die Qualität des Tränenfilms ziehen [99].

Während der Untersuchung wird die Beleuchtung der Spaltlampe gelöscht, so dass die Augenoberfläche nur mit dem Tearscope beleuchtet wird. Weiters wird mit Hilfe der Spaltlampe die untersuchte Augenoberfläche 16-fach vergrößert und dadurch können die Farben und das Muster des Fettfilms besser beurteilt werden. Wenn das Bild einen grauen Fettfilm zeigt, deutet dies auf eine normale Fettschichtdicke hin. Ein stark farbiger Fettfilm spricht für eine Störung der Tränenzusammensetzung [99].

Die nichtinvasive Tränenfilmaufreißzeit kann man mit einem zusätzlich aufsteckbaren Tearscope-Raster bestimmen. Beim gesunden Auge beträgt diese etwa 20 bis 25 Sekunden und ist länger als die Fluoreszein Break-up time. Auch unscheinbare Veränderungen der Hornhautoberfläche lassen sich unter Anwendung von Rastern sichtbar machen [99].

Die Interferenzmuster wurden bei unseren PatientInnen nach folgendem Grading beurteilt: *Grad 1*, zeigt eine graue Färbung mit gleichmäßiger Verteilung; *Grad 2*, eine graue Färbung mit unregelmäßiger Verteilung; *Grad 3*, ein paar Farben mit ungleichmäßiger Verteilung; *Grad 4*, viele Farben mit ungleichmäßiger Verteilung und *Grad 5*, Hornhautoberfläche teilweise freigelegt [126]. Bunte Interferenzmuster (Grad 3 und 4) wurden nur beim Trockenen Auge beobachtet. Hingegen wurde eine graue Färbung mit (Grad1) oder ohne (Grad 2) Streifen nur beim gesunden Auge gesehen. Grad 5 zeigte weit verbreitete trockene Stellen („dry spots“) oder eine teilweise freigelegte Hornhautoberfläche. Dies deutet auf eine stark gestörte epitheliale Barrierefunktion hin und stellt somit die schwerste Form des Trockenen Auges dar [126].

6.4 SPALTLAMPENUNTERSUCHUNG

Die Spaltlampe ist eines der wichtigsten Untersuchungsinstrumente des Augenarztes, die aus einer Lupe und einer Lichtquelle besteht. Sie gibt dem Augenarzt die Möglichkeit, mit verschiedenen starken Vergrößerungen das Auge und seine umgebende Strukturen zu untersuchen. Durch ihre spezielle, exakt einstellbare Beleuchtungsvorrichtung, ist es möglich, einen hauchdünnen Lichtspalt auf das Auge zu werfen und somit optische Schnittbilder von den transparenten Augengeweben zu erhalten. Die Dicke verschiedener Gewebe oder der Ort von pathologischen Veränderungen im Auge können damit bestimmt werden [99].

Zuerst wird ein Überblick über den Zustand der Augenoberfläche der PatientInnen geschaffen und der Augenarzt achtet besonders auf mögliche Veränderungen der Augengewebe [99]. Die Stellung der Lider, die Lidhaut und die Lidkante sowie die Bindehaut (Rötung, Faltenbildung, Vernarbung) und die Hornhaut (Trübung) werden beurteilt.

Eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion kann man mittels der Spaltlampenuntersuchung durch die verstopften Öffnungen der Meibom-Drüsen an der hintere Lidkante, sowie Verhornung oder Abrundung der hinteren Lidkante erkennen. Oft ist sie auch von einer Schaumbildung am Lidrand begleitet. Sowohl die Exprimierbarkeit der Meibom-Drüsen als auch die Konsistenz des Meibomsekrets liefern uns relevante Hinweise auf die Funktionsstörung der Meibom-Drüsen. Beide werden mit Hilfe eines Wattestäbchens, mit dem ein Druck auf die Mitte des evertierten Unterlides ausgeübt wird, überprüft und beurteilt [8,99,100,123].

Mit Hilfe der Spaltlampe wurden die Lidränder unserer PatientInnen hinsichtlich vier pathologischer Veränderungen, wie Lidrandunregelmäßigkeit, Vaskularisation, Verstopfung der Meibom-Drüsen-Öffnungen sowie Verlagerung der mukokutanen Übergangszone, untersucht. Für den Lidrand jedes Auge wurden Punkte von 0 bis 4, je nach Anzahl der Anomalien, gegeben. Ein gesamter Lidrand-Score ≥ 2 wurde als pathologisch betrachtet [127].

An der Spaltlampe wurde auch das Vorhandensein einer *Distichiasis* überprüft.

6.5 TRÄNENFILMAUFREIßZEIT

Die Zeitspanne vom Öffnen der Lider bis zum Auftreten von Lücken im präkornealen Tränenfilm wird als Tränenfilmaufreißzeit bezeichnet. Dieser Parameter, der auch als Break-up time (BUT) bezeichnet wird, spielt eine wesentliche Rolle zur Überprüfung der Gesamtstabilität des Tränenfilms. Die BUT wird mit Hilfe des Fluoreszein-Farbstoffes an der Spaltlampe mit einer blauen Beleuchtung (Cobalt-Blau Filter) beurteilt. Während der Untersuchung wird der/die PatientIn gebeten, einmal zu blinzeln und dann mit offenem Auge geradeaus zu sehen. Die Zeit zwischen dem letzten Blinzeln und dem ersten Aufreißen des Tränenfilms wird mittels einer Stoppuhr bestimmt. Blinzelt der/die PatientIn bevor Risse im Tränenfilm auftreten, wird dies als Ende der Messung gewertet. Die Messung wird an jedem Auge drei Mal wiederholt und daraus der Mittelwert berechnet. Ein Wert von mehr als zehn Sekunden gilt als normal. Die BUT ist beim Trockenen Auge deutlich verkürzt [99,128].

Bei unseren PatientInnen wurde die Tränenfilmaufreißzeit durch Berühren der inferioren temporalen Konjunktiva mit einem Fluoreszein-Natrium Streifen, der vorher mit einer konservierungsmittelfreien isotonischen Kochsalzlösung befeuchtet wurde, gemessen. Nach erfolgter Applikation wurde der/die PatientIn angewiesen zu blinken und der präkorneale Tränenfilm wurde bei 10-facher Vergrößerung an der Spaltlampe, unter blauer Beleuchtung, untersucht. Der mittlere Wert von insgesamt drei Messungen wurde dokumentiert.

6.6 FLUORESZEINFÄRBUNG DER HORNHAUT

Die Untersuchung der Augenoberfläche mittels Färbungen zählt zu den genauesten Untersuchungsmethoden für das Trockene Auge. Dadurch werden krankhafte und unter normalen Bedingungen oft nicht sichtbare Veränderungen der Augenoberfläche erkennbar gemacht. Fluoreszein stellt einen wasserlöslichen Farbstoff dar, der für die Beurteilung der Hornhautoberfläche verwendet wird [99]. Damit werden Störungen der epithelialen Barrierefunktion nachgewiesen sowie Erkrankungen der Hornhautoberfläche diagnostiziert [123].

Die Beurteilung der angefärbten Hornhaut findet an der Spaltlampe mit Kobaltblaufilter statt. Die Fluoreszeinfärbung zeigt epitheliale Defekte dadurch an, dass es die Interzellularräume anfärbt [128].

Zur Untersuchung wurde dem/der Patienten/Patientin mit Hilfe eines farbstoffgetränkten Papierstreifens, Farbstoff auf dem Lidbindehautsack eingebracht. Nach kurzer Einwirkzeit und mehrmaligem Blinzeln wurde die Augenoberfläche mit der Spaltlampe untersucht. Die Intensität der Färbung wurde für jedes Auge mit einer vier Punkte-Skala aufgezeichnet (0, bedeutet keine Färbung; 1, weniger als ein Drittel; 2, weniger als zwei Drittel, und 3, mehr als zwei Drittel Färbung der gesamten Hornhautoberfläche).

6.7 SCHIRMER-TEST

Der Schirmer-Test ist eine relevante Untersuchungsmethode, die zur Messung der Tränenproduktion dient. Ein 5 mm breiter und 35 mm langer Filterpapierstreifen wird am Unterlid, am äußeren Augenwinkel beider Augen eingehängt. Das Filterpapier saugt in der Zeit von 5 Minuten Tränenflüssigkeit auf und dadurch wird die Tränenproduktionsmenge beurteilt. In der Praxis werden mehrere Varianten des Schirmer-Tests eingesetzt [99,100,128].

Der *Schirmer-Test 1* wird ohne vorhergehende Applikation eines Lokalanästhetikums durchgeführt. Der standardisierte Filterpapierstreifen ist durch eine Einkerbung, in einen 5 mm langen abgerundeten Teil und einen 35 mm Teil, getrennt. Das gerundete kurze Ende des Teststreifens wird in das laterale Unterliddrittel eingehängt, während das 35 mm lange Ende vor der Wange herunterhängt. Die Hornhaut wird nicht berührt. Nach dem Einlegen des Filterpapierstreifens wird der/die PatientIn gebeten, die Augen fünf Minuten lang geschlossen zu halten. Danach werden diese Streifen entnommen, auf eine Millimeterskala gelegt und daraus die Länge der befeuchteten Strecke abgemessen [128,129].

Die Durchführung des Tests ohne Anästhesie und mit geschlossenen Augen, macht diesen zu einem gut standardisierten Test [100].

Als Normwert gilt ein Ergebnis ≥ 10 Millimeter nach Ablauf der fünf Minuten [129]. In Studien wurde ein Grenzwert von ≤ 5 mm als sinnvoll erachtet. Ein niedrigerer Grenzwert setzt die Sensitivität des Tests herab, erhöht aber im Gegensatz dazu die Spezifität [100].

Der Schirmer-Test kann auch unter Lokalanästhesie der Augenoberfläche durchgeführt werden, aber die Ergebnisse liegen um circa 40 Prozent niedriger als ohne Betäubung [99].

Die reflektorisch stimulierte Tränensekretion wird mittels *Schirmer-Test 2* und *3* beurteilt. Bei der zweiten Variante wird zusätzlich die Schleimhaut eines Nasenlochs mit einem Wattestäbchen, Stieltupfer oder einer kleinen Bürste gereizt. Bei Variante 3 wird die Tränensekretion durch Blicken in die Sonne stimuliert [99,128].

Mögliche Fehlerquellen sollen bei der Durchführung des Schirmer-Tests vermieden werden. Die Verwendung eines standardisierten Filterpapierstreifens ist sehr wichtig, da die Länge der befeuchteten Strecke von Qualität, Absorptionskapazität und Faserrichtung des Papierstreifens abhängt. Auch der Ort, an dem das Filterpapier ins Auge eingehängt wird, spielt dabei eine Rolle. Nachdem die Hornhaut sehr sensibel ist, sollte man jede Art von Irritationen vermeiden, weil dadurch eine Steigerung der Tränensekretion reflektorisch ausgelöst werden kann. Die Kontaminierung des Filterpapiers mit Fett führt zu einer verminderten Saugkraft, welche die Testergebnisse verfälscht. Deshalb darf der Untersucher den Papierstreifen nur am untersten Ende berühren [128].

Die Reihenfolge, in der die diagnostischen Tests beim Trockenen Auge durchgeführt werden, ist ebenfalls von großer Bedeutung, da ein Test das Ergebnis eines anderen beeinflussen kann. So kann der Schirmer-Test die Ergebnisse der Break-up time und der Vitalfärbung stark beeinflussen [128].

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei unseren PatientInnen ein 5-minütiger Schirmer-1-Test ohne Lokalanästhesie und mit geschlossenen Augen durchgeführt. Ein 5×35 mm Filterpapierstreifen (Clement Clarke International Ltd, London, England) wurde über das laterale Unterlid Drittel, in den unteren Bindehautsack eingesetzt.

6.8 LISSAMINGRÜNFÄRBUNG

Lissamingrün wird zur genaueren Beurteilung der Bindehaut eingesetzt. Damit kann die Zellvitalität der Augenoberfläche überprüft werden. Man kann Schädigungen an der Augenoberfläche sichtbar machen. Für die Vitalfärbung mit Lissamingrün wird ein farbstoffgetränkter Papierstreifen, befeuchtet mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung, auf die Augenoberfläche aufgebracht. Nach kurzer Einwirkzeit und mehrmaligem Blinzeln wird die Augenoberfläche mit der Spaltlampe untersucht [99].

Die Verwendung einer weißen Lichtquelle und eines roten Barrierefilters kann die Sichtbarkeit der Färbung verstärken [100]. Die Lissamingrünfärbung löst einen deutlichen Farbkontrast gegenüber Blutgefäßen und Blutungen aus, außerdem verursacht die Anwendung keine Beschwerden oder Schmerzen bei den PatientInnen [128].

In unsere Studie wurde ein mit Lissamingrün imprägnierter steriler Streifen (HUB Pharmaceuticals, LLC, Rancho Cucamonga, CA, USA), nach Befeuchtung mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung, verwendet und die Augenoberfläche wurde in drei Areale, nämlich in die nasale und temporale Bindehaut sowie in die Hornhaut, eingeteilt. Diese drei Regionen wurden getrennt beurteilt und je nach der Intensität der Anfärbung, nach Van Bijsterveld mit 0 bis 3 Punkten bewertet (0, bedeutet keine Abfärbung; 1, gering; 2, mäßig und 3, dicht bis flächig angefärbt), wodurch jedes Auge eine maximale Punktzahl von 9 erreichen kann [130].

6.9 IMPRESSIONSZYTOLOGIE

Die Impressionszytologie stellt eine einfache, nicht-invasive, exfoliativzytologische Methode zur Sammlung der oberflächlichen Schichten des Bindehautepithels dar, um eine morphologische Untersuchung der Augenoberfläche bzw. der Konjunktiva durchzuführen. Diese Technik ist nicht schmerzhaft und bewirkt nur minimale Beschwerden für die PatientInnen. Sie ist wiederholbar und erlaubt dem Augenarzt den Verlauf der morphologischen Veränderungen der Bindehaut im Laufe der Zeit zu verfolgen. Mit dieser Methode kann man

Augenoberflächenerkrankungen, z.B. beim Trockenen Auge, okulärem Pemphigoid und bei Vitamin A-Mangel gut beurteilen [123,131,132].

Vor der Zellabnahme werden die Augen unter Lokalanästhesie unempfindlich gemacht [99,131]. Dann werden Bindehautzellen, mittels Auflegen und Abziehen eines opaken Zelluloseacetatfilters auf die Epitheloberfläche, gewonnen. Die bevorzugte Abnahmestelle ist an der Konjunktiva bulbi bei 12:00 Uhr, es können aber auch andere Lokalisationen gewählt werden [123].

Die Menge der abgenommenen Zellen hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die Feuchtigkeit der Augenoberfläche ist einer davon, wobei bei feuchter Augenoberfläche nur wenige bis keine Zellen gewonnen werden können. Das Filterpapier haftet jedoch sehr gut auf einer trockenen Augenoberfläche, wodurch die Menge der gewonnenen Zellen größer ist. Auch die Porengröße des Filters scheint hier eine entscheidende Rolle zu spielen. Größere Poren liefern eine höhere Zellausbeute mit mehreren Schichten. Aber für die Auswertung ist dies eher von Nachteil [123]. Danach werden diese Streifen speziell gefärbt und mikroskopisch untersucht. Um eine bessere Darstellung der Becherzellen und des Schleims erreichen zu können, wird noch eine PAS-Reaktion zusammen mit einer Kerndarstellung durch Hämatoxin empfohlen. Durch eine Gegenfärbung des Zytoplasmas mit Farbstoffen, wie bei der Papanicolaou-Färbung, wird eine Keratinisierung bei fortgeschrittenem Trockenem Auge besser darstellbar [123].

Im Anschluss wird die Bindehautqualität mittels IC-Score beurteilt. Der IC-Score ist ein neues Auswertungssystem, das detaillierte Information über die Strukturveränderungen der Konjunktiva liefert. Er umfasst mehrere morphologische Parameter (IC-Subscores) wie den Zustand der Zellverbände, die Veränderungen der Zellform und -größe, die Art und Häufigkeit der Zellkernveränderungen, die Anwesenheit spezieller Zelltypen wie Lymphozyten oder Makrophagen, die Morphologie der oberflächlichen Schleimhaut, die Becherzellichte etc. Diese werden einzeln beurteilt und dann zu einem Gesamtscore, dem sogenannten IC-Score, summiert [99,131].

Nachdem die Bindehautzellen als Reaktion auf unterschiedliche Ursachen ähnliche Veränderungen aufweisen, ist es nur zum Teil möglich den eigentlichen Auslöser einer Erkrankung zu identifizieren [99].

Bei unserer Studie wurden nach lokaler Anästhesie mit einem 0.4 prozentigen Oxybuprocain, Impressionszytologie-Präparate, aus der oberen und unteren Konjunktiva (12 Uhr, 6 Uhr-Position) von beiden Augen gewonnen. Zellulose-Acetat Filterplättchen (Typ VC, VCWP 04700, Millipore Corporation, Bedford, MA, USA) mit 0.10 µm Poren wurden in Streifen von etwa 3 bis 10 mm geschnitten, und auf der stumpfen Seite der Konjunktiva nach unten aufgetragen. Mit einer speziellen Pinzette wurden die Streifen vorsichtig auf die Augenoberfläche gedrückt und nach einigen Sekunden wieder entfernt. Mit dieser Technik können ein bis zwei Epithelschichten gewonnen werden. Die Filterpapierstreifen wurden zur lichtmikroskopischen Untersuchung mit doppelseitigem Klebeband auf dem Objektträger platziert und durch Lufttrocknung fixiert. Anschließend wurden die Proben nach der im Jahr 1985 erstmals publizierte Methode von Tseng et al. [133], histologisch gefärbt und nach dem neuen beschriebenen Auswertungssystem von Haller Schober et al. [131] klassifiziert.

6.10 MEIBOGRAPHIE

Die Meibographie stellt eine praktische, schnelle und patientenfreundliche Untersuchungsmethode dar. Sie ermöglicht, eine fotografische Dokumentation der Meibom-Drüsen durch Durchleuchtung des Augenlides bei allen PatientInnen, einschließlich Kinder, zu erhalten. Es werden allgemein keine Schmerzen, Beschwerden oder anhaltende Komplikationen als Folge der Untersuchung berichtet [93,100].

Das Nonkontakt-Meibographie-System besteht aus einer Spaltlampe, die mit einer Infrarot-CCD (Charge-coupled Device)-Videokamera und einem Infrarot-Sendefilter ausgestattet ist. Die Verwendung einer speziellen Lichtsonde ist hier nicht notwendig [93].

Mit Hilfe der Nonkontakt-Infrarot-Meibographie wurden die Meibom-Drüsen unserer PatientInnen sichtbar gemacht, um ihren Strukturveränderungen zu beurteilen und den Verlust von aktiven Drüsenanteilen im Augenlid darzustellen. Bei der Untersuchung wurden die Meibom-Drüsen des evertierten Ober- und Unterlides beobachtet. Weiters wurden sie getrennt für das obere und untere Augenlid, auf der behandelten und der unbehandelten Seite, beurteilt.

Der sichtbare Verlust von sekretorisch aktiven Meibom-Drüsen im jeden Augenlid wurde in die folgenden Klassen eingeteilt:

Grad 0, bedeutet keinen Verlust der Meibom-Drüsen (**Abb. 12**); *Grad 1*, Verlust von weniger als 1/3 der Gesamtfläche der Meibom-Drüsen (**Abb. 13**); *Grad 2*, Verlust von 1/3 bis 2/3 der Gesamtfläche der Meibom-Drüsen und *Grad 3* (**Abb. 14**), Verlust über 2/3 der Gesamtfläche der Meibom-Drüsen (**Abb. 15**) [93].

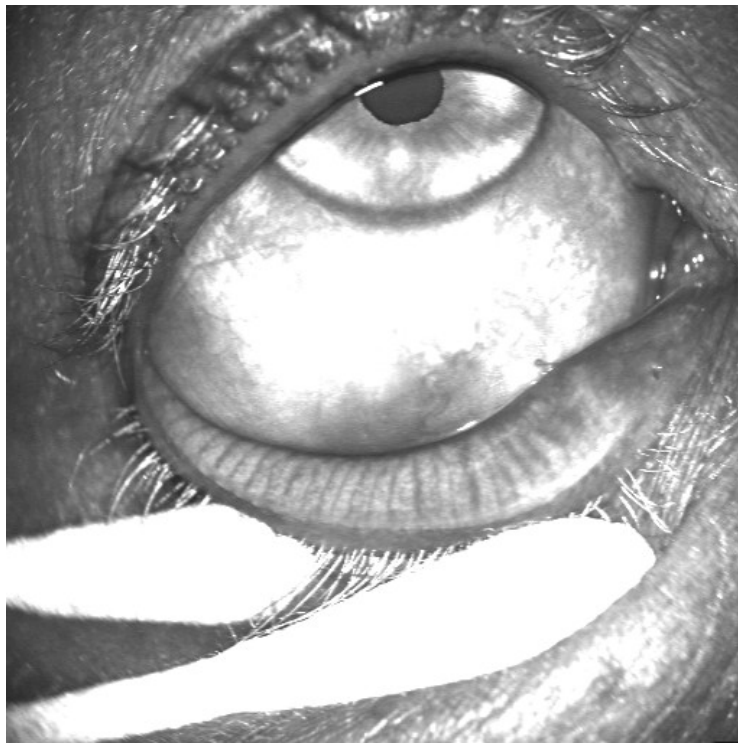


Abbildung 12: Normales Augenlid in der Meibographie (Grad 0)

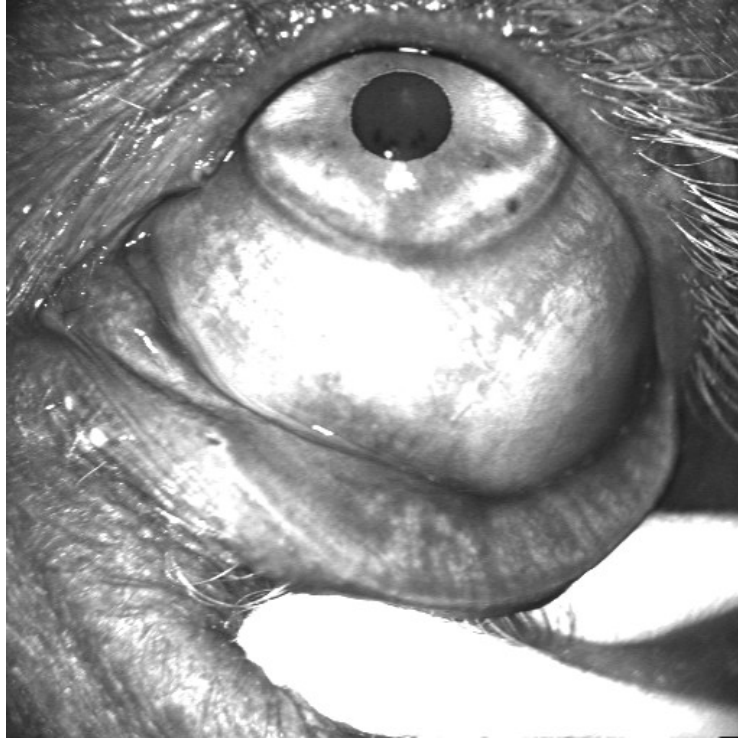


Abbildung 13: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 1)

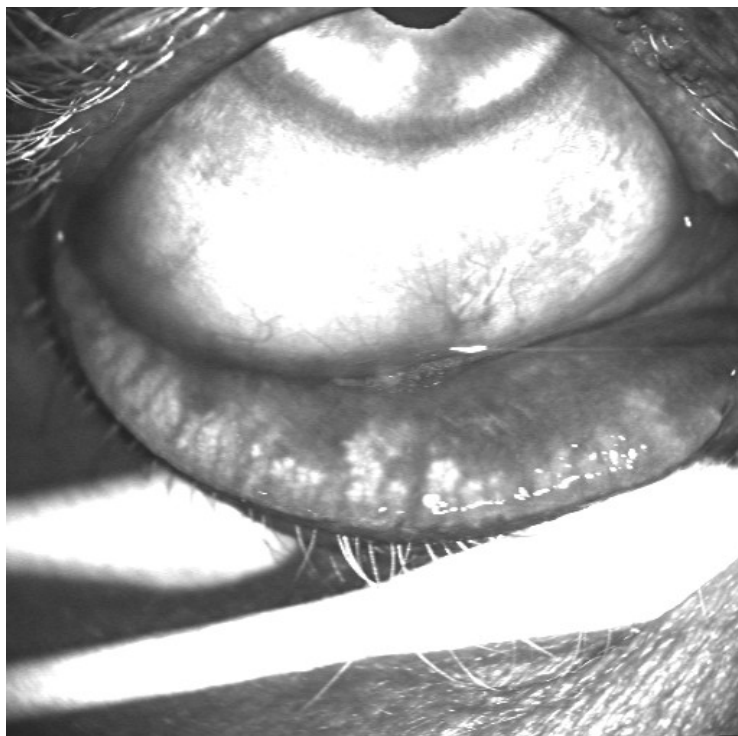


Abbildung 14: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 2)

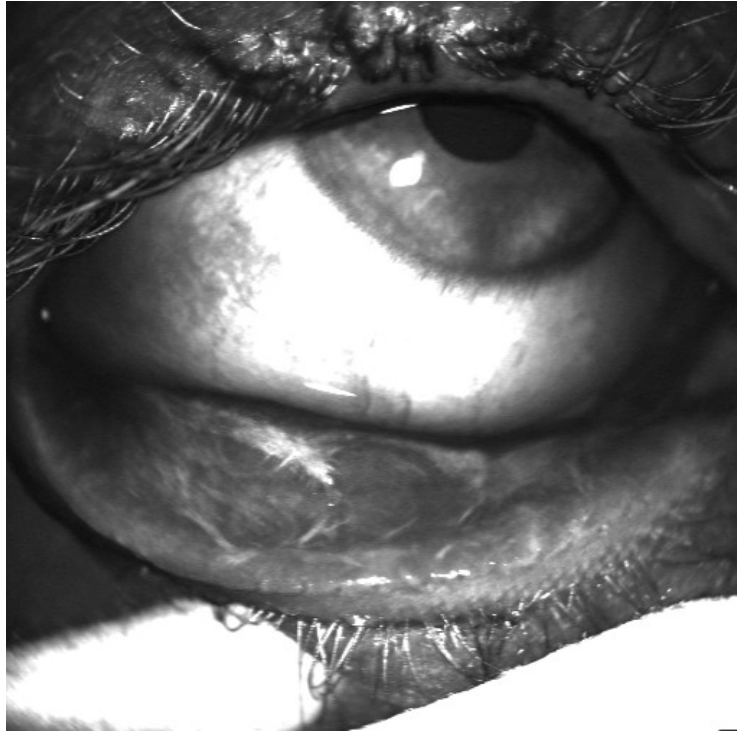


Abbildung 15: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 3)

6.11 TUMORGRÖßE

Die Daten aller PatientInnen bezüglich der präoperativen Tumorgroße, sowie der Größe des Transplantates wurden überprüft und dokumentiert.

6.12 STATISTIK

Für die statistische Auswertung wurde der Median (Streuung) der erhobenen Daten sowohl von dem operierten als auch von dem nicht operierten Auge des/der jeweiligen Patienten/Patientin berechnet. Der statistische Vergleich der Messungen zwischen den beiden Gruppen wurde mit

dem Wilcoxon Signed Ranks Test durchgeführt. Ein p-Wert ≤ 0.05 wurde dabei als statistisch signifikant erachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm ‚SPSS‘ Version 19.0. Diese wurde von der Frau DI Regina Riedl, am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation durchgeführt.

7 ERGEBNISSE

Insgesamt achtzehn PatientInnen unterzogen sich, zwischen 2005 und 2010, einer Operation zur Tumorentfernung am Unterlid. Ein Basalzellkarzinom wurde bei 12 PatientInnen entfernt, ein malignes Melanom bei 2 und ein Plattenepithelkarzinom bei 4 PatientInnen. Die Lidrekonstruktion wurde mittels eines Tarsokonjunktivallappen nach Hughes vorgenommen.

Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Alter der PatientInnen im Median 72 (49 - 93) Jahre und zum Zeitpunkt der Auswertung im Median 77 (51 - 97) Jahre. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 34 (9 - 69) Monate. Die Tumorgröße lag bei Median 15 mm (9 - 24 mm) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographie

	Total n = 18	Alter (zum OP-Zeitpunkt)		Tumorgröße	
		<= 60 n= 5	> 60 n= 13	< 15 n= 9	>= 15 n= 9
Geschlecht (Männer/Frauen)	6/12	2/3	4/9	3/6	3/6
Alter (zum OP-Zeitpunkt)*	73 (49 - 93)			80 (58 - 92)	71 (49 - 93)
Tumorgröße*	15 (9 - 24)	22 (12 - 24)	14 (9 - 22)		

* Median (Streuung)

Alle 18 PatientInnen beendeten die Studie und wurden ausgewertet. Die postoperative Beurteilung nach einer Zeit von im Median 34 (9 – 69) Monaten zeigte gute funktionelle und kosmetische Ergebnisse. Alle PatientInnen hatten eine gute postoperative Lidstellung.

Die statistische Auswertung der Daten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem chirurgisch behandelten Auge und dem nicht operierten Auge im Bezug auf den Verlust von Meibom-Drüsen, die Lidrandveränderungen des Ober- und Unterlides ($p < 0.001$) und die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut ($p = 0.031$). Der mediane OSDI©-Score war höher (17.2,

versus 14.7) und die medianen BUT-Werte kürzer (4.2 sek., versus 5.6 sek.) als die der Gegenseite. Keine statistische Signifikanz zeigten ein höherer Wert beim Schirmer-Test Median 15.5 (4 – 45) mm am operierten Auge, versus Median 11.5 (3 – 45) mm am nicht operierten Auge, eine niedrigere Osmolarität des Tränenfilms Median 298 (280 – 339) mOsm/l am operierten Auge, versus Median 302 (280 – 344) mOsm/l am nicht chirurgisch behandelten Auge, und eine erhöhte Lissamingrünfärbung Median 1 (0 – 5) am operierten Auge, versus Median 0 (0 – 6.5) am nicht operierten Auge. Kein Unterschied zeigte sich im Interferenzmuster der Lipidschicht zwischen der operierten und nicht operierten Seite.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Untersuchungsergebnisse

		<i>Operiertes Auge</i>	<i>Nicht operiertes Auge</i>	
	N	Median (Streuung)	Median (Streuung)	p-Wert
OSDI	18	17.2 (0-66.6)	14.7 (0-64.5)	0.071
Lidrandveränderungen (Oberlid)	18	2 (1 - 4)	1 (0 - 4)	<0.001
Lidrandveränderungen (Unterlid)	18	2.5 (1 - 4)	1 (0 - 2)	<0.001
BUT (sek)	18	4.2 (2.3 - 10.6)	5.60 (2.0 -13.6)	0.126
Fluoreszeinfärbung	18	0 (0 – 3)	0 (0 – 1)	0.031
Schirmer-Test 1 (mm)	18	15.5 (4 - 45)	11.5 (3 - 45)	0.793
Lissamingrünfärbung	18	1 (0 - 5)	0 (0 - 6.5)	0.756
IC-Score	13*	8 (4 - 19)	8 (3 - 20)	0.746
Tearlab (mOsm/l)	18	298 (280 - 339)	302 (280 - 344)	0.065
Meibographie (Oberlid)	18	2 (1 - 2)	0 (0 - 2)	<0.001
Meibographie (Unterlid)	18	3 (1 - 3)	1 (0 - 2)	<0.001
Tearscope	18	3 (1 - 4)	3.5 (1 - 4)	1.000

Wilcoxon Test (Median und Streuung)

* Der IC-Score konnte bei fünf PatientInnen, auf Grund der zu geringen Menge an Zellmaterial, nicht berechnet werden.

Es wurde eine Subgruppenanalyse zwischen PatientInnen mit einer Tumorgöße kleiner als 15 mm (n= 9), und 15 mm oder größer (n= 9) durchgeführt. Bei PatientInnen mit einer Tumorgöße von 15 mm und größer ergaben sich ein erhöhter Verlust von Meibom-Drüsen (Median 2, versus 1) im Oberlid, vermehrte Lidrandveränderungen des Unterlides (Median 4, versus 2) und eine erhöhte Fluoreszeinfärbung der Hornhaut (Median 0.25, versus 0), im Vergleich zu den PatientInnen mit einer Tumorgöße kleiner als 15 mm. Diese Subgruppenanalysen zeigten keine statistische Signifikanz.

Mittels der Spaltlampe konnte bei 8 PatientInnen eine milde *Distichiasis* mit extrem feinen dünnen Härchen festgestellt werden (**Abb. 16**).

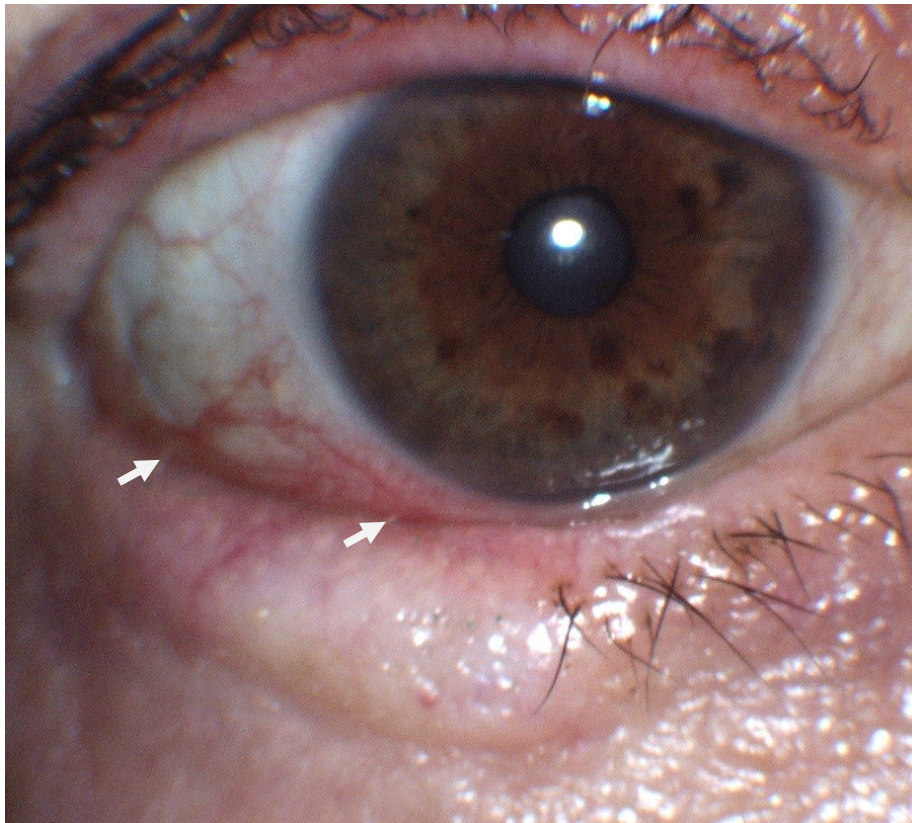


Abbildung 16: Distichiasis am Unterlid nach einem Tarsokonjunktivallappen (Pfeile)

8 SCHLUSSFOLGERUNG UND DISKUSSION

Berichte aus dem Dry Eye Workshop (DEWS) und dem Internationalen Workshop für Meibom-Drüsen-Dysfunktion stellen fest, dass der Lidrand und hier vor allem die Meibom-Drüsen Schlüsselkomponenten bei der Ätiologie des Trockenen Auges sind [91,100].

Das Trockene Auge wird als eine multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche bezeichnet, die zu Beschwerden, Sehstörungen, und Tränenfilminstabilität mit möglicher Schädigung der Augenoberfläche führt. Sie wird von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche begleitet [100].

Das Meibum der Meibom-Drüsen bildet die oberflächliche Lipidschicht des präokulären Tränenfilms. Diese Lipidschicht ist für die Stabilität des Tränenfilms von großer Bedeutung [3]. Ein Mangel der Fettschicht führt durch vermehrte Verdunstung zu einer Reduktion von wässrigen Tränen und zu einer erhöhten Osmolarität der verbleibenden Tränenflüssigkeit. Daraus resultiert eine Benetzungsstörung mit verkürzter Tränenfilmaufreißzeit und letztlich Schädigung der Augenoberfläche [4,5,6,7].

Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen sind eine der wichtigsten Ursachen für Benetzungsstörungen der Augenoberfläche und dessen Folgeveränderungen. Die häufigste Dysfunktion der Meibom-Drüsen beruht auf einer obstruktiven Störung, hervorgerufen durch verstärkte Verhornung der Ausführungsgänge und/oder ein verdicktes Sekret. Die MGD ist vom Hormonstatus sowie von chemischen und mechanischen Noxen und auch von genetischen Faktoren abhängig [8].

Der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes ist seit langem Standard in der okuloplastischen Chirurgie zur Rekonstruktion von großen Unterliddefekten nach Tumorentfernung [113,114]. Um die postoperativen Komplikationen nach einem Hughes-Lappen so gut wie möglich zu vermindern, wurde diese Technik im Laufe der Jahre weiter entwickelt [111,114].

Diese Operationsmethode liefert funktionell und kosmetisch sehr gute Ergebnisse allerdings werden dabei die Meibom-Drüsen an Ober- und Unterlid des betroffenen Auges stark reduziert. Durch die Tumorresektion werden in dem entsprechenden Bereich des Unterlides die Meibom-Drüsen operativ entfernt. Am Oberlid wird ein Tarsusrand von 4 mm stehen gelassen, um die

Stabilität des Oberlides nicht zu gefährden. Dadurch werden nur die distalen Drüsenanteile reseziert, die Öffnungen der Meibom-Drüsen des Oberlides werden nicht berührt.

Die Kernfrage meiner Diplomarbeit befasste sich mit den Auswirkungen des Hughes-Lappen auf die Benetzung des betroffenen Auges, erhoben an subjektiven Symptomen, Lidkantenmorphologie, Tränenfilmaufreißzeit, Vitalfärbungen, Schirmer-Test, Impressionszytologie, Osmolarität der Tränenflüssigkeit, Interferenzmuster der Lipidschicht und Meibographie.

Die PatientInnen wurden in einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 34 (9 - 69) Monaten nach der Operation untersucht. Für die Datenanalyse wurden die oben genannten Parameter des operierten Auges erhoben. Das nicht operierte Auge diente als Kontrolle.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes zu einer deutlichen Reduktion der Meibom-Drüsen, vermehrten Veränderungen der Lidrandmorphologie und zu einer erhöhten Fluoreszeinfärbung der Hornhaut führt. Es zeigte sich auch eine deutliche Tendenz in Richtung eines höheren OSDI®-Scores und verkürzter Tränenfilmaufreißzeit bei den operierten Augen.

Mit Hilfe der Spaltlampe wurden die Lidränder unserer PatientInnen hinsichtlich vier pathologischer Veränderungen, wie Lidrandunregelmäßigkeit, Vaskularisation, Verstopfung der Meibom-Drüsen-Öffnungen sowie Verlagerung der mukokutanen Übergangszone, untersucht. Der Lidrand des Unterlides der operierten Seite wurde gemäß seiner veränderten Morphologie nach dem Tarsokonjunktivallappen nach Hughes beurteilt. Je nach Anzahl der vorliegenden Veränderungen für den Lidrand bei der behandelten und unbehandelten Seite, wurden Punkte von 0 bis 4, vergeben. Ein gesamter Lidrand-Score ≥ 2 wurde als pathologisch betrachtet [127].

Von besonderem Interesse waren die Ergebnisse der Nonkontakt-Infrarot-Meibographie. Diese zeigten einen signifikanten Verlust von Meibom-Drüsen nach dem Tarsokonjunktivallappen nach Hughes, sowohl im oberen als auch im unteren Augenlid.

Um die kritische Grenze des Verlusts von Meibom-Drüsen zu erkennen, untersuchten wir die Auswirkung der Tumorgröße auf die Entstehung eines Trockenen Auges. Daher analysierten wir alle zuvor genannten Parameter für das Trockene Auge bei PatientInnen mit einer Tumorgröße

kleiner als 15 mm (n= 9), und von 15 mm oder größer (n= 9). Bei PatientInnen mit einer Tumorgöße von 15 mm oder größer ergab sich ein erhöhter Verlust von Meibom-Drüsen, vermehrte Veränderungen der Lidrandmorphologie des Unterlides, ein höherer IC-Score und eine vermehrte Fluoreszeinfärbung der Hornhaut, im Vergleich zu den PatientInnen mit einer Tumorgöße kleiner als 15 mm. Diese Subgruppenanalyse zeigte allerdings aufgrund der geringen Datenmenge keine statistische Signifikanz.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Schädigungen der Augenoberfläche infolge des Verlusts von Meibom-Drüsen nach einem Hughes-Lappen, eher bei PatientInnen mit einer Tumorgöße von 15 mm oder größer, auftreten. Möglicherweise kann der Verlust von Meibom-Drüsen zu einem gewissen Grad kompensiert werden. Dies wird durch die Beobachtungen von Norn über die sekretorische Tätigkeit der Meibom-Drüsen unterstützt. Er stellte fest, dass nur etwa 45% der Meibom-Drüsen im unteren Augenlid zur selben Zeit aktiv sind [13].

PatientInnen, die sich einem Tarsokonjunktivallappen nach Hughes unterzogen haben, berichteten oft über stärkere subjektive Beschwerden eines Trockenen Auges und Sehstörungen, die anhand des OSDI-Scores (Median 17.2, versus 14.7) beurteilt werden konnten. Dieser Score korreliert positiv mit der Stärke der Beeinträchtigung, d.h. je höher der Zahl, desto höher ist der Schweregrad des Trockenen Auges [122].

Das Lebensalter hat einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion der Meibom-Drüsen und ihre degenerativen Veränderungen. Im höheren Alter nimmt die Zahl aktiver Drüsen um etwa die Hälfte ab, und dies zeigt sich auch in einer Verdünnung der Lipidschicht [46]. Das Meibom-Sekret verändert seine Zusammensetzung und es wird opak und dickflüssig.

Sullivan et al. zeigten signifikante Veränderungen bezüglich des Profils der polaren und neutralen Lipide des Meibom-Drüsen-Sekrets, zwischen älteren und jüngeren Personen [92].

Außerdem nehmen Obstruktionen zu und es kommt zu einem zunehmenden Verlust von sekretorisch aktiven Drüsenanteilen [93,94]. Degenerative Veränderungen des Lidrandes, die sich negativ auf die Ausschüttung der Meibom-Drüsen auswirken, nehmen ebenfalls mit dem Alter zu. So wurde, in einer Studie von Hykin und Bron, ein Anstieg der Keratinisierung, Vaskularisation und Teleangiektasien des Lidrandes, eine Abrundung der hinteren Lidkante sowie eine Verdickung des Meibom-Sekrets mit zunehmendem Alter, beobachtet [95].

Weiters wurden auch Änderungen der Meibom-Drüsen-Öffnungen mit dem Alter festgestellt. Insbesondere zeigte die Verstopfung der Drüsenöffnungen eine altersbedingte Prävalenzzunahme im oberen und unteren Augenlid. Ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang konnte auch zwischen der Häufigkeit von MGD und höherem Alter festgestellt werden [94,95].

Diese physiologischen Altersveränderungen haben möglicherweise auch unsere Studie beeinflusst. Wir untersuchten eine ältere Bevölkerung mit einem Alter von im Median 72 (49 - 93) Jahre zum Zeitpunkt der Operation, weil Augenlidtumoren häufiger in dieser Altersgruppe vorkommen. Wir können daher davon ausgehen, dass auch das andere nicht operierte Auge von diesen physiologischen altersbedingten Veränderungen betroffen ist.

Aus diesem Grund wurde auch eine Subgruppenanalyse zwischen PatientInnen, die jünger (n= 5) oder älter (n= 13) als 60 Jahre alt waren, durchgeführt. Da diese beiden Gruppen nicht gleich groß waren, können wir nur berichten, dass die Differenz zwischen OSDI-Werten auf der behandelten und nicht behandelten Seite mit fortschreitendem Alter abnimmt.

Weitere Studien mit einer höheren PatientInnenanzahl und einem größeren Anteil an jüngeren PatientInnen sind erforderlich, um feststellen zu können, ob nach einem Tarsokonjunktivallappen nach Hughes, bei jüngeren PatientInnen, postoperativ mehr Beschwerden eines Trockenen Auges zu erwarten sind.

Die Bestimmung der Osmolarität des Tränenfilms stellt eine biophysikalische Messung dar, die zur Erfassung des Gleichgewichts zwischen der Menge an gelösten und ausgeschiedenen Stoffe aus dem Tränenfilm dient. Sie ist eng mit der Elektrolytkonzentration, die den Wassergehalt der Hornhaut beeinflusst, verknüpft [123]. Ein Ungleichgewicht zwischen Produktion, Speicherung und Ausscheidung von Tränenflüssigkeit kann zur Entwicklung eines Trockenen Auges führen [134]. Beim normalen Auge beträgt die Osmolarität des Tränenfilms 275 bis 315 mOsm/l [125].

Unsere Ergebnisse zeigten eine Osmolarität von im Median 302 (280 - 344) mOsm/l auf der nicht operierten Seite und eine von im Median 298 (280 - 339) mOsm/l auf der operierten Seite. Beide Osmolaritätswerte, also sowohl des operierten als auch des nicht operierten Auges, liegen im normalen Bereich. Es wurde sogar eine verminderte Osmolarität auf der operierten Seite ($p = 0,065$) beobachtet. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den früheren Berichten, die eine Tränenfilm-Hyperosmolarität im Falle von Meibom-Drüsen-Ausfall beschreiben [6,100,125].

Obwohl der Grund für diese verminderte Osmolarität des operierten Auges unbekannt ist, könnte eine mögliche Erklärung sein, dass die Schirmer-Werte beim behandelten Auge höher waren. Eine signifikant höhere Fluoreszeinfärbung der Hornhaut bei den behandelten Augen weist auf eine Schädigung der Augenoberfläche hin. Diese könnte der sensorische Antrieb für einen kompensatorischen Tränenfluss sein. Bei unseren PatientInnen scheint diese reflektorisch stimulierte Tränenhypersekretion einen größeren Einfluss auf die Osmolarität des Tränenfilms gehabt zu haben als der chirurgisch bedingte Ausfall der Meibom-Drüsen.

Weiters zeigten die Interferenzmuster der Lipidschicht keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der operierten und nicht operierten Seite. Das könnte darauf hinweisen, dass die Fettschichtdicke des präokularen Tränenfilms auch am operierten Auge im normalen Bereich liegt und somit im Stande ist, eine erhöhte Verdunstung sowie eine Hyperosmolarität der Tränenflüssigkeit zu verhindern.

Mit Hilfe der Spaltlampe konnte bei 8 PatientInnen das Vorhandensein einer milden Distichiasis mit extrem feinen dünnen Härchen festgestellt werden. Die Bildung dieser zusätzlichen Wimpern passt ebenso zu den Strukturveränderungen wie sie z.B. bei einer MGD vorkommen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes den normalen Zustand der Augenoberfläche beeinflusst, indem dieser zu einem signifikanten Verlust von Meibom-Drüsen, signifikant vermehrten Lidrandveränderungen des Ober- und Unterlides und zu einer signifikant erhöhten Fluoreszeinfärbung der Hornhautoberfläche des operierten Auges führt. Außerdem konnte eine klare Tendenz in Richtung stärkerer subjektiver Beschwerden und Tränenfilminstabilität bei den behandelten Augen festgestellt werden.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anordnung der Meibom-Drüsen in der Tarsalplatte 4

Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen, Teil I. Anatomie, Embryologie und Histologie der Meibom-Drüsen. Der Ophthalmologe. 2009 Okt;106:872-883.

Originalquelle: Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen, 1982. 18. Aufl. S. 215, Abb. 355.

Abbildung 2: Schematischer Aufbau einer Meibom-Drüse in einem Schnitt durch ein Augenlid 9

Knop E, Knop N. Meibom-Drüsen, Teil II. Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls. Der Ophthalmologe. 2009 Okt;106:884-892.

illustriert von Horwath Martin.

Abbildung 3: Verstopfte Meibom-Drüsen-Öffnungen bei obstruktiver Dysfunktion der Meibom-Drüsen..... 19

fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz

Abbildung 4: Verdicktes Drüsensekret bei obstruktiver Störung der Meibom-Drüsen; deutlich sichtbare Sekretpropfen bei Drüsenexpression..... 19

fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz

Abbildung 5: Ausfall von Meibom-Drüsen („gland dropout“) 20

fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz

Abbildung 6: Präparation des Tarsokonjunktivallappens aus dem evertierten Oberlid; Unteliddefekt nach Tumorexzision 31

fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz

Abbildung 7: Der Tarsokonjunktivallappen nach Hughes..... 32

fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz

Abbildung 8: Einnähen des Tarsokonjunktivallappens des Oberlides in den Unterliddefekt	32
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 9: Vollendete Operation- Eingenähter Hautlappen	33
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 10: Das rekonstruierte Unterlid	33
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 11: Der Ocular Surface Disease Index© (OSDI©).....	36
Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol. 2000; 118: 615-621.	
Wedrich A, Schmut O, Rabensteiner D. Trockenes Auge- Alles zum Sicca-Syndrom. Wien: Verlagshaus der Ärzte; 2009.	
Abbildung 12: Normales Augenlid in der Meibographie (Grad 0)	46
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 13: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 1)	47
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 14: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 2)	47
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 15: Verlust der Meibom-Drüsen (Grad 3)	48
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	
Abbildung 16: Distichiasis am Unterlid nach einem Tarsokonjunktivallappen	52
fotografiert vom Fotolabor der Universitäts-Augenklinik, Graz	

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Demographie 50

erstellt von Eriola Pregja.

Tabelle 2: Untersuchungsergebnisse 51

erstellt von Eriola Pregja.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen, Teil I. Anatomie, Embryologie und Histologie der Meibom-Drüsen. *Der Ophthalmologe*. 2009 Okt; 106: 872-883.
2. Herde J, Krause A, Bau V. Ergebnisse der Operation nach Hughes. *Der Ophthalmologe*. 2001 Mai; 98: 472-476.
3. Knop E, Knop N, Schirra F. Meibom-Drüsen, Teil II. Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls. *Der Ophthalmologe*. 2009 Okt; 106: 884-892.
4. Mishima S, Maurice D. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res*. 1961; 1: 39-45.
5. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura W, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 533-539.
6. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology*. 1989; 96: 1180-1186.
7. Torens S, Berger E, Stave J, Guthoff R. Darstellung der Mikroarchitektur und Dynamik der Aufreißphänomene des präkornealen Tränenfilms mit Hilfe der Laser-Rastermikroskopie. *Der Ophthalmologe*. 2000; 97: 635-639.
8. Knop E, Knop N, Brewitt H, Pleyer U, Rieck P, Seitz B, et al. Meibom-Drüsen, Teil III. Dysfunktion (MGD)- Plädoyer für ein eigenständiges Krankheitsbild und wichtige Ursache für das Trockene Auge. *Der Ophthalmologe*. 2009 Nov; 106: 966-979.
9. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1266-1270.
10. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980; 51: 243-251.
11. Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The Lid Margin is an Underestimated Structure for Preservation of Ocular Surface Health and Development of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2010; 45: 108-122.
12. Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. *Ophthalmic Res*. 2001; 33: 170-175.

13. Norn M. Meibomian orifices and Marx's line. Studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1985; 63: 698-700.
14. Knop E, Knop N, Zhivov A, et al. Definition of different subzones, including the lid wiper, in the marginal human conjunctiva by histology and in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 5299.
15. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus, Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2009: 87.
16. Wolfram-Gabel R, Sick H. Microvascularization of the mucocutaneous junction of the eyelid in fetuses and neonates. *Surg Radiol Anat.* 2002; 24: 97-101.
17. Bron AJ, Tripathi DM, Tripathi BJ. Wolff's anatomy of the Eye and Orbit. London: Chapman & Hall Medical; 1997: 231.
18. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea.* 2002; 21(2): 70-74.
19. Jester JV, Nicolaidis N, Smith Re. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 20: 537-547.
20. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem.* 1996; 40: 39-44.
21. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *IOVS, Special Issue.* 2011; 52(4): 1938-1978.
22. Luhtala J, Palkama A, Uusitalo H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 640-645.
23. Hartschuh W, Weihe E, Reinecke M. Peptidergic (neurotensin, VIP, substance P) nerve fibers in the skin: immunohistochemical evidence of an involvement of neuropeptides in nociception, pruritus and inflammation. *Br J Dermatol.* 1983; 109(25): 14-7.
24. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, et al. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 506: 389-399.
25. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res.* 1993; 12: 255-259.

26. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2000; 41: 3732-3742.
27. Yamagami H, Schirra F, Liu M, Richards SM, Sullivan BD, Sullivan DA. Androgen influence on gene expression in the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 506: 477-481.
28. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, et al. Identification of androgen receptor protein and 5-alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 76-84.
29. Perra MT, Lantini MS, Serra A, Cossu M, De Martini G, Sirigu P. Human meibomian glands: a histochemical study for androgen metabolic enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 771-775.
30. Schirra F, Richards SM, Liu M, Suzuki T, Yamagami H, Sullivan DA. Androgen regulation of lipogenic pathways in the mouse meibomian gland. *Exp Eye Res.* 2006; 83: 291-296.
31. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls BD, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 85: 4874-4882.
32. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 1689-1699.
33. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev.* 1989; 69: 383-416.
34. Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol.* 1974; 62: 191-201.
35. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 438: 281-295.
36. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA.* 2001; 286: 2114-2119.

37. Sansone-Bazzano G, Reisner RM, Bazzano G. A possible mechanism of action of estrogen at the cellular level in a model sebaceous gland. *J Invest Dermatol.* 1972; 59: 299-304.
38. Schafer G, Krause W. The effect of estradiol on the sebaceous gland of the hamster ear and its antagonism by tamoxifen. *Arch Dermatol Res.* 1985; 277: 230-234.
39. Sweeney TM, Szarnicki RJ, Strauss JS, Pochi PE. The effect of estrogen and androgen on the sebaceous gland turnover time. *J Invest Dermatol.* 1969; 53: 8-10.
40. Wren KM. Androgens and bone growth: it's location, location, location. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 626-632.
41. Auw-Haedrich C, Feltgen N. Estrogen receptor expression in meibomian glands and its correlation with age and dry-eye parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003; 241: 705-709.
42. Wickham La, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78: 146-153.
43. Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology.* 2000; 107: 180-184.
44. Suzuki T, Sullivan BD, Liu M, Schirra F, Richards SM, Yamagami H, et al. Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 506: 483-488.
45. Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Hermosa JL, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13: 354-359.
46. Norm M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol Copenh.* 1987; 65: 137-142.
47. Albert J. Augustin. *Augenheilkunde*, 3. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2007.
48. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 347-360.
49. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res.* 1993; 12: 247-254.
50. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008; 27: 1142-1147.

51. Blackie CA, Korb DR. Recovery time of an optimally secreting meibomian gland. *Cornea* 2009; 28: 293-297.
52. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano Sh, Paugh JR, Pearce EI, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *IOVS, Special Issue*. 2011; 5(4): 2006-2049.
53. Collins MJ, Iskander DR, Saunders A, Hook S, Anthony E, Gillon R. Blinking patterns and corneal staining. *Eye Contact Lens*. 2006; 32: 287-293.
54. Harrison WW, Begley CG, Liu H, Chen M, Garcia M, Smith JA. Menisci and fullness of the blink in dry eye. *Optom Vis Sci*. 2008; 85(8): 706-714.
55. Kaercher T, Mobius D, Welt R. Biophysical characteristics of the Meibomian lipid layer under in vitro conditions. *Int Ophthalmol*. 1992; 16: 167-176.
56. Bron AJ, Tiffany JM. The tear film lipid layer forms a pleated sheet on eye closure. *Ophthalmic Res*. 2003; 35(1): 112.
57. Tiffany JM, Marsden RG. The influence of composition on physical properties of meibomian secretion. The preocular tear film in health, disease and contact lens wear. Dry Eye Institute, Lubbock TX. 1986; 597-604.
58. Nagymihalyi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res*. 2004; 78: 367-370.
59. Tsai PS, Evans JE, Green KM, Sullivan RM, Schaumberg DA, Richards SM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3): 372-377.
60. Knop E, Knop N, Brewitt H. Das Trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Impulse zum Verständnis des Trockenen Auges. *Ophthalmologie*. 2003; 100: 917-928.
61. Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981; 20: 522-536.
62. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids. A Review. *Curr Eye Res*. 2008; 33: 405-420.
63. Glasgow BJ, Abduragimov AR, Gasymov OK, Yusifov TN. Tear lipocalin: structure, function and molecular mechanisms of action. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 506: 555-565.

64. Gouveia SM, Tiffany JM. Human tear viscosity: an interactive role for proteins and lipids. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1753: 155-163.
65. Nagyova B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res*. 1999; 19: 4-11.
66. Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Booth R, Leahy CD. Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic Res*. 1996; 28: 44-49.
67. Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J. The lipid layer and stability of tears in human newborns. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 506: 401-404.
68. Cope C, Dilly PN, Kaura R, Tiffany JM. Wettability of the corneal surface: a reappraisal. *Curr Eye Res*. 1986; 5: 777-785.
69. Tiffany JM. The role of meibomian secretion in the tears. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985; 104: 396-401.
70. McDonald JE. Surface phenomena of tear films. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968; 66: 905-939.
71. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *IOVS, Special Issue*. 2011; 52(4): 1930-1937.
72. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification and grading. *Ocul Surf*. 2003; 1: 107-126.
73. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*. 1982; 89: 1173-1180.
74. Cunliffe W. *Acne*. London: Martin Duniz; 1989.
75. Knop E, Knop N. Meibom-Drüsen, Teil IV. Funktionelle Interaktionen in der Pathogenese der Dysfunktion (MGD). *Der Ophthalmologe*. 2009 Nov; 106: 980-987.
76. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991; 10: 277-285.
77. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124: 723-728.
78. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee

- on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. IOVS, Special Issue. 2011; 52(4): 1994-2005.
79. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*. 2006; 83: 797-802.
 80. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Tawan: The Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1096-1101.
 81. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci*. 2006; 83: 797-802.
 82. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye*. London 2009; 23: 688-693.
 83. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1114-1119.
 84. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 1642-1646.
 85. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens*. 2005; 31: 186-193.
 86. Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat*. 2005; 206: 271-285.
 87. Knop N, Knop E. Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue (EALT). *Dev Ophthalmol*. 2010; 45: 23-39.
 88. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94: 383-387.
 89. Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68: 524-528.
 90. Burkhart CG, Burkhart CN. Similar to acne vulgaris, bacteria may produce the biological glue that causes plugging of the meibomian gland leading to chalazions. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 295-296.

91. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *IOVS, Special Issue*. 2011; 52(4): 1922- 1929.
92. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(9): 1286-1292.
93. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008; 115: 911-915.
94. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci*. 1990; 67: 710-712.
95. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea*. 1992; 11: 334-342.
96. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association Between Meibomian Gland Changes and Aging, Sex, or Tear Function. *Cornea*. 2006; 25(6): 651-655.
97. Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, et al. Effects of Age and Dysfunction on Human Meibomian Glands. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129: 462-469.
98. Rosen ED, Spiegelman BM. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001; 276(41): 37731-37734.
99. Wedrich A, Schmut O, Rabensteiner D. *Trockenes Auge- Alles zum Sicca-Syndrom*. Wien: Verlagshaus der Ärzte; 2009.
100. DEWS Report. *Ocul. Surf*. 2007 Apr; 5(2).
101. Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol*. 1966; 5: 264-76.
102. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998 Aug; 105(8): 1485-1488.
103. McCracken MS, Kikkawa DO, Vasani SN. Treatment of Trichiasis and Distichiasis by Eyelash Trepination. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006; 22(5): 349-351.
104. Mustonen E. Congenital distichiasis. A report of eleven cases and an investigation of the mode of inheritance. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1972; 50: 598-607.

105. Bartley GB, Jackson IT. Distichiasis and cleft palate. *Plast Reconstr Surg.* 1989; 84:129-132.
106. Mehta L, Shannon RS, Duckett DP, Young ID. Trisomy 18 in a 13 year old girl. *J Med Genet* 1986; 23: 256-78.
107. Collier MM. Ectrodactylie droite et distichiasis inferieur bilateral. *Bull Soc D'Ophtalmol* 1964; 64: 49-52.
108. O'Donnell A, O'Collin JR. Distichiasis: Management with Cryotherapy to the Posterior Lamella: *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 289-292.
109. Campbell KN. Milroy's disease. Chronic hereditary oedema. *Univ Hosp Bull Ann Arbor* 1945; 11: 69-70.
110. Kolin T, Johns KJ, WadlingtonWB, Butler MG, Sunlap MA, Wright KW. Hereditary lymphoedema and distichiasis. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 980-981.
111. Rohrich RJ, Zbar RI. The Evolution of the Hughes Tarsconjunctival Flap for the Lower Eyelid Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104(2): 518-526.
112. Sa HS, Woo KI, Kim YD. Reverse Modified Hughes Procedure for upper eyelid reconstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2010; 26(3): 155-160.
113. Hughes WL. A new method for rebuilding a lower lid: Report of a case. *Arch Ophthalmol.* 1937; 17: 1008-1017.
114. Cies WA, Bartlett RE. Modification of the Mustardé and Hughes methods of reconstructing the lower lid. *Ann Ophthalmol.* 1967; 7: 1497.
115. Hughes WL. Total lower lid reconstruction: Technical details. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976; 74: 321.
116. Subramanian N. Reconstructions of eyelid defects. *Indian J Plast Surg.* 2011 Jän; 44(1): 5-13.
117. McCord CD Jr, Nunery WR. *Reconstructive Procedures of the Lower Eyelid and Outer Canthus.* *Oculoplast Surg.* New York, Raven Press. 1981; 194-198.
118. Macomber WB, Wang MK, Gottlieb E. Epithelial tumors of the eyelids. *Surg Gynecol Obstet.* 1954; 98: 331.
119. Bartley GB, Putterman AM. A minor modification of the Hughes operation for lower Eyelid reconstruction. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119: 96.

120. Hawes M, Jamell G. Complications of Tarsconjunctival Grafts. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1996 March; 12(1): 45-50.
121. Luu ST, Cannon PS, Selva D. Hypertrophic Changes of the Lower Eyelid Margin after Hughes Procedure for Eyelid Reconstruction: The Management and Outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010; 26(5): 344-347.
122. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 615-621.
123. Brewitt H, Zierhut M. *Trockenes Auge- Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. Heidelberg: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH; 2001.
124. Gilbard JP, Farris RL, Santa Maria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 677-681.
125. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct; 47(10): 4309-4315.
126. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122: 818-824.
127. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthal*. 2009 Nov; 116(11): 2058-2063.e1.
128. Marquardt R, Lemp M.A. *Das Trockene Auge in Klinik und Praxis*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 1991.
129. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969; 82: 10-14.
130. Van Bijsterveld OP. Diagnosis and differential diagnosis of keratoconjunctivitis sicca associated with tear gland degeneration. *Clin Exp Rheumatol*. 1990; 8(5): 3-6.
131. Haller-Schober EM, Schwantzer G, Berghold A, Fischl M, Theisl A, Horwath-Winter J. Evaluating an impression cytology grading system (IC score) in patients with dry eye syndrome. *Eye*. 2006; 927-933.
132. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea*. 1988; 7: 71-81.
133. Tseng CGT. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology*. 1985; 728-733.

134. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach.
Ocul Surf. 2005; 3: 81-95.