

# Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche

## Neue Impulse zum Verständnis des trockenen Auges

### Trockenes Auge

#### Definition

Das Syndrom des sog. trockenen Auges (auch als Keratoconjunctivitis sicca bezeichnet) ist eine häufige Störung der normalen Homöostase der Augenoberfläche. Sie ist nach einer aktuellen Definition des amerikanischen National Eye Institute (NEI) [89] gekennzeichnet durch eine Störung des Tränenfilms, die zur Entwicklung von Veränderungen der Augenoberfläche, meist im freiliegenden interpalpebralen Bereich und zur Entwicklung von klinischen Symptomen führt.

#### Symptome

Beim trockenen Auge entsteht eine Reizung, und im weiteren Verlauf können dann mechanische und entzündliche Veränderungen der Konjunktiva, des Lidrandes und vor allem der Kornea auftreten. Gelegentlich kommt es auch zu Sehstörungen. Es treten unter anderem Sandkorngefühl, Brennen und Rötung des Auges sowie schnelle „Ermüdung“ der Lider auf. Häufig kommt es zu einem Trockenheitsgefühl, durch Reizung kann aber auch, zumindest temporär, ein paradoxer Tränenfluss auftreten.

### Epidemiologie

Das trockene Auge ist eine der häufigsten Störungen der Augenoberfläche an der, abhängig von Altersgruppe und Geschlecht, 10–30% der Bevölkerung leiden [15, 129]. Es erkranken mehr Frauen als Männer, und die Häufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Obwohl das trockene Auge gelegentlich als Befindlichkeitsstörung verkannt wird, stellt es doch eine ernst zu nehmende Erkrankung dar, deren Diagnostik und Therapie in die Hände des Augenarztes gehören.

### Typen/Pathogenese

Nach der erwähnten und inzwischen weit verbreiteten Einteilung des NEI [89] und ihrer Erweiterung im deutschsprachigen Raum durch die Arbeitsgruppe des BVA [12, 13, 14, 16], wird die Pathogenese des trockenen Auges grundlegend in 2 Formen eingeteilt (■ **Abb. 1**).

Eine Form beruht auf einem primären Tränenmangel (wässrig-muzinöses Defizit), der unter anderem durch Entzündung und Funktionsverlust der Tränendrüse im Rahmen eines klassischen Sjögren-Syndroms oder anderer Autoimmunerkrankungen auftreten kann. Daneben gibt es ein sog. „hyperevaporatives“ trockenes

Auge, bei dem eine prinzipiell ausreichende Tränenmenge durch verschiedene Ursachen, vor allem Störungen der Lipidphase, zu schnell verdunstet oder der Tränenfilm nicht ausreichend aufgebaut wird.

Neuere Erkenntnisse, zu denen wir mit unseren Untersuchungen beitragen konnten, weisen darauf hin, dass immunologische und entzündliche Vorgänge an der Augenoberfläche eine größere Rolle bei der Entwicklung des trockenen Auges spielen, als bisher angenommen. Zum Thema der Pathogenese, Diagnose und Therapie des trockenen Auges und der damit einhergehenden Veränderungen gibt es einige hervorragende neuere Übersichtsarbeiten [16, 19, 105, 110, 119, 128, 141].

### Diagnostik

#### Anamnese und orientierende Spaltlampenuntersuchung

Eine ausführliche Anamnese [141] sollte auch die Arbeitsbedingungen (Arbeit am Computer und/oder bei trockener Raumluft), die systemische und topische Medikamentengabe, systemische Erkrankungen sowie chronische psychische Belastungssituationen [32, 106] einschließen. Weiterhin ist eine eingehende Untersuchung der Augenoberfläche, der Lider und

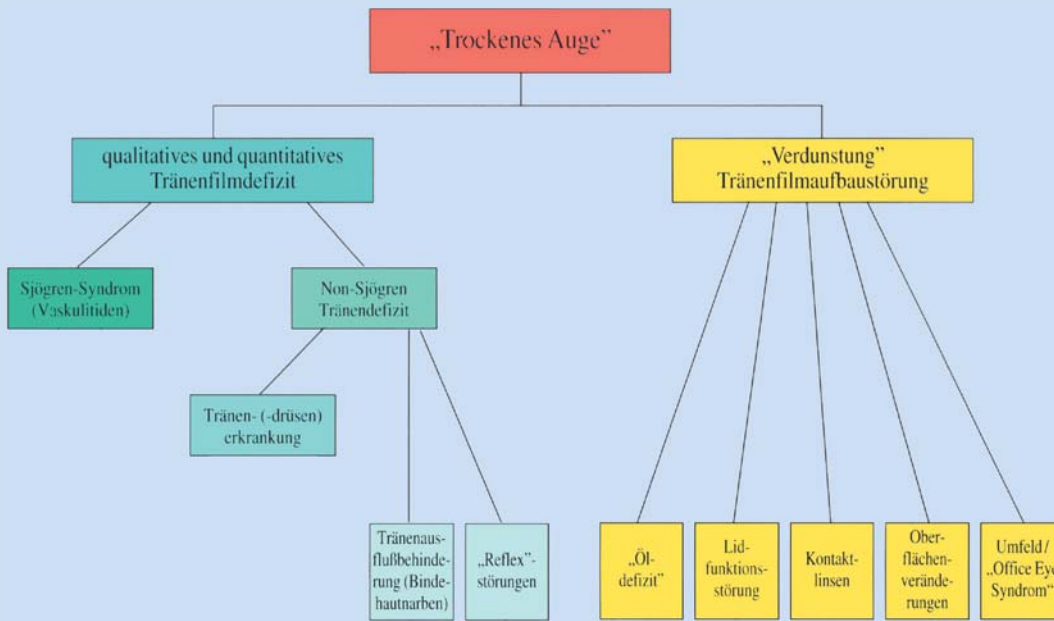


Abb. 1 ◀ Einteilung des trockenen Auges. Das trockene Auge wird in 2 Gruppen eingeteilt. Dabei wird ein wässrig-muzinöses Tränenfilmdefizit, das meist durch Produktionsstörungen entsteht, von einer hyperevaporativen Form abgegrenzt, die durch eine vermehrte Verdunstung gekennzeichnet ist. Von den zahlreichen Untergruppen ist hier nur ein Teil dargestellt

der Lidkanten, die auch mögliche Veränderungen der Meibom-Drüsen erfasst, auf Formveränderungen, Sekretbildung und Entzündungszeichen erforderlich [58]. Veränderungen der Lidkante in Verbindung mit Verstopfung der Öffnungen der Meibom-Drüsen können auf eine Veränderung dieser Drüsen hinweisen. Daneben ist eine Kombination verschiedener diagnostischer Tests [14, 19, 110] möglich und sinnvoll, auf die hier kurz eingegangen werden soll. Sie erlauben die Erkennung verschiedener Charakteristika eines trockenen Auges, lassen Rückschlüsse auf die jeweils zu Grunde liegenden pathogenetischen Faktoren zu, die später dargestellt werden, und geben damit Hinweise auf mögliche therapeutische Ansätze.

### Tränenmenge

Die Tränenmenge lässt sich bereits durch eine Betrachtung der Höhe des Tränenmeniskus an der Spaltlampe orientierend beurteilen und ggf. auch vermessen [160]. Nach wie vor ist der bekannte Schirmer-1-Test (ohne Oberflächenanästhesie) ein sinnvoller Test (■ Abb. 2), um die Tränenproduktion zu untersuchen, die hier mindestens 10 mm in 5 min betragen sollte [16].

Eine bessere Korrelation mit der Schwere der Erkrankung im Sinne von Veränderungen der Augenoberfläche liefert dagegen ein Test der Fluorescein-Clea-

rance [1, 123, 159]. Hierbei wird die Verdünnung von Fluorescein im präkornealen Tränenfilm beurteilt, die mit zunehmender Erkrankungsschwere signifikant abnimmt, vermutlich aufgrund des verminderten Tränenzuflusses, aber auch bereits verändert sein kann, wenn der Schirmer-Test noch normal ist [1]. Dieser Test kann mit einer neu entwickelten visuellen Skala [94] auch in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Da die Verdünnung von Fluorescein auch bei Störungen der Augenoberfläche mit normaler Tränenmenge bereits vermindert sein kann (bei Rosazea [2] oder Veränderungen der Meibom-Drüsen) ist der Mechanismus nicht ganz klar. Möglicherweise wird die verzögerte Auswaschung auch durch einen verminderten Tränenabfluss infolge von bereits vorliegenden entzündlichen Veränderungen der Lider im Bereich der Tränenpünktchen und ableitenden Tränenwege beeinflusst (Bron A], persönliche Mitteilung, Ettlal 2002; [1, 2, 112, 123]).

### Tränenqualität

Mit anderen Tests kann auch die Qualität des Tränenfilms beurteilt werden. Hierzu zählt die Tränenfilmaufreißzeit („break-up time“, BUT) [87], die bei Anfärbung mit Fluorescein, nach einem kompletten Lidabschluss mindestens 10 s [101] betragen sollte, bevor Lücken im Tränenfilm sichtbar werden [148]. Da sowohl die Durch-

führung des Schirmer-Tests als auch der BUT bereits die Augenoberfläche irritieren, liefern sie nicht immer sichere Ergebnisse, stellen aber wertvolle Instrumente zu einer ersten Orientierung dar [109]. Die Reproduzierbarkeit der Tränenfilmaufreißzeit lässt sich durch eine Minimierung der Fluoresceinmenge verbessern, indem ein bereits angefeuchteter Farbstoffstreifen kurz in Kontakt mit dem Tränenmeniskus gebracht wird [110]. Gegebenenfalls lässt sich die Deutlichkeit des Spaltlampenbildes auch durch Vorschaltung eines Orangefilters verbessern [96].

Um die Qualität des Tränenfilms beurteilen zu können, kann es auch sinnvoll sein, die Osmolarität der Tränen zu untersuchen, da diese beim trockenen Auge häufig erhöht ist [38]. Diese Untersuchung ist allerdings methodisch aufwändig. Der sog. Farnkrauttest („tear ferning test“) [127] dagegen ist unter Umständen auch direkt in der ophthalmologischen Praxis durchführbar. Hierbei werden mit der Spaltlampe oder einem einfachen Lichtmikroskop die eisblumenartigen Muster beurteilt, die nach Eintrocknung des Tränenfilms auf einem Glasobjektträger entstehen, und mit zunehmender Tränenfilmstörung an Komplexität verlieren. Die überwiegende Menge der Tränen befindet sich allerdings im Tränenmeniskus am Lidrand während nur ein sehr kleiner Teil den eigentlichen präokulären Tränenfilm bildet. Da die Oberfläche des prä-

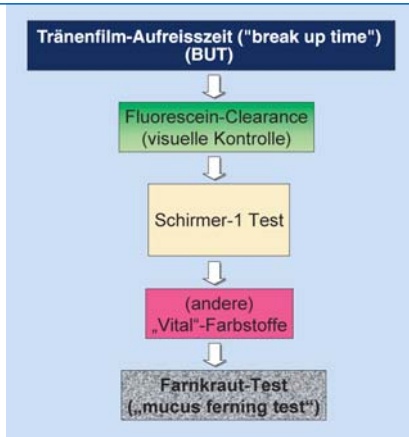


Abb. 2 ▲ **Praktikabler klinischer Untersuchungsgang zur Diagnose des trockenen Auges. Verschiedene einfache Tests, die mit wenig invasiven Verfahren beginnen, ermöglichen die Erkennung eines trockenen Auges**

okulären Tränenfilms im Vergleich zum Meniskus relativ groß ist und so einer stärkeren Verdunstung ausgesetzt ist, spiegeln Untersuchungen zumindest der Osmolarität aus dem Meniskus nicht unbedingt die aktuelle Situation im präokulären Tränenfilm wider. Verteilung und Abnormalitäten der äußeren Lipidschicht lassen sich einfach durch die Untersuchung mit einer handlichen Beleuchtungseinrichtung (Tearscope) feststellen [24].

### Defekte von Tränenfilm und Augenoberfläche

Phänomene, die eher Folgeveränderungen der Augenoberfläche beim manifesten trockenen Auge darstellen, sind Lücken des Tränenfilms und Defekte des darunter liegenden Epithels oder eine Auflockerung der Augenbindehaut (Konjunktivochalasis). Störungen des Tränenfilms und Epitheldefekte lassen sich durch spezielle Farbstoffe nachweisen, die an diesen Stellen Zugang zu den Epithelzellen bekommen und dort haften [33]. Der Grad der Anfärbung korreliert gut mit der Mukusproduktion und Erkrankungsschwere [120]. Als Farbstoff wird meist Bengalrosa genutzt, das allerdings schmerzhaft brennen kann, während Lissamingrün [21, 34], bei einer ähnlichen Färbungscharakteristik, meist besser verträglich ist. Eine Konjunktivochalasis lässt sich durch „Lidkantenparallele conjunctivale Falten“ (LIPCOF) [52, 135] diagnostizieren, die in der temporalen Konjunktiva über dem Unterlidrand sichtbar

## Zusammenfassung · Abstract

Ophthalmologie 2003 · 100:917–928  
DOI 10.1007/s00347-003-0935-7  
© Springer-Verlag 2003

E. Knop · N. Knop · H. Brewitt

### Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. Neue Impulse zum Verständnis des trockenen Auges

#### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Das trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms, die zu Epithelschäden und einer Veränderung der normalen Homöostase an der Augenoberfläche führt.

**Methoden.** Es wurde ein Review der Literatur durchgeführt, um verschiedene Konzepte zum Verständnis des trockenen Auges zu vergleichen mit einem Fokus auf Mechanismen der integrierenden funktionellen Anatomie der Augenoberfläche.

**Ergebnisse.** Das Verständnis der Pathogenese des trockenen Auges hat sich entwickelt von der alleinigen Erkenntnis eines zugrunde liegenden Tränenmangels über die Betrachtung der Tränenqualität bis zum Konzept der Benetzbarkeit der Augenoberfläche. Allerdings tragen zahlreiche weitere Aspekte wie die Differenzierung des Oberflächenepithels, Innervation, Hormonstatus oder Immunprotektion zur intakten funktionellen Anatomie der Augenoberfläche bei. Es mehren sich Hinweise, dass immunologisch gesteuerte Entzündungsvorgänge einen

wichtigen primären oder sekundären pathogenetischen Faktor darstellen. Dies kann vermutlich durch die Zellen des physiologischen Schleimhautimmunsystems (Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe, EALT) reguliert werden. Androgene sind ein wichtiger trophischer Faktor für die Integrität der Augenoberfläche, und ihr Mangel prädisponiert zur Entwicklung von Entzündungen.

**Schlussfolgerung.** Das trockene Auge repräsentiert eine komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche, die von verschiedenen Ursachen ausgehen kann. Eine entstehende immunmodulierte Entzündung kann diese Pathomechanismen verknüpfen und im Sinne eines Circulus vitiosus negativ verstärken.

#### Schlüsselwörter

Trockenes Auge · Pathogenese · Funktionelle Anatomie · Fehlregulation · Immunmodulierte Entzündung

### Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New impulses to understanding dry eye disease

#### Abstract

**Introduction.** Dry eye disease is a disorder of the tear film that results in epithelial damage and in a disruption of the normal homeostasis at the ocular surface. It is widespread and causes symptoms ranging from discomfort to blindness.

**Methods.** A review of the existing literature was used to compare different past and recent concepts for the understanding of dry eye disease with a focus on aspects of the integrating functional anatomy of the ocular surface.

**Results.** The understanding of the pathogenesis of dry eye disease has proceeded from the mere recognition of a lack of tears to a consideration of their quality and to the concept of wetting of the ocular surface. However, several other aspects as epithelial differentiation, innervation, hormonal status or immune protection contribute to the intact functional anatomy of the ocular surface. Recently it has been recognized that immunologically modulated mechanisms of inflammation

represent a primary or secondary pathogenetic factor for dry eye disease. This is conceivably regulated by the cells of the physiological mucosal immune defence system, the eye-associated lymphoid tissue (EALT). Androgens represent an important trophic factor for the ocular surface and their deficiency predisposes to inflammation.

**Conclusion.** Dry eye disease represents a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface that can start from different alterations (e.g. insufficient secretion, defects in wetting or innervation). Immune-modulated inflammation is able to interconnect and negatively reinforce these different pathomechanisms, resulting in a vicious circle.

#### Keywords

Dry eye disease · Pathogenesis · Functional Anatomy · Dysregulation · Immune-modulated inflammation

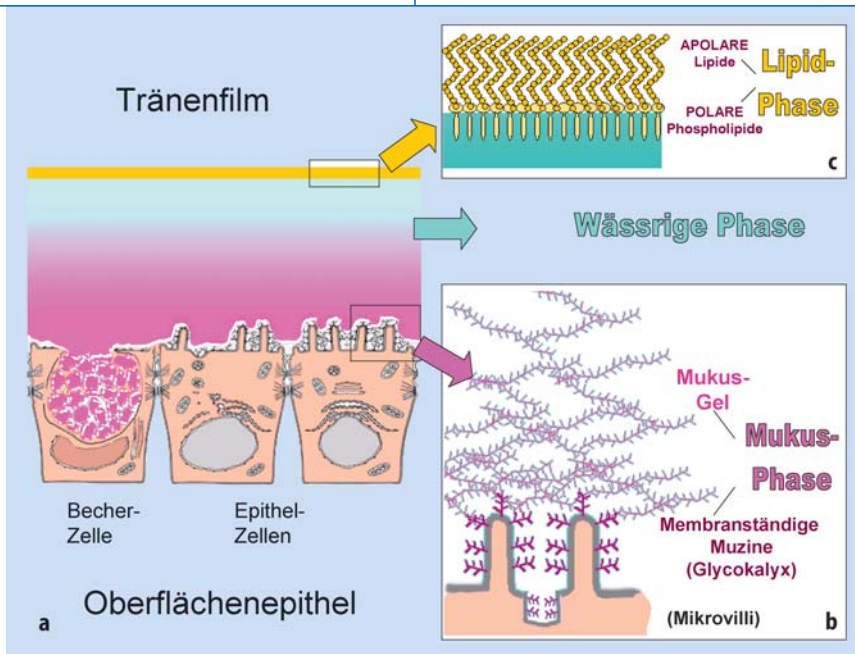


Abb. 3a-c ▲ Aufbau des Tränenfilms. Der präokulare Tränenfilm (a) besteht aus den Sekreten verschiedener Drüsen. Becherzellen bilden die Mukusschicht, die innen an der Glykokalyx der Epithelzellen verankert ist (b) und nach außen das wässrige Sekret der Tränenrüsen bindet. An der Oberfläche wird der Tränenfilm von einer dünnen Lipidschicht (c) aus den Meibom-Drüsen bedeckt, die die Verdunstung reduziert. Sie besteht aus polaren Phospholipiden, die in die wässrige Phase eintauchen und die Bindung der aufgelagerten dickeren Schicht von apolaren Lipiden vermitteln

werden. Sie vergrößern sich mit zunehmender Trockenheit und stellen ein sicheres Zeichen eines trockenen Auges dar [52]. Für die zytologische Analyse der oberflächlichen Zellschicht, die neben anderen Funktionsstörungen der Augenoberfläche [65, 66] auch beim trockenen Auge Veränderungen zeigt, hat sich die Methode der Impressionszytologie bewährt [31, 40, 63]. Sie ist relativ einfach durchzuführen, aber zeitaufwändig und erfordert eine gewisse Erfahrung in der Auswertung, sodass sie praktisch eher der wissenschaftlichen Anwendung in der Klinik vorbehalten bleiben wird.

Für den klinischen Alltag ist, nach einer eingehenden spaltlampenmikroskopischen Untersuchung von Augenoberfläche und Lidrand, eine Kombination verschiedener einfacher Tests (Abb. 2) sinnvoll, die mit den wenig invasiven Tests beginnen sollte, um den Tränenfilm vor der Untersuchung möglichst wenig zu verändern. Daher ist es sinnvoll, mit einem Test der Tränenfilmaufreißzeit zu beginnen, der mit einer visuellen Beurteilung der Fluorescein-Clearance gekoppelt werden kann. Danach können der Schirmer-1-Test und schließlich eine Anfärbung eventueller Defekte von Tränenfilm und Epithel-

oberfläche sowie ggf. eine Prüfung der Tränenqualität durch den Farnkrauttest durchgeführt werden.

### Neue Überlegungen zur funktionellen Anatomie der Augenoberfläche

Die Integrität der Augenoberfläche wird durch verschiedene funktionelle Mechanismen aufrechterhalten, die ineinander greifen. Wenn einer oder mehrere davon beschädigt oder gestört sind, kann es zur Entwicklung des trockenen Auges kommen. Durch intensive Forschung hat es in den letzten Jahren zahlreiche neue Erkenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie der Augenoberfläche gegeben, die auch wichtig für ein Verständnis des trockenen Auges sind und im Folgenden dargestellt werden sollen.

### Der Tränenfilm besteht aus verschiedenen Drüsensekreten

Der präokulare Tränenfilm besteht, wenn man dem klassischen Modell von Wolff, Mishima, Lemp und anderen folgt, aus 3 Komponenten, die jeweils eigene Schichten bilden [17, 157].

**Muzine.** Sie bilden die innerste Schicht direkt auf dem Epithel der Augenoberfläche. Dies sind große, stark glykosylierte Glykoproteine, die von den Becherzellen und den übrigen Epithelzellen gebildet werden [4]. Muzine bestehen aus 2 Typen, von denen der eine in der Membran der Epithelzellen verankert ist und einen Teil der sog. Glykokalyx [25, 42] bildet, während der andere aus löslichen und Gel bildenden Muzinen besteht. Die Letzteren sind lang gestreckte Moleküle, die an der Glykokalyx befestigt sind und ein Gel auf der Epitheloberfläche bilden (Abb. 3).

**Wässrige Phase.** An dieses Gel ist die wässrige Phase des Tränenfilms gebunden, die von der Tränenrüse und den akzessorischen Tränenrüsen der Augenbindehaut gebildet wird. Sie enthält auch die zahlreichen funktionell wichtigen Proteine des Tränenfilms, die in der Tränenrüse gebildet werden [79, 121, 132]. Die Haupttränenrüse hat ein Volumen von etwa 600 mm<sup>3</sup> und bildet eine Menge von etwa 1–2 µl pro Minute [20]. Die Tränenfilmproteine haben unter anderem eine antibakterielle Funktion (z. B. Lysozym, Laktoferrin) oder eine trophische Funktion (Wachstumsfaktoren wie EGF). Weiterhin werden von den Plasmazellen in der Tränenrüse spezifische Immunglobuline (vor allem IgA) produziert, die durch einen aktiven Transportmechanismus in die Tränenflüssigkeit abgegeben werden [35].

Die akzessorischen Tränenrüsen haben zusammen mit etwa 60 mm<sup>3</sup> ein Volumen von nur rund 1/10 der Haupttränenrüse [3] und bilden daher vermutlich auch eine entsprechend geringere Sekretionsmenge. Die Menge der wässrigen Tränenflüssigkeit, die an der Augenoberfläche benötigt wird, ist allerdings möglicherweise relativ gering und kann schon durch die akzessorischen Tränenrüsen hinreichend sezerniert werden. Diese Überlegungen ergeben sich aus Studien, die gezeigt haben, dass selbst bei vollständiger Entfernung der Tränenrüse nicht notwendigerweise ein trockenes Auge auftritt [95]. Die Morphologie und Funktion der Haupttränenrüse und der akzessorischen Tränenrüsen wird als gleichartig beschrieben [39, 137]. Dieses weist darauf hin, dass sie vermutlich auch ein gleichartiges Sekret produzieren.

**Äußere Lipidschicht.** Die äußere Lipidschicht des Tränenfilms wird von den Meibom-Drüsen gebildet. Diese sind modifizierte holokrine Talgdrüsen, die in die Tarsalplatten der Augenlider eingelagert sind und ihr fettiges Sekret durch Öffnungen am Lidrand an die Augenoberfläche abgeben. Diese Lipide bilden eine dünne Schicht, die die Verdunstung der wässrigen Phase vermindert [98, 102]. Sie besteht aus einer Mischung zahlreicher verschiedener Lipide, die in 2 Schichten angeordnet sind. Hydrophile, polare Phospholipide tauchen in die wässrige Phase ein und breiten sich surfactantartig darauf aus [41]. An dieser „Verbindungsschicht“ befestigt sind nichtpolare, hydrophobe Lipide, die den äußeren, dickeren Anteil der Lipidschicht bilden [97]. Veränderungen der Meibom-Drüsen, entweder isoliert oder im Zusammenhang mit einer Blepharitis, gehen mit einer Veränderung des Lipidmusters einher. Dies führt zu einer verminderten Tränenfilmstabilität und ist eine häufige Ursache für ein trockenes Auge [57]. Allgemein sind quantitative und qualitative Veränderungen des Tränenfilms von großer Bedeutung bei der Betrachtung des trockenen Auges [116].

### **Aufbau und Zusammenbruch des Tränenfilms sind abhängig von seiner chemischen Zusammensetzung und Verteilung**

Die exakte Dicke des präokulären Tränenfilms ist nach wie vor umstritten, und die Angaben in der Literatur reichen von etwa 3 µm [61] bis 5 µm [51] bis etwa 40 µm [124]. Die äußere Lipidschicht ist dabei mit etwa 0,1 µm am dünnsten [51], während die innere Muzinschicht nach elektronenmikroskopischen Befunden deutlich dicker ist und im Bereich von einigen Mikrometern (1–7 µm) [108] liegt. Obwohl diese Befunde mit Methoden erhoben wurden, die eine bestmögliche Erhaltung des Tränenfilms anstreben, ist nicht ganz klar ob die gefundenen Schichtdicken tatsächlich den intravitralen Verhältnissen entsprechen. Die größte Schwankungsbreite der Angaben besteht bei der Muzinphase und den darüber liegenden wässrigen Tränen bzw. bei den relativen Anteilen beider Phasen.

Andere Vorstellungen, die auf interferenzoptischen und konfokalen Messungen beruhen, gehen davon aus, dass der Tränenfilm wesentlich dicker ist, als bisher angenommen wurde. Einige Messungen haben möglicherweise nur den oberflächlichen, überwiegend wässrigen Anteil erfasst und daher die Dicke des Tränenfilms unterschätzt. Die Muzine sind nach diesen Untersuchungen außerdem vermutlich nicht strikt von der wässrigen Phase des Tränenfilms getrennt, sondern bilden einen Gradienten innerhalb der wässrigen Phase, wodurch ein Hydrogel entsteht und sich beide Phasen im überwiegenden Teil des wässrigen Tränenfilms kontinuierlich vermischen [124]. Nach dieser Vorstellung wäre der Tränenfilm daher funktionell eher als zweischichtig anzusehen (■ Abb. 3).

### **► Bei Veränderungen oder Lücken in der Muzinschicht oder Vermischungen der Lipidphase mit der wässrigen Phase entsteht ein sog. „dry spot“**

Strikt getrennt ist die wässrige Phase aber von der dünnen aufgelagerten Lipidschicht. Der Tränenfilm wird bei jedem Lidschlag neu ausgebreitet (ca. 12-mal pro Minute) und bleibt dann für mindestens 10–15 s stabil. Nach jedem Lidschlag entwickeln sich Veränderungen der einzelnen Tränenfilmkomponenten und ihrer Schichtung. Wenn so z. B. Veränderungen oder Lücken in der Muzinschicht oder Vermischungen der Lipidphase mit der wässrigen Phase auftreten, bricht der Tränenfilm zusammen [27, 49], und es entsteht eine Lücke, ein sog. „dry spot“. Das morphologische Korrelat eines „dry spot“ ist bisher nicht ganz geklärt, und es ist unklar, ob dies nur eine Lücke in der Lipidphase und der wässrigen Phase ist oder ob auch die Mukusschicht eine Lücke aufweist, sodass das Epithel freiliegt [44, 87, 148].

Neue Untersuchungen zeigen, dass beim trockenen Auge auch die Muzine selbst verändert sein können, da Muzinmoleküle mit verminderter Kettenlänge vorkommen. Die Stabilität der Muzinschicht und damit des gesamten Tränenfilms wird hierdurch negativ beeinflusst.

Ein intakter Tränenfilm ist wichtig für die strukturelle Integrität der Augenober-

fläche und auch für die Qualität des Visus [30]. Von Bedeutung ist dabei neben der Produktion der einzelnen Komponenten des Tränenfilms auch ein regelmäßiger Lidschlag, um die Ausbreitung eines gleichmäßigen und dünnen Tränenfilms zu ermöglichen. Eine verminderte Lidschlagfrequenz, wie sie z. B. bei Bildschirmarbeit auftritt, [45], oder Veränderungen der Form und Stellung der Lider, wie sie im Alter (Ektropium) oder bei Entzündungen des Lidrandes vorkommen [57], sind nicht selten bei der Entwicklung eines trockenen Auges beteiligt.

### **Eine ausreichende Tränensekretion ist abhängig von neuraler Innervation und Androgenzufuhr**

#### **Störungen der sensiblen Innervation an der Augenoberfläche können zu einer verminderten Drüsensekretion führen**

Inzwischen kann man davon ausgehen, dass alle Drüsen einschließlich der Becherzellen der Konjunktiva und der Meibom-Drüsen des Lides innerviert werden [60, 62, 130, 131, 136] und daher einer nervalen (vor allem parasympathischen) Steuerung unterliegen, die nicht nur die Flüssigkeitssekretion, sondern auch die funktionell wichtigen Tränenfilmproteine [107] reguliert. Weiterhin zeigt bereits die praktische Beobachtung, dass die sensible (afferente) Innervation von der Augenoberfläche mit der sekretomotorischen (efferenten) Innervation der Drüsen gekoppelt sein muss, da eine Reizung der Augenoberfläche zu verstärkter Tränensekretion führt (daneben gibt es auch Einflüsse kortikaler Regionen des Gehirns, z. B. beim emotionalen Tränenfluss) [55]. Periphere sensible Stimulation gilt in ähnlicher Form auch bei Reizung der Nasenschleimhaut, die als Sekretionstest benutzt werden kann [43]. Möglicherweise können auch Rückmeldungen aus den ableitenden Tränenwegen die Tränenproduktion beeinflussen [110].

Dennoch bestand früher die Ansicht, dass die „normale“ Befeuchtung der Augenoberfläche durch eine sog. „basale Sekretion“ der akzessorischen Tränendrüsen ohne nervale Stimulation erfolgt und dass nur für einen exzessiven Tränenfluss eine Innervation nötig sei [55]. Diese Vorstel-

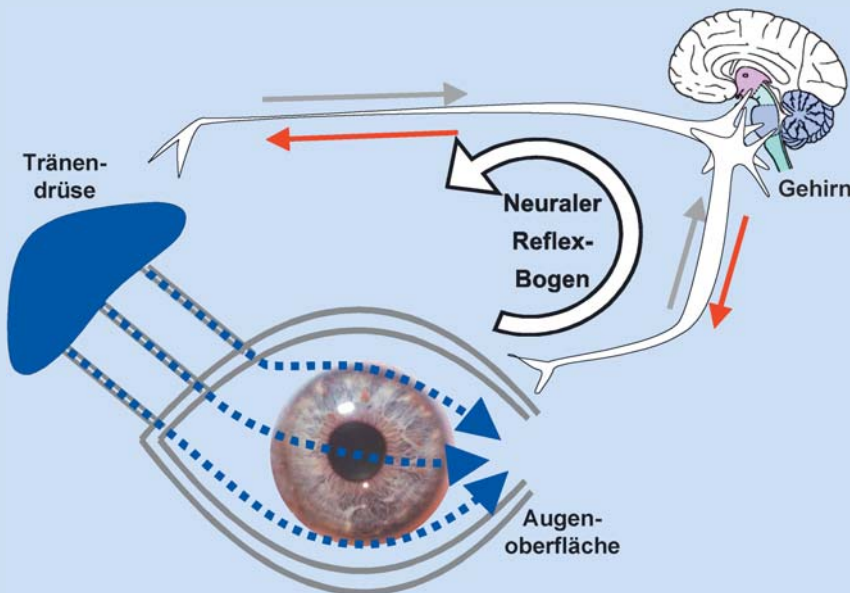


Abb. 4 ▲ Neuraler Reflexbogen zur Regulation der Tränensekretion. Die Sekretion der Tränen-drüse wird über sekretomotorische Impulse der efferenten Nerven (rote Pfeile) ausgelöst. Diese wiederum sind abhängig von einer intakten sensiblen Innervation (graue Pfeile) an der Augenoberfläche und bilden zusammen einen neuralen Reflexbogen. Wenn die sensiblen Informationen von der Augenoberfläche ausfallen, kann sie keine Flüssigkeitssekretion von der Tränen-drüse „anfordern“, und es kann zum Tränenmangel kommen

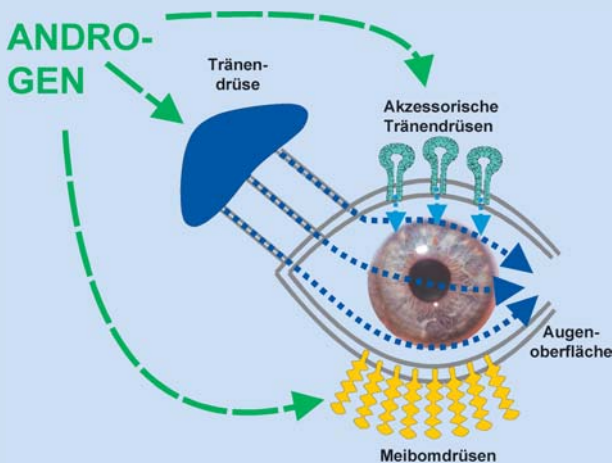


Abb. 5 ◀ Androgene haben eine trophische und antiinflammatorische Wirkung auf die Drüsen der Augenoberfläche. Androgene beeinflussen die Menge und Zusammensetzung des Sekretes der Tränen-drüsen und der Meibom-Drüsen

lung kam vermutlich daher, dass zwar die nervöse Regulation der Tränen-drüse bekannt war, aber noch keine Innervation für die akzessorischen Tränen-drüsen, Meibom-Drüsen und Becherzellen beschrieben war. Das Konzept einer funktionell getrennten „basalen“ und „reflexabhängigen“ Sekretion wurde inzwischen aber in Frage gestellt [56]. Heute gibt es klare Befunde über die Innervation aller glandulären Elemente der Augenoberfläche und auch Hinweise, die zeigen, dass ohne Innervation keine Tränensekretion erfolgt und dass die efferente Innervation der Drüsen von den intakten sensiblen Affe-

renzen an der Augenoberfläche abhängig ist, da es sonst zu einer Sekretionsstörung kommt [107,133].

Diese Erkenntnisse haben zum Modell eines neuralen Regelkreises geführt (Abb. 4), der in der englischen Literatur als „Neural Reflex Arc“ [140] bezeichnet wird und zum Konzept einer neuralen Funktionseinheit von Augenoberfläche und Tränen-drüse („lacrimo-functional unit“) geführt hat [139]. Die wesentliche Neuerung dieses Konzeptes ist die Überlegung, dass die Augenoberfläche offenbar über afferente, sensible Reize eine entsprechende Sekretionsleistung der Drü-

sen „anfordern“ muss. Die Weiterleitung dieser wichtigen Informationen von der Augenoberfläche wird allerdings bei entzündlichen Veränderungen, wie sie beim trockenen Auge auftreten können, offenbar gestört [140]. Auch durch eine Dener-vierung nach refraktiver Chirurgie kann eine Verminderung der Tränensekretion mit entsprechenden Symptomen auftreten [10].

### Androgenmangel prädisponiert zu Entzündungsreaktionen und zum trockenen Auge

Eine Grundvoraussetzung für die Gesundheit und intakte Funktion der Tränen-drüsen [6] und der Meibom-Drüsen [81] scheint eine Steuerung durch verschiedene Hormone [156], vor allem Androgene, zu sein (Abb. 5).

Da in den okulären Geweben die Enzyme für den Androgenstoffwechsel und auch Androgenrezeptoren vorliegen [125], können Androgene hier lokal hergestellt werden und auch regulierend wirken. Sie haben eine allgemein trophische Funktion zumindest für das Drüsengewebe [153], aber vermutlich für die gesamte Augenoberfläche [125]. Androgene stellen außerdem ein antiinflammatorisches Milieu her [8, 144]. Ein Mangel an Androgenen, wie er z. B. im Alter vorkommt oder iatrogen durch eine antiandrogene Therapie bei verschiedenen Tumoren eintreten kann, führt zu einer Verkleinerung [7] und verminderten Sekretion der Tränen-drüse. Diese Befunde decken sich gut mit der Beobachtung, dass das tränendefiziente trockene Auge und auch der Tränenmangel durch Entzündung der Tränen-drüse beim Sjögren-Syndrom vor allem bei älteren Frauen auftreten, die einen Androgenmangel haben [146]. Die Mindersekretion betrifft vor allem den wässrigen Anteil der Tränen [6], aber auch die Tränenproteine und das sekretorische Immunglobulin IgA [144], das einen wichtigen Anteil an der immunprotektiven Funktion der Tränenflüssigkeit hat. Bei Androgenmangel wird ein verstärktes Absterben von Zellen in der Tränen-drüse beschrieben (eine Nekrose des Azinusepithels und eine Apoptose der interstitiellen Plasmazellen) [8]. Bei einer entzündlichen Veränderung der Tränen-drüse im Rahmen eines Sjögren-Syndrom wird weiterhin eine Bildung proin-

flammatorischer Zytokine, eine Expression von MHC-2-Molekülen zur Antigenpräsentation auf Azinusepithelzellen sowie eine Einwanderung von Lymphozyten beschrieben [8], was letztlich zu Funktionseinschränkungen der Tränendrüse führt. Nach Androgentherapie verbessern sich die sekretorischen Parameter, und die Einwanderung von Lymphozyten wird reduziert [144].

Ein Mangel an Androgen allein führt zwar nicht direkt zu einer Entzündung der Tränendrüse, aber er bewirkt vermutlich eine erhöhte Empfänglichkeit dafür [145]. Auch die Meibom-Drüse wird offenbar durch Androgene gesteuert, da bei Androgenmangel oder einer Antiandrogentherapie sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen eine Veränderung des Musters der produzierten Lipide auftritt, das zur Instabilität des Tränenfilms und zur Entwicklung eines trockenen Auges führt [81, 143, 147].

Östrogene sollen gegensätzlich auf die okulären Drüsen wirken, da in einer großen retrospektiven Studie über die Östrogensubstitutionstherapie in der Postmenopause ein signifikant erhöhtes Auftreten eines trockenen Auges gefunden wurde [134].

### Entzündungsreaktionen führen zu einer Fehldifferenzierung des Epithels und zu einer funktionell minderwertigen Augenoberfläche

Die Augenoberfläche besteht aus einer Schleimhaut, die im Bereich der Konjunktiva ein mehrschichtiges überwiegend isobis hochprismatisches Epithel und bei der Kornea ein mehrschichtiges Plattenepithel besitzt [126]. An der Epitheloberfläche befinden sich kurze Zellfortsätze (Mikrovilli und Mikroplicae), die zusammen mit den Muzinen der integralen Glykokalyxmoleküle in der Zellmembran wichtig für die Adhärenz der Gel bildenden Muzinschicht des Tränenfilms sind [26] (■ Abb. 3b).

Das Epithel wird ständig neu gebildet aus Stammzellen [83], die sich für die Kornea am Limbus befinden [23]. Die Stammzellen der Konjunktiva haben einen Schwerpunkt im Bereich des Fornix [154] und differenzieren sich in die vorkommenden 2 Typen der Epithelzellen und Becherzellen [115]. Für die intakte Funkti-

on des Epithels ist die physiologische Differenzierung (Ausreifung) seiner Zellen wichtig. Diese drückt sich z. B. durch ein bestimmtes Muster zytoplasmatischer Intermediärfilamente (Zytokeratine) [82, 155] und durch die Fähigkeit zur Produktion der Muzine [4, 54, 100] aus [117].

Die Epitheldifferenzierung ist von verschiedenen Faktoren abhängig [82]. Dazu gehören Wachstumsfaktoren, wie z. B. der epidermale Wachstumsfaktor (EGF [111]) oder der Hepatozytenwachstumsfaktor (HGF [92]), die beide von der Tränendrüse gebildet werden und neben dem Wachstum vor allem die Ausdifferenzierung der Zellen fördern. Wichtig ist auch Vitamin A (Retinol), da ein Vitamin-A-Mangelzustand zu einer Plattenepithelmetaplasie der Konjunktiva mit Verlust der Becherzellen [149], Muzinmangel, Tränenfilminstabilität und der Entwicklung eines trockenen Auges führt.

Bei entzündlichen Erkrankungen der Augenoberfläche aus dem Formenkreis des trockenen Auges, wie z. B. dem Sjögren-Syndrom, aber auch beim primär tränendefizienten trockenen Auge und bei okulodermalen Erkrankungen (Rosazea) sind ähnliche Differenzierungsstörungen des Konjunktivaepithels beschrieben [117]. In Verbindung mit einer Erhöhung inflammatorischer Zytokine kommt es zu einer verstärkten Mitoserate in allen Epithelschichten. Dies führt zu einer Hyperplasie, verstärkter Schichtung und gestörten Differenzierung der Epithelzellen und geht z. B. mit einem Mangel des membranständigen Muzins MUC-1 [54] einher, der die Tränenfilmstabilität herabsetzt.

### Die Benetzung der Augenoberfläche ist wichtig für die Tränenfilmstabilität

Lange Zeit stand eine primäre Tränendefizienz, die sich aus Störungen der Tränensekretion ergibt, im Mittelpunkt der Betrachtungen des trockenen Auges. Neben einer ausreichenden Versorgung mit der wässrigen Phase des Tränenfilms rückte später die Benetzung der Augenoberfläche in den Vordergrund des Interesses. Die Epitheloberfläche galt als unbenetzbar, und Muzine wurden für die Adhärenz der wässrigen Phase des Tränenfilms an die Epitheloberfläche verantwortlich gemacht [42, 48, 88, 90, 104]. Dies ergab sich aus Befunden, die andeuteten,

dass das Epithel der Augenoberfläche nach Entfernung der Muzinschicht nicht benetzbar sei durch die wässrige Tränenflüssigkeit [50, 86]. Diese Arbeiten standen in Zusammenhang mit neuen Erkenntnissen über den Aufbau des präokulären Tränenfilms und der Muzine. Spätere Untersuchungen zeigten aber, dass das Epithel bei der Entfernung der Muzine beschädigt wird und ein intaktes, vitales Epithel daher möglicherweise nicht prinzipiell unbenetzbar ist [22]. Dennoch stellten diese Untersuchungen einen wichtigen neuen Ansatz zum Verständnis der Augenoberfläche dar, indem sie auf die Bedeutung okulärer Muzine für die Stabilität des Tränenfilms hinwiesen (■ Abb. 3).

Muzinmangel resultiert in verminderter Adhärenz des Tränenfilms und der Bildung von Lücken im Tränenfilm. Er tritt vor allem bei einem Becherzellmangel im Rahmen von Oberflächenveränderungen auf, die unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden. Becherzellmangel tritt physiologisch im Alter auf [59] und kann zusammen mit einer allgemeinen Differenzierungsstörung des Konjunktivaepithels im Sinne einer Plattenepithelmetaplasie auftreten. Dies wurde z. B. bei Vitamin-A-Mangel [150], aber auch bei chronischen mechanischen Reizungen z. B. durch Kontaktlinsentragen [65], bei Verätzungen, Vernarbungen, Verlust der Vaskularisation, bei Entzündungen und Pemphigus [151] beobachtet oder nach Strahlentherapie [47]. Durch eine Plattenepithelmetaplasie wird die „Beschichtung“ der Augenoberfläche mit Muzinen und damit ihre Benetzbarkeit durch die wässrige Phase des Tränenfilms gestört. Dies vermindert die Stabilität des Tränenfilms und führt zur Symptomatik eines trockenen Auges.

### Lymphatische Zellen kommen regelmäßig in der normalen menschlichen Konjunktiva vor und bilden ein Schleimhautimmunsystem

Unsere eigenen Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die normale Konjunktiva des Menschen, ähnlich wie auch andere Schleimhäute des Körpers, ein sog. „mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe“ (entsprechend der englischen Nomenklatur „mucosa-associated





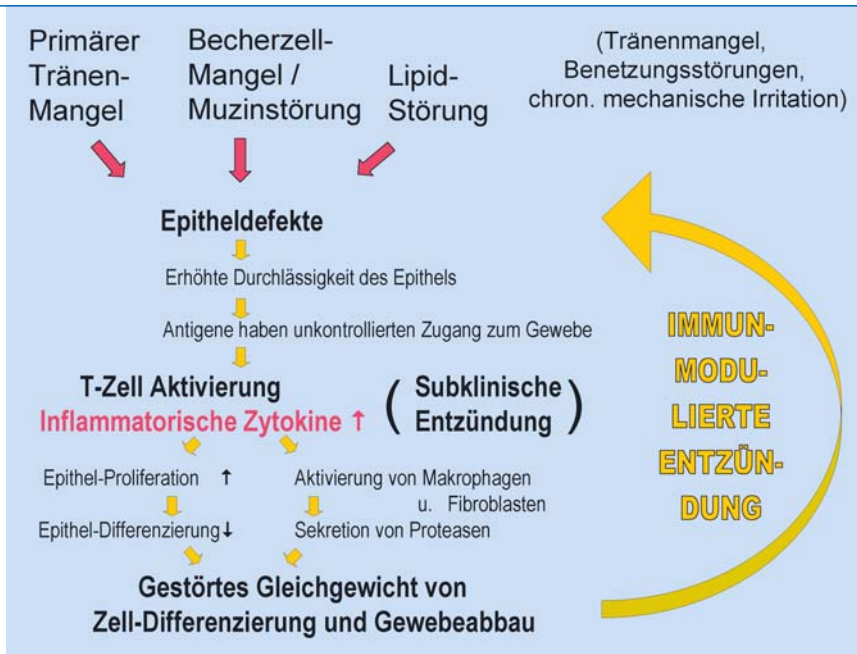


Abb. 7 ▲ Immunmodulierte Entzündung der Augenoberfläche. Durch Epitheldefekte verschiedener Ursache kommt es zur Produktion inflammatorischer Zytokine durch Epithelzellen und zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Epithels für Antigene. Dies führt zu einer unkontrollierten Aktivierung von T-Lymphozyten und vermehrter Produktion inflammatorischer Zytokine und einer Aktivierung von Stromazellen. Es resultiert eine subklinische Entzündung mit einer Fehldifferenzierung der Schleimhaut die im Circulus vitiosus weitere Epitheldefekte begünstigt

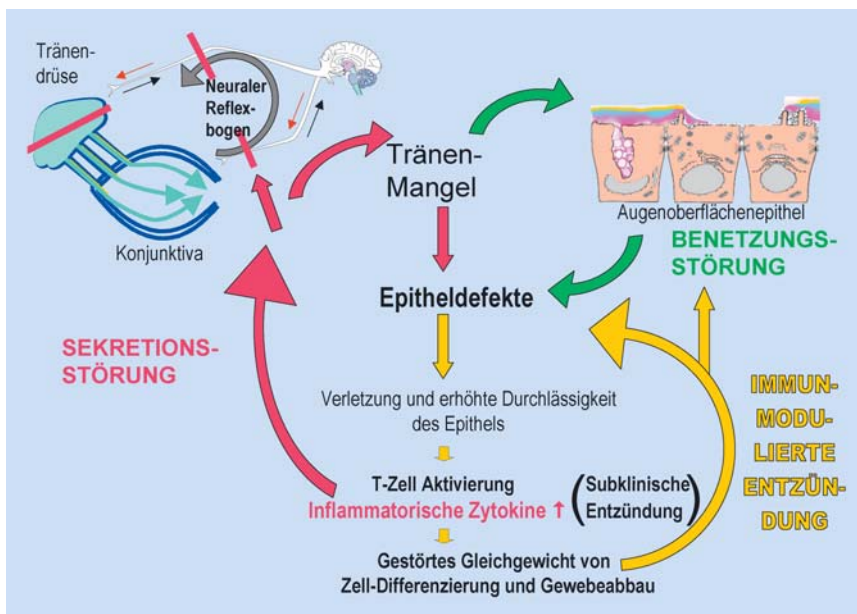


Abb. 8 ▲ Immunmodulierte Augenoberflächenerkrankung führt zum trockenen Auge. Verschiedene Funktionskomplexe wie Drüsensekretion, Oberflächenbenetzung und Schleimhautimmunsystem, tragen zur Gesunderhaltung der Augenoberfläche bei. Pathologische Veränderungen in einem dieser Bereiche können allerdings über Verletzungen der Epitheloberfläche und anschließende immunmodulierte Entzündung auch andere Funktionskomplexe negativ beeinflussen. Daher können sich verschiedene Funktionsstörung der Augenoberfläche im Sinne eines Circulus vitiosus negativ verstärken und zum Syndrom der Keratoconjunctivitis sicca (trockenes Auge) führen

zündungsreaktionen darstellen) wurden bei verschiedenen Formen des trockenen Auges an der Augenoberfläche nachgewiesen. Hierzu zählen z. B. die Interleukine IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 sowie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) [53, 54, 118]. Die proinflammatorischen Zytokine entstehen vermutlich zunächst durch eine mechanische Reizung und Schädigung der Epithelzellen aufgrund der erhöhten Reibung der Lider auf einer trockenen Augenoberfläche beim Lidschlag.

➤ **Beim trockenen Auge kommt es zur Differenzierungsstörung des Epithels mit Hyperplasie, Plattenepithelmetaplasie und Mangel an Becherzellen und Muzin**

Es wird angenommen, dass die Anwesenheit der inflammatorischen Zytokine zu einer Wachstumsstimulation führt, da eine erhöhte Mitoserate [54] in allen Schichten des Epithels nachweisbar ist. Gleichzeitig sind beim trockenen Auge aber auch trophische Differenzierungsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) aus der Tränendrüse vermindert [9], daher kommt es zu der beobachteten Differenzierungsstörung des Epithels mit Hyperplasie, Plattenepithelmetaplasie und Mangel an Becherzellen und Muzin [54, 117]. Falls die mechanische Schädigung fortbesteht und die einsetzenden Reparaturvorgänge erfolglos bleiben, kann sich so eine subklinische Entzündung mit verminderter Epitheldifferenzierung entwickeln [54] (Abb. 7).

Eine Produktion von proinflammatorischen Zytokinen ist an der Augenoberfläche bisher auch in Zellkultur nur durch die Epithelzellen nachgewiesen [36, 118] und steht im Mittelpunkt des Interesses. Die unter dem Epithel in der Lamina propria liegenden lymphatischen Zellen, die ja professionelle Produzenten immunregulatorischer Faktoren sind, haben bisher weniger Interesse gefunden. Dieses mag damit zusammenhängen, dass es bei Patienten mit einem trockenen Auge sicher einfacher ist, impressionszytologische Proben des Epithels zu gewinnen, als eine Biopsie durchzuführen. Außerdem war bisher auch die Anwesenheit eines regulären Schleimhautimmunsystems an der normalen Augenoberfläche weitgehend unbekannt.

Bei entzündlichen Erkrankungen anderer Schleimhäute, z. B. im Bereich des Darms, ist bekannt, dass dort vorwiegend Lymphozyten an der Produktion inflammatorischer Zytokine beteiligt sind und dass dies durch eine Fehlregulation des eigentlich protektiven lymphatischen Gewebes verursacht wird. Die Fehlregulation entsteht, wenn das Epithel verletzt ist (wie dies auch beim trockenen Auge der Fall ist) und Antigene dadurch unkontrollierten Zugang zu den lymphatischen Zellen bekommen, sodass die immunologische Toleranz durchbrochen wird [93]. Im Weiteren kann es zu einer Aktivierung von strukturzerstörenden Proteasen kommen, die ebenfalls bei Erkrankungen der Augenoberfläche nachgewiesen ist. Proteasen werden von Epithelzellen [37] und von Zellen des Bindegewebes (Makrophagen, Fibrozyten, Granulozyten) [2, 91, 99, 138] produziert und leiten ihrerseits einen unkontrollierten Abbau und Umbau der Schleimhaut ein. Da die Abdichtung des Epithels gegen Antigene hierdurch vermindert wird, führt dies zu einer Verstärkung der entzündlichen Reaktion. Somit besteht eine prinzipielle Ähnlichkeit von Entzündungen der Augenoberfläche mit solchen an anderen Schleimhautorganen.

### ► Es besteht eine prinzipielle Ähnlichkeit von Entzündungen der Augenoberfläche mit solchen an anderen Schleimhautorganen

Durch die proteasenvermittelte Auflockerung des konjunktivalen Bindegewebes [99] ist unter anderem auch die Bildung der lidkantenparallelen Falten (LIPCOF) [135] erklärbar, die deshalb ein wichtiges diagnostisches Kriterium des trockenen Auges darstellen.

### Die immunmodulierte Augenoberflächenerkrankung ist ein wichtiger Verstärkungsmechanismus für Funktionsstörungen der Augenoberfläche

Die oben beschriebenen Störungen einzelner Komponenten der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche (Drüsensekretion, Oberflächenbenetzung, Zelldifferenzierung, Innervation und Immunprotektion) können zusammenwirken und sich im Sinne eines Circulus vitiosus

gegenseitig negativ verstärken. Hierdurch kommt es zur Progredienz der subklinischen Entzündung, zu einer klinisch manifesten immunmodulierten Augenoberflächenerkrankung mit einem trockenen Auge, Rötung und Entzündung (■ Abb. 8).

Im Zentrum der Betrachtung steht dabei das morphologische Korrelat eines trockenen Auges, das in *Epitheldefekten der Augenoberfläche* besteht. Diese sind in der klinischen Untersuchung an der Spaltlampe darstellbar und bedingen auch die klinische Symptomatik (z. B. Brennen, Trockenheitsgefühl etc.). Epitheldefekte entstehen unabhängig davon, ob die primäre Ursache ein Tränenmangel (z. B. durch Sjögren-Syndrom) darstellt oder eine *Benetzungsstörung* (z. B. durch eine defiziente Muzinschicht bei Becherzellmangel, Differenzierungsstörungen des Epithels oder durch eine defiziente Lipidschicht bei Störungen der Meibom-Drüsen).

Alle Defekte des Epithels der Augenoberfläche können, wie oben dargestellt, durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine zu einem Entzündungsreiz führen. Über die erhöhte Durchlässigkeit für Antigene mit unkontrollierter Aktivierung der Lymphozyten des Augenassoziierten lymphatischen Gewebes (EALT) kann es zu einer subklinischen Entzündung kommen. Zusammen mit der Aktivierung von Proteasen entsteht ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Zelldifferenzierung und Gewebeabbau und letztlich eine funktionell minderwertige Augenoberfläche, die in einem Circulus vitiosus erneute Epitheldefekte begünstigt.

### Immunmodulierte Entzündung führt zum Sekretionsblock

Die subklinische Entzündungssituation, die selbst nach primär mechanischen Störungen der Augenoberfläche auftreten kann, resultiert neben einer Gewebezestörung auch in einer Hemmung der Weiterleitung von sensiblen Nervenimpulsen. Hierdurch wird der neurale Reflexbogen zur Steuerung der Tränendrüse unterbrochen, und die Augenoberfläche ist zunehmend weniger in der Lage, eine Sekretion von der Tränendrüse „anzufordern“. So kann eine *Sekretionsstörung* entstehen, die die Symptomatik an der Augenober-

fläche verstärkt. Beide Vorgänge (Sekretionsstörung und Benetzungsstörung) verstärken in einem weiteren Circulus vitiosus die mechanische Reibung und damit die Verletzung der Augenoberfläche.

Diese neueren Erkenntnisse, dass auch beim primär tränendefizienten trockenen Auge immunologisch gesteuerte Entzündungsvorgänge an der Augenoberfläche eine pathogenetisch wichtige Rolle spielen können, haben in jüngster Zeit zu der Überlegung geführt, in ausgewählten Fällen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin) oder Androgene topisch an der Augenoberfläche einzusetzen [84, 85, 103, 152, 158]. Es bleibt abzuwarten, welchen klinischen Stellenwert diese Therapieformen in Zukunft einnehmen werden.

### Fazit für die Praxis

Das trockene Auge ist eine Störung des Tränenfilms, die zu Epithelschäden und einer Veränderung der normalen Homöostase an der Augenoberfläche führt. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, z. B. Störungen von Sekretion, Innervation oder Hormonstatus. Es mehren sich Hinweise, dass immunologisch gesteuerte Entzündungsvorgänge einen wichtigen primären oder sekundären pathogenetischen Faktor darstellen. Eine entstehende immunregulierte Entzündung kann die genannten Pathomechanismen verknüpfen und im Sinne eines Circulus vitiosus negativ verstärken.

### Korrespondierender Autor

Priv.-Doz. Dr. med. E. Knop

Augenklinik-Forschungslabor,  
Charite-Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1,  
13353 Berlin  
E-Mail: erich.knop@charite.de

### Literatur

1. Afonso AA, Monroy D, Stern ME et al. (1999) Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 106:803–810
2. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC et al. (1999) Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2506–2512
3. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA (1976) Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 82:819–826
4. Argueso P, Gipson IK (2001) Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. *Exp Eye Res* 73:281–289

5. Augustin AJ, Spitznas M, Kavian N et al. (1995) Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:694–698
6. Azzarolo AM, Mazaheri AH, Mircheff AK, Warren DW (1993) Sex-dependent parameters related to electrolyte, water and glycoprotein secretion in rabbit lacrimal glands. *Curr Eye Res* 12:795–802
7. Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan R et al. (1997) Androgen support of lacrimal gland function. *Endocrine* 6:39–45
8. Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK et al. (1999) Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:592–602
9. Barton K, Nava A, Monroy DC, Pflugfelder SC (1998) Cytokines and tear function in ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol* 438:461–469
10. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC (2001) Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 108:1230–1235
11. Brandtzaeg P (1996) History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 778:1–27
12. Brewitt H (1995) Diagnostik und Therapie des „trockenen Auges“. Teil 1: Physiologie des Tränenfilms. *Z. Prakt. Augenheilkd* 16:349–354
13. Brewitt H (1995) Diagnostik und Therapie des „trockenen Auges“. Teil 2: Klassifizierung verschiedener Tränenmangelzustände. *Z. Prakt. Augenheilkd* 16:425–431
14. Brewitt H (1996) Diagnostik und Therapie des „trockenen Auges“. Teil 3: Diagnostische Methoden. *Z. Prakt. Augenheilkd* 17:33–37
15. Brewitt H (2000) Das Trockene Auge. Was war? Was ist? Was wird? *Z. Prakt. Augenheilkd* 21:52–58
16. Brewitt H, Höh H, Kaercher T, Stolze HH (1997) Das „Trockene Auge“ – Diagnostik und Therapie. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Trockenes Auge im BVA. *Z. Prakt. Augenheilkd* 18:371–379
17. Brewitt H, Zierhut M (2001) Physiologie des Tränenfilms. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 33–41
18. Brignole F, Pisella PJ, Goldschmidt M et al. (2000). Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356–1363
19. Bron AJ (2001) Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 45 [Suppl 2]:S221–S226
20. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ (1997) Wolff's anatomy of the eye and orbit, 8. edn. Chapman & Hall Medical, London
21. Chodosh J, Dix RD, Howell RC et al. (1994) Staining characteristics and antiviral activity of sulforhodamine B and lissamine green B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1046–1058
22. Cope C, Dilly PN, Kaura R, Tiffany JM (1986) Wettability of the corneal surface: a reappraisal. *Curr Eye Res* 5:777–785
23. Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G et al. (1989) Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell* 57:201–209
24. Craig JP, Blades K, Patel S (1995) Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 15:569–574
25. Dilly PN (1985) Conjunctival cells, subsurface vesicles, and tear film mucus. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 677–686
26. Dilly PN (1985) Contribution of the epithelium to the stability of the tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104:381–389
27. Doane MG (19085) Tear spreading, turnover and drainage. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 652–661
28. Dua HS, Donoso LA, Laibson PR (1994) Conjunctival instillation of retinal antigens induces tolerance. *Ocular Immunol Inflamm* 2:29–36
29. Dua HS, Gomes JA, Jindal VK et al. (1994) Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. *Curr Eye Res* 13:87–93
30. Dursun D, Monroy D, Knighton R et al. (2000) The effects of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology* 107:1754–1760
31. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM (1977) A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 84:798–801
32. Erb C, Horn A, Gunthner A et al. (1996) Psychosomatic aspects of patients with primary keratoconjunctivitis sicca. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 208:96–99
33. Feenstra RP, Tseng SC (1992) What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 110:984–993
34. Franck C, Palmvang IB, Boge IP (1993) Break-up time and lissamine green epithelial damage in „office eye syndrome“. Six-month and one-year follow-up investigations [published erratum appears in *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1993 Apr; 71(2):287]. *Acta Ophthalmol Copenh* 71:62–64
35. Franklin RM, Kenyon KR, Tomasi TB Jr (1973) Immunohistologic studies of human lacrimal gland: localization of immunoglobulins, secretory component and lactoferrin. *J Immunol* 110:984–992
36. Gamache DA, Dimitrijevic SD, Weimer LK et al. (1997) Secretion of proinflammatory cytokines by human conjunctival epithelial cells. *Ocul Immunol Inflamm* 5:117–128
37. Garrara RM, Zieske JD, Assouline M, Gipson IK (1999) Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1266–1270
38. Gilbard JP, Farris RL (1979) Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 97:1642–1646
39. Gillette TE, Allansmith MR, Greiner JV, Janusz M (1980) Histologic and immunohistologic comparison of main and accessory lacrimal tissue. *Am J Ophthalmol* 89:724–730
40. Götz M, Jaeger W, Kruse F (1986) Die Impressionszytologie als nichtinvasive Methode der Bindehaut-Biopsie und ihre Ergebnisse. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 188:23–28
41. Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Leahy CD (1996) Meibomian gland phospholipids. *Curr Eye Res* 15:371–375
42. Greiner JV, Henriques A, Weidmann T, Covington H (1969) „Second“ mucus secretory system of the human conjunctiva. *Invest Ophthalmol* [Suppl], Sarasota
43. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC (1997) Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 16:645–648
44. Haberich FJ, Lingelbach B (1982) Kritische Übersicht über unsere Kenntnisse und Vorstellung einer neuen Arbeitshypothese über die Stabilität des präkornealen Tränenfilms (PKTF). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180:115–126
45. Hanne W, Brewitt H (1994) Veränderungen von Sehfunktionen durch Arbeit am Datentelegraphen. *Ophthalmologie* 91:107–112
46. Haynes RJ, Tighe PJ, Scott RA, Dua HS (1999) Human conjunctiva contains high endothelial venules that express lymphocyte homing receptors. *Exp Eye Res* 1999; 69:397–403.
47. Heimann H, Coupland SE et al. (2001) Änderungen der Mucin-, Tenascin-, Syndecan-1-Expression der Bindehaut nach Netzhautchirurgie und Applikator-Strahlentherapie. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:488–495
48. Holly FJ (1973) Formation and stability of the tear film. *Int Ophthalmol Clin* 13:73–96
49. Holly FJ (1985) Tear film formation and rupture: an update. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 634–645
50. Holly FJ, Lemp M (1971) Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 11:239–250
51. Holly FJ, Lemp M (1977) Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 22:69–87
52. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW (1995) Lidkantenparallele Falten sind ein sicheres Zeichen des Trockenen Auges. *Ophthalmologie* 92:802–808
53. Jones DT, Monroy D, Ji Z et al. (1994) Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:3493–3504
54. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC (1998) Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 438:533–536
55. Jones LT (1973) Anatomy of the tear system. *Int Ophthalmol Clin* 13:3–22
56. Jordan A, Baum J (1980) Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 87:920–930
57. Kaercher T (2001) Blepharitis. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 113–126
58. Kaercher T, Welt R (1998) Lipidstörungen des Tränenfilms. *Z. Prakt. Augenheilkd* 19:171–180
59. Kessing SV (1968) Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. *Acta Ophthalmol Copenh* [Suppl] 95:1–133
60. Kessler TL, Mercer HJ, Zieske JD et al. (1995) Stimulation of goblet cell mucus secretion by activation of nerves in rat conjunctiva. *Curr Eye Res* 14:985–992
61. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N et al. (2000) The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3348–3359
62. Kirch W, Horneber M, Tamm ER (1996) Characterization of Meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis). *Anat Embryol (Berl)* 193:365–375
63. Knop E (2001) Impressionszytologie. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 87–95
64. Knop E (2001) Konzept eines Augen-assoziierten lymphatischen Gewebes als funktionelle Einheit zur Immunabwehr der Augenoberfläche. Habilitationsschrift, Medizinische Hochschule Hannover
65. Knop E, Brewitt H (1992) Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:340–347
66. Knop E, Brewitt H (1992) Morphology of the conjunctival epithelium in spectacle and contact lens wearers – a light and electron microscopic study. *Contactologia* 14E:108–120
67. Knop E, Knop N (1997) The mucosa associated lymphoid tissue of the human conjunctiva consists of three components: solitary follicles, crypt associated MALT and a lymphoid layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:125
68. Knop E, Knop N (1998) Die menschliche Konjunktiva enthält mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe vom organisierten und diffusen Typ. *Verh Anat Ges [Anat Anz Suppl]* 180:70
69. Knop E, Knop N (1998) Fine structure of high endothelial venules in the human conjunctiva. *Ophthalmic Res* 30:169
70. Knop E, Knop N (1998) High endothelial venules are a normal component of lymphoid tissue in the human conjunctiva and lacrimal sac. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:548
71. Knop E, Knop N (1999) Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) in the human eye – components and topographical distribution. *Ophthalmic Res* 31:156
72. Knop E, Knop N (2001) Lacrimal drainage associated lymphoid tissue (LDALT): a part of the human mucosal immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:566–574
73. Knop E, Knop N (2002) A functional unit for ocular surface immune defense formed by the lacrimal gland, conjunctiva and lacrimal drainage system. *Adv Exp Med Biol* 506:835–844
74. Knop E, Knop N (2002) Human lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) belongs to the common mucosal immune system. *Adv Exp Med Biol* 506:861–866
- 74a. Knop E, Knop N (2003) Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe (EALT) durchzieht die Augenoberfläche kontinuierlich von der Tränenrinne bis in die ableitenden Tränenwege. *Ophthalmologie* 100: 929–942
75. Knop N, Knop E (1996) Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe in Konjunktiva und nasolacrimalen System des Kaninchens. *Ophthalmologie* 93:62
76. Knop N, Knop E (1996) The lacrimal sac in the rabbit and human is associated with MALT. *Vis Res* 36:195
77. Knop N, Knop E (1998) Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe im Tränensack von Mensch und Kaninchen. *Verh Anat Ges [Anat Anz Suppl]* 93:132
78. Knop N, Knop E (2000) Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1270–1279
79. Knorr M, Denk PO (2001) Biochemie des Tränenfilms. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 43–48
80. Kraehenbuhl JP, Neutra MR (1992) Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 72:853–879
81. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD et al. (2000) Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4874–4882
82. Krenzer KL, Fredro TF (1997) Cytokeratin expression in normal human bulbar conjunctiva obtained by impression cytology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:142–152
83. Kruse FE (1994) Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye* 8:170–183
84. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK (2002) Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 120:330–337
85. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME et al. (2000) Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 118:1489–1496

86. Lemp M, Holly FJ, Shuzo I, Dohlman C (1970) The precorneal tear film. 1. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Arch Ophthalmol* 83:89–94
87. Lemp MA (1973) Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin* 13:97–102
88. Lemp MA (1973) Pathophysiology and diagnosis of tear film abnormalities. Surfacing abnormalities. *Int Ophthalmol Clin* 13:191–197
89. Lemp MA (1995) Report of the National Eye Institute/ Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 21:221–232
90. Lemp MA, Dohlman CH, Kuwabara T et al. (1971) Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 75:1223–1227
91. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A et al. (2001) Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 73:449–459
92. Li Q, Weng J, Mohan RR et al. (1996) Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:727–739
93. MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Pender SL (1999) T cells orchestrate intestinal mucosal shape and integrity. *Immunol Today* 20:505–510
94. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S (2000) A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *Ophthalmology* 107:1338–1343
95. Maichouk DY, Beuerman RW, Ohta T et al. (2000) Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 118:246–252
96. Marquardt R, Stodtmeister R, Christ T (1985) Modification of the tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*
97. McCulley JP, Shine W (1997) A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 95:79–88
98. McCulley JP, Shine WE (2001) The lipid layer: the outer surface of the ocular surface tear film. *Biosci Rep* 21:407–418
99. Meller D, Li DQ, Tseng SC (2000) Regulation of collagenase, stromelysin, and gelatinase B in human conjunctival and conjunctivoepithelial fibroblasts by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2922–2929
100. Meller D, Tseng SC (1999) Conjunctival epithelial cell differentiation on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:878–886
101. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ (1986) Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol Copenh* 64:441–444
102. Mishima S, Maurice D (1961) The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1:39–45
103. Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, Phillips TE (2001) Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:653–659
104. Moore J, Tiffany JM (1979) The human ocular mucus. Origins and preliminary characterisation. *Exp Eye Res* 29:291
105. Nelson JD, Helms H, Fiscella R et al. (2000) A new look at dry eye disease and its treatment. *Adv Ther* 17:84–93
106. Nepp J, Wedrich A, Akramian J et al. (1998) Dry eye treatment with acupuncture. A prospective, randomized, double-masked study. *Adv Exp Med Biol* 438:1011–1016
107. Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maichouk D (1998) Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol*; 438:55–62
108. Nichols BA, Chiappino ML, Dawson CR (1985) Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26:464–473
109. Norm M (1985) Tear film break-up time. A review. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 52–63
110. Norm MS (1991) Diagnostische Methoden. In: Lemp M, Marquardt R (Hrsg) *Das trockene Auge in Klinik und Praxis*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 133–183
111. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y et al. (1989) Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:1879–1882
112. Paulsen F, Thale A, Schaudig U (2002) Ableitende Tränenwege und Trockenes Auge. *Ophthalmologie* 99:566–574
113. Paulsen FP, Paulsen JI, Thale AB et al. (2002) Organized mucosa-associated lymphoid tissue in human naso-lacrimal ducts. *Adv Exp Med Biol* 506:873–876
114. Paulsen FP, Paulsen JI, Thale AB, Tillmann BN (2000) Mucosa-associated lymphoid tissue in human efferent tear ducts. *Virchows Arch* 437:185–189
115. Pellegrini G, Golisano O, Paterna P et al. (1999) Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 145:769–782
116. Pflugfelder SC (1998) Tear fluid influence on the ocular surface. *Adv Exp Med Biol* 438:611–617
117. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W et al. (1990) Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 97:985–991
118. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z et al. (1999) Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 19:201–211
119. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME (2000) The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 19:644–649
120. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K et al. (1997) Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 104:223–235
121. Pleyer U (2001) Immunologie des Tränenfilms. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 49–56
122. Pleyer U, Ritter T, Volk HD (2000) Immune tolerance and gene therapy in transplantation. *Immunol Today* 21:12–14
123. Prabhawat P, Tseng SC (1998) Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 82:666–675
124. Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW (1992) Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:2006–2011
125. Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA et al. (2000) Identification of androgen receptor protein and Salpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 84:76–84
126. Rohen J (1986) Zur funktionellen Morphologie der Conjunctiva. *Fortschr Ophthalmol* 83:13–24
127. Rolando M, Baldi F, Calabria G (1985) Tear mucus ferning test in keratoconjunctivitis sicca. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 203–209
128. Rolando M, Zierhut M (2001) The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 45 [Suppl 2]:S203–S210
129. Ruprecht KW, Schirra F (2001) Epidemiologie des Trockenen Auges. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 57–60
130. Ruskell GL (1975) Nerve terminals and epithelial cell variety in the human lacrimal gland. *Cell Tissue Res* 158:121–136
131. Ruskell GL (1985) Innervation of the conjunctiva. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104:390–395
132. Sack RA, Nunes I, Beaton A, Morris C (2001) Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep* 21:463–480
133. Salvatore MF, Pedroza L, Beuerman RW (1999) Denervation of rabbit lacrimal gland increases levels of transferrin and unidentified tear proteins of 44 and 36 kDa. *Curr Eye Res* 18:455–466
134. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR (2001) Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 286:2114–2119
135. Schirra F, Hoh H, Kienecker C, Ruprecht KW (1998) Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv Exp Med Biol* 438:853–858
136. Seifert P, Spitznas M (1994) Demonstration of nerve fibers in human accessory lacrimal glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232:107–114
137. Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A (1994) Light and electron microscopic morphology of accessory lacrimal glands. *Adv Exp Med Biol* 350:19–23
138. Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL (2001) Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol* 85:147–153
139. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. (1998) A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Adv Exp Med Biol* 438:643–651
140. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. (1998) The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 17:584–589
141. Stolze HH (2001) Diagnostik des Trockenen Auges in der Praxis. In: Brewitt H, Zierhut M (Hrsg) *Trockenes Auge*. Kaden, Heidelberg, S 63–79
142. Streilein JW (1995) Immunological non-responsiveness and acquisition of tolerance in relation to immune privilege in the eye. *Eye* 9:236–240
143. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL et al. (2000) Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4866–4873
144. Sullivan DA, Edwards JA (1997) Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjogren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 60:237–245
145. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD et al. (1990) Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1261–1265
146. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE et al. (2002) Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 966:211–222
147. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD et al. (2000) Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3732–3742
148. Torens S, Berger E, Stave J, Guthoff R (2000) Imaging of the microarchitecture and dynamics of the break-up phenomena of the precorneal tear film with the aid of laser scanning microscopy. *Ophthalmologie* 97:635–639
149. Tseng SC (1985) Modulation of conjunctival goblet cell differentiation by vitamin A: a possible mechanism for mucin deficiency. In: Holly FJ (ed) *Proc 1. Int Tear Film Symposium*, Lubbock, Texas, pp 877–885
150. Tseng SC, Hirst L, Maumenee A et al. (1984) Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucindeficient disorders. *Ophthalmology* 91:545–552
151. Tseng SC, Hirst LW, Farazdaghi M, Green WR (1984) Goblet cell density and vascularization during conjunctival transdifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:1168–1176
152. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z et al. (2000) Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 19:492–496
153. Warren DW, Azzarolo AM, Huang ZM et al. (1998) Androgen support of lacrimal gland function in the female rabbit. *Adv Exp Med Biol* 438:89–93
154. Wei ZG, Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM (1995) Label-retaining cells are preferentially located in fornical epithelium: implications on conjunctival epithelial homeostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:236–246
155. Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, Sun TT (1993) In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia. Implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:1814–1828
156. Wickham LA, Gao J, Toda I et al. (2000) Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 78:146–153
157. Wolff E (1954) *Anatomie of eye and orbit*. Blakiston Co., New York, pp 231ff
158. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO (2001) Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 37:209–212
159. Xu KP, Tsubota K (1995) Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 79:1042–1049
160. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S (2000) Reflective mensometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 19:S37–S43
161. Zierhut M, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA (2002) Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. *Trends Immunol* 23:333–335
162. Zierhut M, Elson CO, Forrester JV et al. (1998) Mucosal immunology and the eye. *Immunol Today* 19:148–150
163. Zierhut M, Stiemer R (1997) Physiologische Schutzmechanismen des Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 211:–11